

**Федеральное бюджетное учреждение науки
«Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»**

На правах рукописи

ЛУЖЕЦКИЙ Константин Петрович

**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ
ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С
ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ
СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ**

14.02.01 – гигиена

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
Зайцева Нина Владимировна,
академик РАН, д.м.н., профессор

Пермь
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ, НАРУШАЮЩИМИ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	24
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ СХЕМА ОБОСНОВАНИЯ У ДЕТЕЙ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	84
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ И ОБЩЕЙ ЭНДОКРИННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. КЛАСТЕРИЗАЦИЯ, РАНЖИРОВАНИЕ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ТЕРРИТОРИЙ.....	107
3.1 Актуальные тенденции и эпидемиологические особенности эндокринной заболеваемости детского и взрослого населения по данным ВОЗ.....	107
3.2 Сравнительная оценка заболеваемости, структуры и динамики эндокринной патологии у детей, проживающих в Российской Федерации на территориях с неблагоприятными текущими и прогнозируемыми тенденциями	112
3.3 Обоснование выбора приоритетных территорий на базе кластеризации территорий Российской Федерации по комплексу санитарно-гигиенических показателей, потенциально способных оказывать негативное влияние на эндокринную систему	119
ГЛАВА 4. ГИГИЕНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ И ОЦЕНКА РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ С НЕЙ СИСТЕМ (на примере 4 приоритетных территорий с наиболее неблагоприятными характеристиками)	127

4.1 Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, кадмий, хром)	127
4.2 Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.)	135
4.3 Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов	144
4.4 Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен)	152
 ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ У ЭКСПОНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ПРИОРИТЕТНЫХ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ (по результатам углубленных исследований)	
 5.1 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, кадмий, хром)	
157	
5.2 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.)	174
5.3 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов	188
5.4 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен)	198
5.5 Общие закономерности развития ассоциированной эндокринной патологии у детей, проживающих в условиях экспозиции химических факторов окружающей среды селитебных территорий.....	211
 ГЛАВА 6. ВЕРИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ИНДИКАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ОСНОВЕ	

КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЕДУЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ217

- 6.1 Анализ механизма формирования у детей нарушений физического развития (недостаточность питания – E44.1, E46, низкорослость – E34.3), ассоциированных с многосредовой экспозицией металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), на основании моделирования эволюции риска.....217**
- 6.2 Анализ механизма формирования у детей метаболических нарушения (ожирение – E66.0, избыточность питания – E67.7), ассоциированных с экспозицией хлорорганических соединений, на основании оценки полиморфизма генов и индивидуальной чувствительности225**
- 6.3 Анализ механизма формирования у детей заболеваний эндокринной системы (патологии щитовидной железы – E01.0, недостаточность питания – E44.1-E46, избыточность питания – E66.0-E67.8), ассоциированных с экспозицией нитратов, с учетом интегральных показателей риска здоровью233**
- 6.4 Анализ механизма формирования у детей эндокринных заболеваний (патология щитовидной железы – E01.0, дисгармоничность созревания и нарушение метаболических процессов – E66.0-E67.8), ассоциированных с экспозицией органических соединений (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен), на основании построения логистических моделей240**

ГЛАВА 7. ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ, КАК СПОСОБА УПРАВЛЕНИЯ РИСКОМ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НА ПРИМЕРЕ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ246

- 7.1 Организационно-функциональная модель системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе (общие положения).....246**
- 7.2 Совершенствование системы социально-гигиенического мониторинга и риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности, как базовых элементов управления рисками развития эндокринных заболеваний у**

экспонированных детей селитебных территорий	250
7.3 Научное обоснование, апробация и оценка эффективности медико-профилактических технологий по снижению у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды (на примере различных форм нарушения питания и физического развития: МКБ 10 – E44-46, E45, E66.0-67.8).....	254
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	279
ВЫВОДЫ.....	296
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННОЙ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ	301
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	304
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	305
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	307
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	357
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	363

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы внимание международной науки приковано к неуклонному росту эндокринной патологии во всём мире, особенно в экономически развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 1,9 млрд взрослого населения Земли имеют избыточный вес (39%), свыше 600 млн страдают ожирением (13%), 422 млн – сахарным диабетом (8,5%). В 2014 г. 41 млн детей в возрасте до 5 лет имел избыток массы тела и ожирение. За последние три десятилетия число людей, страдающих ожирением, возросло в 2 раза, сахарным диабетом – в 4 раза [WHO, 2016]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, за последние три года (2012-2015гг.) произошло снижение числа случаев эндокринной патологии у детей, однако в ряде регионов наблюдается рост общей заболеваемости на 61%, впервые выявленной на – 153%. Более чем на 30 субъектах Российской Федерации распространенность общей эндокринной патологии превысила общероссийские показатели в 1,9 раз, а впервые установленной – в 2,7 раза. Наиболее высокий уровень зарегистрирован в Брянской, Мурманской, Саратовской, Челябинской, Рязанской, Кировской, Смоленской областях, в Пермском крае, в Чувашской республике, республиках Тыва, Карелия, Дагестан, в Ненецком автономном округе, где показатели общей и первичной заболеваемости достигают 7813,0 сл. и 4013,9 сл. на 100 тыс. детского населения, соответственно. В 2013 г. в структуре заболеваний эндокринной системы у детей впервые на первое место вышло ожирение и другие виды избыточности питания (международный классификатор болезней 10-го пересмотра (МКБ 10): E65-E68) – 48,5%; на втором месте была патология щитовидной железы (E00-E07) – 46,1%; третье ранговое место занимал сахарный диабет (E10-E14) – 4,3% (2014г.).

Наряду с наследственностью, образом жизни и питанием, значимый вклад в нарушения здоровья населения вносят негативные изменения окружающей среды,

обусловленные хозяйственной и иной деятельностью человека [Авалиани С.Л., 2010-2014; Баранов А.А., 1994-2016, Вельтищев Ю.Е., 1991-1996; Гурвич В.Б., 2010-2014; Зайцева Н.В. 1995-2016; Милушкина О.Ю., 2013-2014; Намазова-Баранова Л.С., 2014; Попова А.Ю., 2016; Потапов А.И., 2008; Рахманин Ю.А., 2007-2016; Онищенко Г.Г., 2004-2016; Сетко А.Г., 2009-2016]. Среди регуляторных систем, обеспечивающих адаптацию организма человека к условиям окружающей среды, эндокринная система имеет ведущее значение, при этом она наиболее подвержена негативному воздействию химических факторов [Дедов И.И., 1999-2012; Щеплягина Л.А., 2006-2015; Кацнельсон Б.А., и др., 2004-2010; Colborn T., von Saal F.S., Soto A.M., 1993; Kandarakis E, Bourguignon JP al, 2009]. Из числа факторов окружающей среды наиболее серьезную угрозу для здоровья населения представляют химические соединения (свинец, мышьяк, бензо(а)пирен, полихлорированные дибензодиоксины/фураны, ПХБ, гексахлорбензол, ДДТ/ДДЕ, диоксины, бисфенол А и др.), формирующие загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды, продуктов питания и выступающие в качестве веществ оказывающих негативное влияние на эндокринную систему [Никитин А.И, 2009; Ракитский В.Н., 2013-2016; Ревич Б.А., 1998-2016; Синицина О.О., Жолдакова З.И., 2016; Хамидулина Х.Х., 2013-2015; Bergman, Heindel J.J., 2012; Tian Y.H., Baek J.H., Lee S.Y., Jang C.G., 2010; Willhite C.C., 2008].

Комплексное низкоуровневое воздействие химических веществ, оказывающих негативное влияние на органы эндокринной системы, вносит существенный вклад в развитие заболеваний щитовидной железы, способствует нарушению обмена веществ и развитию ожирения, формирует отклонения в физическом и нервно-психическом развитии детей, снижает их интеллектуальные способности, ухудшает состояние репродуктивного здоровья подростков, повышает уровень общей заболеваемости [Кучма В.Р., 2013-2016; Сергеев О.В., Сперанская О.А., 2014-2016; Смирнова Л.М, Березин И.И., 2007-2015; Яглова Н.В., Яглов В.В., 2013; Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC, 1971; Rao RP, Kaliwal

BB, 2002; Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS, 2012].

Таким образом, разработка единого системного профилактического подхода для снижения эндокринных заболеваний, обусловленных негативным воздействием химических факторов окружающей среды, является актуальной задачей и соответствует приоритетным направлениям инновационного совершенствования здравоохранения России, закреплённого в «Стратегии развития медицинской науки Российской Федерации до 2025 года».

Степень разработанности темы исследования. Впервые термин «вещества, нарушающие работу эндокринной системы» был использован в 2002 г. в Международной программе по химической безопасности (IPCS). В 2009 г. американское общество эндокринологов в своём докладе высказало позицию по состоянию научных знаний о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС) [Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T., Gore A.C., 2009]. Доклад ВОЗ «State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals» («Состояние научных данных о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы»), опубликованный в феврале 2013 г. и основанный на результатах многочисленных научных исследований, послужил основой формирования единой международной консенсус-резолуции, определяющей направления работы и пути решения проблемы эндокринных разрушителей [Bergman Å., Heindel J.J., Jobling S., Kidd K.A., Zoeller R.T., eds, UNEP/WHO, 2013]. В последующем были определены основные «окна уязвимости», критические точки приложения и периоды негативного воздействия химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (увеличение количества врожденных дефектов у мальчиков, раннее половое созревание у девочек, бесплодие, проблемы репродуктивного здоровья у мужчин, развитие онкопатологии, ожирение и нейроповеденческие нарушения) [«Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors». WHO/PCS/EDC/02.2, 2014; Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., Toppari J., Zoeller R.T., 2015].

Вместе с тем, несмотря на существующие исследования [«Nomination for consideration at the fourth session of the International Conference on Chemicals Management (ICCM4)», 2014], посвященные оценке негативного воздействия на организм человека типичных эндокринных разрушителей (диоксины, бисфенол-А, диэтилстильбэстрол, полихлорированные бифенилы, фталаты, органофосфаты, полибромированные бифенилы, фторалканы, пестициды, гербициды, пластификаторы и др.), крайне недостаточно информации о патогенетических особенностях влияния общераспространённых химических соединений и веществ, тропных к эндокринной системе, на состояние здоровья детского населения. Основываясь только на химической структуре соединения невозможно с уверенностью отнести его к эндокринным разрушителям [WHO, 2013]. Совершенствование и конкретизация программ социально-гигиенического мониторинга, а также разработка системы профилактики, требуют решения задач по гигиенической оценке, идентификации, количественной параметризации рисков. Важным является и обоснование патогенетических механизмов развития у детей заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды [«Endocrine disruptors and child health» Toppari J., Adamsson A., Boas M., Juu A., Main K., Skakkebaek N., Virtanen H, 2012]. Недостаточно изучены вопросы многосредового низкоуровневого многокомпонентного воздействия химических соединений на состояние эндокринного обеспечения [Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R., Lee D.H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller R.T., Myers J.P., 2012]. Большого внимания заслуживают вопросы не только прямого, но и опосредованного воздействия химических соединений на другие органы и системы организма (центральная и вегетативная нервные системы, иммунная и гепато-билиарная системы и др.). В таких условиях требуют уточнения подходы к изучению особенностей нарушения компенсаторно-адаптационных возможностей и физического развития детского населения. Ограничены доказательные сведения в области исследований причинно-следственных взаимосвязей отдельных нозологических форм эндокринной

патологии с химическими факторами окружающей среды, обуславливающими контаминацию биосред. Программы социально-гигиенического мониторинга, медико-профилактических мероприятий и динамического наблюдения экспонированного детского населения формируются без учета риска воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и нуждаются в коррекции.

Вышеизложенное определило актуальность исследования, послужило основанием для постановки целей и задач настоящей работы.

Цель исследования – совершенствование научно-методических подходов и разработка гигиенических основ системы профилактических мероприятий по снижению у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий. В соответствии с поставленной целью **задачи** работы включали:

1. Научно-методическое обоснование концептуальной схемы профилактики у детей заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий.
2. Анализ общемировых тенденций эндокринной патологии и особенностей структурно-динамических показателей первичной и общей эндокринной заболеваемости у детей в регионах Российской Федерации с различными санитарно-гигиеническими характеристиками окружающей среды; обоснование приоритетных территорий исследования и нозологий на базе кластерных характеристик и ведущих факторов риска.
3. Гигиенический анализ качества окружающей среды приоритетных селитебных территорий по данным натурных исследований и расчетов рассеивания загрязняющих веществ; оценка риска развития у детей заболеваний эндокринной и патогенетически связанных с ней систем для формирования контингентов углубленного обследования.
4. Выявление основных территориальных особенностей и общих закономерностей развития у экспонированных детей приоритетных территорий эндокринной патологии на основании комплексного углубленного клинико-функционального, лабораторного и химико-аналитического обследования.

5. Верификация основных патогенетических механизмов и индикаторных гигиенических, клинико-лабораторных и морфофункциональных показателей негативных эффектов на основе количественной оценки причинно-следственных связей и определения тропности воздействия ведущих факторов риска на формирование эндокринных заболеваний у детей;
6. Гигиеническое обоснование системы профилактики и её организационно-функциональной модели как способа управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов, тропных к эндокринной системе; оценка эффективности на примере медико-профилактических технологий;
7. Разработка и внедрение гигиенических рекомендаций по совершенствованию системы профилактики у детей эндокринной патологии, связанной с воздействием химических факторов риска окружающей среды селитебных территорий.

Научная новизна работы

- Предложена и научно обоснована концептуальная схема диагностики и профилактики у детей заболеваний эндокринной системы, связанных с воздействием химических факторов окружающей среды, обеспечивающая раннее выявление эндокринной патологии, предотвращение ее прогрессирования и хронизации.

- Установлены характеристики для 4-х кластеров селитебных территорий Российской Федерации и выделены 2 типа с наиболее неблагоприятными показателями качества воздуха/питьевых вод и структурно-динамических тенденций роста эндокринной патологии (до 44,3% вклада в первичную заболеваемость).

- Выявлено, что при различных путях поступления в условиях хронической низкоуровневой экспозиции металлов, органических и хлорорганических соединений, нитратов у детского населения суммарные индексы опасности (ТНІ) превышали допустимые значения для эндокринной (до 2,38 ТНІ) и патогенетически связанных с ней центральной нервной (до 7,45 ТНІ) и иммунной

(до 22,1 ТНІ) систем, а также печени (до 1,74 ТНІ) и процессов развития (до 4,04 ТНІ).

- Определено, что основными особенностями ассоциированных заболеваний у экспонированных детей являются: повышенная частота эндокринных нарушений, превышение референтных уровней содержания в биосредах металлов и органических соединений, наличие сопряженной патологии печени, нервной и иммунной систем, ранняя манифестация избытка массы тела и ожирения (хлорорганические соединения и нитраты в воде), дисгармоничность созревания и нарушение метаболических процессов (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен), изменения объема, функции и структуры щитовидной железы, задержка физического развития (свинец, марганец, хром, никель, кадмий).

- Установлено, что общей закономерностью формирования эндокринных нарушений, ассоциированных с воздействием тропных химических соединений, является дисфункция нейроэндокринной регуляции, обусловленная несоблюдением механизмов соподчинения и обратной связи между гипоталамо-гипофизарными и периферическими отделами на фоне перенапряжения и истощения ресурсов антиоксидантной и иммунной защиты; связанная с нарушением нейромедиаторных процессов в ЦНС и снижением функциональной активности ферментных систем биотрансформации продуктов метаболизма в печени, с последующей дисрегуляцией основных видов обмена и нарушением физического развития.

- Выявлены и параметризованы причинно следственные связи развития заболеваний эндокринной системы у детей, с ведущими факторами риска, доказана тропность воздействия и верифицированы патогенетические механизмы негативного влияния химических соединений на эндокринную систему: при многосредовой экспозиции металлов установлена негативная эволюция риска накопленных нарушений физического развития (E44-46); в условиях экспозиции хлороформом выявлена более высокая индивидуальная вероятность формирования метаболических нарушений (E67.8-E66) у детей с гетерозиготным вариантом (AG) гена *HTR2A* (rs7997012); на фоне перорального воздействия

азотистых соединений определена приоритетная дифференциация развития тиреоидных заболеваний (Е01-07) на индивидуальном и популяционном уровне.

- С учетом установленных взаимосвязей расширен перечень химических веществ (марганец, хром, никель, бензол, фенол, формальдегид, нитраты), имеющих тропность воздействия к эндокринной системе, потенцирующих развитие ассоциированных эндокринных заболеваний у детей (МКБ: Е34.3, Е44-46, Е67.8, Е66); обоснованы маркеры экспозиции (содержание в биосредах свинца, кадмия, марганца, хрома, никеля, бензола, фенола, формальдегида, хлорорганических соединений и нитратов), и индикаторные показатели негативных ответов, в виде нарушений нейро-эндокринной регуляции (уровень кортизола, серотонина, тиреотропного гормона, тироксина свободного), гомеостаза окислительно-восстановительных процессов (уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ), глутатионпироксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД), нейромедиаторного обмена (уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамата) и метаболического баланса (уровень глюкозы, инсулина, холестерина, лептина, С-пептида, инсулиноподобный фактор роста -1 (ИФР-1).

- Научно обоснована, разработана и апробирована организационно-функциональная модель системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе; доказана высокая здоровьесберегающая и экономическая эффективность медико-профилактических программ, сочетающих обоснованные компоненты ноотропной, элиминационной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей и гепатопротекторной технологии.

- Рекомендованы новые подходы к снижению эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среде, основанные на системном сочетании мероприятий по совершенствованию риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности и учёту выявленных тропных факторов риска в региональных программах социально-гигиенического мониторинга, внедрению алгоритмов динамического наблюдения

за экспонированным детским населением и применению современных профилактических технологий.

Результаты исследования защищены патентами: «Способ профилактики переменного иммунодефицита с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток у детей старше 3 лет, потребляющих питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования» (№ 2568853 от 30.09.2014); «Способ профилактики переменного иммунодефицита, с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток, у детей старше 3 лет, потребляющих питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования» (№ 2564938 от 31.07.2014); «Способ профилактики переменного иммунодефицита с поражением, преимущественно, клеток моноцитарно-макрофагальной системы иммунитета у детей старше 3 лет, потребляющих питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования» (№ 2574003 от 24.10.2014); «Способ вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей в условиях повышенной контаминации биосред фенолом, формальдегидом, метанолом» (№ 2478395 от 23.03.2012); «Способ оценки индивидуального риска формирования избыточной массы тела и ожирения у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа и тетрахлорметана» (№ 2619872 от 25.11.2016); «Способ сравнительной интегральной оценки на популяционном уровне формирования тиреоидных нарушений у населения в условиях воздействия различных факторов производственного процесса и/или среды обитания» (заявка № 2016142976, приоритет от 31.10.2016); «Способ диагностики нарушения физического развития у детей, проживающих в условиях комплексного низкоуровневого загрязнения среды обитания свинцом, марганцем, никелем, хромом и кадмием» (заявка № 2017108585, приоритет 14.03.2017); «Способ профилактики и лечения у детей нарушений физического развития, ассоциированных с комплексным низкоуровневым загрязнением среды обитания свинцом, марганцем, никелем, хромом и кадмием» (заявка № 2017108547, приоритет 28.03.2017).

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в углублении и расширении основ гигиенического анализа влияния химических факторов окружающей среды селитебных территорий на состояние эндокринной системы у детей. Теоретическую значимость имеют: концептуальная схема, базовые принципы и алгоритмы системы профилактики эндокринных заболеваний, обусловленных воздействием тропных химических факторов, характеристики индивидуальной чувствительности и эволюции риска, параметры моделей и причинно-следственных связей, интегральные индексы и коэффициенты детерминации, новые знания о механизмах формирования ассоциированной патологии, технологии диагностики и профилактики выявленных нарушений и оценка эффективности профилактических мероприятий.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что для принятия управленческих решений в ходе ранжирования территорий Российской Федерации определены районы, имеющие высокий уровень заболеваемости и неблагоприятные динамические тенденции развития эндокринной патологии у детей. Для задач планирования ведомственных целевых программ на базе данных социально-гигиенического мониторинга дополнен перечень маркеров экспозиции (марганец, хром, никель, бензол, фенол, формальдегид, нитраты), характеризующих негативное влияние факторов среды на эндокринную систему и гормоногенез. На примере Пермского края разработана и внедрена региональная система управления рисками формирования эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях воздействия органических соединений и металлов. Для конкретных санитарно-гигиенических условий обосновано расширение региональной программы социально-гигиенического мониторинга, контрольно-надзорной деятельности и диспансерного наблюдения детей с эндокринной патологией, ассоциированной с качеством окружающей среды. Результаты выполненных исследований являются основой доказательства причиненного вреда здоровью детского населения, выявленного при проведении экспертиз, расследований, исследований и обусловленного негативным воздействием

внешнесредовых химических соединений, тропных к эндокринной системе. Основаны совершенствования методов и способов диагностики, алгоритмов оценки, необходимости контроля техногенной нагрузки, проведения плановых и внеплановых надзорных мероприятий, разработки гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с основными направлениями федеральной отраслевой научно-исследовательской программы на 2011–2015 гг. – «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения».

Методология и методы исследования. Использованы методология системного анализа и концептуальный подход к качественной и количественной оценке воздействия химических факторов окружающей среды, тропных к эндокринной системе и формирующих дополнительную заболеваемость детского населения. В работе применен комплекс санитарно-гигиенических, эпидемиологических, статистических, клинико-anamnestических, химико-аналитических и клинико-лабораторных (гематологических, биохимических, иммунологических, иммуноферментных) методов исследования; методы факторного и кластерного анализа, статистического анализа и моделирования; методы оценки риска здоровью при многосредовом воздействии химических факторов, моделирования эволюции риска и анализа экономической эффективности разработанных технологий профилактики.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенная концептуальная схема позволяет адекватно решить важную проблему по снижению у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий, а организационно-функциональная модель профилактики является эффективной научно-методической основой её реализации.

2. На территориях РФ с неудовлетворительными санитарно-гигиеническими показателями качества окружающей среды, наблюдаются негативные структурно-динамические тенденции эндокринных нарушений у детей, имеются

территориальные особенности, относительно общемировых трендов. По комплексу этих данных выделено 4 кластера территорий, 2 из которых отнесены к приоритетным.

3. На приоритетных селитебных территориях в условиях комплексного хронического воздействия свинца, марганца, хрома, никеля, кадмия, поступающих с атмосферным воздухом и питьевой водой, бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена, поступающих с атмосферным воздухом, а также хлорорганических соединений (ХОС) и нитратов, поступающих с питьевой водой, у детского населения формируются недопустимые риски для здоровья эндокринной и патогенетически связанных с ней нервной и иммунной систем, печени и процессов развития, что обуславливает негативную динамику и повышенную распространенность приоритетной эндокринной патологии, нарушений питания и обмена веществ.

4. Особенностью ассоциированных заболеваний детского населения в условиях воздействия химических факторов окружающей среды, является повышенная частота эндокринных нарушений, превышение референтных уровней содержания в биосредах металлов, органических и хлорорганических соединений, нитратов, наличие сопряженной патологии нервной и иммунной систем, печени и процессов развития, несоответствие сроков созревания и гармоничности физического развития, отклонения структуры и функции щитовидной железы (ЩЖ), нарушения обменных и метаболических процессов. Общими закономерностями развития у экспонированных детей эндокринной патологии является активация процессов свободно-радикального окисления, накопление продуктов пероксидации, перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной и иммунной защиты, нарушение нейромедиаторных процессов в ЦНС и снижение функциональной активности ферментных систем биотрансформации продуктов метаболизма в печени, с последующей дисрегуляцией основных видов обмена и нарушением физического развития.

5. В основе верифицированных патогенетических механизмов эндокринных заболеваний лежит дисфункция нейроэндокринной регуляции, обусловленная

нарушением процессов сенсибилизации, соподчинения и обратной связи гипоталамико-надпочечниковой и гипоталамико-тиреоидной осей. Выявлены устойчивые причинно-следственные связи избыточности питания и ожирения с повышенным содержанием ХОС и нитратов в биосредах; дисгармоничности созревания и нарушения метаболических процессов с увеличением концентрации в крови бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена; изменения объёма, функции и структуры ЩЖ, задержки физического развития с повышением уровня свинца, марганца, хрома, никеля и кадмия в крови. В условиях многосредовой низкоуровневой экспозиции свинца, никеля, хрома, кадмия у детей наблюдалась негативная эволюция риска накопленных нарушений физического развития; у детей с полиморфизмом генов потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа определена более высокая индивидуальная вероятность формирования метаболических нарушений; в условиях перорального воздействия азотистых соединений выявлена селективная дифференциация развития тиреоидных заболеваний на индивидуальном и популяционном уровне.

6. Научно-обоснованная организационно-функциональная модель системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, связанных с воздействием химических веществ, включающая совершенствование контрольно-надзорной деятельности и учёт выявленных факторов риска в региональных программах социально-гигиенического мониторинга, раннюю диагностику и патогенетически обоснованные компоненты ноотропной, элиминационной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей и гепатопротекторной технологии, позволяет предупреждать возникновение и прогрессирование ассоциированной эндокринной патологии у экспонированного детского населения.

7. Для эффективного снижения эндокринных заболеваний, обусловленных воздействием химических факторов окружающей среды, необходимо сочетанное внедрение органами и организациями Роспотребнадзора рекомендаций по основным направлениям в сфере гигиены окружающей среды, научными организациями гигиенического профиля – по совершенствованию методологии

системы социально-гигиенического мониторинга и контрольно-надзорной деятельности, медицинскими организациями – по реализации патогенетически обоснованных медико-профилактических программ, учреждениями высшего профессионального образования – по современным способам гигиенической профилактики ассоциированных заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы основываются и базируются на открытых проверяемых данных. Главная гипотеза и концептуальная схема построения исследования находятся в русле мировых трендов: использованы современные способы сбора, обработки и анализа исходной статистической информации, которые соответствуют цели и задачам работы. Степень достоверности результатов и выводов работы определяется: масштабностью гигиенических оценок и эпидемиологических исследований (85 регионов Российской Федерации, более 24 млн. детского населения, 15 санитарно-гигиенических показателей, 10 нозологических единиц по МКБ-10); длительным периодом наблюдения (1993-2014 гг.); целенаправленностью формирования, обоснованностью и репрезентативностью выборочных совокупностей при проведении клинико-лабораторных исследований (углубленно обследовано 3187 человек); воспроизводимостью результатов (всего обобщено более 338 тыс. единиц информации); клинической апробацией основных полученных результатов; освещением материалов диссертационного исследования на научных конференциях, конгрессах и форумах.

Результаты работы доложены и обсуждены на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды», Пермь, 2014 г.; III Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Екатеринбург, 2014 г.; Всероссийской конференции «Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика», Ангарск-Иркутск, 2014 г.; VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные

проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды», Пермь, 2015 г.; научно-практической конференции «Наукоемкие биомедицинские технологии: от фундаментальных исследований до внедрения», Пермь, 2016; VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды» Пермь, 2016 г.; Международном Форуме Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды Минздрава России «Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека», Москва, 2016; VI Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины», Баку, Азербайджан 2017; XIV Международном научно-практическом симпозиуме и выставке «Чистая вода России-2017», Екатеринбург, 2017.

Работа заслушана и апробирована на расширенном заседании отдела гигиены детей и подростков с клинической группой ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 1 от 12.05.2017).

Внедрение результатов исследования. *На федеральном уровне* результаты работы использованы при выполнении государственных заданий в рамках отраслевых научно-исследовательских программ «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (на 2011-2015 гг., утв. 21.12.10г.), тема 6.9 НИР «Научно-методическое обоснование и стандартизация способов профилактики заболеваний и оздоровления детей в условиях воздействия факторов риска среды обитания и образа жизни» (рег. № 01201461941); «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» (на 2016-2020 гг., утв. 13.01.16г.), тема 1.1.10 НИР «Научно-методическое обоснование способов диагностики, профилактики и коррекции заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов риска среды обитания и образа жизни, у детей и подростков» (рег. № 115050610155); являются

частью исследований, выполненных в рамках федеральной целевой программы "Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации» (на 2009-2014 гг. утв. 27.10.08), тема НИР «Разработка технологии гигиенической диагностики нарушений здоровья населения, вызванных ингаляционным воздействием тяжелых металлов и ароматических углеводородов» (рег. № АААА-А15-115120270065-2); по материалам исследования разработаны и внедрены методические рекомендации «Оценка связи нарушений физического развития детей с потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию нитратов» (утв. Ученым советом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», протокол №10 от 14.07.16). Результаты работы внедрены и используются в деятельности управления Роспотребнадзора по Иркутской области (акт от 27.04.17), Красноярскому краю (акт 02.05.17), республике Алтай (акт от 10.05.17), республике Бурятия (акт от 27.04.17).

В программах для электронно-вычислительных машин реализованы: алгоритм сбора, хранения и визуализации исходной медицинской информации; метод систематизации первичной обработки и оценки медицинских данных; алгоритмы статистической обработки и анализа медико-биологической информации с расчетом интегральных показателей риска здоровью от воздействия химических факторов окружающей среды (Свидетельства о государственной регистрации программы №2010617769 от 04.10.10, №2010617598 от 01.12.10, №2013614763 от 11.06.13 соответственно).

На региональном уровне материалы исследования использованы при подготовке нормативно-методических документов управления Роспотребнадзора по Пермскому краю: МР «Гигиенические и медико-биологические критерии для установления вреда здоровью, причиненного нарушением нормативных требований к качеству питьевой воды по содержанию хлорорганических соединений (развитие метаболических нарушений у детей)» (утв. Приказом зам. руководителя № 258 от 08.12.15); ИМП «Профилактика переменного иммунодефицита у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного

воздуха формальдегидом и ароматическими углеводородами (бензол)» (утв. Приказом зам. руководителя № 97 от 26.04.17); ИМП «Особенности состояния здоровья детей, проживающих на территориях с неудовлетворительным качеством питьевой воды по санитарно-химическим показателям (хлороформ, марганец)» (утв. Приказом зам. руководителя № 106 от 11.05.17). Применяются в учебном процессе по дисциплинам гигиенического профиля в ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации (акт внедрения от 28.04.17) и при подготовке студентов биологического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» по программам бакалавриата «Экология человека», магистратуры «Окружающая среда и здоровье», «Медико-биологические науки» (акт внедрения от 26.04.17). Материалы диссертации используются в деятельности управления Роспотребнадзора по Пермскому краю (акт от 04.05.17), в отделе гигиены детей и подростков ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» при разработке и апробации профилактических технологий детям, проживающих в условиях воздействия химических факторов окружающей среды селитебных территорий (акт внедрения от 26.04.17); при реализации профилактических программ, разработанных для детей на базе загородного оздоровительного лагеря «Новое поколение» (акт внедрения от 21.04.17).

Личный вклад автора заключается в определении цели и задач исследования, формулировании гипотезы, разработке и обосновании концептуальной схемы и методологии исследования; в сборе и аналитической обработке первичных материалов; в статистической обработке результатов гигиенических, эпидемиологических и клинических исследований; в обобщении, анализе и интерпретации полученных результатов; в формулировании основных положений, выводов и практических рекомендаций; в апробации результатов исследования и подготовке основных публикаций по выполненной работе. Доля личного участия автора в формировании цели, задач работы, планировании ее разделов, организации исследований и анализе результатов составила более 80%.

Публикации. Результаты диссертационной работы полностью отражены в научных публикациях. По материалам исследования опубликовано 50 работ, в том числе 22 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, в том числе главы по методологии работы, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Список литературы содержит 405 источников, из них 183 – иностранных. Работа иллюстрирована 97 таблицами, 46 рисунками. Диссертация изложена на 371 листах машинописного текста.

ГЛАВА 1. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ, НАРУШАЮЩИМИ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Важнейшим направлением деятельности органов и учреждений Роспотребнадзора является обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации [47,75,150]. В последние годы большое внимание уделяется не только изучению последствий воздействия факторов окружающей среды на состояние здоровья детей, но и показателям их заболеваемости [2,3,27,128,157,181]. Окружающая среда способна оказывать сложное и разнонаправленное действие на организм ребёнка: факторы среды обитания могут являться причиной заболевания, изменять клиническую картину и утяжелять течение болезни [35,93,102,126,141,152,163,164,182,191,395]. Актуальность проблемы подтверждают сохраняющиеся негативные тенденции в изменении показателей здоровья детского населения в Российской Федерации [22,24,137,151,175].

Особую роль среди регуляторных систем, обеспечивающих адаптацию организма человека к условиям среды обитания, занимает эндокринная система. При этом она наиболее подвержена негативному воздействию техногенных факторов окружающей среды [60,120,138,178,179,202,208,220].

По результатам государственного доклада Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году» имеются данные о развитии ассоциированной эндокринной патологии у детей, проживающих на территориях с неудовлетворительным качеством окружающей среды по санитарно-химическим показателям [47].

1.1. Актуальность проблемы эндокринной патологии и нарушений физического развития у детей, проживающих на селитебных территориях с неудовлетворительным качеством окружающей среды по санитарно-химическим показателям

Стабильно высокие уровни эндокринной патологии у населения представляют собой важную медицинскую, социальную и гигиеническую проблему [14,47,60,66,208,213]. Ее значимость определяется фактом прогрессирующей распространенности среди взрослого и детского населения различных стран и этнических групп таких заболеваний как ожирение, сахарный диабет и патология щитовидной железы, которые приобретают характер неинфекционной эпидемии [188,396].

Успешная работа эндокринной системы не может быть реализована без слаженного взаимодействия с другими системами организма, такими как, например, нервная и иммунная. Вырабатываемые организмом гормоны могут влиять на активность нервной системы, которая, в свою очередь, заставляет внутренние органы работать в определенном режиме. Нервная и эндокринная системы составляют единое целое и оказывают влияние на иммунные механизмы [222]. Таким образом, все процессы, протекающие в организме человека, находятся под постоянным контролем основных управляющих систем: эндокринной, нервной и иммунной [55, 222,220,400].

Одной из главных ролей центральной нервной системы является приспособление регуляции гормонального синтеза к внутренним и внешним факторам среды. В стрессовых ситуациях возрастает активность нейронов медиальной области гипоталамуса, и кора надпочечников увеличивает секрецию кортизола, что ведет к усиленному выделению кортикотропин-рилизинг-фактора в срединном возвышении [55,331]. Центральная регуляция гипоталамо-гипофизарной эндокринной системы осуществляется преимущественно центрами преоптической области, лимбической системы и среднего мозга. Влияние этих центров переключается через латеральную область гипоталамуса. Существуют

предположения, что сигналы от этих центров передаются нейронами, медиаторами которых служат норадреналин, дофамин или серотонин [226,308,313]. Секреторные клетки гипоталамуса и гипофиза получают информацию об уровне гормональной активности эндокринной периферии и в случае ее гипо- или гиперфункции корректируют нарушенный гормональный баланс, выделяя в портальное русло гипофиза, соответственно, стимулирующие или тормозящие нейрогормоны [342].

Гипоталамо-гипофизарная система – уникальная функциональная модель, позволяющая контролировать активность периферических желез, что, в свою очередь, формирует координированную эндокринную, поведенческую и автономную реакции, необходимые для поддержания гомеостаза. В работе данной системы можно выделить важнейшие регулирующие звенья, или оси: гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, гипоталамо-гипофизарно-гонадотропную, а также регулирующие механизмы гормона роста и пролактина [55,56,342].

При патологии любого уровня в нейрогипофизарной системе развиваются сложные многокомпонентные синдромы, обусловленные недостатком или избытком ее конечного продукта – гормона периферических желез, что приводит к дисфункции практически всех систем организма. К важнейшим нейроэндокринологическим синдромам относятся нарушения липидного, углеводного и тиреоидного обменов, высокорослость и низкорослость, а также нарушения функции надпочечников и гонад [55,88,267,282,330,335].

Актуальность изучения проблемы влияния химических соединений техногенного происхождения на процессы обмена веществ связана с тем, что на сегодняшний день более чем из 200 000 химических веществ, представленных на мировом рынке, лишь небольшая часть прошла углубленное тестирование на опасные свойства, приводящие к нарушению работы эндокринной системы человека. При этом химические вещества, нарушающие функционирование гормональной системы – ХВНРЭС (EDCs – «endocrine disrupting chemicals», «эндокринные разрушители», «вещества с доказанным воздействием на

гормоногенез», «тропные к эндокринной системе»), определяются как экзогенные химические агенты. Они вмешиваются в процессы образования, секреции, транспорта, метаболизма, связывания, действия или ликвидации эндогенных гормонов в организме человека, ответственных за поддержание гомеостаза и регуляцию процессов развития [61,133,159,185,204,259,370,403,405].

Американское общество эндокринологов, определяет ХВНРЭС, как «экзогенное [не природное] химическое вещество (или смесь химических веществ), которое влияет на любой аспект действия гормонов» [403]. К таким веществам могут относиться как техногенные химические соединения (металлы, органические и хлорорганические вещества, включая пестициды, гербициды и пластификаторы), так и природные химические агенты, содержащиеся в растительном мире (фитоэстрогены), лекарственные препараты, а также гормоны, которые выделяются в окружающую среду животными или являются результатом отходов жизнедеятельности человека [61,153,154,155,187,203,287,391].

В окружающей среде эндокринные разрушители представлены в виде: 1) естественных деструкторов, т.е. химических веществ и их соединений природного происхождения; 2) искусственно синтезированных деструкторов, таких как пестициды и пластмассы, из которых изготавливаются корпуса электронных устройств, кухонных приборов, пищевая тара, детские игрушки, ряд продуктов косметической и парфюмерной промышленности (средства для личной гигиены и ухода за кожей), добавки к пищевым продуктам. По данным Роспотребнадзора в 2004–2005 гг. при санитарно-эпидемиологической оценке игрушек было обнаружено превышение установленных гигиенических нормативов по содержанию фенола в 2-130 раз, формальдегида – в 1,7-6 раз, хрома – в 1,5 раза, свинца – в 23 раза, кадмия – в 6 раз [147].

Основными причинами высокой концентрации эндокринных разрушителей в среде обитания человека являются неконтролируемые выбросы в окружающую среду опасных химических веществ от предприятий и транспорта; использование химических добавок и консервантов в пищевых продуктах; выделение продуктов распада химических соединений на полигонах твердых бытовых отходов, при

сжигании и утилизации мусора; отходы сельскохозяйственной промышленности [185,201,203,329].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит к EDCs любые химические соединения, влияющие на гормоногенез и нарушающие работу эндокринной системы. В настоящее время известно более 1000 химических веществ, способных негативно воздействовать на работу эндокринной системы человека. Эти вещества могут проникать в организм с пищевыми продуктами, водой, воздухом и через кожу [278,390].

Опасность воздействия ХВНРЭС связана с их способностью негативно влиять на работу эндокринной системы. Под их действием происходит развитие опухолей молочной железы, рака предстательной железы, бесплодия, заболеваний нервной системы, патологии щитовидной железы, дефицита внимания и гиперактивности у детей. А также ХВНРЭС могут потенцировать формирование сахарного диабета и ожирения [405].

В США за период с 1997 по 2008 гг. распространенность нарушений развития у детей увеличилась с 12,84% до 15,04% [245]. Особую озабоченность вызывает воздействие ХВНРЭС на гормоногенез на ранней стадии развития организма. Важно, что результатом такого действия становятся зачастую непоправимые последствия, которые могут проявиться значительно позднее, во взрослом возрасте [303,273,285,350,349,356,362]. Американский и Британский Королевский колледжи акушерства и гинекологии, а также Американское общество репродуктивной медицины, в 2013 г. опубликовали доклад, «призывающий к своевременным действиям для выявления и сокращения экспозиции токсичными веществами в окружающей среде». Это позволило информировать беременных женщин и кормящих матерей об источниках и путях химической экспозиции, и тем самым минимизировать вред для уже рожденных и еще не родившихся детей [223,224].

Доклад ООН по охране окружающей среды (ЮНЕП) и ВОЗ «State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals» («Состояние научных данных о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы»),

опубликованный в 2013 году и основанный на результатах многочисленных исследований, указывает на рост эндокринной заболеваемости во всем мире, в том числе обусловленной воздействием химических веществ. Данные ВОЗ подтверждаются увеличением среди новорожденных мальчиков частоты возникновения пороков развития половых органов, таких как неопустившиеся яички (крипторхизм) и гипоспадия; увеличением во многих странах числа неблагоприятных исходов беременности, таких как преждевременные роды и низкий вес ребенка при рождении, нарушения физического развития. Значительная доля (до 40%) молодых мужчин в некоторых странах имеют ту или иную патологию семенной жидкости, что формирует репродуктивные проблемы в семье [38,39,40]. С шестидесятых годов прошлого века значительно увеличилась частота возникновения гормонозависимых онкологических заболеваний (таких как: рак молочной железы, яичников, предстательной железы, яичек и щитовидной железы). Отмечена тенденция к более раннему увеличению груди у девочек, как первого признака начала раннего полового развития, что может расцениваться как фактор риска возникновения рака молочной железы в будущем. За последние 40 лет во всем мире существенно возросло число случаев ожирения и диабета второго типа. По оценкам ВОЗ 1,5 миллиарда взрослых людей страдают избыточным весом или ожирением. С 1980 г. до 2008 г. число заболевших диабетом второго типа увеличилось со 153 миллионов до 347 миллионов человек, соответственно [60,179,241].

В документах ВОЗ и ЮНЕП подчеркивается, что темпы, с которыми растет заболеваемость в последние десятилетия, исключают наследственные факторы как единственное вероятное объяснение. Серьезную роль играют факторы среды обитания и другие ненаследственные факторы, включая питание, возраст матери, вирусные заболевания и химические воздействия техногенного происхождения [60,179].

Исследованиями, проведенными ранее, установлено, что у новорожденных мальчиков наличие крипторхизма и гипоспадии связано с воздействием диэтилстилбестрола (diethylstilbestrol, DES) – синтетического аналога эстрогена,

способного как вызвать реакцию клеток, схожую с таковой реакцией в ответ на действие эстрогена человека, так и ковалентно связываться с ДНК и обуславливать нарушение её функций [340,247,321]. Отмечается также, что возникновение крипторхизма возможно в связи с воздействием полибромированных дифениловых эфиров (PBDEs) и с паподанием пестицидов в организм беременной женщины (Wohlfahrt-Veje C., Main K.M, 2011) [394].

Подтверждено негативное влияние эндокринных разрушителей на нервную систему. По данным многочисленных агентств здравоохранения, включая Всемирную Организацию Здравоохранения, Организацию Объединенных Наций и Национальную токсикологическую программу США установлено негативное воздействие ХВНРЭС на головной мозг и нарушение поведения у детей [360,390,397].

Установлено, что действие фосфорорганических пестицидов повышает вероятность развития у детей синдрома дефицита внимания и гиперактивности. На фоне активного развития головного мозга у детей нейротоксические эффекты коррелируют с воздействием полихлорированных бифенилов (ПХБ). А повышенный риск рака щитовидной железы наблюдался среди рабочих и их жен, контактировавших с пестицидами [277].

Вместе с тем стоит отметить, что население подвергается одновременному воздействию не одного, а смеси десятков или даже сотен химических веществ, влияющих на эндокринную систему. Эти вещества поступают в организм в разных дозах и в разные периоды жизни, включая самые ранние и самые чувствительные периоды развития (беременность, новорожденность, дошкольный и пубертатный возраст). Установлено, что даже чрезвычайно малые дозы ХВНРЭС могут приводить к биологическим изменениям. А последствия воздействия малых доз нельзя предсказать данными, наблюдаемыми при исследовании последствий воздействия больших доз химических веществ на организм [179,185,293,386].

1.2 Особенности действия химических веществ (свинец, марганец, кадмий, никель, хром, бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен, хлороформ, тетрахлорметан, нитраты) на основные виды обмена и систему нейроэндокринной регуляции

Перечни токсичных химических веществ, которые могут обладать способностью нарушать работу эндокринной системы, подготовлены рядом международных научных правительственных и общественных организаций, сотрудничающих с ВОЗ: Американским агентством по охране окружающей среды (EPA) [307], Министерством охраны окружающей среды Японии [209], TEDX (The Endocrine Disruption Exchange, Inc.) [366]. В список EPA входят 10000 веществ, которые должны пройти скрининг на предмет их способности нарушать работу эндокринной системы. Среди них 6000 загрязнителей воды, 1000 пестицидов, 500 инертных ингредиентов (из перечня многотоннажных химических веществ) [279]. В список Министерства окружающей среды Японии, подготовленный в 1998 году, вошли 67 веществ, предположительно способных нарушать работу эндокринной системы. Хотя в этот список не были включены кадмий, свинец и ртуть, однако в ссылке к документу подчеркивается, что эти вещества также могут иметь свойства нарушать работу эндокринной системы [366].

По данным исследований Л.И. Исаева [85] и согласно Руководству по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ [172], среди химических факторов, формирующих санитарно-гигиеническое неблагополучие селитебных территорий, наиболее серьезную угрозу для формирования у детей эндокринной патологии, а также патогенетически связанной с ней нервной и иммунной систем, печени и процессов развития, при хроническом ингаляционном и пероральном поступлении, представляют – соединения металлов (свинец, марганец, никель, хром, кадмий), органические (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен) и хлорорганические соединения (хлороформ, тетрахлорметан и др.), нитраты [85,172].

1.2.1. *Металлы.* Для ряда международных организаций свинец является одним из наиболее токсичных металлов, включенных в списки приоритетных загрязняющих веществ. Среднесуточная предельно допустимая концентрация (ПДК) свинца в атмосферном воздухе установлена на уровне 0,3 мкг/м³, в воде водоисточников – 30 мкг/л (согласно Рекомендациям ВОЗ – 10 мкг/л). При этом имеются данные о развитии нейротоксических эффектов и при более низком уровне воздействия свинца [255,261,363,383,395]. Свинец поступает в окружающую среду с выбросами автомобильного транспорта, работающего на этилированном бензине, с выбросами металлургических и полиграфических предприятий, машиностроительных производств (процессы пайки, рихтовки и др.), производств аккумуляторов и другой свинецсодержащей продукции. Ежегодно предприятиями цветной металлургии в воздух выбрасывается более 600 т свинца, стекольной промышленностью – до 100 т, авиацией и ракетно-космической техникой – до 0,4 т, при сжигании топлива в воздух поступает до 0,4 т свинца. На большинстве промышленных предприятий эксплуатируется устаревшее технологическое оборудование, а установки по улавливанию пыли и газов работают недостаточно эффективно [161].

В организм ребенка свинец может попасть и через использование им товаров, предназначенных для детей. Так, более 100 из 569 (18%) товаров для детей, которые анализировались IPEN (2012) в Армении, Беларуси, Казахстане, Кыргызстане, России и Украине, содержали концентрации свинца, превышающие установленные местными нормативами предельно допустимые уровни для почвы [205].

Воздействие повышенных концентраций свинца приводит к изменению репродуктивной, нервной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем [50,254,294,305,310]. Особое значение имеет оценка этого воздействия на здоровье детей, поскольку свинец обладает способностью аккумулироваться в организме. Попадая в организм ребенка путем прохождения через плацентарный барьер, с пищей, а также при вдыхании пыли, содержащей его химические компоненты, свинец потенциально может поражать ряд биологических систем и

обменных процессов. Его основными объектами воздействия являются центральная нервная система и головной мозг. Однако, свинец может поражать и кровеносную систему, и почки, и кости [6,44,92]. В условиях дефицита таких минеральных веществ как железо, кальций и цинк, что в настоящее время наблюдается во многих регионах России, организмом ребенка поглощает свинец более активно [161,163] .

Результаты последних исследований показали, что уровень свинца в крови даже ниже 10 мкг/дл негативно сказывается на росте, интеллектуальном и физическом развитии детей (задержка физического развития) [106,108,112,178]. Так, проведенное в России исследование воздействия свинца на физическое и половое развитие среди когорты 489 мальчиков показало, что уровень свинца в крови, превышающий 5 мкг/дл, взаимосвязан с более поздним началом полового развития (увеличение яичек, развитие гениталий и лобковое оволосение по Таннеру). Это наблюдалось как в поперечном срезе [179,301], так и проспективном наблюдении когорты в течение 5 лет [392]. Подобные исследования привели к тому, что в 2012 г. Центр по контролю заболеваний в США понизил порог для определения относительно безопасной свинцовой экспозиции у детей с 10 до 5 мкг/дл крови и особо подчеркнул необходимость «... предотвращения экспозиции по свинцу, а не проведения ответных мер после такой экспозиции» [253].

Имеются данные о воздействии свинца на тиреоидный обмен через гипофизарные структуры, с нарушением продукции гормонов щитовидной железы (Т4) [299]. Развитие начальных проявлений свинцовой интоксикации сопровождается как снижением, так и повышением концентрации кортизола в крови. При увеличении тяжести сатурнизма уровень глюкокортикоидов в крови понижается существенно, подтверждая фазность глюкокортикоидной реакции [125,134]. Возникновение морфологических изменений, с нарушением нейросекреции в гипоталамусе под влиянием соединений свинца у экспериментальных животных, продемонстрировано в исследованиях Э.С. Гульянц и П.А. Хван (1974), Е.Г. Берлингера и В.В. Ракицкого (1987), М. Peter и

др. (1988) [49,50,155,239]. Сдвиги глюкокортикоидной функции возникают не первично, они обусловлены изменениям в передней доле гипофиза, продуцирующей кортикотропин. Как известно, выработка последнего контролируется кортикотропин-релизинг-гормоном гипоталамуса. Неоднократно описана высокая чувствительность нервной ткани к свинцу, в частности, подкорковых образований. Поэтому есть основания для предположения, что именно изменения, происходящие в гипоталамусе, служат пусковым механизмом реакции: кортикотропин-релизинг-гормон > кортикотропин > кортизол [125].

Значение нарушенной деятельности коры надпочечников в патогенезе свинцовой интоксикации демонстрируют эксперименты по влиянию свинца на торможение липолиза и выработки неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани. Этот эффект полностью снимался гидрокортизоном. Адреналин на фоне введения свинца вызывал достоверный рост гликемии [95,144,152].

Свинец оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье. Особенно выделяются мужчины, имеющие производственный контакт с соединениями свинца. В целом у мужского населения выявлены нарушения сперматогенеза, снижение либидо и уровня тестостерона, а также других показателей сексуальной функции, обнаруживается бесплодие [263]. Для девочек и женщин воздействие свинца проявляется в виде нарушения гормонального фона [292,347], увеличения частоты самопроизвольных аборт, преждевременных родов, снижения массы тела новорожденных, возникновения врожденных пороков у детей и т.д.[254]. Исследованием B. Lanphear, D. Burgoon, S. Rust et al. (1998) было показано, что повышение содержания свинца в крови на каждые 5 мкг/дл приводит к росту самопроизвольных аборт [280].

Марганец – эссенциальный микроэлемент, который входит в состав ряда ферментов и является кофактором для многих ферментных систем, он необходим для образования хрящевой ткани [5,142,250]. По своему токсическому воздействию на организм человека относится к опасным веществам (2 класс опасности). Из соединений марганца для человека наиболее опасны его оксиды

[136,142]. В организм марганец в основном поступает алиментарным путем с водой и продуктами питания и частично ингаляционным путем с вдыхаемым воздухом. В повышенных концентрациях металл нарушает обмен биогенных аминов и ряда ферментов, угнетает адренореактивные и активирует холинореактивные системы, увеличивает содержание ацетилхолина в синапсах подкорковых узлов и гипоталамуса. Влияет на синтез и депонирование дофамина, нарушает баланс содержания ацетилхолина и дофамина, в результате чего нарушается мышечный тонус, точность, ловкость и плавность произвольных движений, развиваются вегетативные расстройства. Марганец вызывает гипофункцию желез внутренней секреции, функциональную недостаточность печени, вазомоторную недостаточность, снижает кровенаполнение мозга (в бассейне вертебро-базиллярных артерий) и суммарный мозговой кровоток, а также обладает аллергизирующим действием [21,235,295,380].

Всасывание, распределение, метаболизм и экскреция марганца в организме зависят от возраста, дозы и пути поступления [321,327,382]. На метаболизм марганца влияет скорость билиарной экскреции, кишечной абсорбции и кишечной элиминации [227,373].

Марганец входит в состав митохондриальной супероксиддисмутазы, пируватдекарбоксилазы печени и аргиназы. Он играет стимулирующую или регулирующую роль в ферментативных реакциях с участием гидролазы, дегидрогеназы, киназы, трансферазы и декарбоксилазы. Марганец почти полностью выводится с калом, лишь 0,1-2 % – с мочой [235].

Металл имеет преимущественно хронические общерезорбтивные эффекты воздействия. Он оказывает нейроэндокринное, иммуно- и репротоксическое действие, которое проявляется нарушением роста, сенсibilизацией/аллергизацией [5,136], функциональными и органическими поражениями нервной системы [5,142,250,349,244,302]. Марганец участвует в синтезе нейромедиторов, препятствует свободно-радикальному окислению, может сопровождать процесс обмена гормонов щитовидной железы, а также обмена глюкозы через усиление гликолитической активности и

гипогликемического эффекта инсулина, он принимает участие в обмене ряда витаминов, холина и меди [5,142]. Также как и в случае со свинцом, наибольшую опасность в плане токсического действия представляет не только сам марганец, но и его соединения, в частности четырехвалентный оксид марганца [142]. Избыток марганца приводит к концентрации его в митохондриях, что индуцирует окислительное повреждение ДНК клеток, в том числе в базальных ядрах головного мозга [402]. Марганец ускоряет окислительно-восстановительные реакции, продуцирующие такие реактивные оксидативные молекулы, как перекись водорода и свободные радикалы [229,231,232].

Существенное действие этого металла на гормональный гомеостаз связано с его нейротоксичностью [244,276,302]. Воздействие марганца на систему адренергической регуляции (катехоламины) осуществляется через повышение образования циклического аденозинмоно-фосфата (ЦАМФ). *In vitro* марганец способен активировать аденилатциклазу, одновременно снижая активацию этого фермента дофамином [5,233,244,250]. Описаны также явления функциональных нарушений нервной системы (астеновегетативный синдром) с возможным переходом в токсическую энцефалопатию [5,244]. Нейротоксический эффект марганца реализуется на субклеточно-клеточном уровне в виде индукции свободно-радикальных процессов, что приводит к необратимым модификациям нуклеиновых кислот и белков, нарушению целостности мембран астроцитов и микроглии [31]. Следствиями глиальной дисфункции является повреждение нейронов, избыточное высвобождение эксайтотоксических медиаторов (типа возбуждающей аминокислоты – глутамата) и поступление ионизированного кальция в клетку, что является признаком гибели клеток [36,37]. Кроме того, марганец нарушает обмен биогенных аминов, снижает биологическую активность ферментов, угнетает адренореактивные и активирует холинореактивные системы, увеличивает содержание ацетилхолина в синапсах подкорковых узлов и гипоталамусе и т.д. Совокупность ферментативных, нейромедиаторных и биохимических сдвигов формирует патохимическую и патофизиологическую основу снижения функциональной активности центров высшей нервной

деятельности (нарушение процессов запоминания информации, снижение объема памяти, нарушение внимания и темпов развития мелкой моторики и т.д.). А также влияет на развитие нейровегетативных дисфункций, дискоординации тонуса гладкой и поперечнополосатой мускулатуры и нарушает секреторно-моторной функции внутренних органов и систем [235].

В качестве молекулярных механизмов, участвующих в токсическом воздействии марганца на нервные клетки, Chen С.-J. с соавт. предполагает воздействие марганца на повышение синтеза провоспалительных цитокинов (IFN- γ и ФНО) через модуляцию экспрессии соответствующих генов, с активацией ядерных рецепторов и развитием оксидативного стресса, связанного с продукцией оксида азота (NO) в активированных глиальных клетках [250,257]. Воздействие марганца на эндокринную систему связано, в том числе и с изменением синтеза тироксина, инсулина, а также с репротоксикантной активностью [5].

Известно, что дети отличаются от взрослых высокой способностью кумулировать марганец в организме за счет большей поверхности всасывания и более низкой элиминации [258,270]. Считается, что избыточная кумуляция марганца является причиной развития у детей синдрома дефицита внимания [358,359]. Высокий риск кумуляции марганца при пероральном поступлении имеют дети с внутрипеченочным холестазом [268].

Экспериментально продемонстрировано, что марганец обладает фетальной токсичностью [260,275]. Так, например, в некоторых исследованиях показан тератогенный эффект в виде аномалий развития костного скелета [260,353,328,389,401].

В современной литературе имеются данные о воздействии марганца на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), слизистую желудка и двенадцатиперстную кишку, что способствует нарушению пищеварения и всасывания основных пищевых компонентов. В экспериментах на животных, пероральное введение высоких доз марганца в течение 2-х лет приводило к развитию гиперплазии, эрозии и воспаления кардиального отдела желудка.

Wassermann и Wassermann (1977) в своих исследованиях указали, что при хронической экспозиции марганца у экспериментируемых животных обнаружены ультраструктурные изменения клеток печени [388]. Также учеными установлено повышение метаболической активности гепатоцитов, увеличение количества грубых изменений в эндоплазматической сети, появление шероховатостей в эндоплазматических цистернах и изменения в аппарате Гольджи [384]. В ходе цитологических исследований авторами были выявлены и другие патологические эффекты со стороны печени, которые характеризовались разрастанием коллагеновых волокон в пространствах Диссе и дегенеративными изменениями в центролобулярных отделах гепатоцитов. Это может говорить о проявлении прямого токсического действия марганца, либо о наличии симптомов вторичного ответа на патологические изменения, инициируемые его воздействием [384,388].

Нарушая эндокринную функцию печени, марганец влияет на продукцию основных ростовых гормонов (факторов роста) – соматомединов, которые связаны с обменом соматотропина, гонадотропинов и инсулина. Большинство исследователей объединяют гепатотоксичность марганца с особенностями его элиминации, преимущественно с желчью. Основными проявлениями гепатотоксичности марганца является нарушение ферментативной функции (гиперферментемия), воздействие на митохондриальный аппарат гепатоцитов, разрушение ДНК клетки. Системность воздействия металла обусловлена его высокими окислительными свойствами при переходе из двухвалентных соединений в трехвалентное [80,190,295,381,229,231,232].

В работах О.Ю. Устиновой и соавт. (2011) установлено влияние длительной экспозиции марганца на костный метаболизм у детей. На территориях, где содержание марганца в питьевой воде превышено до 14 ПДК, отмечено увеличение распространенности остеопений в 3,5 раза. При обследовании детей, употребляющих питьевую воду с повышенным содержанием марганца, обнаружено сниженное содержания кальция в сыворотке крови, оно оказалось ниже нормы в 33% случаев. Возникающие у детей изменения активности процессов костного метаболизма под влиянием хронического воздействия

марганца могут стать одной из причин нарушений процессов накопления пиковой костной массы, что, в свою очередь, формирует нарушения физического развития и закладывает основы раннего остеопороза [198].

Распространение кадмия носит локальный характер. В окружающую среду он поступает несколькими путями: с отходами металлургических производств; 2) со сточными водами гальванических производств (после кадмирования); с производств, в которых применяются кадмийсодержащие стабилизаторы, пигменты, краски; в результате использования фосфатных удобрений в сельском хозяйстве. В атмосферу кадмий может попадать при сжигании изделий из пластмассы, так как он входит в состав красителей (доля использования кадмия в красках составляет 8%). Кроме того, кадмий присутствует в воздухе крупных городов, куда он попадает вследствие процесса истирания шин, эрозии некоторых видов пластмассовых изделий, красок и клеящих материалов.

Содержание кадмий в питьевой воде объясняется загрязнением водоисточников производственными сбросами, реагентами, используемыми на стадии водоподготовки, а также результатом миграции из водопроводных конструкций. Доля кадмия, поступающего в организм с водой, в общей суточной дозе составляет 5– 10% [6,44].

Нормативное содержание кадмия в атмосферном воздухе составляет 0,3 мкг/м³, в воде водоисточников – 0,001 мг/л, в почвах – песчаных и супесчаных кислых и нейтральных 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг соответственно. Согласно рекомендациям ВОЗ допустимый уровень поступления кадмия составляет 7 мкг/кг массы тела в неделю [6,44].

Соединения кадмия являются генотоксичными и канцерогенными веществами с основными органами-мишенями – яичками и гипоталамусом [92]. Репродуктивная токсичность кадмия может быть обусловлена как токсическим действием на яички (поражение сосудов и развитие ишемии), так и повреждением гипоталамо-гипофизарного звена регуляции. Кадмий накапливается внутриклеточно, связываясь с цитоплазматическим и ядерным материалом. При повышенных цитотоксических концентрациях кадмий ингибирует биосинтез

ДНК, РНК и белка, индуцирует перекисное окисление липидов, поломки цепей ДНК и хромосомные aberrации [6,44].

В организме кадмий может легко взаимодействовать с другими металлами, особенно с кальцием и цинком, что влияет на выраженность его воздействий. Кадмий способен замещать кальций в кальмодулине, нарушая тем самым физиологические процессы регуляции поглощения кальция [81]. Он способен ингибировать ионный транспорт и индуцировать синтез металлотионеина. Даже незначительная недостаточность железа резко усиливает аккумуляцию кадмия. При проживании на загрязненных территориях ежедневное поступление кадмия в организм с продуктами питания может составлять сотни мкг [99,315].

Клинически хроническое воздействие кадмия проявляется снижением массы тела, остеомалацией с уменьшением роста, утиной походкой, остеодистрофией, рахитом [6,44]. Таким образом, кадмий обладает канцерогенным (группа 2А), гонадотропным, эмбриотропным, мутагенным и нефротоксическим действием. Реальная угроза неблагоприятного воздействия на население даже при низких уровнях загрязнения связана с высокой биологической кумуляцией этого металла. Органами-мишенями кадмия являются лёгкие, печень, почки, костный мозг, сперма, трубчатые кости и отчасти селезенка. Кадмий депонируется в печени и почках, где содержится до 30 % от общего количества в организме [170,187].

Показана способность соединений кадмия участвовать в формировании сахарного диабета и в повышении артериального давления [336,354]. Было показано, что такие органы, как яички и плацента, чувствительны к токсичным эффектам кадмия. Во время экспериментов на животных воздействие большей дозы кадмия вызывало тяжелое тестикулярное кровоизлияние с отеком и увеличивало уровень внутриутробной смертности и плацентарного некроза. Воздействие низкой дозы кадмия затрагивает синтез стероидов в мужских и женских половых органах. В 1998 Министерство Окружающей среды Японии причислило кадмий к химическим веществам, подозреваемым в способности нарушать работу эндокринной системы. Недавно было показано, что кадмий обладает потенциальными эстрогенными и андрогенными свойствами в

естественных и в лабораторных условиях, имея сродство к эстрогенным и андрогенным рецепторам. Однако, воздействие кадмия, как вещества, нарушающего работу эндокринной системы, до конца не изучено требует более точного объяснения его механизмов [365]. В своем обзоре Takiguchi M., Yoshihara S. (2006) обсуждают присутствующие на сегодняшний день доказательства эффектов воздействия кадмия на эндокринную систему [365].

Никель – эссенциальный микроэлемент, по воздействию на организм человека относится к опасным веществам (2-й класс опасности) [5,46,142,184]. В организм поступает в основном ингаляционным путем (с атмосферным воздухом), менее значимы – алиментарный путь (вода, продукты питания) и перкутанный (при контакте с никелированными предметами). До 95% никеля выводится через ЖКТ, и лишь малая часть через почки [5,142]. Среди специфических эффектов никеля, относящихся к регуляторным системам, выделяют нейротоксический, иммунотоксический и сенсибилизирующий (основные функции: синтез и функционирование основных компонентов ДНК, РНК, белков; обмен железа, стимуляция гемопоэза; стимуляция эритропоэза, синтеза гемоглобина (по влиянию на кроветворение никель близок к кобальту); обмен пролактина, регуляция гормонального баланса; стабилизация цитоплазматических мембран; сократительная способность матки). Согласно «Перечня-классификатора промышленных аллергенов» относится к 1-у (высокоопасному) классу.

При хроническом ингаляционном и пероральном воздействии нейроэндокринная и иммунная системы являются критическими. При этом основные эффекты реализуются на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях и связаны с ингибированием металлоферментов и ацетилхолинэстеразы. Основные токсические эффекты на регуляторные системы при длительной экспозиции: нарушение синтеза ТЗ, вследствие замещения цинка в металлоферментах и прямого цитотоксического действия на тиреоциты аутоиммунные процессы и сенсибилизация; замедление роста костных тканей; индукция свободно-радикального окисления, увеличение проницаемости

биомембран; угнетение синтеза ДНК и РНК; изменение функциональной активности макрофагов, в частности, цитотоксическое действие; угнетение синтеза лизоцима альвеолярными макрофагами (нарушение врожденного звена иммунитета); подавление активности НК-клеток, повышение сенсибилизации [5,142,252,264,298].

Имеются экспериментальные работы по изменению нейроэндокринной и иммунной систем в условиях экспозиции никеля. Найдено изменение параметров врожденного (выработка оксид-радикалов), но не приобретенного (пролиферация Т-лимфоцитов в селезенке) иммунитета и снижение содержания кортизола в плазме лабораторных животных в ответ на воздействие никеля, а также частичная модификация этих параметров при совместном действии никеля и температурного стресса [349].

Хром – эссенциальный микроэлемент [142,184]. По воздействию на организм человека принадлежит к чрезвычайно опасным веществам (1-й класс опасности) [46]. Наиболее опасен четырехвалентный хром, далее по токсичности следует трехвалентный, двухвалентный металлический хром и его соединения менее токсичны [142]. Основным путем поступления в организм человека является ингаляционный. Возможно поступление с водой и пищей. На регуляторные системы при длительной внешнесредовой экспозиции хром может оказывать следующие эффекты [5,20,136,142,264,291,324]: стромогенный эффект с увеличением массы щитовидной железы и продукции гормонов и, одновременно, связанное с блокированием ряда ферментов нарушение йодного обмена; угнетение клеточной репарации, в т.ч. в иммунокомпетентных клетках; нарушение ферментативной активности [324]; усиление действия инсулина и снижение к нему резистенции [304,306]; подавление энергетического обмена из-за влияния на тканевое дыхание; формирование иммунной недостаточности связанной с индукцией освобождения провоспалительного IL-1 из кератиноцитов, дисбалансом Т-лимфоцитов, гипои иммуноглобулинемией.

1.2.2 *Хлорорганические соединения* являются гетерогенной группой, включающей в себя множество соединений. В связи с особенностями

исследования, в данной работе будут рассмотрены только хлорпроизводные предельных углеводов – трихлорметан (хлороформ) и тетрахлорметан.

Под влиянием хлора в процессе обработки питьевой воды на водопроводных сооружениях в результате трансформации органических соединений образуются хлорорганические соединения, в результате чего в питьевую воду поступают не только соединения хлора, но и другие высокотоксичные хлорорганические соединения (хлороформа, тетрахлорметана, 1,2 дихлорэтана и др.), способные представлять опасность для здоровья населения [41,83,96,141,374,368]. При взаимодействии хлора с естественными органическими соединениями поверхностных вод образуется множество галогенсодержащих соединений [64,98].

Наиболее значимыми химическими веществами, формирующими повышенный риск здоровью населения, являются остаточный хлор, хлороформ, тетрахлорметан, загрязняющие питьевую воду [25,71,96,97,361]. Особого внимания заслуживают хлорированные углеводороды и хлорфенолы, которые образуются в процессе деструкции и трансформации нестабильных соединений под влиянием хлора в процессе обработки питьевой воды на водопроводных сооружениях [86,192].

Особенностью токсического действия хлороформа и тетрахлорметана являются: канцерогенные и мутагенные эффекты, лейкоцитоз, лимфоцитоз и нарушения функционального состояния печени и эритроцитов. 1,2-дихлорэтан относится к политропным ядам, он нарушает функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, печени и почек [82]. В результате метаболизма тетрахлорметана в качестве промежуточного продукта образуется хлороформ, а 50% хлорбензола в процессе метаболизма превращается в фенол, который затем биотрансформируется в двухатомные фенолы (пирокатехин и гидрохинон), и в хлорфенолы. Метаболизм 1,2-дихлорэтана происходит с «летальным синтезом», т.к. образуется ряд высокореакционноспособных метаболитов, которые способны необратимо связываться с ДНК, обуславливая мутагенные и канцерогенные эффекты [8]. При

поступлении в организм в процессе биотрансформации хлор и его соединения обладают способностью образовывать более токсичные, по сравнению с исходными загрязнителями, метаболиты, способные преодолевать гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, кумулироваться в жировой ткани (путем алкилирования и (или) стимуляции перекисного окисления липидов), повреждать плазматические и внутриклеточные мембраны, запуская кальциевый механизм гибели клеток и нарушение липидного обмена [86,116]. Вследствие чего, неудовлетворительное качество питьевой воды и высокие концентрации токсикантов на фоне общераспространенных загрязняющих химических соединений, с учетом взаимосвязанного метаболизма, приводят к изменению микрокомпонентного состава окружающей среды, что может явиться причиной повышения риска развития заболеваний населения, прежде всего, детского [196].

Хлороформ – чрезвычайно опасное вещество для здоровья, относящееся к 1-му классу опасности [46]. В процессе его метаболизма образуются крайне токсичные вещества, в т.ч. фосген [136]. Хлороформ является побочным продуктом обеззараживания воды методом хлорирования. Его относят к супертоксикутам – чужеродным для организма крайне стойким веществам, с высокой биоактивностью [46,142,146,281].

В организм человека эти вещества способны попадать ингаляционным, перкутаным и пероральным путями (с пищей и водой) [46,142,281]. При пероральном пути проникновения основное внимание уделяется проблеме загрязнения питьевой воды, которое может происходить как в результате загрязнения источников водоснабжения промышленными сточными водами, так и в результате практики хлорирования воды с целью ее дезинфекции [142,146]. Учитывая возможный уровень санитарно-химического загрязнения воды источника водоснабжения галогенсодержащими соединениями, наибольшую опасность представляют тригалометаны (хлороформ, дихлорбромметан, дибромхлорметан) [26,99,142,146]. Установлено, что потребление хлорированной

питьевой воды в течение 2-х лет эквивалентно поступлению в организм до 4-88 μg хлороформа [241].

После попадания в организм в процессе биотрансформации, данные соединения способны образовывать более токсичные метаболиты [142]. Молекулярные механизмы действия хлорорганических соединений имеют следующие основы: увеличение количества липидов, поступающих в клетку; активация свободно-радикального окисления с образованием активных форм кислорода; стимуляция перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также алкилирование, сопровождающееся повреждением клеточных мембран; внутриклеточное накопление кальция, вызывающее блокаду митохондриального окислительного фосфорилирования, нарушение лизосомальных мембран с активацией эндопротеаз, обладающих аутопротеолитической активностью и, как следствие, влияющих на гибель клетки; метаболический ацидоз [146,136,142,378,281].

Тетрахлорметан – чрезвычайно опасное вещество для здоровья, относится к 1-му классу опасности [46]. При метаболизме образуются свободные радикалы: трихлорметильный радикал, трихлорпероксилный радикал, а также один из метаболитов – хлороформ [136].

В целом, основной системой-мишенью для всех хлорорганических соединений из регуляторных систем является ЦНС. Имеются данные, касающиеся увеличения риска дисфункции эндокринной и иммунной систем в результате длительного воздействия питьевой воды с нарушенными гигиеническими нормативами по указанным веществам [142,146]. Среди основных эффектов данных соединений на интегративные системы выделяют: снижение белоксинтетической функции, в т.ч. белоксодержащих гормонов; активация ПОЛ; угнетение нервных центров; активация системы комплемента по альтернативному пути; увеличение функциональной активности макрофагов, с увеличением синтеза последними ФНО и продукции NO, и, как следствие, развитие воспалительной реакции.

Известно, что токсичность хлорорганических соединений, обусловлена воздействием промежуточных продуктов метаболизма хлороформа. Этот вывод основан на том, что токсичность хлороформа увеличивают вещества, ускоряющие процессы обмена веществ, в то же время токсичность хлороформа снижается на фоне приема препаратов, подавляющих метаболизм. Кроме того, она коррелирует с уровнем содержания метаболических ферментов и метаболической способностью тканей [114,107]. Метаболизм хлороформа может происходить по двум направлениям – окислительному и восстановительному. Оба пути метаболизма приводят к образованию реакционноспособных метаболитов: фосгена (при окислительном метаболизме) и дихлорметильных свободных радикалов (при восстановительном механизме метаболизма) [346,248,265,376,378]. Промежуточные продукты метаболизма, способны образовывать ковалентные связи с клеточными молекулами – микросомальными белками и ферментами, что способствует нарушению клеточных функций, повреждению и гибели клеток [80]. Экспериментально показано, что соединения хлора окисляются в печени цитохромом Р-450 с образованием сильных реагентов (дигалокарбониллов), которые ответственны за гепатотоксичность и нефротоксичность соединений хлора [351,225,262,311].

В печени окислительный путь метаболизма протекает с образованием фосгена, вызывающего разрушение мембранных фосфолипидов. При этом в качестве основных активных форм выступают метаболиты фосгена [312,379]. Экспериментально установлено, что добавление глутатиона в инкубационную среду препятствует связыванию метаболитов хлороформа в микросомах печени [312,379]. Данный феномен необходимо учитывать при проектировании профилактических мероприятий.

Особенности метаболизма хлороформа в детском возрасте определяются уровнем белка CYP2E1, который регулирует экспрессию фермента Р-450. У детей этот уровень значительно ниже, чем у взрослых [300].

Основными признаками токсичности хлороформа являются поражения центральной нервной системы, печени и почек. Со стороны ЦНС это проявляется

симптомами головокружения, усталости, головной болью. Для мониторинга патологических эффектов со стороны печени и почек, вызванных воздействием малых концентраций хлороформа, необходимо использовать специальные тестовые показатели. Например, маркером поражения печени является повышение уровней печеночных ферментов в сыворотке или положительный тест с сульфобромфталейном. Исследование азота мочи и β -2-microglobulin используют для обнаружения отклонений в функции почек. Однако все эти тесты не являются определяющими для хлороформа. Специфические биомаркеры эффекта хлороформа не установлены.

Неканцерогенными эффектами хлороформа при пероральном воздействии являются токсические поражения печени и почек в виде жировой инфильтрации и дегенерации, некроз клеток и клеточной вакуолизации, повышение уровня ферментов в сыворотке крови, изменение веса печени и почек, и/или функциональные нарушения. Некроз гепатоцитов приводит к увеличению концентрации сывороточного билирубина и трансаминаз, дефициту протромбина и фибриногена [393].

Существуют данные, что при хроническом поступлении хлороформа в организм с питьевой водой наблюдаются локальные изменения воспалительного характера слизистой оболочки желудка, кишечника, сопровождающиеся болями в животе, тошнотой, рвотой и диарей [344,314,357,369].

1.2.3 *Нитраты* – соли азотной кислоты (NaNO_3 , KNO_3 , NH_4NO_3 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$). Путей поступления нитратов в организм человека несколько: через продукты питания (растительного происхождения, животного происхождения), через питьевую воду, через лекарственные препараты. Нитраты сами по себе не обладают выраженной токсичностью, однако одноразовый прием 1-4 г нитратов вызывает у людей острое отравление, а доза 8-14 г может оказаться смертельной. Допустимая суточная доза (ДСД) в пересчете на нитрат ион, составляет 5 мг/кг массы тела, ПДК нитратов в питьевой воде – 45 мг/л [200].

В пищеварительном тракте нитраты могут частично восстанавливаться до нитритов, которые представляют наибольшую опасность. Степень токсичности

нитритов в 10-20 раз выше, чем у нитратов. Из нитритов в присутствии аминов могут образоваться N-нитрозамины, обладающие мутагенной, тератогенной и канцерогенной активностью [127,219]. Экспериментальные и эпидемиологические исследования подтверждают роль нитратов как предшественников N-нитрозосоединений – группы веществ с выраженным канцерогенным и эмбриотоксическим действием [65,79]. Хроническая нитрат-нитритная экспозиция организма человека может являться фактором повышения уровня эндогенного нитрозирования [43,84].

Основной механизм токсического действия нитритов в организме заключается в их взаимодействии с гемоглобином крови и в образовании метгемоглобина, неспособного связывать и переносить кислород. Так, 1 мг нитрита натрия (NaNO_2) может перевести в метгемоглобин около 2000 мг гемоглобина [167]. Развитие метгемоглобинемии может вызвать различные отклонения функционального состояния организма – нарушение тканевого дыхания (тканевую гипоксию), дисфункцию нейрогуморальной и иммунной регуляции, выступать в качестве стромогенов [7].

По данным зарубежных источников потребление нитратов с питьевой водой нарушает функции щитовидной железы [334,371,399]. Установлено, что нитраты являются ингибитором импорта йодида натрия, который обеспечивает поглощение йода щитовидной железой [272,290,337,345]. Снижение уровня йода в щитовидной железе может привести к снижению синтеза ее гормонов трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), что в свою очередь ведет к повышению выделения тиреотропного гормона (ТТГ) и последующему повышению поглощения йода щитовидной железой. По данным проекта токсикологического профиля для нитратов и нитритов (Draft Toxicological Profile for Nitrate and Nitrite), результатом этого является дисфункция щитовидной железы с развитием гипотериоидных состояний [234,266,272,274,319,364].

В ряде исследований так же были установлены статистически достоверные связи между поступлением нитратов с питьевой водой и развитием нарушений процессов развития (например, расщепление позвоночника, дефекты конечностей,

расщепление неба, расщепление губы, дефекты нервной трубки [230,246,271,283], онкопатологии щитовидной железы [387]).

Работ, касающихся изучения влияния нитратов на физическое развитие детей, крайне недостаточно. Имеются данные о влиянии нитратов на щитовидную железу и нарушения жирового обмена [284]. Вместе с тем, в ходе ранее проведенных исследований, у детей, потребляющих пьющих воду с высоким содержанием нитратов, выявлена тенденция к увеличению роста и массы тела, что сопровождалось уменьшением окружности грудной клетки, ослаблением мышечной силы кистей рук и сокращением жизненной емкости легких. Обнаруженные нарушения соотношений свидетельствуют о дисгармонии физического развития детей. Оценка физического развития мальчиков 5 лет показала, что питьевая вода с повышенным содержанием нитратов, вызывает у них незначительное увеличение роста и ухудшение физического развития. Количество детей шестилетнего возраста с ухудшенным и плохим физическим развитием возрастает. У девочек эти процессы протекают менее заметно: лишь в возрасте 6-ти лет отмечена тенденция увеличению веса и ухудшению физического развития [219].

1.2.4 К *органическим соединениям*, оказывающим значимое влияние на здоровье детского населения, относят бензол, фенол формальдегид и бенз(а)пирен [113,109,115,124,123]. Бензол поступает в окружающую среду со сточными водами и газообразными выбросами производств основного органического синтеза, нефтехимических и химико-фармацевтических производств, предприятий по производству пластмасс, взрывчатых веществ, ионообменных смол, лаков, красок и искусственной кожи, он содержится в выхлопных газах автотранспорта и т.д. Бензол способен испаряться из водоемов в атмосферу и трансформироваться из почвы в растения. В питьевую воду бензол может попасть в результате загрязнения источника водоснабжения промышленными сточными водами, а также из угольных фильтров, используемых для очистки воды. Ксилолы поступают в питьевую воду из водоисточников, загрязненных преимущественно сточными водами предприятий нефтеперерабатывающей промышленности [158].

Содержание бензола в атмосферном воздухе колеблется в пределах от 3 до 160 мкг/м³. Более высокие концентрации обнаруживаются в воздухе крупных городов около нефтеперерабатывающих заводов. Выброс бензола в воздушный бассейн России от стационарных источников составляет 13–24 тыс. т в год. В атмосферном воздухе городов среднегодовая концентрация бензола достигает 90 мкг/м³, а максимальная – 2000 мкг/м³ при максимальной разовой ПДК 300 мкг/м³ и среднесуточной ПДК 100 мкг/м³. ВОЗ не дает рекомендаций относительно нормативного уровня содержания бензола в атмосферном воздухе и приводит только величины канцерогенных потенциалов, необходимых для расчета канцерогенного риска [142].

Основной путь поступления бензола и его гомологов в организм – ингаляционный, при этом возможно прямое действие этих соединений в обход детоксикационных барьеров, в т.ч. печени [136,142]. В целом ароматические углеводороды оказывают общетоксическое действие, а также специфически влияют на регуляторные системы (нейро-, иммуно- и репротоксикантные эффекты) [136]. Нейротоксический эффект связан действием на ЦНС, с изменением в обмене ацетилхолина и функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [142].

Бензол (С₆H₆) относится к чрезвычайно опасным химическим веществам (1-й класс опасности) [46]. Преимущественный путь поступления ингаляционный, менее активный – пероральный и перкутанный [136,142,281]. Действие этого химического вещества характеризуется как политропное общетоксическое. Критические органы и системы – иммунная и ЦНС, соответственно, среди токсических эффектов выделяют иммунотоксический и сенсибилизирующий, а также нейротоксический эффекты [281]. Механизм иммунотоксического действия связан с прямым действием бензола и продуктов его метаболизма в организме на стволовые клетки костного мозга с развитием последующей цитопении (в т.ч. панлейкоцитарной) и нарушением иммуногенеза; активацией свободно-радикального окисления, ПОЛ и повреждение клеточных мембран; активацией мозгового и коркового вещества надпочечников, с активной продукцией

соответствующих гормонов с развитием последующей дистрофических процессов; развитием нейродистрофического симптомокомплекса, вегето-сосудистой дисфункции; сенсibilизацией (гаптен); повышением ферментативной активности цитоплазмы лимфоцитов; ранней Т-клеточной цитопенией, позже присоединяется В-клеточная; снижением фагоцитарной активности [46,136,142,281].

Стоит отметить, что при имунотоксическом действии рано проявляются сдвиги, в системе гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников: сначала происходит ее активация (повышение уровня адреналина, норадреналина в крови, усиление их биосинтеза), а затем угнетение. В экспериментальных работах с кроликами установлено снижение содержания 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов в крови. У собак же наблюдалась недостаточность функции коры надпочечников в случае тяжелой интоксикации бензолом [1].

Хроническое воздействие бензола усиливает выработку тиреотропного гормона, угнетает продукцию фолликулостимулирующего и вызывает гистологические признаки гипofункции щитовидной железы. В клетках костного мозга и нейтрофилах снижается содержание нуклеиновых кислот, нарушается синтез тимидина [1,243,375]. Под дейтсвием бензола снижается содержание кортикостероидов в крови, что говорит об угнетении функция коры надпочечников. С увеличением стажа она снижается,а при прекращении работы с бензолом – возвращается к норме [1].

Фенол (C_6H_5OH) относится к ароматическим углеводородам, по воздействию на организм человека относится к 3-у классу опасности [46]. Пути поступления: пероральный, ингаляционный, перкутанный. При поступлении в организм обладает общетоксическим действием резорбтивного характера. Критическими из адаптивных систем называют центральную и вегетативную нервные системы [226]. Так же как и бензол, фенол способен воздействовать на костный мозг, вызывая панклеточную цитопению [281] и опосредованно влиять на иммунную реактивность.

Фенол поступает в окружающую среду с выбросами металлургических и коксохимических заводов, производств фенолформальдегидных смол, клеев, различных пластиков, а также с отходами кожевенной и мебельной промышленности. Количество фенола, попадающего с атмосферным воздухом в организм при его концентрации в воздухе 200 мкг/м^3 , составляет 4 мг/сут , с копченой пищей – 2 мг/сут и с питьевой водой, при его концентрации 300 мкг/л – $0,6 \text{ мкг/сут}$.

Среднегодовая концентрация фенола в атмосферном воздухе городов России колеблется в пределах $2\text{--}3 \text{ мкг/м}^3$ при среднесуточной ПДК 3 мкг/м^3 и максимальной разовой ПДК 10 мкг/м^3 . Содержание фенола очень часто превышает гигиенические нормативы в атмосферном воздухе г. Москвы; то же наблюдается в городах с металлургическими производствами (Комсомольск-на-Амуре, Магнитогорск, Липецк, Новотроицк, Орск, Рязань, Волгоград, Нижний Тагил, Новокузнецк, Норильск, Липецк), а также с химическими и нефтехимическими заводами (Пермь, Губаха, Кирово-Чепецк, Тюмень, Сызрань, Березники, Саратов, Усолье-Сибирское, Дзержинск). По ориентировочным расчетам на территориях с повышенным содержанием фенола в атмосферном воздухе проживает около 9 млн. чел.

Фенол поражает нервную систему, оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку рта, носоглотки, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и вызывает рвоту, головные боли, головокружение, потливость, нарушение сна и учащенное сердцебиение. Ранним показателем хронической фенольной интоксикации является нарушение функционального состояния центрального и вегетативного отделов нервной системы. Фенол быстро всасывается через кожу, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт, а затем концентрируется в почках и печени [136,142].

В питьевую воду фенол попадает из загрязненных сточными водами источников или мигрирует из полимерных материалов, используемых в водопроводных системах. Высокая концентрация фенола постоянно регистрируется в воде поверхностных водоисточников, в том числе: в бассейнах

Невы (4 – 5 мкг/л), Волги (2 – 5 мкг/л) и других реках и водоемах. ПДК фенола в воде водоемов санитарно-бытового назначения составляет 1 мкг/л (по органолептическому показателю). Особенно высокой становится концентрация фенола в воде в случае аварийных ситуаций. Так, в результате попадания промышленных сточных вод в водоисточник Уфы, содержание фенола в нем превысило ПДК в десятки раз. У жителей, потреблявших воду, загрязненную фенолом и его соединениями, отмечалось жжение в горле, возникали язвы в полости рта, и открывались желудочно-кишечные кровотечения.

Многие из проявлений биологической активности фенольных соединений обусловлены неспецифической стресс-реакцией, развивающейся в результате стимуляции системы гипофиз–кора надпочечников. У молодых подопытных животных она проявляется в уменьшении вилочковой железы (тимуса), в увеличении уровня свободных 17- и 11-оксикортикостероидов в крови, в утолщении коркового вещества надпочечников и в уменьшении содержания в нем холестерина и аскорбиновой кислоты, расходующихся в процессе синтеза гормонов. Показателями стимуляции коры надпочечников являются также увеличенное выведение 17-кетостероидов и 17-кетокортикоидов с мочой и накопление в мышцах и печени гликогена – запасного полисахарида, животного крахмала [136].

Заметное влияние фенольные соединения оказывают также на функцию щитовидной железы. Гормоны этой железы, прежде всего тироксин, выполняют в организме роль регуляторов окислительного и энергетического обменов. Гиперфункция щитовидной железы (тиреотоксикоз, Базедова болезнь) сопровождается более или менее резким усилением обменных процессов, повышенной нервной возбудимостью, накоплением радиоактивного йода самой железой. Для пониженной функции щитовидной железы (миксэдемы) характерно замедление обмена веществ, слизистый отек подкожной клетчатки, пониженная и запаздывающая функция нервных центров. Введенный в организм радиоактивный йод накапливается тканью щитовидной железы слабо. При врожденной недостаточной функции щитовидной железы наблюдается резкая задержка

ростовых процессов, развивается карликовость (так называемый тиреоидный нанизм) с нарушением пропорций тела и умственным недоразвитием (кретинизм) [136,142].

Имеются данные о влиянии фенольных соединений на функцию щитовидной железы. Авитаминоз Р и С (скорбут) сопровождается увеличением активности щитовидной железы. Прием препаратов, содержащих витамин Р (в отдельности и совместно с витамином С) приводит к нормализации накопления радиоактивного йода, что является объективным показателем функции железы [148, 147].

Формальдегид – бесцветный остропахнувший газ, с выраженной токсичностью. Он относится к ряду алифатических альдегидов, по степени опасности воздействия на организм принадлежит к чрезвычайно опасным соединениям [46] и высоко опасным аллергенам (2-й класс опасности), [172, 281]. Ароматические соединения (бензол, анилин, толуол) образуют с формальдегидом соответствующие диарилметаны. Основным источником образования формальдегида в городах является автомобильный транспорт, деревообрабатывающие предприятия, автозаводы, химические и кожевенные производства. Ведущий путь поступления в организм – ингаляционный, затем пероральный (с водой) и перкутанный [142]. Формальдегид обладает общетоксическим, сенсibiliзирующим, мутагенным, иммуотропным и нейротропным эффектами [136,142,281,317,372]. Его основное негативное действие связано с угнетением центральной и вегетативной нервных систем (головная боль, утомление, подавленность, потливость). Под влиянием формальдегида возникают дегенеративные процессы в паренхиматозных органах, развиваются поражения печени, почек, сердца и головного мозга. Также формальдегид воздействует на ферментные системы и антиоксидантную защиту, вызывает нарушения конъюгационной и элиминационной функции глутатионовой системы у детей. При внешнесредовой экспозиции формальдегида возможны следующие негативные эффекты: угнетение тканевого дыхания в результате нарушения окислительного фосфорилирования, следствием чего

является торможение анаэробного гликолиза и развитие недостатка аденозинтрифосфата (АТФ); подавление активности SH-энзимов; угнетение синтеза нуклеиновых кислот; нарушение обмена аскорбиновой кислоты; нарушение антигенной стимуляции иммунной системы [72].

Бенз(а)пирен ($C_{20}H_{12}$) – это химическое соединение, которое принадлежит к семейству полициклических углеводородов (ПАУ) и относится к первому классу опасности. Данное соединение образуется при сгорании любого органического топлива (дрова, солома, торф, уголь, нефтепродукты и газ). В организм бенз(а)пирен может поступать через кожу, органы дыхания, пищеварительный тракт и трансплацентарным путём [286]. До 40% выбросов бенз(а)пирен приходится на черную металлургию, 26% – на бытовое отопление, 16% – на химическую промышленность. Наиболее высокие концентрации с превышением ПДК в 10-15 раз отмечены в городах с заводами по производству алюминия (Братск, Красноярск, Новокузнецк и др.). В 6-10 раз ПДК по бенз(а)пирену превышена в городах с предприятиями черной металлургии (Нижний Тагил, Магнитогорск, Челябинск), в 3-5 раз в городах с крупными предприятиями нефтехимии и нефтепереработки (Уфа, Пермь, Самара) [30].

Бенз(а)пирен является наиболее типичным химическим канцерогеном, метагеном, терратогеном окружающей среды, опасен для человека даже в малых концентрациях, поскольку обладает свойством биоаккумуляции. Будучи химически сравнительно устойчивым соединением, бенз(а)пирен может долго мигрировать из одних объектов среды в другие. Метаболизм бенз(а)пирена проходит в печени по эпоксид-диольному пути, с образованием реакционноспособных соединений – диол-эпоксидов, способных вызывать нарушения в структуре ДНК, что обуславливает канцерогенные свойства.

Большая часть ПАУ обезвреживается в печени с помощью микросомальной системы окисления, катализируемой целой группой ферментов – цитохромами P450. Продуктами гидроксилирования являются эпоксиды – чрезвычайно реакционноспособные вещества, обладающие сильными канцерогенными, окислительными и токсичными свойствами [176, 286, 339].

В исследованиях помимо повышенной вероятности возникновения злокачественных новообразований у обитателей животноводческих ферм, потребляющих загрязнённые бенз(а)пиреном кормовую продукцию, выявлено снижение аппетита, ухудшение конверсии корма, разбалансировка в иммунной и эндокринной системах [149,228,320].

В производственных условиях при экспозиции бенз(а)пирена, у людей, в зависимости от способа контакта, могут возникать дерматиты, язва желудка, раздражение верхних дыхательных путей, а также повышен риск возникновения ишемической болезни сердца, хронических заболеваний легких и других нарушений респираторной системы. Постоянное поступление бенз(а)пирена в организм человека из окружающей среды приводит к ослаблению иммунной системы, способствуя развитию ряда хронических заболеваний пищеварительной, дыхательной и нервной систем, нарушению процессов развития [78, 94].

1.3. Наиболее актуальные эндокринные заболевания у детей, и их связь с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий

Одним из значимых проявлений негативного воздействия химических веществ на здоровье детского населения является развитие патологии эндокринной системы, формирование нарушений питания и физического развития (задержка/опережение), а также нарушений обменных процессов [27,102,112,216,218]. **Физическое развитие детей** – важный интегральный показатель реализации генотипа в фенотипе в конкретных условиях окружающей среды и надежный информационный показатель санитарно-эпидемиологического благополучия населения [101,100]. Гормон роста и половые гормоны играют ключевую роль в процессах роста и развития организма [16,17]. Гормон роста является основным гормоном, стимулирующим линейный рост. Он способствует росту костей в длину, росту и дифференцированию внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты соматотропина на уровне костной ткани

состоят в стимуляции роста хряща и синтеза белка, а также индуцировании митоза клеток. Ростостимулирующие воздействия этого гормона опосредуются через инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2), которые синтезируются главным образом в печени под влиянием соматотропина [55,331].

Секреция соматотропина гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное его количество секретируется в ночное время, в начале глубокого сна, что особенно выражено в детском возрасте. Регуляция секреции гормона роста осуществляется посредством рилизинг-фактора (соматолиберина) и ингибирующего фактора (соматостатина). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают либо стимулирующее (α -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее (α -адренергические и серотонинергические антагонисты, β -адренергические агонисты) влияние [55].

К химическим веществам, способствующим снижению секреции соматотропного гормона и нарушениям роста и развития у детей, относят соединения металлов (свинец, никель, кадмий) и хлорорганические соединения (хлороформ, тетрахлорметан и др.). Обладая негативным влиянием на центральную нервную систему, химические вещества оказывают прямое цитотоксическое воздействие на структуры гипоталамуса и переднюю долю гипофиза, опосредованно воздействуют на печень и поджелудочную железу, нарушают синтез соматомединов, потенцируют гипергликемию и высокое содержание свободных жирных кислот в плазме крови, дополнительно снижающих секрецию соматотропного гормона и ИФР-1 [18,55,331].

Имеющиеся данные литературы указывают на то, что наличие загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды в населённых пунктах повышает вероятность формирования астенического типа телосложения, снижает скорость роста и развития организма, ухудшает функциональное состояние кардиореспираторной и прочих систем, замедляет скорость биологического созревания

детей, способствует дисгармоничности физического развития [13,28,193,197,287,318].

Некоторыми исследователями установлено, что в крупных промышленных центрах загрязнения атмосферы соединениями металлов (свинец, марганец, никель и др.) влияют на сроки окостенения скелета. В городах с загрязнением атмосферного воздуха химическими соединениями отмечался неудовлетворительный уровень физического развития детей 8-10 лет. Б.А. Курманалин, А.К. Жумалина и Н.Н. Пуховикова отмечают замедленное физическое развитие, ретардацию и выраженную дисгармоничность развития у детей 7-14 лет, проживающих вблизи газоперерабатывающего завода. Выявлены также резкие отклонения основных показателей физического развития у детей, рожденных от матерей, занятых в химической промышленности и проживающих в районе с загрязненным атмосферным воздухом. При длительном вдыхании загрязненного производственными выбросами воздуха отмечаются последствия, проявляющиеся в той или иной степени нарушением здоровья детей, в том числе и физического развития [7,48,66,174,193].

Особенно токсичны для детского организма и, в том числе, негативно влияют на физическое развитие соединения металлов. Высокие концентрации свинца, угнетая процессы дыхания, фосфорилирования и активного транспорта, вызывают функциональные и морфологические изменения в митохондриях. К нейротоксическому действию кадмия наиболее чувствителен организм новорожденных детей. Это, по-видимому, связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера у новорожденных для данного элемента. Кадмий оказывает выраженное влияние на обмен таких элементов, как алюминий, медь, железо и олово [18,193,209]. Конкурентно взаимодействуя с кальцием в костной ткани и разбалансируя витаминно-минеральный обмен, соединения металлов в ходе длительной кумуляции и метаболизма в организме ребенка приводят к деминерализации костной ткани [165,168,169,217].

В работе О. Сперанской и О. Сергеева, проведенной в г. Чапаевске Самарской области, были проанализированы предикторы накопления стойких

органических загрязнителей (СОЗ) и ХВНРЭС в сыворотке крови мальчиков 8-9 лет отдельно по диоксинам, фуранам и полихлорированным бифенилам (ПХБ), и отдельно по хлорорганическим пестицидам, включая гексахлорану (ГХЦГ) и гексахлорбензолу (ГХБ) [179]. У мальчиков 8-12 лет выявлено ускорение роста на фоне сниженного индекса массы тела, что связано повышенным уровнем содержания хлорорганических пестицидов и свинца в крови [86,174,179,325].

Серьезную угрозу для здоровья детей представляет использование пестицидов в сельском хозяйстве. Дети являются наиболее уязвимым контингентом при контактах с пестицидами: 60% отравлений приходилось на детей дошкольного возраста. Л.В. Василос (1991) и А. Майрапетион и другие изучали показатели заболеваемости в населенных пунктах с высоким уровнем химизации сельского хозяйства. Авторами были установлены более низкие показатели физического развития детей, уровень общей заболеваемости в 2,5 раза превышал контрольный, а аллергическая и неврологическая патологии, болезни обмена веществ и верхних дыхательных путей регистрировались чаще в 2 (и более) раза [18,57,58,162].

В настоящее время ведущим симптомом нарушения физического развития у детей является **формирование избытка массы тела и ожирения**. Развитие данных метаболических нарушений у детей приобретают характер всемирной эпидемии с непрерывным увеличением распространённости в течение трёх последних десятилетий [338,355]. Данные National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) показывают, что в конце 1990-х годов, по сравнению с 1960-ми, количество детей с ожирением в возрасте от 6 до 11 лет увеличилось более чем в 3 раза – с 4 до 15,3% [213].

В настоящее время во всем мире около 45 миллионов детей младшего школьного возраста и почти 3% детей, в возрасте до 5 лет, страдают ожирением. По мнению экспертов международной рабочей группы по ожирению, распространённость детского ожирения к 2020 году в Европе достигнет 35% и более, в США – более 45%, Юго-восточной Азии – до 20% [138]. Аналогичные тенденции прослеживаются и в Пермском крае, где различные формы

избыточного питания и ожирения по уровню распространённости занимают 10 ранговое место в Российской Федерации, и 2 место – в Приволжском федеральном округе. При этом их рост за последние 5 лет составил 16%, и достиг уровня 18,0%, что в 1,6 раза превышает средний показатель по России (11,0%) [175].

Избыток массы и ожирение являются многофакторными заболеваниями, возникающими в результате генетической предрасположенности воздействия окружающей среды и образа жизни и являющееся наиболее распространенным метаболическим расстройством в мире [4,9,103,195].

По данным ВОЗ в настоящее время, впервые за всю историю человечества, в мире людей с избыточным весом стало больше, чем с недостатком веса. До конца XX века эпидемия, давно поразившая Западную Европу и США, почти не затрагивала страны Восточной Европы: избыточным весом в большинстве соцстран страдали не более 10–12% населения. В настоящее время 46,5% российских мужчин и 51,7% женщин обладают избыточным весом; ожирением страдают 9,6% мужчин и 23,6% женщин. В 2007 г. количество детей в возрасте до 5 лет, имеющих избыток массы тела, составило примерно 22 млн. человек, причем более 75% тучных детей проживало в семьях среднего и низкого дохода. Распространенность ожирения и метаболического синдрома приобретает глобальный характер среди населения, в том числе и среди детей, практически во всех развитых странах. В мире насчитывается около 1 млрд. грузных и более чем 300 млн. людей, страдающих ожирением. При этом, ожирение является главным фактором риска в развитии инсулинорезистентности, что считается главным связующим звеном между ожирением и соответствующими метаболическими заболеваниями, которые снижают качество и длительность жизни, а также увеличивают затраты на медицинские услуги (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) [9,87,139,166].

Распространенность ожирения и избыточной массы тела у детей разного возраста колеблется в широких пределах, достигая у школьников 20–25%, у

дошкольников – 2–6%. В раннем возрасте ожирение встречается одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек, среди школьников и подростков – преобладает у девочек (2:1). Ожирение чаще доминирует у городского населения, что, вероятно, отражается менее подвижным образом жизни городского ребенка и более свободным доступом к высококалорийным рафинированным продуктам. Самой распространенной формой является конституционально-экзогенное ожирение, удельный вес которого составляет 75–97%. Пубертатное ожирение, или гипоталамический синдром пубертатного периода, встречается у 3,7–4% детей и подростков 11–17 лет [195,213].

Избыток массы тела и ожирение формируются в результате взаимодействия 3-х основных патогенетических факторов: 1) увеличенное потребление углеводов и жиров при несоответствующем этому поступлению энергетически расходованию жира; 2) недостаточное использование жирового депо как источника энергии; 3) избыточное образование липидов из углеводов.

Первичный избыток массы тела и ожирение – самостоятельные заболевания, при которых нарушено взаимоотношение между жировой тканью и гипоталамусом – системы, контролирующей постоянство массы тела и адекватность приема пищи метаболическим потребностям организма. Адипоциты синтезируют пептидный гормон лептин. Он секретируется в кровь, проникает в гипоталамус и взаимодействует со своими рецепторами на нейронах центра сытости, вызывая насыщение и продукцию глюкагонподобного гормона пептида-1, который угнетает активность нейронов центра голода и тормозит выработку нейропептида Y. В результате подавляется аппетит, пищевое поведение и накопление жира в адипоцитах (рисунок 1.3.1) [4,10,11,12].

Переедание может быть следствием повышенного аппетита из-за торможения центра сытости или возбуждения центра голода, вызванные внешними причинами, с последующим развитием гипоталамического ожирения.

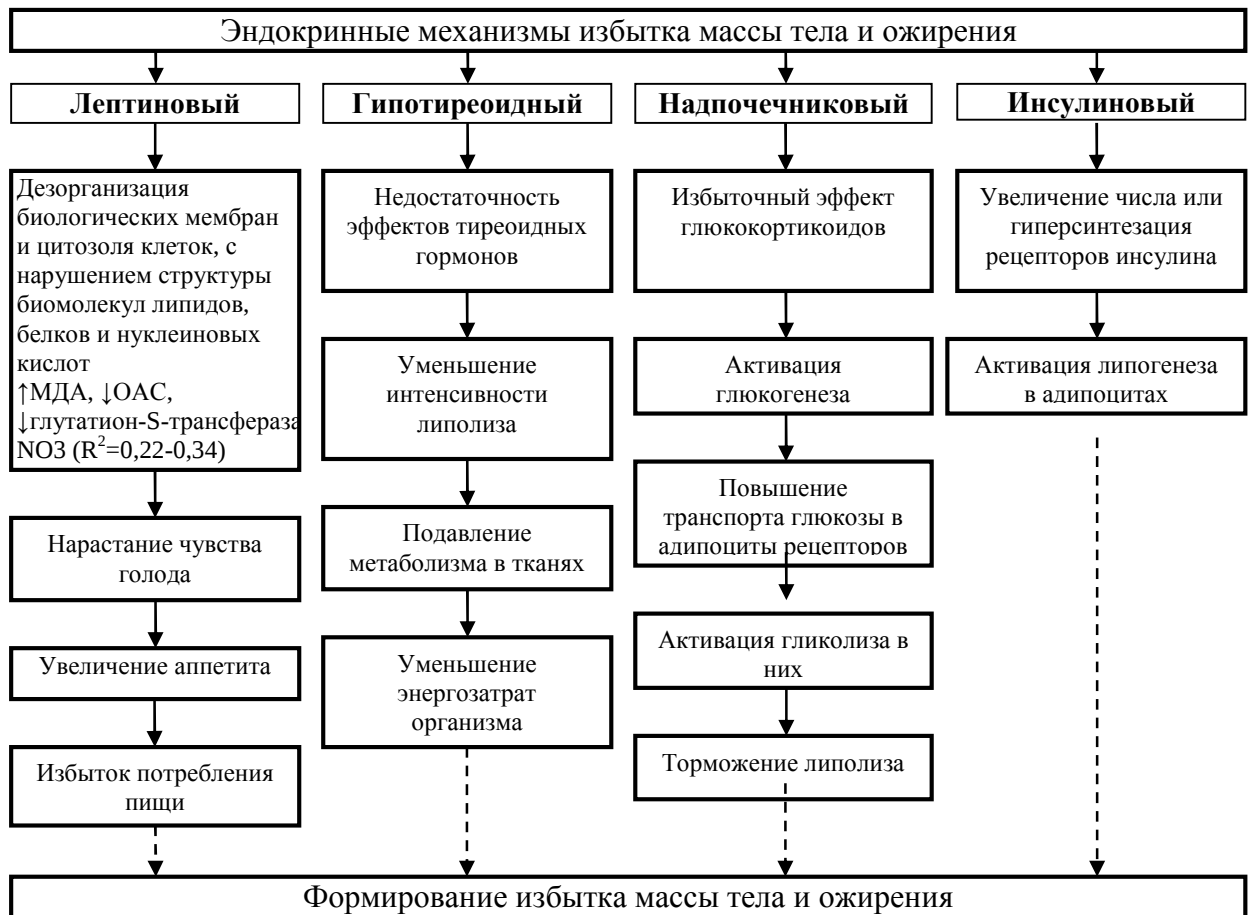


Рисунок 1.3.1. – Эндокринные механизмы избытка массы тела и ожирения

При нормальной функции центра голода причиной ожирения может быть снижение тонуса симпатической и/или парасимпатической нервной системы, сопровождающееся тормозящим влиянием коры головного мозга на центры симпатического отдела диэнцефальной области [4,11,12].

Традиционно известно, что избыток массы тела и ожирение связаны с малоподвижным образом жизни, неадекватными диетическими предпочтениями и длительным положительным энергетическим балансом [51]. Однако, в настоящее время эта идея ставится под сомнение, так как было установлено влияние ряда социальных, экономических и экологических факторов на физическое развитие и рост человека. Исследованиями было показано, что ожирение является одним из многих болезней развития. В частности, ожирение может вызываться воздействием токсичных химических веществ в критические периоды жизни (новорожденность, дошкольный и пубертатный возраст).

Химические соединения вмешиваются в биологические процессы жировой ткани организма и взаимодействуют с рецепторами гормонов. Они имитируют или же, наоборот, являются антагонистами действия эндогенных гормонов, и таким образом нарушают программирование эндокринных сигнальных путей в критические периоды раннего развития. Новорожденные и дети могут быть рассмотрены как наиболее восприимчивая к воздействию токсикантов популяция. В связи с этим, стоит подчеркнуть, что жировая ткань является важной эндокринной тканью, секретирующей гормоны, вызывающие ожирение и диабет 2-го типа [9,10,11,12,104].

По данным международных исследований, химические вещества, «приводящие к ожирению», способствуют набору веса, изменяя или перепрограммируя ключевые звенья эндокринной системы, ответственные за обмен веществ. Своим действием они нарушают энергетический баланс и повышают аппетит, что приводит к ожирению и к связанным с ним негативным последствиям для здоровья [251,296,322].

Воздействие химических веществ, влияющих на гормоногенез в ходе интенсивного развития детского организма, может вызывать аномалии систем гомеостатического контроля, необходимых для поддержания нормального веса тела на протяжении всей жизни. К тому же, последние данные показывают, что токсиканты могут нарушать механизмы, участвующие в гомеостазе веса, с последующим набором массы тела за счет увеличивающегося объема жировой ткани [236]. Более того, было установлено, что липофильные экотоксиканты, в том числе органические поллютанты или загрязнители, пестициды, полихлорированные бифенилы и полибромированные дифенилэфиры, полициклические ароматические углеводороды, способны накапливаться в жировой ткани после воздействия. С другой стороны, увеличение массы жировой ткани приводит к увеличению липофильных токсикантов, которые могут изменять регуляцию экспрессии генов цитохрома P450 в белой жировой ткани [104,395].

Существует мнение, что эндокринные разрушители не только способны модулировать экспрессию генов, но и производить эпигенетический эффект, нарушая метаболический статус человека ненаследуемым образом [296,316]. Пренатальное воздействие трибутилолова из окружающей среды предрасполагает к тому, что мультипотентные стволовые клетки становятся адипоцитами [322].

С момента открытия способности синтезировать гормоны, жировая ткань играет центральную роль в сложной системе метаболизма, регуляции голода, иммунного ответа и фертильности. Фактически, адипоцит продуцирует гормоны жировой ткани (лептин и адипонектин), играющие ключевую роль в регуляции энергетического баланса, в то время как адипоцитокины (резистин, хемерин, висфатин, ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, ретинол-связывающий белок 4, ФНО и ангиотензин) также являются иммуномодулирующими агентами; так или иначе, эти соединения участвуют в развитии метаболического синдрома. Последняя, но не менее значимая функция жировой ткани, заключается в том, что в ней эстрадиол образуется под действием ароматазы из тестостерона. [297,367,398]. Активность жировых клеток находится под контролем как гормональных (инсулин, кортизол), так и нервных сигналов (вагус). А дифференцировка ткани зависит от генов и факторов транскрипции (PPAR γ) и прочих сигналов про- и анти-дифференцировки, которая осуществляется локальной продукцией факторов роста, цитокинов, а также циркулирующими гормонами (инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, гормон роста, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды) [32,53,54,145] (рисунок 1.3.2).

В качестве альтернативного механизма формирования метаболических нарушений при экспозиции химических соединений рассматривается нарушение действия гормонов щитовидной железы, поскольку они играют важную роль в поддержании нормального обмена веществ [242,341,404].

Галогеновые и алкильные производные фенолов (например, бисфенолы), являясь одним из распространённых химических соединений (присутствует в детских игрушках, пластиковых контейнерах, внутренних покрытиях металлических банок для продуктов и напитков, материалов для зубных пломб,

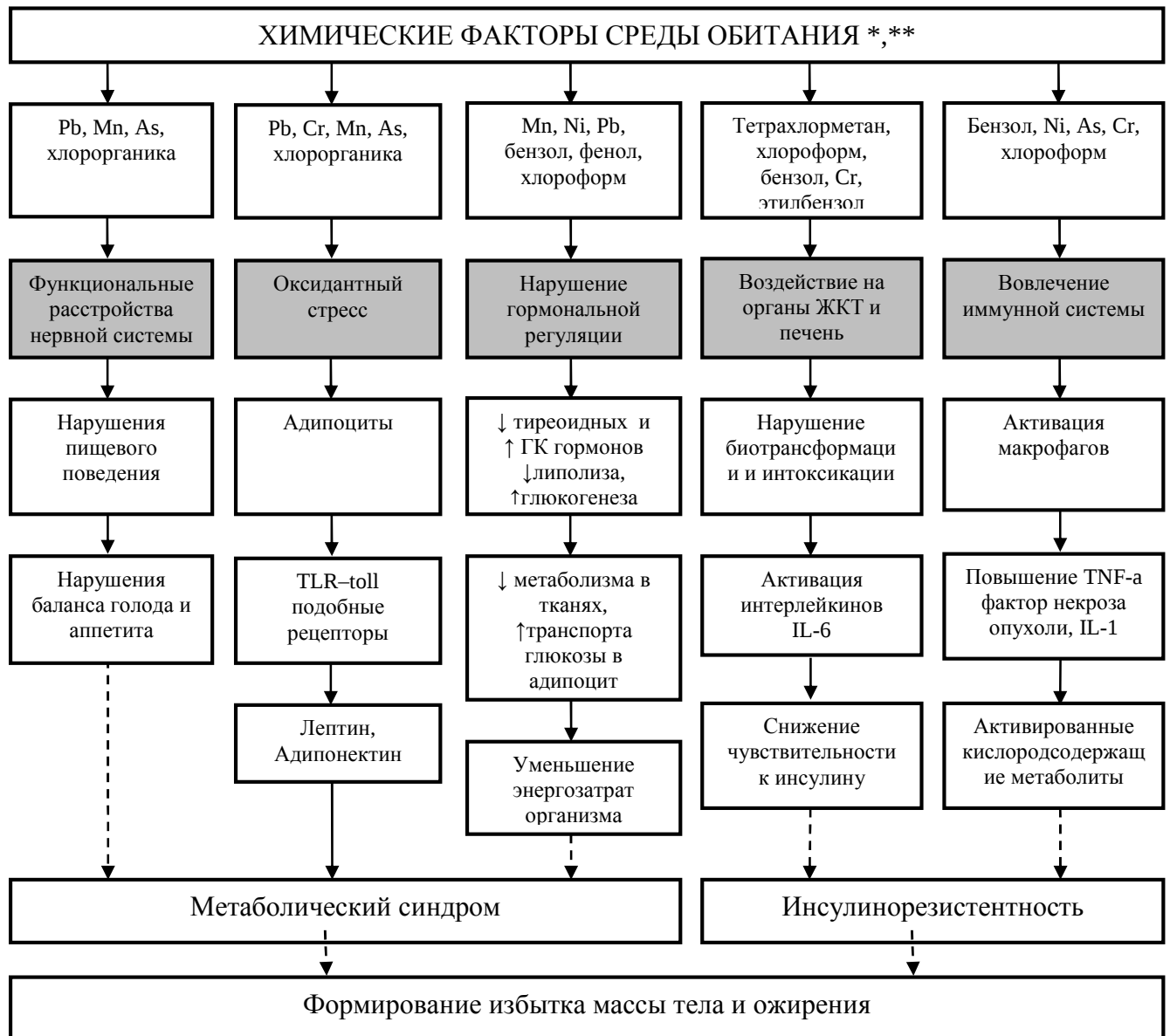


Рисунок 1.3.2. – Риск ассоциированные механизмы формирования избытка массы тела и ожирения

(* - Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.; ** Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: В 2-х томах / под ред. Л.И. Исаева. – М.: ПАИМС, 1997. – 512 с.) [85,172]

компакт-дисков, деталей для автомобилей и др.), которые человек случайно потребляет в критические и ранние периоды жизни, может определять развитие ожирения и гиперлипидемии. Более того, было показано, что бисфенол А нарушает транспорт глюкозы в адипоцитах, а в экологических концентрациях ингибирует выделение ключевого адипокина – адипонектина, предохраняющего

человека от метаболического синдрома. По всей видимости, адипонектин играет ключевую роль в развитии ожирения, т.к. он повышает чувствительность к инсулину и снижает воспаление в жировой ткани. Как следствие, любой фактор и бисфенол А в частности, подавляющий выделение адипонектина, приводит к инсулинорезистентности и повышенной восприимчивости к ожирению с сопутствующих заболеваний [104,221,238,256,343,385]. Имеются данные о наличии связи между различными метаболитами фталатов и развитием ожирения. Подобные неблагоприятные воздействия на здоровье, по всей видимости, связаны с взаимодействием этих соединений с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксиса (PPAR-γ) и являющимися представителями суперсемейства ядерных рецепторов. Также существует предположение, что трибутилтин является экотоксикантом с обесогенным действием, т.е. ведет к накоплению жировой ткани [104,221,238,256,343,385].

Таким образом, механизм действия химических веществ на эндокринную систему предполагает как прямое влияние на гормональные рецепторы эндокринных клеток, так и опосредованное, обусловленное нарушением функциональной деятельности гормонально зависимых клеток-мишеней, иммунной дисрегуляцией, нарушением работы органов, ответственных за детоксикацию и выведение эндокринных разрушителей (желудочно-кишечный тракт, гепато-билиарная система и др.).

Нарушения физического развития у детей тесно связаны с функционированием **тиреоидной системы и, в первую очередь, с действием щитовидной железы** [57,52,214]. Одной из главных причин увеличения распространенности заболеваний щитовидной железы и в степени тяжести зобной эндемии, с появлением новых специфических черт в ее течении (снижение функциональной активности, аутоиммунные процессы, нарушение структуры щитовидной железы) и ростом расстройств, ассоциированных с факторами экологического риска здоровья, является некорректируемая в течение последних десятилетий хроническая йодная недостаточность. Она появляется на фоне

выраженного антропогенного загрязнения атмосферы, воды и продуктов питания [14,23,105,199,220,240]. По данным исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром РАМН, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 10-20%, а по отдельным регионам – до 40% [52,55,56,57]. По распространенности заболеваний щитовидной железы у детей, Пермский край занимает 63 ранговое место в Российской Федерации, и 11 место – в Приволжском федеральном округе. При этом с 2010 г. рост заболеваемости составил 21% – с 6,24‰ до уровня 7,67‰. Высокие показатели заболеваемости болезнями щитовидной железы отмечаются на территориях с химическим техногенным загрязнением окружающей среды, где в 2013 г. показатель заболеваемости детей и подростков превысил среднекраевой уровень в 1,4 раза (7,67‰), достигнув 10,22‰.

Патогенетической основой развития заболеваний щитовидной железы является недостаточное потребление йода, и, как следствие, увеличение объема железы, нарушение физического и нервно-психического развития детей, формирование психосоматических заболеваний [143,177,214,215]. В то же время, с современных позиций зобную эндемию нельзя объяснить только уровнем йоддефицита, так как одна йодная профилактика данную проблему не решает [77,89,210]. На территориях санитарно-гигиенического неблагополучия недостаток поступления в организм человека, особенно у детей, жизненно важных микро- и макроэлементов, не только формирует развитие эндемичных заболеваний, но и ведет к распространению экологически обусловленной и риск-ассоциированной эндокринной патологии [118,117,194,212].

В условиях йодного дефицита неспецифические стромогены техногенного происхождения оказывают двойное действие на щитовидную железу: 1) усугубляют недостаток йода и снижают синтез тиронинов, увеличивая потребность организма в них; 2) оказывают стромогенный эффект на тиреоидную паренхиму, поступая в организм из контактных сред и трофическим путем [77,89,117,177].

В качестве неспецифических стромогенов могут выступать как органические, так и неорганические техногенные вещества: фенолы, хлорорганические соединения, тяжелые металлы и др. [75,126]. В условиях воздействия таких химических соединений как свинец, кадмий, ртуть, молибден, марганец, цинк, цианиды, нитраты, бензол, хлорорганические и фосфорорганические соединения, процесс гиперплазии щитовидной железы сопровождается гиперфункцией [125,206]. Содержание вышеизложенных химических веществ в биосредах на уровне фоновых концентраций, как правило, не оказывают выраженного стромогенного эффекта на щитовидную железу. Однако, являясь побочными продуктами переработки добывающей, химической, металлургической промышленности, их концентрации превышают фоновые значения и оказывают выраженные эффекты на системы адаптации детского организма и гормоногенез [180].

Работами Н.В. Зайцевой и М.А. Земляновой доказано, что стромогенными факторами на йоддефицитных территориях, поддерживающими и усугубляющими степень выраженности зобной эндемии являются: повышенное содержание в организме токсичных металлов (свинца, хрома, марганца, никеля до 1,5-5 раз) и органических соединений (бензола, фенола, этилбензола до 1,2-4,3 раз), на фоне микроэлементного дефицита (пониженная в 1,4 раза по сравнению с физиологической нормой концентрация цинка в крови). Чувствительность к химическим факторам тем выше, чем меньше возраст ребенка. Подтверждено, что эффекты действия техногенных химических факторов могут суммироваться с влиянием алиментарного дефицита жизненно важных микроэлементов и усиливать функциональные и структурные изменения в щитовидной железе. В связи с этим, к абсолютному йодному дефициту присоединяется относительная йодная недостаточность, что объясняет низкую эффективность принятых в настоящее время массовых стандартных методов йодной профилактики [132].

Воздействие химических техногенных факторов, тропных к эндокринной системе, усугубляет природный йодный дефицит, глубоко нарушая ферментативные процессы тиреоидного обеспечения. Выраженная

ферментативная блокада синтеза тироксина и преобразования его в трийодтиронин не позволяют гиперплазированной щитовидной железе поддерживать устойчивую функциональную стабильность. Как следствие – прогрессирующая зобная трансформация, что приводит к диспропорции между интенсивным приростом паренхимы и отстающей реакцией со стороны грубоволокнистой внутриорганный стромы. Прогрессирующая гиперплазия щитовидной железы становится причиной несоответствия между интенсивностью пролиферации фолликулярного эпителия и способностью стромы обеспечить этот процесс. В железе образуются участки с несостоятельной иннервацией и кровообращением, тиреоциты начинают погибать, формируя так называемые «холодные» зоны. Все это приводит к очаговому склерозу и многим другим изменениям стромы, а также к поражению гистогематологического барьера. Постепенная убыль гормонопродуцирующих клеток усугубляет и пролонгирует транзиторный гипотиреоз. Длительная тиреоидная стимуляция тиреотропным гормоном, в свою очередь, вызывает гиперплазию локальных участков щитовидной железы (с сохраненной функцией стромы), приводя к неопластическому формированию фолликулярных кист и узлов. При гибели тиреоцитов в строму железы изливается коллоид. Содержащийся в нем тиреоглобулин обладает выраженными антигенными свойствами и вызывает локальные иммунные конфликты в строме, которые со временем приводят к развитию аутоиммунного тиреоидита. Таким образом, хроническое функциональное напряжение щитовидной железы способно вызывать как пролиферативные и неопластические процессы (тиреоидная гиперплазия, фолликулярные кисты, узлы), так и процессы аутоиммунизации с формированием аутоиммунного тиреоидита. В подобных условиях с особой быстротой развивается морфофункциональная зобная трансформация у детей с генетической и приобретенной предрасположенностью к иммунным нарушениям, а также в периоды физиологического струмогенного риска, во время которых организм испытывает повышенную потребность в тиреоидных гормонах (у детей это периоды вытяжения, пубертатный возраст). По мнению многих авторов,

выраженные изменения эхоструктуры щитовидной железы, определяемые ультразвукографически, особенно при обнаружении неопластических процессов (узлы, фолликулярные кисты), могут быть начальными проявлениями субклинического или «минимального» аутоиммунного тиреоидита [57,52,59].

Подтверждается этиопатогенетическая роль сочетанного воздействия струмогенных факторов различного генеза (микроэлементный дисбаланс, токсичная химическая нагрузка, иммунные нарушения, аллергизация, нефизиологическая структура питания), за счет как прямого токсического действия на ткань щитовидной железы, так и вмешательства в различные стадии йодного обмена и нарушения гормоногенеза [33,207,214].

На территориях с комплексным воздействием струмогенных факторов к настоящему времени сложился блок медико-социальных последствий, связанных с ростом ассоциированной с зобом и гипотиреозом заболеваемости у детей, дисгармоничности физического развития, снижения интеллектуального уровня школьников, увеличением распространенности зоба у беременных, ухудшением состояния репродуктивного здоровья подростков и женщин репродуктивного возраста [23,135,214]. Влияние эндемического зоба природно-техногенного генеза на формирование соматической патологии у детей является важной как экологической, так и медико-социальной проблемой, так как ведет к возрастанию ассоциированных с факторами экологического риска расстройствам здоровья [34,35].

Таким образом, комплексное низкодозовое воздействие химических веществ, негативно влияющих на органы эндокринной системы, вносит существенный вклад в развитие заболеваний щитовидной железы, нарушает обмен веществ, приводит к ожирению и избытку массы тела, формирует отклонения в физическом и нервно-психическом развитии детей, снижает их интеллектуальные способности, ухудшает состояние репродуктивного здоровья подростков, повышает уровень заболеваемости, и, как следствие, определяет показатели качества жизни и здоровья нации.

1.4. Ведущие патогенетические механизмы и биологические эффекты действия химических веществ на эндокринную систему

Гормоны – это биологически активные химические вещества органической природы, вырабатываемые в клетках эндокринных желез и выделяющиеся в систему кровообращения, для воздействия на органы- и ткани-мишени [205]. Согласно современным представлениям, механизмы действия гормонов опосредуются через рецепторы гормональной системы [221,332]. Тиреоидные и стероидные гормоны, а также ретиноиды, свободно проникают через двойной липофильный слой плазмолеммы клетки и взаимодействуют с рецепторами, расположенными в ядре, при этом активируются ядерные рецепторы, изменяя транскрипцию специфических генов. Как следствие меняется уровень экспрессии белков в клетках. Гормоны растворимые в воде, такие как пептидные и полипептидные, катехоламины и другие нейротрансмиттеры, а также относительно гидрофобные простагландины, взаимодействуют с рецепторами, расположенными на плазмолемме клеток. В процессе связывания гормона, активированные мембранные рецепторы инициируют каскады передачи сигнала внутри клетки, что ведет к изменению активности ее ферментных ансамблей и, в конечном итоге, к изменению экспрессии генов [220,288].

Кроме того, известно, что рецепторы гормонов могут связываться не только с гормонами, но и с различными молекулами негормональной природы, и реагировать на них. В основе механизма действия эндокринных разрушителей лежит их общее свойство специфически соединяться в качестве лигандов с гормональными рецепторами клеток, которые отвечают на эти сигналы гормоноподобными эффектами [269].

Таким образом, ХВНРЭС в живых организмах играют роль псевдогормонов, так как вызываемые ими гормональные эффекты физиологически не обусловлены. Учитывая возможность постоянного поступления химических веществ, тропных к эндокринной системе, с водой, воздухом, продуктами питания и кумуляции жирорастворимых эндокринных разрушителей в клетках и тканях

живых организмов, создаются условия для их длительного действия, подменяющего целенаправленное выделение собственных гормонов. Это приводит к нарушению деятельности тех или иных эндокринных желез, а следовательно, к изменению функционирования и гормонально зависимых клеток-мишеней. В настоящее время есть все основания полагать, что действие эндокринных разрушителей не ограничивается только нарушениями гормональной регуляции функций организма, затрагивая функционирование нервной, иммунной и других систем организма [62]. Известно, что многие нейроны центральной и периферической нервной системы, наряду с медиаторами, выделяют и пептидные гормоны. Эндокринные клетки обнаружены и в структурах тимуса [348,400]. Кроме того, известна взаимная связь между нейроэндокринной и иммунной системами организма. Так, гормоны влияют на иммунную систему, а цитокины – биологически активные вещества, выделяемые клетками иммунной системы, действуют на нейроэндокринные функции. Более того, иммунocyты сами выделяют некоторые гормоны: адренокортикотропный гормон, β -эндорфин, пролактин, релизинг-фактор для лютеинизирующего гормона, которые ранее считались продуктами секреции только пептидергических нейронов и клеток гипофиза [288].

Все сказанное свидетельствует о том, что ХВНРЭС могут выступать как системные нейроэндокринные и иммунные «загрязнители», существенно нарушающие течение регуляторных процессов в организме животных и человека. Таким образом, возникают стойкие нарушения не только всего комплекса гомеостатических механизмов регуляции, осуществляемой эндокринной, нервной и иммунной системами, но и систем органов, ответственных за детоксикацию эндокринных разрушителей и их выведение из организма, процессы антиоксидантной защиты. Это позволяет объяснить системную множественность и разнообразность поражений эндокринными разрушителями жизненно важных процессов, начиная с генома клеток и заканчивая комплексом гормонально зависимых клеток-мишеней. Можно предполагать как их прямое влияние на гормональные рецепторы эндокринных клеток, так и не прямое – эффект,

обусловленный нарушением функциональной деятельности гормонально зависимых клеток-мишеней, иммунной дисрегуляцией, а также органов, ответственных за детоксикацию и выведения эндокринных разрушителей (желудочно-кишечный тракт, гепато-билиарная система и др.). При этом нельзя исключить и прямые цитотоксические эффекты таких химических веществ, и расстройство гомеостатических механизмов регуляции фундаментальных процессов жизнедеятельности в организмах животных и человека [288,309].

Иными словами, эндокринные разрушители затрагивают функционирование всех звеньев биологических защитных реакций человека. Это и определяет биологическую стратегию исследования эндокринных разрушителей. Ее реализация даст возможность получать сопоставимые результаты относительно биологического действия различных классов ХВНРЭС, оценивать последствия их действия и позволит разрабатывать мероприятия, в полном объеме направленные на сохранение здоровья и работоспособности человека.

Таким образом, химические вещества, тропные к эндокринной системе и относящиеся к полным или частичным агонистам гормонов, наряду с антагонисты, способны взаимодействовать с гормональными рецепторами клеток и нарушать механизмы регуляции жизнедеятельности живых организмов. Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов локализуются в ядре клеток, и гормональный сигнал передается с рецептора на определенные гены, вызывая целенаправленную экспрессию мРНК. Гормональные рецепторы к пептидным гормонам, гормонам-нейротрансмиттерам и относительно гидрофобным простагландинам располагаются на плазматической мембране клеток, и гормональный сигнал через цитоплазматические ферментные ансамбли в конечном итоге меняет экспрессию генов [220,288]. Из этого следует, что эффекты химических веществ с воздействием на гормоногенез могут зависеть от специфики гормональных рецепторов, специфики сигнальных путей клеток и особенностей ответа эффекторных структур организма.

1.5 Профилактические мероприятия по снижению у детей заболеваний эндокринной системы на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия

Уже более 20 лет в Российской Федерации функционирует, реализуется органами и организациями Роспотребнадзора система социально-гигиенического мониторинга – единая государственная платформа наблюдений за состоянием здоровья населения и окружающей среды, проводящая анализ, оценку и прогноз, а также определение причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов окружающей среды.

Реализованный в 1994 г. и последовательно развиваемый документами правительственного уровня и нормативными правовыми актами Роспотребнадзора социально-гигиенический мониторинг (СГМ) был призван не только аккумулировать информацию, обеспечивающую установление причинно-следственных связей между здоровьем россиян и факторами, на него влияющими, но и выполнять глубокие наукоемкие аналитические задачи в интересах лиц, принимающих решения на различных уровнях государственности [74].

С момента создания и до настоящего времени СГМ функционирует как сложная открытая система длительного сбора и обработки разнородных данных о параметрах окружающей среды, социально-экономических показателях жизни населения регионов страны, медико-демографических характеристиках общества в целом и отдельных контингентов населения. Никакая иная государственная система мониторинга в Российской Федерации не носит столь межведомственный характер и не ориентирована на сбор и обработку настолько разнообразной информации. В рамках системы СГМ силами Роспотребнадзора с 1994 г. выполняются инструментальные измерения во всех субъектах Российской Федерации. Только в 2015 г. измерения атмосферного воздуха проводились в 2290 мониторинговых точках и постах наблюдения (исследовано более 1350 тыс. проб атмосферного воздуха); измерение показателей состояния питьевой воды систем централизованного питьевого водоснабжения – в 11 145 мониторинговых точках;

почв – в 8165 мониторинговых точках [47]. В предыдущие годы число точек и объемы измерений были еще большими. Объемная и динамическая информация отражает состояние окружающей среды практически всего населения страны[183].

Данные федерального и региональных информационных фондов, накопленные более чем за 20 лет, во многом унифицированные по структуре и порядку сбора, имеют колоссальный аналитический потенциал и позволяют выполнять наукоемкую обработку информации в системе «среда – здоровье» для решения самых разных задач управления санитарно-эпидемиологической ситуацией.

Другим направлением снижения уровня ассоциированной заболеваемости является разработка и внедрении мероприятий по диагностике и профилактике заболеваний, связанных с воздействием неблагоприятных химических факторов окружающей среды [69]. Необходимость решения данной задачи обусловлена сохраняющимися негативными санитарно-гигиеническими тенденциями в стране и высоким уровнем заболеваемости детского населения в том числе, ассоциированной патологией. Данные эпидемиологических и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что на территориях загрязнения объектов среды обитания заболеваемость населения хронической соматической патологией в 1,2–2,6 раза превышает среднероссийские показатели. Неудовлетворительное состояние окружающей среды является одним из ведущих факторов снижения продолжительности и качества жизни человека [14,47,73].

Первые методы по элиминации из организма токсических веществ и реабилитации детей с экзависимой патологией берут начало в конце прошлого столетия. Несмотря на уже имеющиеся сведения о более высокой заболеваемости детей, проживающих в крупных промышленных центрах и вблизи химических и металлургических предприятий, прямой связи с экзависимой патологией тогда установлено не было. Исследовались лишь клинико-социальные аспекты и пути оздоровления этого контингента детей [13, 63]. На рубеже 70–80 гг. более глубоко были исследованы иммунологические показатели, а в дошкольных учреждениях и

на базе стационаров сформированы санаторные группы для длительно и часто болеющих детей. Кроме того, начали находить широкое применение традиционные и нетрадиционные методы профилактики, обеспечивающие саногенез [45].

По мере изучения патогенетических механизмов воздействия техногенных химических факторов на организм, в 90-е гг. в стране начали появляться первые работы по обоснованию методов выявления, профилактики и лечения экологически детерминированных заболеваний у детей. Так, на многих территориях санитарно-гигиенического неблагополучия в дошкольных учреждениях внедрялись «базисные» комплексы, включающие в различных вариациях закаливание, водные процедуры, лечебную физкультуру, массаж, фитотерапию, кислородные коктейли, а в некоторых случаях медикаментозное лечение и физиотерапию. Проводимые мероприятия, с использованием данных схем позволили снизить заболеваемость, повысить резистентность детей [137,160].

В 1994 г. под руководством профессоров Н.В. Зайцевой и И.П. Корюкиной были изданы методические рекомендации, посвященные обоснованию принципов, способов медико-экологической реабилитации детей и профилактики экообусловленной патологии детского возраста [67]. Разработана схема специфического лечения экопатологии, включающая комплекс элиминационных и детоксикационных методов, и мероприятия, повышающие естественную резистентность организма.

В программы оздоровления детей раннего возраста, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, по мнению Е.И. Андреевой с соавт., с целью обеспечения адаптации, кроме режимных и закаливающих мероприятий, необходимо включать легкие седативные средства, адаптогены (раствор натрия бромид, настои валерианы, пустырника, элеутерококка в сочетании с витаминами А и Е) [13]. Считается, что таким детям необходим режим антигенного щажения и проведение медикаментозной коррекции иммунологического статуса. В случае аварийных выбросов в атмосферу вредных

веществ – исключать сквозное проветривание помещений и прогулки, при ощущении запаха фенола в воздухе назначать поливитамины, препараты кальция и железа [67,70].

С целью стабилизации клеточных мембран ряд авторов предлагают включение в комплекс лечебных и профилактических мероприятий антиоксидантных средств (витаминов А, Е, С, рутина, метионина и др.). По данным литературы, комплекс витаминов А, Е, С, обладающий выраженным антиоксидантным действием, значительно улучшает энергообеспеченность организма, повышает его противоопухолевую резистентность, обладает выраженным радиозащитным действием, оказывает антистрессорное и иммуномодулирующее действие, стимулирует естественные процессы нейтрализации токсических веществ [146,289].

В качестве антиоксиданта витамин Е защищает липиды от перекисления, регулирует мембраносвязанную фосфолипазную активность клетки. Способностью влиять на перекисное окисление липидов обладает селен. Весьма перспективным является применение препаратов селена в схемах коррекции экологически обусловленных заболеваний. Имеется информация об иммуностимулирующих свойствах витамина Е и селена, лития, цинка [19,146].

При составлении литературного обзора получены данные о достаточной эффективности в качестве компонента экологического лечения от применения комплекса витаминов А, Е, группы В, РР, С и адаптогенов [34]. В работах Н.Л. Бланк показан положительный эффект от применения АТФ и солей магния при бензольной интоксикации [15].

При интоксикации тяжелыми металлами М.Б. Раманаускайте с соавт. с успехом применяли унитиол, обладающий свойствами антидота, а так же сочетание унитиола с металлоудаляющим комплексом тетаценом на фоне симптоматических средств. Унитиол, являясь донором сульфгидрильных групп, стабилизирует энергетический обмен, замещает активные центры различных ферментов, обладает антиоксидантными свойствами. Кроме того, он способен стимулировать диурез, улучшать водно-электролитный обмен [186].

Отдельным блоком в схемах медико-экологической терапии детей на техногенно нагруженных территориях стоит проведение иммунореабилитации, комплекса мероприятий, направленных на полное восстановление и закрепление нормальной иммунобиологической реактивности организма, профилактику повторных инфекций и рецидивов хронических микробно-воспалительных процессов [34]. Данное направление введено в отечественную иммунологию акад. Р.В. Петровым, вместе с тем, до настоящего времени вопрос о её применении в схемах экологической реабилитации остается дис-кутабельным. Тем не менее, многие авторы, учитывая и мембраностабилизирующий эффект иммунокоррекции, считают её проведение целесообразным, особенно детям из группы длительно и часто болеющих (ДЧБ) [211].

Коллективом авторов (Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярева, Л.И. Привалова и др.) была создана и обоснована общая теория биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями, положенная в основу создания биопрофилактических комплексов, повышающих резистентность организма к вредному действию металлов и их комбинаций, которые наиболее широко используются в рамках программ реабилитации здоровья населения (в первую очередь, детского) экологически неблагополучных городов Свердловской области [90,91,130]. Апробированы способы повышения резистентности организма к действию хорошо и плохо растворимых соединений свинца, хрома, марганца, а также комбинаций токсичных металлов (свинца-мышьяка-меди-кадмия; свинца-мышьяка-хрома-кадмия и других) в соотношениях, характерных для загрязнения окружающей среды в некоторых городах Свердловской области. В качестве биопротекторов испытывались глутаминат натрия, сапарал, отдельные витамины и витаминно-минеральные препараты, пектиновые энтеросорбенты, пищевые кальциевые добавки, биотические дозы меди и йода, а также различные комплексы этих средств [29].

Имеются данные об эффективности использования биопротекторного действия комплекса аминокислот, являющихся исходными в биосинтезе глутатиона, а именно метионина (или его метаболического предшественника,

цистеина), глутаминовой кислоты и глицина. Таким путём, помимо повышения резерва глутатионовой конъюгации, представляется возможным достигнуть повышения резерва сульфатной конъюгации за счёт серосодержащих аминокислот (цистеина или метионина). А за счёт глутаминовой кислоты, как ключевого участника цикла трикарбоновых кислот – усиленного образования АТФ, необходимого для энергообеспечения всех процессов конъюгации. С целью повышения антиоксидантной защиты и снижения образования (в процессе окислительного метаболизма названных веществ) супероксидов и перекисей, помимо антиокислительного действия тех же серосодержащих аминокислот и глутаминовой кислоты, рассматривается возможность включения в биопрофилактический комплекс витаминов А, Е, С и малых доз селена [129].

Другой немаловажной задачей в разработке схем и методов коррекции показателей здоровья на экологически нагруженных территориях, является проблема йоддефицита и ликвидация патологических состояний, с ним связанных. Важным аспектом в решении данной проблемы является выбор оптимального способа коррекции и профилактики йоддефицитных состояний с учетом антропогенной нагрузки [214]. В Консенсусе и Национальном докладе, касающемся диагностики, профилактики и лечения эндемического зоба у детей, определены стандарты лечения и профилактики йоддефицитных заболеваний [52]. При этом, данных по изучению эффективности лечения зоба у детей мало [57,52,56], а на территориях экологического неблагополучия крайне недостаточно.

Дефицит йода является главным этиологическим фактором эндемического зоба, депо накопления его в организме отсутствует, поэтому для профилактики нарушений здоровья и развития, особенно у детей, йод должен поступать регулярно, с учетом суточной потребности, которая зависит от возраста и функционального состояния [52,215]. Согласно рекомендациям ВОЗ ежедневная потребность в этом микроэлементе, должна составлять (в мкг/сут): у детей от 0 до 69 месяцев – 90, у детей 6-12 лет – 120, у подростков и взрослых – 150, у беременных и кормящих – 200 [56].

Вместе с тем, в каждом конкретном регионе существует свой комплекс биогеохимических, гигиенических и социально-экономических условий, формирующих йодную недостаточность. Этот комплекс необходимо учитывать в подборе схем патогенетической коррекции. Население Пермского края, проживает в условиях природного йодного дефицита, кроме того, на него оказывается сочетанное влияние и других струмогенных факторов: воздействие антропогенных контаминантов и микроэлементный дисбаланс. Все это может нарушать физиологические механизмы обменных процессов йода и реализацию его биологического эффекта, что ведет к превышению компенсаторных возможностей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и утяжелению клинических проявлений йоддефицитных состояний, препятствует терапевтическому эффекту препаратов йода [119,117,171,214,199,220].

С учетом интегральной оценки территорий Пермского края (ранжирование районов по уровню йодного обеспечения и содержания антропогенных контаминантов), научные исследования, приведенные М.А. Земляновой и коллективом института детской экопатологии, позволили выделить приоритетные показатели йоддефицитных состояний (ЙДС), требующие первоочередной коррекции, обоснован комплекс лечебно-профилактических мероприятий [77]. Предложенный алгоритм должен базироваться на целевом сочетании элиминационных, восполнительных и заместительных технологий и оказывать направленное действие на:

а) снижение уровня избыточного содержания токсикантов в организме, влияющих на состояние и функции щитовидной железы (элиминационный режим лечения, сочетающий в себе энтеросорбенты, холикинетики и физиотерапевтические процедуры);

б) восстановление нормального уровня содержания йода в организме – восполнительная терапия препаратами, содержащими фиксированную физиологическую дозу йода («Калия йодид 200» фирмы Берлин-Хеми);

в) восстановление баланса жизненно важных микроэлементов, влияющих на усвоение йода в организме, в первую очередь, цинка (витаминные комплексы с микроэлементами, в том числе с цинком);

г) повышение иммунорезистентности, антиоксидантной защиты и адаптационных возможностей организма – иммуностимуляция (иммунал, деринат), стимуляция энергетического обмена (янтарная кислота, ревайтл), стимуляция антиоксидантной защиты (витамины А и Е).

При оказании специализированной медико-профилактической помощи детям, на базе стационара Пермского научно-исследовательского клинического института детской экопатологии, на основе данных принципов сформировано и апробировано 9 схем для коррекции нарушений состояния здоровья, обусловленных сочетанным воздействием химических факторов. Элиминационная терапия проводилась в течение первых 7 дней стационарного курса лечения, а в последующие 14 дней пациенты одновременно применяли препараты йода и препараты, содержащие поливитамины и/или цинк [70,77,117].

Сравнительный анализ на достоверность различий между содержанием токсикантов и микроэлементов в биосредах детей и клинико-лабораторными показателями: гематологическими, биохимическими, иммунологическими, – до и после лечения по сравнению с физиологической нормой или показателем в группе сравнения, позволил установить наиболее эффективные схемы коррекции для различной степени тяжести последствий, вызванных дефицитом йода и воздействием антропогенных контаминантов [117].

Анализ эффективности примененных схем для коррекции ЙДС у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, показал, что наиболее адекватным и эффективным является комплексное применение препаратов элиминационной, восполнительной и заместительной терапии. Особенно это актуально для детей с ЙДС средней степени тяжести, выраженной токсикантной нагрузкой и дефицитом цинка в биосредах [77,117].

В профилактике метаболического синдрома у лиц, с избыточной массой тела и ожирением, большое внимание играют микронутриенты антиоксидантного

действия – витамины С, D, E, селен и др. Антиокислительные эффекты витамина E эффективно реализуется только при достаточной обеспеченности организма витамином С и биофлавоноидами [237,333]. При этом витамин С помимо антиоксидантного действия обладает и другими важными эффектами: ингибирует синтез холестерина; стимулирует трансформацию холестерина в желчные кислоты, что способствует снижению холестерина в крови, особенно на фоне нормальной микрофлоры кишечника; способствует снижению уровня триглицеридов крови; тормозит образование высокоатерогенных липопротеидов и др. [132].

Таким образом, данных о неблагоприятном воздействии металлов (марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия), формальдегида, ароматических (бензола, фенола) и полициклических (бенз(а)пирен) углеводородов, нитратов, хлорорганических соединений (хлороформа, тетрахлорметана) на формирование заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ (МКБ: E00-E90) у детей недостаточно, они зачастую противоречивы и неоднозначны. Большинство исследовательских работ касается проблем профессиональной патологии у работающего населения, находящегося в контакте с хлорорганическими пестицидами и гербицидами, для детского населения вопросы длительной низкоуровневой экспозиции химических веществ, влияющих на гормоногенез, остаются крайне актуальными. Патогенетические механизмы воздействия данных химических соединений на эндокринный гомеостаз изучены не в полном объёме. Уровень исследований находится на стадии гипотезы их конкурентного взаимодействия с рецепторами клеток-мишеней и в меньшей степени опосредованным влиянием через нарушения нейро-вегетативных, антиокислительных и иммунных механизмов резистентности. Действие эндокринных разрушителей рассматриваются в контексте как прямого их воздействия на гормональные рецепторы эндокринных клеток, так и опосредованного влияния на функциональную активность гормонально зависимых клеток-мишеней и органов, а так же иммунную дисрегуляцию, нейромедиаторный обмен и вегетативный гомеостаз, с нарушением работы

органов, ответственных за детоксикацию и выведения химических соединений (желудочно-кишечный тракт, гепато-билиарная система и др.). При этом, находит подтверждение тот факт, что хроническая экспозиция марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия, бензола, фенола, бенз(а)пирена, нитратов, хлороформа и тетрахлорметана может влиять на гормонозависимую патологию у детей, что имеет косвенное подтверждение по результатам эпидемиологических исследований – повышение эндокринной заболеваемости на территориях с неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха и питьевой воды.

Обзор литературы показал, что имеющихся способов коррекции экологически обусловленных состояний недостаточно, остаются мало разработанными методы диагностики и профилактики эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях воздействия химических факторов окружающей среды. Несмотря на медицинскую, демографическую и социально-экономическую значимость проблемы, система профилактики ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды заболеваний эндокринной системы не разработана; существующие подходы носят рекомендательный характер; отсутствуют четкие алгоритмы действий, научно-методическая и нормативно-правовая база их реализации; специалисты практического здравоохранения недостаточно информированы о медицинских технологиях диагностики и профилактики имеющихся у детей нарушений физического развития и обменных процессов.

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы, позволяет сделать вывод о том, что проблема эффективной профилактики эндокринных нарушений на территориях с неблагоприятным качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям (марганец, свинец, никель, хром, кадмий, бензол, фенол, формальдегид, хлороформ и тетрахлорметан, нитраты), является актуальной и требует дальнейшего изучения и разработки современных технологий ее осуществления. Принципы и основные положения профилактических мероприятий должны базироваться на знании основных патогенетических механизмов формирования заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ СХЕМА ОБОСНОВАНИЯ У ДЕТЕЙ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Методология работы основывается на оценке патогенетической связи развития у детей эндокринных нарушений с экспозицией химических соединений, имеющих тропность к эндокринной системе и на разработке, на платформе современных высокоинформативных методов исследования, системы профилактических мероприятий.

Научное исследование базировалось на разработанной и обоснованной концептуальной схеме системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды, реализованной на примере деятельности ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (рисунок 2.1). В рамках этой схемы были использованы следующие принципы: полнота и актуальность гигиенических характеристик; единство подходов к учету источников формирования рисков; обоснованность критериев и уровней маркеров экспозиции, индикаторных показателей негативных эффектов, критериев связи; системность анализа многофакторных взаимосвязей; ранжирование территорий; минимальная достаточность и эффективность медико-профилактических мероприятий.

Объектом исследования являлись: окружающая среда (пробы атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы), базы данных по заболеваемости детского и взрослого населения по 83 субъектам Российской Федерации, материалы по оценке риска, результаты социологического, эпидемиологического, клинико-лабораторного и функционального обследования, протоколы химико-аналитического анализа биосред детей.

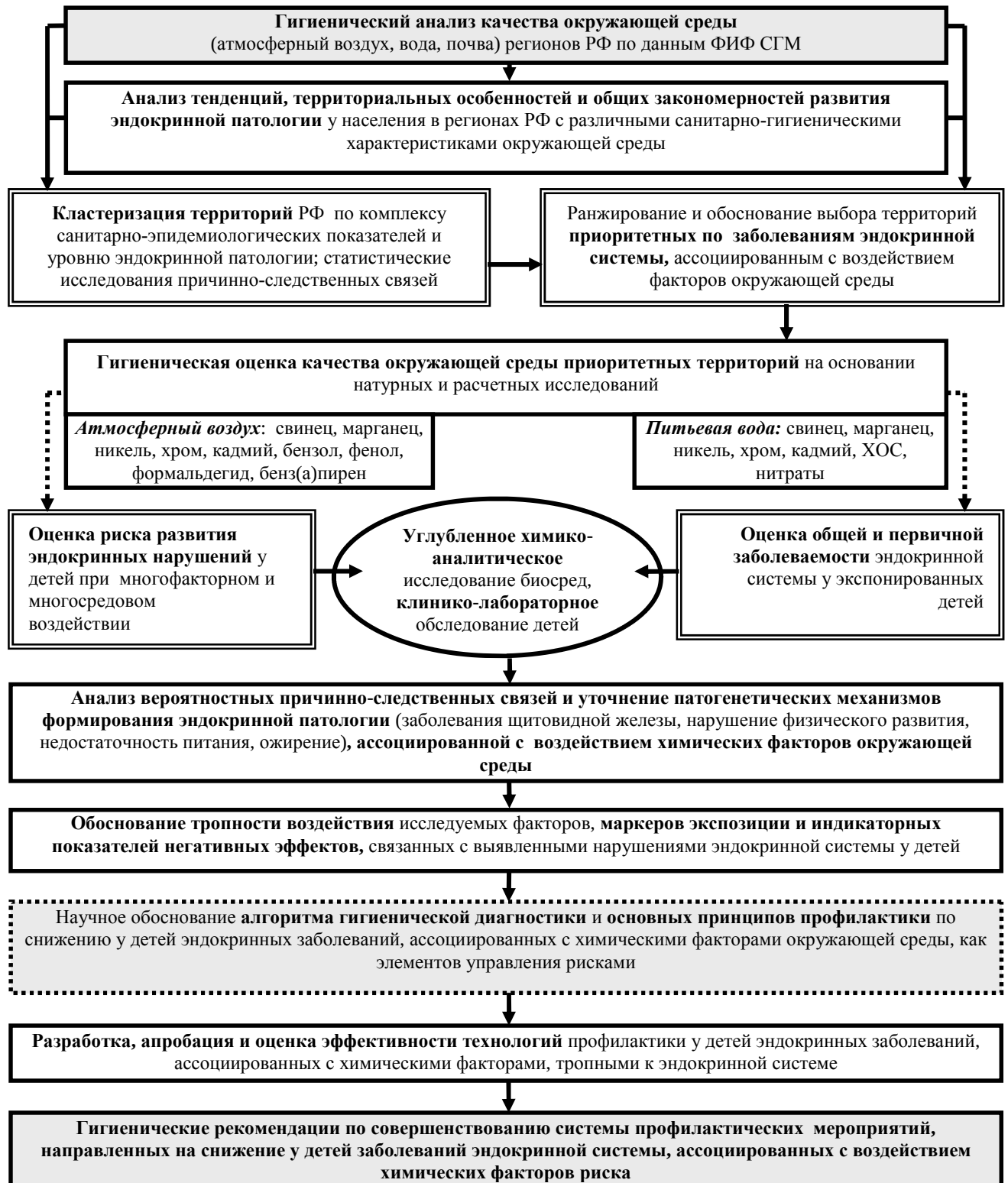


Рисунок 2.1 – Концептуальная схема обоснования у детей системы профилактики эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий

Предметом исследования являлись тенденции, территориальные особенности и общие закономерности развития эндокринной патологии, а также системные

связи, описывающие зависимости показателей здоровья детского населения от воздействия химических факторов окружающей среды селитебных территорий.

Гигиенический анализ состояния окружающей среды 83 субъектов Российской Федерации выполнен на базе материалов Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ) и анализа формы статистического учета № 18 «Сведения о санитарном состоянии субъекта Российской Федерации» за 2010–2016 гг. по 16 санитарно-гигиеническим показателям, отобранным в соответствии с потенциальным воздействием на критические органы эндокринной системы. Объекты, материалы, методы, объёмы, периоды исследований представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Объекты, материалы и методы, объёмы и периоды исследований

Объекты исследования	Материалы и методы исследования	Объёмы и период исследования
Атмосферный воздух: · на уровне субъектов РФ · на уровне селитебных зон, приоритетных территорий	Данные ФИФ СГМ и стат. отчетности (форма №18); кластерный и факторный анализ; статистический анализ причинно-следственных связей; ранжирование территорий	83 региона РФ, по 7 показателям, в 4 кластерах, за 2010–2016 гг. Более 5200 ед. инф.
	Анализ валовых выбросов загрязняющих веществ (Госкомстат, 2ТП – воздух); анализ концентраций химических веществ, по данным СГМ; натурные исследования: атомно-абсорбционный анализ (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), газовая (бензол, фенол) и высокоэффективная жидкостная (формальдегид, бенз(а)пирен) хроматография	8 территорий РФ, по 216 веществам, за 2007–2012 гг. Более 5 тыс. ед. инф.
Вода питьевая: · на уровне субъектов РФ · на уровне селитебных зон, приоритетных территорий	Данные ФИФ СГМ и стат. отчетности (форма №18); кластерный и факторный анализ; статистический анализ причинно-следственных связей; ранжирование территорий	83 региона РФ, по 7 показателям, в 4 кластерах, за 2010–2016 гг. Более 5200 ед. инф.
	Анализ объемов и состава сбросов сточных вод в водные объекты (Госкомстат, 2ТП – водхоз); анализ концентраций химических веществ, по данным СГМ; натурные исследования: атомно-абсорбционный анализ (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), газовая хроматография (ХОС), капиллярный электрофорез (нитраты)	5 территориям РФ, за 2007–2012 гг., по 36 веществам. Более 9 тыс. ед. инф.
Почва: · на уровне субъектов РФ · на уровне селитебных зон, приоритетных территорий	Данные ФИФ СГМ и стат. отчетности (форма №18); кластерный и факторный анализ; статистический анализ причинно-следственных связей; ранжирование территорий	83 региона РФ, по 2 показателям, в 4 кластерах, за 2010–2016гг. Более 1500 ед. инф.
	Анализ концентраций химических веществ, по данным СГМ; натурные исследования: атомно-абсорбционный анализ (свинец, марганец, никель, кадмий, хром)	1 территория РФ, по 10 веществам, за 2010–2012гг. Всего 120 ед. инф.
Риск здоровью: · на уровне селитебных зон, приоритетных территорий · на индивидуальном уровне	Расчет уровня риска с учетом многофакторного и многосредового воздействия, для эндокринной системы и патогенетически связанных критических органов и систем (нервной и иммунной, процессов развития и печени)	47 коэффициентов опасности, 28 индексов опасности. По 28 веществам. Более 7900 ед. инф.
	Моделирование эволюции риска в системе «маркер экспозиции – индикаторный показатель эндокринных нарушений»; анализ показателей индивидуальной чувствительности; интегральных показателей риска здоровью	Более 1000 коэффициентов и параметров моделей, 2 модели эволюции риска, 14 интегральных показателей. Более 1000 ед. инф.

Окончание таблицы 2.1

Здоровье населения: · на уровне субъектов РФ · на уровне селитебных зон, приоритетных территорий	Статистический анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости взрослого населения, детей и подростков по классу болезней эндокринной системы в РФ (МКБ-Х: E00-E07 – болезни щитовидной железы, E10-E14 – сахарный диабет, E20-E35 – нарушения других эндокринных желез, E40-E46 – недостаточность питания, E65-E68 – ожирение), форма №12, №63.	83 региона РФ, за 1993-2014гг., по 3 возрастным группам и 6 блокам. Более 27 тыс. ед. инф.
	-Эпидемиологический анализ заболеваний эндокринной системы у детей (0-14 лет) по данным ТФОМС. - Углублённый, выборочный статистический анализ заболеваемости детей (МКБ-Х: E01-07 – болезни щитовидной железы, E34.3 – низкорослость, E44-46 – белково-энергетическая недостаточность, E67.8 – другие формы избыточности питания, E66 – ожирение), формы № 112/у, № 003/у, № 026/у. - Социологический анализ с оценкой социального статуса семьи, наличия наследственных факторов у родственников, пищевого рациона, двигательной активности ребенка; - Антропометрия, клинико-лабораторное исследование детей; биохимическое, иммунологическое, иммуноферментное, генетическое, функциональное тестирование.	10 территорий РФ, по 11 нозологиям, за 2012-2015гг., Всего более 440 ед. инф. 3187 детей, за 2013-2015гг. Более 9000 ед. инф. 3187 детей углубленно (1103 с заболеваниями ЭС), 3187 анкет (34 вопроса), 8 показателей физического развития, 42 функциональных и 47 лабораторных показателей, за 2013-2015гг. Более 211 тыс. ед. инф.
Биосреды детей (кровь, моча): · на индивидуальном уровне	Метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS, свинец, марганец, никель, кадмий, хром), газовая (бензол, фенол, ХОС) и высокоэффективная жидкостная (формальдегид, бенз(а)пирен) хроматография, капиллярный электрофорез (нитраты)	3187 детей, 12 показателей, за 2013-2015гг. Более 38 тыс. ед. инф.
Технологии профилактики: · на популяционном уровне · на индивидуальном уровне	- Метод гигиенического анализа (совершенствование СГМ и контрольно-надзорных мероприятий); - Анализ экономической эффективности Катамнестический метод (с оценкой антиоксидантных, ноотропных, дезинтоксикационных, гепатотропных, иммуномодулирующих, восполняющих тиреоидный и витаминный баланс эффектов)	182 человека, 26 показателей, 4 схемы технологии профилактики, 2 года наблюдения, за 2013-2015гг. Более 18 тыс. ед. инф.
В целом		338 240 единиц информации

На основании полученных данных методами факторного и кластерного анализов выполнена кластеризация территорий Российской Федерации по комплексу санитарно-гигиенических критериев (средняя частота несоответствия содержания химических соединений (свинец, кадмий, марганец, бензол, толуол, формальдегид, нитраты, нитриты) гигиеническим нормативам в атмосферном воздухе, питьевой воде и почве; процент источников и проб, несоответствующих нормативным требованиям) и уровню эндокринной патологии (заболеваемость населения болезнями эндокринной системы, щитовидной железы, ожирением,

2014 г.). По результатам статистического анализа причинно-следственных связей и ранжирования регионов Российской Федерации выделены 4 приоритетные территории с наиболее неблагоприятными санитарно-гигиеническими показателями качества атмосферного воздуха по содержанию свинца, марганца, никеля, хрома, кадмия (Пермский край, г. Пермь, г. Кунгур), бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена (Свердловская область, г. Нижний Тагил), питьевой воды по содержанию ХОС (Пермский край, г. Краснокамск, г. Нытва), нитратов (Пермский край, пос. Сытва) и высоким уровнем заболеваний эндокринной системы у детей.

Оценка качества атмосферного воздуха на уровне селитебных зон приоритетных территорий проводилась по данным мониторинговых и натурных наблюдений ГУ «Пермский и Свердловский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды», данных, аккредитованных лабораторий ФБУЗ «ЦГиЭ в Пермском крае и в Свердловской области», ФГБОУВПО «Уральский государственный лесотехнический университет», испытательный лабораторный центр (ИЛЦ) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в соответствии с СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест» и ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест». Натурные исследования выполнены методами: атомно-абсорбционного анализа (РД 52.04.186-89 «Руководство по контролю загрязнения атмосферы»: 5.2.5.2 – кадмий, марганец, никель, свинец, хром), газовой хроматографии (5.3.5.1 – ароматические углеводороды (бензол), 5.3.3.5. – фенол) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (МУК 4.1.1045-01 «ВЭЖХ определение формальдегида и предельных альдегидов (C2-C10) в воздухе», МУК 4.1.1273-03). Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в атмосферном воздухе было проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием. Так же использованы данные расчетных исследований в соответствии с Методическими рекомендациями «Аппроксимация

данных натурных исследований качества атмосферного воздуха для задач пространственного санитарно-гигиенического анализа», утвержденными зам. руководителя Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю от 10.10.2010 г.

Оценка качества питьевой воды выполнена на основании информации предоставленной Управлением Роспотребнадзора по Свердловской области и Пермскому краю, ФБУЗ «ЦГиЭ в Пермском крае и Свердловской области», ИЛЦ ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» с учетом требований действующих нормативно-методических документов: СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения (ЦХПВ). Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения», ГН 2.2.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Натурные исследования выполнены методами атомно-абсорбционного анализа (НСАМ № 480-Х. Методика количественного химического анализа «Определение элементного состава природных и питьевых вод методом ICP MS» – свинец, марганец, никель, кадмий, хром), газовой хроматографии (ХОС) и капиллярного электрофореза (нитраты), согласно «ГОСТ Р 51392-99. Вода питьевая. Определение содержания летучих галогенорганических соединений газожидкостной хроматографией. Госстандарт России, Москва» и «Методических указаний по определению концентраций химических веществ в воде централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Сборник методических указаний МУК 4.1.646-4.1.660-96, Минздрав России, Москва 1997 г».

Оценка качества почвы проводилась по данным мониторинговых и натурных наблюдений ГУ «Свердловский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» и ФБУЗ «ЦГиЭ в Свердловской области» в соответствии с ГН 2.1.7.2041-06 «Предельно допустимые концентрации (ПДК)

химических веществ в почве», ГН 2.1.7.2511-09 «Ориентировочно допустимые концентрации (ОДК) химических веществ в почве».

Оценка риска здоровью населения с учетом многофакторного и многосредового воздействия для эндокринной системы и патогенетически связанных критических органов и систем (нервной, иммунной, процессов развития и печени) проводилась в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920-04) [172].

В качестве этапов оценки риска выполнено:

- *идентификация опасности*, с целью выявления специфических химических веществ, которые должны быть включены в оценку риска в связи с их потенциальной способностью вызывать нарушения работы эндокринной системы и связанные с этим неблагоприятные эффекты;

- *оценка зависимости доза – ответ*, как процесс количественной характеристики токсикологической информации и установления связи между воздействующей дозой (концентрацией) загрязняющих веществ, тропных к эндокринной системе, и случаями вредных эффектов в экспонируемой популяции;

- *оценка экспозиции*, для получения информации о том, с какими реальными дозовыми нагрузками сталкивались дети исследуемых групп, для оценки ожидаемых максимальных и осредненных экспозиционных нагрузок;

- *расчет дозы*, как важнейшего параметра, отражающего воздействие на организм химического вещества и показывающего количество загрязнителя, обладающего потенциальным эффектом в отношении эндокринной системы.

- *характеристика риска*, как заключительный этап, включала прогноз изменений в состоянии здоровья детей и вероятности формирования эндокринных нарушений в результате воздействия химических веществ, влияющих на функционирование эндокринной системы.

Для оценки неканцерогенных эффектов проводился анализ данных о референтных уровнях для хронического воздействия химических веществ.

Одновременно определялись критические органы/системы и эффекты, которые соответствуют установленным референтным концентрациям. Перечень референтных уровней острого (ARfC) и хронического (RfC) воздействия в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (P 2.1.10.1920-04) [172]. Параметры для оценки неканцерогенного действия уточнялись при помощи анализа постоянно обновляемой базы данных IRIS (Integrated Risk Information System).

Статистический анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости взрослого населения, детей и подростков по классу приоритетных болезней эндокринной системы в Российской Федерации (МКБ-Х: E00-E07 – болезни щитовидной железы, E10-E14 – сахарный диабет, E20-E35 – нарушения других эндокринных желез, E40-E46 – недостаточность питания, E65-E68 – ожирение) выполнен на основании оценки форм №12 «Отчет о числе случаев заболеваний, зарегистрированных в зоне обслуживания ЛПУ» за многолетний период (1993–2014 гг.) и №63 «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью». Эпидемиологический и углублённый статистический анализ на приоритетных территориях с оценкой сроков начала формирования, длительности течения, структуры эндокринной патологии и динамики нарушений физического развития детей (E01-07 – болезни щитовидной железы, E34.3 – низкорослость, E44-46 – белково-энергетическая недостаточность, E67.8 – другие формы избыточности питания, E66 – ожирение) проводили с использованием данных ТФОМС и первичных учетных форм (№ 112/у, № 003/у, № 026/у).

В качестве модели пациента для *углублённого обследования* выбраны дети в возрасте 4-10 лет ($6,1 \pm 1,9$ лет), как контингент наиболее чувствительный к факторам окружающей среды. Дети проживали на 4-х селитебных территориях Российской Федерации, в условиях ненадлежащего качества атмосферного воздуха по содержанию металлов (625 чел.), органических соединений (564 чел.) и питьевой воды по содержанию ХОС (976 чел.) и нитратов (238 чел.). Всего углубленно обследовано 3187 человек, в том числе с эндокринной патологией –

1103 (группы наблюдения – 831 чел., группы сравнения – 272 чел., из них девочек – 47,4%, мальчиков – 52,6%) (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика территории и контингентов углубленного обследования

Характеристика территории	Территория	Группа	Возраст, лет	С эндокринной патологией			Всего
				Мал.	Дев.	п	
Неудовлетворительное качество атмосферного воздуха и питьевой воды по содержанию свинца, марганца, никеля, хрома, кадмия	г. Пермь, г. Кунгур	Наблюдения	5,7±0,2	97	86	183	625
	с. Сива	Сравнения	6,1±0,1	24	22	46	132
Неудовлетворительное качество питьевой воды по содержанию хлороформа	г. Краснокамск, г. Нытва	Наблюдения	5,9±0,2	197	183	380	976
	с. Сива	Сравнения	6,1±0,1	24	22	46	142
Неудовлетворительное качество питьевой воды по содержанию нитратов	Пермский р-н, с. Ляды	Наблюдения	5,7±0,2	17	18	35	112
			8,1±1,1	20	23	43	126
	Пермский край, с. Карагай	Сравнения	5,1±1,1	19	24	43	113
			7,9±1,0	21	22	43	121
Неудовлетворительное качество атмосферного воздуха по содержанию бензола, фенола, формальдегида	г. Нижний Тагил	Наблюдения	5,4±0,3	87	103	190	564
	г. Нижний Тагил	Сравнения	5,5±0,1	41	53	94	276
Итого				547	556	1103	3187

Группы сравнения составили 784 человека (с эндокринной патологией обследовано 272 чел., 6,2±1,8 лет), проживавшие в с. Сива и с. Карагай Пермского края (508/178 чел.), а также в Гальяно-Горбуновском районе г. Нижний Тагил Свердловской области (276/94 чел.), где качество атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям соответствовало гигиеническим нормативам.

Медико-биологические исследования проводились по традиционным методикам с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской Декларации (1975 г., с доп. 1983 г.) и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, этническому составу, сопутствующей патологии, социально-экономическому уровню семьи, качеству и рациону питания. Все обследования проводились в соответствии с положительным заключением о возможности исследования, комитета по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 7, от 15.10.2013 г.), после получения

информированного добровольного согласия родителей на медицинское вмешательство.

В ходе *медико-социологических исследований* оценивались: социальный статус семьи (образование и профессиональная деятельность родителей, доход на члена семьи, образ жизни, вредные привычки родителей, жилищные условия, психологический микроклимат в семье), наличие наследственных факторов у родственников, перинатальный анамнез детей, особенности их пищевого рациона и двигательной активности, частота и стаж перенесенных заболеваний, особенности формирования эндокринных нарушений и т.д. Результаты социологических исследований явились основанием выбора репрезентативных групп детей для последующих углубленных эпидемиологических, клинко-функциональных и лабораторных исследований.

Углубленное обследование детей включало: осмотр врачами-специалистами (эндокринолог, педиатр, невролог, гастроэнтеролог, окулист); оценку физического развития (МР 01-19/31-17 «Методические рекомендации оценки физического развития и состояния здоровья детей и подростков, изучение медико-социальных причин формирования отклонений в здоровье», от 17 марта 1996 г.); ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы выполнено по стандартной методике с использованием линейного матричного датчика (5-15 МГц) и конвексных мультимчастотных датчиков (2,0-6,0 МГц и 1,8-6,0 МГц); состояние различных звеньев вегетативной нервной системы (ВНС) оценивалось с помощью кардиоритмографической программы «Поли-Спектр-8» (Р.М. Баевский, 1979; Д. Жемайтите, 1989); электроэнцефалографическое исследование для оценки параметров биоритмики головного мозга выполнено по стандартной методике «10-20», на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ»; рентгенологическое исследование кистей с целью определения костного возраста проведено на рентгеновском аппарате ТМХR+ по стандартной методике (снимок в прямой проекции обеих кистей и лучезапястных суставов) с оценкой степени зрелости по

таблице «Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков», М.А. Жуковский, 1995 г.

Объем клинико-лабораторных исследований выполнен унифицированными общеклиническими, биохимическими, иммуноферментными, цитогенетическими методами. Анализ маркеров нейроэндокринной регуляции включал оценку симпато-адреналовой системы (норадреналин), определение уровня гормонов роста (ИФР-1), исследование гипофизарно-надпочечниковой (кортизол), гипофизарно-гонадной (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), 17-ОН-прогестерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), тестостерон) и гипофизарно-тиреоидная осей регуляции (антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и тиреоглобулину (АТ к ТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (Т3), тироксин общий и свободный (Т4 общ., Т4 св.). Активность оксидантных процессов оценена по содержанию гидроперекиси липидов в сыворотке крови, малонового диальдегида – в плазме крови и 8-гидрокси-2-деоксигуанозина – в моче. Состояние антиоксидантной системы изучено по уровню активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы (ГСТ) в сыворотке крови, общему антиоксидантному статус сыворотки крови (АОА). Исследование функционального состояния центральной нервной системы включало определение уровня дофамина, норадреналина, глутамата, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), содержание нейротрансмиттеров (серотонина). Активность цитолиза и выделительно-концентрационной функции гепато-билиарной системы исследованы по уровню аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина в сыворотке крови; белоксинтезирующая функция печени – по уровню общего белка и альбуминов в сыворотке крови; состояние липидного обмена – по уровню общего холестерина, липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, аполипопротеина А1, аполипопротеина В-100, лептина; состояние углеводного обмена – по содержанию глюкозы, α -амилазы, С-пептида в сыворотке крови. Лабораторная

диагностика выполнена в аккредитованной лаборатории на сертифицированном оборудовании с помощью автоматического гематологического и биохимического анализаторов.

Исследование иммунного статуса у детей включало CD-фенотипирование (проточная цитометрия), определение фагоцитарной активности лейкоцитов, концентрации иммуноглобулинов (Ig) A, G, M, E. Содержание сывороточных иммуноглобулинов A, G, M изучали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию IgE и цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ) определяли с помощью тест-систем для ИФА. Исследование показателей гиперчувствительности (содержание IgE общего, IgE специфического к формальдегиду, IgG специфического к кадмию, свинцу, хлороформу), также как и идентификация медиаторов межклеточной иммунной регуляции – маркеров цитокинового профиля (IL-17, ФНО, VEGF), осуществлялась методом иммуноферментного анализа. Исследование системы общего фагоцитоза проводили с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана. В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей использованы возрастные физиологические уровни и уровни лабораторных показателей детей группы сравнения.

Контроль качества выполняемых диагностических исследований обеспечен ведением внутрилабораторного контроля качества (приказ МЗ РФ от 07.02.2000 № 45), участием в Федеральной системе внешней оценки качества (сертификат лаборатории № 10843 по биохимическим исследованиям, № 10845 – по общеклиническим исследованиям) и в международной системе оценки качества лабораторных исследований EQAS (сертификат лаборатории № 9473).

Химико-аналитическое исследование содержания свинца, марганца, никеля, хрома, кадмия в биосредах детей (кровь, моча) выполнено методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) в соответствии с МУК 4.1.3161–14 «Методика измерений массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой»

и МУК 4.1.3230–14 «Методика измерений массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой». Определение уровня *хлороформа и тетрахлорметана* в крови детей выполняли методом анализа равновесной паровой фазы в соответствии с МУК 4.1.2115-06 «Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана в биосредах (кровь) методом газохроматографического анализа равновесного пара». Исследование *бензола* в крови выполнялось методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе в соответствии с МУК 4.1.765-99 «Газохроматографический метод количественного определения ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол, о,-м,-п-ксилол) в биосредах (кровь)». Определение *фенола* в крови проводили методом дериватизации в щелочной среде с помощью йодистого метила в соответствии с МУК 4.1.2108-06 «Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом». Оценку содержания нитратов в моче детей выполняли с применением системы капиллярного электрофореза «Капель». Анализ концентрации *формальдегида* в крови выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2111-06 «Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии».

Научно-методическое обоснование, апробация и оценка эффективности технологий профилактики на популяционном уровне включали разработку и совершенствование рекомендаций по СГМ и контрольно-надзорным мероприятиям.

Клинико-лабораторная диагностика, обоснование, апробация и оценка эффективности медико-профилактических технологий выполнены для 182 детей, постоянно проживающих на территориях с ненадлежащим качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям, с тропным воздействием к эндокринной системе.

Из 120 детей в возрасте от 4 до 15 лет, постоянно проживающих на территориях с ненадлежащим качеством питьевой воды по санитарно-химическим показателям и имеющих в крови повышенное содержание хлороформа (г. Пермь, г. Краснокамск, г. Нытва, Пермский район), сформированы группа исследования и группа сравнения, по 60 человек в каждой, с нарушением жирового и углеводного обмена (избыток массы тела – E67.8, ожирение – E66.0). Схему первой группы (группа «А») составили препараты мембраностабилизирующей и гепатопротекторной («Хофитол», «Фосфоглив» – 21 день), антиоксидантной («Мульти-табс® Юниор» – 21 день, «Реамберин») и ноотропной («Пикамилон» – 21 день) технологий, сюда же были включены методы физиотерапии (транскраниальная магнитотерапия, индуктотермия на область печени и желчного пузыря № 8-12) и лечебная физкультура (ЛФК), 2 курса через 6 месяцев. Группа сравнения (группа «Б») получала стандартный, рекомендованный эндокринологическим научным центром Министерства здравоохранения Российской Федерации комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку. Всем детям проводилось мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи («Школа ожирения»). По индивидуальным показаниям схемы дополнены препаратами, коррегирующими гормональные нарушения (препараты йода, щитовидной железы и др.), симптоматической терапией, иммунокорректорами («Полиоксидоний») и адаптогенами («Иммунал»).

Из 62 детей в возрасте от 4 до 15 лет были сформированы 2 группы: группа исследования и группа сравнения, по 31 человек в каждой, с нарушением физического развития (недостаточность питания – E44-46, задержка физического развития – E44-46). В группы вошли дети, постоянно проживающие на территориях с ненадлежащим качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям, с тропным воздействием к эндокринной системе, и имеющие повышенное содержание в крови свинца, марганца, никеля, кадмия и хрома (г. Пермь, г. Чусовой, г. Кунгур). Схему первой группы (группа «В») составляли препараты элиминационной («Лактофильтрум», «Энтеросгель» –

7 дней), мембраностабилизирующей и гепатопротекторной («Хофитол», «Эслидин» – 21 день), антиоксидантной («Реамберин» №7-10), корригирующей иммунитет, восполняющей потребность в витаминах и микроэлементах («Джунгли», «Мульти-табс® Юниор» – 21 день), ноотропной технологий («Пантогам», «Аминалон» – 21 день). Схемы были дополнены методами физиолечения, массажем и ЛФК (токи надтональной частоты (ТНЧ) на волосистую часть головы №8-10, индуктотермия на область печени и желчного пузыря № 8-12), 2 курса через 6 месяцев. Группа сравнения (группа «Г») получала стандартный, рекомендованный эндокринологическим научным центром Министерства здравоохранения Российской Федерации комплекс мероприятий, включающих диетотерапию, поливитамины с микроэлементами и лечебную физкультуру.

При оценке экономической эффективности учитывали, что затраты на реализацию профилактической программы могли быть осуществлены как родителями ребенка, так и государством, поэтому выделяли два уровня экономической оценки: микроуровень (семья) и макроуровень (государство). Расчет потерь государства по недополученному валовому внутреннему продукту (ВВП) рассчитывался с использованием «Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (Приказ Минэкономразвития, Минздравсоцразвития, Минфина и Росстата от 10 апреля 2012 года N 192/323н/45н/113). Предотвращенные экономические потери ВВП за год на одного ребенка рассчитывались как разность между потерями ВВП, рассчитанными с учетом использования программы профилактики и потерями ВВП, возникающими без проведения профилактических мероприятий.

Для разработки рекомендаций по совершенствованию системы социально-гигиенического мониторинга и риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности, как базовых элементов управления рисками развития эндокринных заболеваний, у экспонированных детей селитебных территорий использованы: Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 367 от 17.11.2006 г. «Порядок

проведения социально-гигиенического мониторинга, представления данных и обмена ими между федеральными органами исполнительной власти, учреждениями и другими организациями, участвующими в проведении социально-гигиенического мониторинга»; Постановление Правительства Российской Федерации № 806 от 17.08.2016 г. «О применении риск-ориентированного подхода при организации отдельных видов государственного контроля (надзора) и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации»; Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 69 от 3 марта 2008 г. «О плане мероприятий по дальнейшему совершенствованию организации социально-гигиенического мониторинга».

Статистическую обработку результатов углублённых исследований осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 и с помощью специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями Microsoft Office («Статистическая обработка медико-биологической информации», свидетельство № 2013617068, приоритет 11.06.2013). При статистической обработке полученных результатов выделяли показатели у детей в группах наблюдения, уровень которых достоверно отличался от уровня в группах сравнения, и рассчитывали средние величины и ошибки средних.

Предварительно выполнено исследование распределений количественных случайных величин, соответствующих анализируемым показателям, которое позволило установить их согласованность с законом нормального распределения. Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми являлись отличия при $p \leq 0,05$ [42].

Сопоставление качественных бинарных признаков в двух сравниваемых группах проводили методами непараметрической статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности, с использованием критерия хи-квадрат (χ^2).

При обработке материалов генетических исследований тесты на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона χ^2 выполняли с помощью программы «ГенЭксперт» (Государственный Научный Центр Российской Федерации "ГосНИИ генетика").

Выявление и оценку связи между изменением исследуемых показателей у детей, проживающих в условиях различного воздействия химических факторов окружающей среды, выполняли на основании расчета показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI). Критерием наличия связи являлось $OR \geq 1$.

Оценку зависимостей между признаками проводили методом однофакторного дисперсионного анализа для качественных признаков и методами корреляционно-регрессионного анализа для количественных переменных. Оценку достоверности параметров и адекватности модели проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F > 3,96$). Вклад показателей в изменения зависимой переменных оценивали по коэффициенту детерминации (R^2). При построении математических моделей определяли 95%-ные доверительные границы [42].

Для проведения групповых и популяционных сравнительных оценок по раннему выявлению донозологических нарушений функций щитовидной железы был предложен *интегральный индекс тиреодных нарушений*. Расчет интегрального индекса выполнен на основании разработанной методики («Способ сравнительной интегральной оценки на популяционном уровне формирования тиреоидных нарушений у населения в условиях воздействия различных факторов производственного процесса и/или среды обитания», заявка № 2016142976, приоритет от 31.10.2016). В качестве маркерных показателей выступали функциональные, инструментальные и лабораторные данные, полученные в результате углублённого клинического обследования детей. Выбор показателей основывался на экспертном мнении, с учетом требования некоррелируемости показателей между собой.

Для определения вклада маркерных диагностических показателей, характеризующих нарушения тиреоидного обеспечения, вводилось понятие функции отклонений F_i , значения которой находятся в диапазоне от 0 до 1. Значение функции, равное нулю, соответствует нормальному значению маркерного показателя. В случае, когда уровень маркерного показателя достигает крайнего значения, функция отклонений максимальна и равна единице.

Поведение функции отклонений F_i на отрезках между нормой и критическими значениями для количественных переменных описывалось с помощью параболического закона (2.1):

$$F_i = \begin{cases} \frac{(x_i - x_i^2)^2}{(x_i^1 - x_i^2)^2}, & x_i < x_i^2; \\ 1, & x_i \in [-\infty; x_i^1] \cup [x_i^3; +\infty]; \\ \frac{(x_i - x_i^2)^2}{(x_i^3 - x_i^2)^2}, & x_i > x_i^2. \end{cases}, \quad i = \overline{1, n} \quad (2.1)$$

где n – количество маркерных показателей системы;

x_i – текущее значение показателя;

x_i^1 – минимальное нормативное значение показателя;

x_i^3 – максимальное нормативное значение показателя;

x_i^2 – середина нормативного интервала для выбранного показателя.

Графически данная функция представлена на рисунке 2.2.

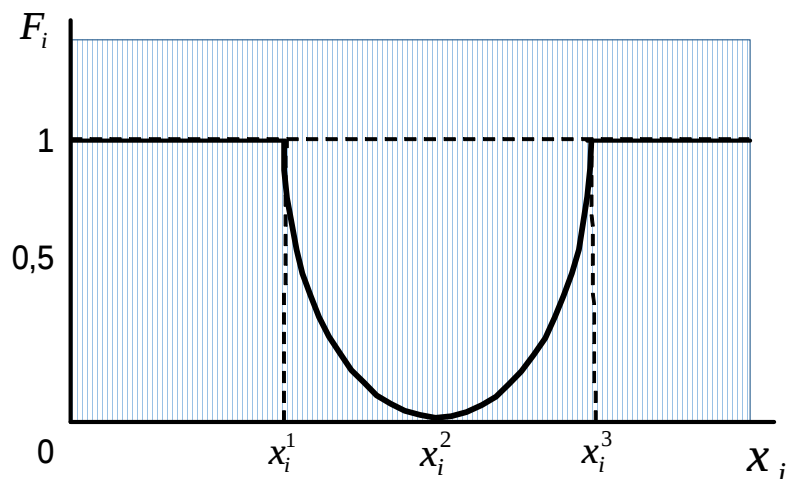


Рис. 2.2 – Зависимость функции отклонений от значения маркерного показателя

Нормативные значения маркерных показателей x_i^1 , x_i^3 взяты из утвержденных методик оценки состояния здоровья (физиологический норматив), с учетом половозрастных особенностей.

Для качественных переменных, если показатель соответствует норме, функция принимает значения равные 0, если не соответствует норме – 1.

Каждому выбранному показателю в соответствии с его вкладом в нарушение тиреоидного обеспечения присвоен весовой коэффициент d_i . Значения весовых коэффициентов основаны на данных литературы и определены в результате экспертной оценки врачами специалистами (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Весовые параметры маркерных показателей

№	Показатель	Вес
1.	Объём ЩЖ (выше центра диапазона возрастного-полового нормы)	1,0
2.	Объём ЩЖ (ниже центра диапазона возрастного-полового нормы)	0,9
3.	Структура ЩЖ (нарушение структуры и кровотока)	0,7
4.	Тироксин (Т4) свободный (ниже центра диапазона возрастной нормы)	0,8
5.	ТТГ (тиреотропный гормон) (выше центра диапазона возрастной нормы)	0,5
6.	АТ к ТГ (антитела к тироглобулину) (выше центра диапазона возрастной нормы)	0,3
7.	АТ к ТПО (антитела к тиреоидной пероксидазе) (выше центра диапазона возрастной нормы)	0,3

Интегральный индекс тиреоидных нарушений определяется по формуле следующего вида (2.2):

$$P = 1 - \bigcap_i (1 - d_i \times F_i), \quad i = \overline{1; n}, \quad (2.2)$$

где P – индекс тиреоидных нарушений;

n – количество маркерных показателей заболевания;

d_i – весовой коэффициент маркерного показателя;

F_i – значение функции отклонения маркерного показателя.

Расчет интегрального индекса применялся к массиву данных, собранных в результате углублённых медико-биологических исследований на выбранных территориях наблюдения и сравнения.

Анализ показателей индивидуальной чувствительности и моделирование влияния химических техногенных факторов на вероятность формирования эндокринных нарушений, как для всей субпопуляции, так и для наиболее чувствительных подгрупп, выполнено в соответствии с МР 2.1.10.0062–12. «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических

веществ на основе построения эволюционных моделей» [67,135]. Для моделирования вероятности развития метаболических нарушений в зависимости от экспозиции (концентрации хлороформа в крови у детей), использовали логистическую функцию (2.3):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}}, \quad (2.3)$$

где p – вероятность формирования метаболических нарушений;

b_0, b_1 – параметры уравнения, определяемые с помощью регрессионного анализа;

x – концентрация хлороформа в крови детей, мкг/л.

Моделирование выполнено для групп детей с различными вариациями гена *HTR2A* (rs7997012).

Индивидуальная чувствительность оценивалась на основе расчета риска метаболических нарушений (R), учитывающего вероятности (p) и тяжести (g) развития заболевания с использованием формулы (2.4):

$$R = p > g. \quad (2.4)$$

Показатель тяжести формирования метаболических нарушений оценивался в соответствии со шкалой степени тяжести нарушений здоровья на уровне верхней границы для заболеваний легкой тяжести – 0,0004 (Патент РФ № 2368322 «Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека», авторы: Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Трусков П.В., Шевырева М.П., Гончарук Н.Н.) [73].

Для задач прогнозирования формирования нарушений физического развития (недостаточность питания, низкорослость) у детей в условиях экспозиции металлов (хром, никель, кадмий, свинец) с тропным воздействием на эндокринную систему была построена математическая эволюционная модель в соответствии МР 2.1.10.0062–12 [140].

Эволюция риска функциональных нарушений органов и систем человека обусловлена сочетанным действием естественных механизмов накопления повреждений и дополнительным вкладом, обусловленным воздействием химических факторов окружающей среды. Уравнения модели записываются в

виде рекуррентных соотношений, позволяющих организовывать итерационную расчетную процедуру по временным шагам (2.5):

$$R_{t+1}^i = R_t^i + (\alpha_i R_t^i + \sum_j \hat{a}_j DR_t^{ij})C \quad (2.5)$$

где R_{t+1}^i – риск нарушений i -ой нозологии в момент времени $t+1$;

R_t^i – риск нарушений i -ой нозологии в момент времени t ;

α_i – коэффициент, учитывающий эволюцию риска за счет естественных причин;

DR_t^{ij} – прирост риска, обусловленного j -ым фактором среды обитания;

C – временной эмпирический коэффициент, зависящий от величины временного шага (для шага равного 1 году $C=1$).

Прирост риска, обусловленного действием факторов среды обитания, определяется на основании построенных математических моделей, основанных на данных ранее проведенных эпидемиологических исследований. В качестве базовых моделей были использованы логистические уравнения, отражающие влияние содержания металлов в крови детей на формирование нарушений физического развития (недостаточность питания, низкорослость).

Интегральный риск развития нарушений физического развития, связанный с воздействием комплекса химических факторов рассчитывается по формуле (2.6):

$$R_t = 1 - \prod_{i=1}^L (1 - R_t^i) \quad (2.6)$$

где R_t^i – риск нарушений i -ой нозологии.

Оценка риска выполнялась на основании расчетов дополнительного риска и специального оценочного индекса – приведенного индекса риска.

Дополнительный риск нарушений здоровья (ΔR_t), рассчитывается как разность риска нарушений физического развития, связанного с воздействием экспозиции химических факторов и фонового риска (без воздействия экспозиции химических факторов или при значениях факторов на референтных уровнях) (2.7):

$$DR_t = R_t - R_t^\phi \quad (2.7)$$

где DR_t – дополнительный риск нарушения физического развития;

R_t – риск нарушения физического развития под воздействием экспозиции химических факторов;

R_t^ϕ – риск нарушения физического развития без воздействия экспозиции химических факторов (или при значениях факторов на референтных уровнях).

Для оценки уровня риска рассчитывается приведенный индекс риска здоровью, связанный с воздействием исследуемых металлов (2.8):

$$\bar{R}(t) = \frac{DR^{Int}(t)}{1 - R^{Int/\phi}(t)}. \quad (2.8)$$

Приведенный индекс риска характеризует вероятность нарушений здоровья при воздействии химических факторов окружающей среды, с учетом нарастания общего риска здоровью по мере увеличения продолжительности экспозиции.

В общем виде эволюция риска нарушений физического развития у детей в условиях вредного воздействия соединений металлов и без него, а также величина дополнительного риска приведены на рисунке 2.3.

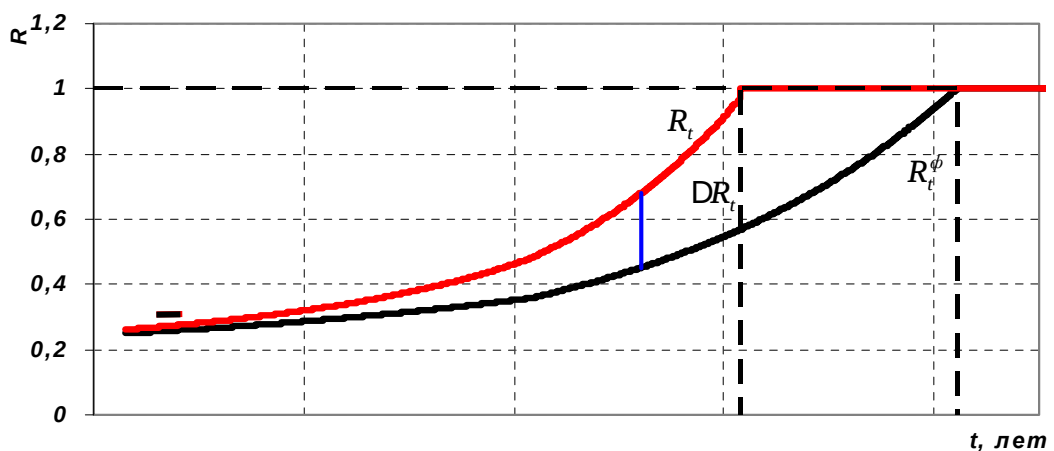


Рис. 2.3 – Эволюция риска и дополнительного риска формирования нарушений физического развития при воздействии соединений металлов

Ранжирование выполнялось с учетом следующей оценочной шкалы приведённого индекса риска $\bar{R}$ (рисунок 2.4). Величина $\bar{R}$ составляет менее 0,05, что может оцениваться как риск пренебрежимо малый (приемлемый, допустимый), неотличающийся от обычных, повседневных, рисков. Величина $\bar{R}$ находится в диапазоне более 0,05-0,35, что может оцениваться как умеренный

риск. Величина $\tilde{R}$ находится в диапазоне более 0,35-0,6, что оценивается как высокий риск. Величина $\tilde{R}$ превышает уровень 0,6, что оценивается как очень высокий риск.

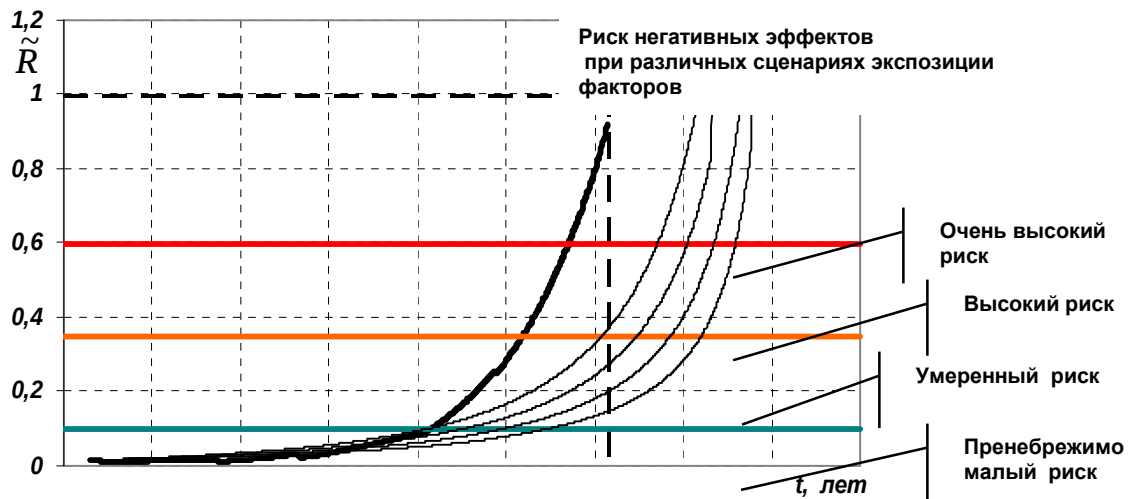


Рисунок 2.4 – Шкала оценки индекса $\tilde{R}$

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ И ОБЩЕЙ ЭНДОКРИННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. КЛАСТЕРИЗАЦИЯ, РАНЖИРОВАНИЕ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ТЕРРИТОРИЙ

3.1. Актуальные тенденции и эпидемиологические особенности эндокринной заболеваемости детского и взрослого населения по данным ВОЗ

По результатам международных исследований в качестве наиболее актуальной эндокринной патологии детского населения в мире выступают нарушения физического развития (избыток массы тела и ожирение, недостаточность питания и низкорослость), заболевания щитовидной железы и сахарный диабет.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 1,9 млрд (39%) взрослого населения Земли имеют избыточный вес (38% мужчин и 40% женщин), свыше 600 млн страдают ожирением (10,7% мужчин и 15,2% женщин), 422 млн – сахарным диабетом (8,5%). С 1980 г. число лиц во всем мире, имеющих диагноз ожирения увеличилось более чем в 2 раза, сахарным диабетом – в 4 раза [396]. В 2014 г. у 41 млн детей в возрасте до 5 лет наблюдался избыток массы тела и ожирение (6,3%) (таблица 3.1.1). По мнению экспертов международной рабочей группы по ожирению распространённость избытка массы у детей в Европе к 2020 году превысит 35%, в США – 45%, в Юго-восточной Азии – 20% [377].

Распространенность избытка массы тела у детей младше 5 лет в разных странах мира значительно различается (от 0,0 до 23,4%). Самая высокая частота наблюдается в Албании (23,4%), Монтенегро (22,3%), Египте (20,5%). Минимальные уровни выявлены в КНДР (0,0%), Кабмоджи (1,9%), Бангладеш

(2,6%). Распространенность ожирения среди взрослого населения достигает весьма высоких показателей: у мужчин – 29,9-35,5%, у женщин – 41,4-49,7% (Саудовская Аравия, Бахрейн, США, Катар, Кувейт, Египет).

Таблица 3.1.1 – Распространенность основных нарушений здоровья, ассоциированных с эндокринной системой, у детского и взрослого населения, проживающего в странах мира, по данным ВОЗ, 2006–2014 гг., %

Страна	Население, использующее санитарно-гигиенические удобства	Дети до 5 лет, 2007-2014 гг.				Дети до 16 лет, 2006 г.	Взрослые старше 18 лет, 2014 г.				
		Истощение	Низкорослость	Дефицит массы тела	Избыток массы тела		Концентрация йода в моче <100 мкг / л	Гипергликемия		Ожирение	
								Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Австралия	100	0,0	1,8	0,2	8,0	46,3	7,6	5,6	28,4	28,8	
Германия	100	-	-	-	-	27,0	7,3	5,1	21,9	18,5	
Чехия	100	-	-	-	-	47,7	9,3	6,9	26,2	27,3	
Корея	100	0,9	2,5	0,6	6,7	-	9,4	6,5	4,8	6,7	
Финляндия	100	-	-	-	-	35,5	7,8	5,6	21,6	19,6	
Франция	100	-	-	-	-	60,4	7,7	5,0	23,8	24,0	
Италия	100	-	-	-	-	55,7	7,9	5,4	20,4	21,6	
Япония	100	-	-	-	-	-	9,4	5,7	3,4	3,2	
Кувейт	100	2,4	4,3	2,2	9,5	31,4	21,0	18,9	35,5	45,9	
Новая Зеландия	100	-	-	-	-	65,4	8,9	6,9	27,7	30,8	
Саудовская Аравия	100	-	-	-	-	23,0	19,3	16,9	29,9	41,4	
Великобритания	100	-	-	-	-	-	8,9	6,7	26,9	29,2	
США	100	0,5	2,1	0,5	6,0	15,9	9,4	7,5	32,6	34,7	
Катар	100	-	-	-	-	30,0	23,4	21,4	40	49,7	
Бахрейн	99	-	-	-	-	16,2	18,0	16,2	30,5	42,8	
Египет	96	7,9	30,7	6,8	20,5	31,2	17,2	20,6	20,3	37,5	
Белиз	94	3,3	19,3	6,2	7,9	26,7	11,0	13,7	16,1	28,8	
Албания	91	9,4	40,9	6,3	23,4	-	8,6	7,5	16,5	18,7	
Бразилия	91	1,6	7,1	2,2	7,3	0,0	8,5	7,2	17,3	22,7	
Турция	91	1,7	9,5	1,9	10,9	60,9	13,3	13,5	22,9	35,8	
Монтенегро	90	2,8	9,4	1	22,3	-	7,5	6,4	19,3	20,7	
Иран	89	4	6,8	4,1		19,7	11,6	12,7	20,1	32	
Польша	89	-	-	-	-	64,0	10,0	7,8	23,5	26,7	
Мексика	85	1,6	13,6	2,8	9,0	8,5	10,8	10,5	22,8	33,1	
КНДР	82	4	27,9	15,2	0,0	-	5,4	5,9	1,6	3,1	
Россия	70	-	-	-	-	56,2	9	9,1	20,3	27,4	
Китай	65	2,3	9,4	3,4	6,6	15,7	10,6	8,2	5,9	8	
Индонезия	59	13,5	36,4	19,9	11,5	16,3	8,5	9,0	3,5	7,9	
Бангладеш	57	18,1	38,7	35,1	2,6	42,5	9,6	9,2	2,1	5,1	
Камбоджия	37	10,8	40,9	29,0	1,9	-	8,2	8,2	1,7	4,6	
Индия	36	-	-	56,6	-	31,3	9,7	9,2	3,2	6,7	
Конго	15	5,9	25,0	11,8	3,6	-	9,7	9,1	6,4	15,7	
Всего в мире	64	7,7	24,5	15,0	6,3	43,7	9,8	8,6	10,7	15,2	

WHO Global Database on Iodine Deficiency / editors: Bruno de Benoist ... [et al.], ISBN 9241592001. World health statistics 2015, ISBN 97892156488 5 (NLM classification: WA 900.1) [396].

Вместе с тем, в мире сохраняется большое число детей, имеющих задержку физического развития, которая проявляется в дефиците массы тела (15,0%), низкорослости (24,5%), признаках истощения (7,7%). Наибольший процент детей с дефицитом массы тела (29,0-56,6%) и истощением (10,8-18,1%) находится в Республике Бангладеш, Камбоджи, Индонезии и Индии; с низкорослостью – (25,0-40,9%) в Конго, Камбоджи, Индонезии, Албании, КНДР, Египте и в Республике Бангладеш (таблица 3.1.1).

По данным ВОЗ заболевания щитовидной железы, среди эндокринных нарушений, занимают 2 место после сахарного диабета; более 665 млн человек в мире имеют эндемический зоб или страдают другой тироидной патологией; более 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита. Прирост числа заболеваний щитовидной железы в мире составляет 5% в год, распространённость эндемического зоба в популяции детей младшего и среднего школьного возраста превышает 5%. Наиболее оптимальный уровень потребления йода достигнут в таких странах как: США, Германия, Финляндия, Китай, Индонезия, Бразилия, Бахрейн (число детей с йодурией ниже 100 мкг/л – 0,0-35,5%). Йодный дефицит по-прежнему сохраняется во Франции, Италии, Новой Зеландии, Польше, Турции и др. (таблица 3.1.1).

По оценкам ВОЗ заболеваемость сахарным диабетом в настоящее время приобретает характер глобальной эпидемии. В мире зарегистрировано более 180 млн больных, из них 10 млн – дети и подростки. Число вновь заболевших удваивается каждые 15 лет. Таким образом, при сохранении подобных тенденций, к 2025 г., число больных сахарным диабетом может достигнуть 250 млн человек.

Наиболее неблагоприятная ситуация с заболеваемостью сахарным диабетом I типа среди детей и подростков складывается в странах Скандинавии – Финляндии, Швеции, Норвегии (более 20 на 100 тыс. в год) и в Италии (Сардиния, до 40 случаев заболевших в год на 100 тыс. населения). Средняя заболеваемость диабетом (7–19 случаев на 100 тыс. в год) наблюдается в США, Новой Зеландии, Нидерландах, Испании. Низкая (менее 7 случаев на 100 тыс. в год) – в таких странах, как Польша, Италия (кроме Сардинии), Израиль.

Минимальная заболеваемость (менее 3 случаев на 100 тыс. в год) отмечена в Китае, Корее, а также в Чили и Мексике. При этом число взрослого населения Земли с высоким уровнем глюкозы в крови колеблется от 1,6% до 23,8% (в среднем у мужчин – 9,8%, у женщин – 8,6%). Также как и с заболеваемостью ожирением, максимальная распространенность гипергликемии отмечена в странах Ближнего Востока (Саудовская Аравия, Катар, Кувейт, Бахрейн, Египет – 17,2-23,8%), минимальные уровни диагностируются в КНДР (5,4-5,9%) и Монтенегро (6,4-7,5%).

Распространенность основных нарушений здоровья, ассоциированных с эндокринной системой, у детского и взрослого населения, проживающего в странах СНГ и бывшего постсоветского пространства, сохраняет основные международные тенденции, но при этом имеет определенные статистические особенности. Число детей в возрасте до 5 лет с дефицитом массы тела (4,7%), низкорослостью (15,2%) и признаками истощения (4,1%) в 1,6-3,2 раза ниже, чем в среднем в мире. Однако, не достигает показателей развитых стран (США, Республика Корея). Наиболее неблагоприятные статистические тенденции отмечаются в Таджикистане (9,9%, 26,8% и 13,3%, соответственно). В среднем в странах СНГ уровень распространенности избытка массы тела у детей (11,4%) в 1,8 раза выше, чем среднемировые значения (6,3%); уровень ожирения у взрослого населения (мужчины – 16,4%, женщины – 21,5%) в 1,4-1,5 раз и уровень гипергликемии (мужчины – 10,8%, женщины – 10,7%) в 1,1-1,2 раза выше, чем в среднем в мире (таблица 3.1.2).

Высокий уровень избытка массы тела у детей выявлен в Грузии, Молдове и Казахстане (13,3-19,9%), ожирения у взрослых – в России, Белоруссии, Украине, Казахстане, Латвии и Эстонии (20,3-27,0%), гипергликемии – в Азербайджане, Казахстане, Грузии, Армении (12,1-15,8%). В странах СНГ и на территориях бывшего СССР число детей с низким уровнем йодного обеспечения в 1,4 раза превышает среднемировые значения. В Белоруссии, Киргизии и Грузии распространенность детей с низкой йодурией достигает 80,0-88,1% (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Распространенность основных нарушений здоровья, ассоциированных с эндокринной системой, у детского и взрослого населения, проживающего в странах СНГ и бывшего СССР, по данным ВОЗ, 2006–2014 гг., %

Страна	Население, использующее санитарно-гигиенические удобства	Дети до 5 лет, 2007-2014 гг.				Дети до 16 лет, 2006 г.	Взрослые старше 18 лет, 2014 г.			
		Истощение	Низкорослость	Дефицит массы тела	Избыток массы тела	Концентрация йода в моче <100 мкг / л	Гипергликемия		Ожирение	
							Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Беларусь	100	-	-	-	-	80,9	9,5	8,1	21,0	25,5
Узбекистан	100	-	-	-	-	39,8	11,6	12,4	12,1	18,9
Казахстан	97	4,1	13,1	3,7	13,3	53,1	13,7	12,8	21,6	25
Эстония	95	-	-	-	-	67,0	9,5	6,7	22,2	22,9
Таджикистан	94	9,9	26,8	13,3	6,6	-	12	12,3	9,9	17,3
Киргизия	92	2,8	12,9	2,8	7	88,1	10,2	12	2,1	4,9
Украина	94	-	-	-	-	70,1	8,3	7,7	17,1	22,6
Грузия	93	1,6	11,3	1,1	19,9	80,0	14,3	13,6	17,2	24
Армения	91	4,2	20,8	5,3	16,8	6,3	10,9	12,1	17,2	22
Молдова	87	1,9	6,4	2,2	4,9	68,0	9	9,8	11,4	17,9
Азербайджан	82	-	-	-	-	74,4	14,3	15,8	19,0	26,1
Латвия	79	-	-	-	-	76,8	8,7	6,8	22,0	25,1
Россия	70	-	-	-	-	56,2	9	9,1	20,3	27,4
Всего	90,3	4,1	15,2	4,7	11,4	63,4	10,8	10,7	16,4	21,5

WHO Global Database on Iodine Deficiency / editors: Bruno de Benoist ... [et al.], ISBN 9241592001. World health statistics 2015, ISBN 97892156488 5 (NLM classification: WA 900.1) [396].

При обобщении полученной информации, удалось установить тесную корреляцию между показателями нарушения физического развития, ассоциированного с эндокринной системой, у детей и взрослых (таких как низкорослость, дефицит массы тела, истощение) с состоянием экономического и санитарно-гигиенического благополучия стран. Стоит отметить, что показатели нарушения физического развития были в 4,0–7,9 раз выше в странах с низким уровнем дохода (таблица 3.1.3).

Вместе с тем, такие нарушения здоровья, как избыток массы тела у детей и ожирение у взрослых, в странах с высоким и низким санитарно-гигиеническим и экономическим обеспечением различались менее – от 1,4 до 4,6 раз; по уровню гипергликемия и йодного дефицита – не более 1,4 раз.

Таблица 3.1.3 – Анализ распространенности основных нарушений здоровья, ассоциированных с эндокринной системой, у детского и взрослого населения, проживающего в странах мира, по данным ВОЗ, 2006–2014 гг., %

Уровень дохода в стране	Население, использующее санитарно-гигиенические удобства	Дети до 5 лет, 2007-2014 гг.				Дети до 16 лет, 2006 г.	Взрослые старше 18 лет, 2014 г.			
		Истощение	Низкорослость	Дефицит массы тела	Избыток массы тела	Концентрация йода в моче <100 мкг / л	Гипергликемия		Ожирение	
							Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Минимальный	9	0	1,8	0,2	0,0	0,0	5,0	4,0	0,7	3,1
Средний	85	5,1	24,0	11,5	6,3	42,5	9,5	8,8	17,2	22,9
Максимальный	10	22,7	57,7	45,3	23,4	88,1	30,8	27,9	46,6	55,1
Низкий уровень	37	8,8	36,8	21,4	4,7	36,9	8,0	7,8	2,2	7,3
Ниже среднего	48	12,5	35,2	24,4	4,8	28,3	9,7	9,5	5,1	10,4
Выше среднего	74	2,2	8,0	2,7	6,7	39,8	10,6	9,0	10,2	15,8
Высокий	96	-	-	-	-	-	9,2	6,9	22,6	24,3
Всего в мире	64	7,7	24,5	15,0	6,3	43,7	9,8	8,6	10,7	15,2

WHO Global Database on Iodine Deficiency / editors: Bruno de Benoist ... [et al.], ISBN 9241592001. World health statistics 2015, ISBN 97892156488 5 (NLM classification: WA 900.1) [396].

Наиболее приоритетной эндокринной патологией у детей, по данным ВОЗ, являются различные формы нарушения физического развития (избыток массы тела и ожирение, недостаточность питания и низкорослость), заболевания щитовидной железы и сахарный диабет.

3.2. Сравнительная оценка заболеваемости, структуры и динамики эндокринной патологии у детей, проживающих в Российской Федерации на территориях с неблагоприятными текущими и прогнозируемыми тенденциями

Заболевания эндокринной системы в структуре первичной и общей заболеваемости населения Российской Федерации в 2014 г. из 17 классов болезней занимали 14 и 9 ранговые места (среди детского населения – 12 и 11 места, соответственно). В период с 1993 по 2008 гг. в Российской Федерации наблюдался неуклонный рост эндокринной патологии. При этом заболеваемость

болезнями эндокринной системы среди подростков за последние 20 лет увеличилась в 3,1 раза, среди детей – в 2,1 раза, а среди взрослых – в 2,6 раза. Стоит отметить, что в течение последних 5 лет (2010–2014гг.) у взрослого населения негативные тенденции заболеваемости сохраняются: рост эндокринной патологии составил 21,5% (с 6243,5 до 7586,3 сл. на 100 тыс. населения), в т.ч. впервые выявленной на 16,4% (с 849,7 до 988,8 сл. на 100 тыс. населения). Анализ динамики эндокринной патологии среди детского населения с 2008 по 2014 гг. показал снижение регистрации заболеваний на 13,1% (с 4312,0 до уровня 3746,4), в т.ч. установленных впервые в жизни – на 17,5% (с 1809,2 до 1492,8 сл/на 100 тыс. детского населения).

Вместе с тем, за последние пять лет на ряде территорий Российской Федерации наблюдается рост общей заболеваемости у детей и взрослых и на 61-81% (впервые установленной на 153-215%, соответственно). А также более чем на 30 территориях у детей и взрослых отмечается превышение общероссийских показателей распространенности общей (в 1,9-2,7 раз) и впервые выявленной эндокринной патологии (в 2,7-2,9раз соответственно). Показатели первичной заболеваемости достигали 2909,6 сл. на 100 тыс. среди детского населения и 4104,0 сл. на 100 тыс. среди взрослого населения. Неблагоприятные тенденции роста заболеваемости отмечаются в Республике Дагестан, Пермском крае, Брянской, Оренбургской, Тульской, Курганской областях, Кабардино-Балкарии. На этих территориях показатели общей заболеваемости достигают 7185,2 сл. на 100 тыс. детского населения, а показатели темпа прироста – 4104,0 сл. на 100 тыс. детского населения (таблица 3.2.1).

Высокий уровень заболеваемости и значимые темпы прироста эндокринных нарушений (ожирения – в 2,4 раза, сахарного диабета в 2,7 раза, патологии щитовидной железы в 3,7 раза, относительно среднероссийских показателей), отмечались в Пермском крае, в Ненецком автономном округе, Саратовской, Самарской, Курганской, Свердловской областях.

Таблица 3.2.1 – Распространённость и динамика общей/впервые выявленной эндокринной патологии у детей, проживающих в Российской Федерации на территориях с наиболее неблагоприятными тенденциями, 2010-2014 гг., сл/на 100 тыс. детского населения.

Ранг	Субъекты Российской Федерации	Общая заболеваемость	Темп прироста, %	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Темп прироста, %
1	Саратовская область	7185,2	-1,2	Республика Дагестан	4104,0	-2,3
2	Брянская область	6705,6	4,5	Пермский край	2935,9	9,9
3	Пермский край	6174,6	15,9	Иркутская область	2681,9	25,3
4	Кабардино-Балкария	6039,1	41,5	Тульская область	2463,4	152,6
5	Оренбургская область	5872,5	38,0	Оренбургская область	2284,8	54,6
6	Иркутская область	5202,6	-0,2	Брянская область	2269,8	16,3
7	Курганская область	5195,7	47,6	Рязанская область	2080,8	4,5
8	Амурская область	5057,4	-0,3	Курганская область	2056,5	57,5
9	Республика Коми	4702,1	9,4	Томская область	2031,4	35,7
10	Тульская область	4446,2	30,3	Красноярский край	1669,2	5,9
11	Томская область	4339,3	60,7	Кабардино-Балкария	1648,9	23,8
	Российская Федерация	3746,4	-5,1	Российская Федерация	1492,8	-9,8

В структуре общей и первичной эндокринной заболеваемости у детей в 2014 г. первое место занимало ожирение – 48,5% (1108,4 и 356,5 сл. на 100 тыс. населения, соответственно); второе – патология щитовидной железы – 46,1% (1051,8 и 370,9 сл. на 100 тыс. населения, соответственно); третье – сахарный диабет – 4,3% (98,7 и 18,5 сл. на 100 тыс. населения, соответственно). У взрослого населения данная структура претерпела значимые изменения: в качестве приоритетной патологии диагностировался сахарный диабет – 51,3% (3520,0 и 286,4 сл. на 100 тыс. населения, соответственно); ему уступали болезни щитовидной железы – 33,7% (2309,5 и 321,3 сл. на 100 тыс., соответственно) и ожирение – 14,6% (1000 и 187,8 сл. на 100 тыс., соответственно) (рисунок 3.2.1).

Гипопитуитаризм (0,4%), аденогенитальные расстройства (0,4%), гиперфункция гипофиза (0,2%) и несахарный диабет (0,1%) у детей в 2014 г. регистрировались от 2,5 до 9,7 сл. на 100 тыс. детского населения (0,1-0,4% в структуре эндокринной патологии). С 2010 по 2014 гг. темпы прироста ожирения у детей составляли – 15,5%, сахарного диабета – 21,6%, аденогенитальных расстройств – 4,9%. Заболеваемость детей тиреоидной патологией снижалась на 3,9%.

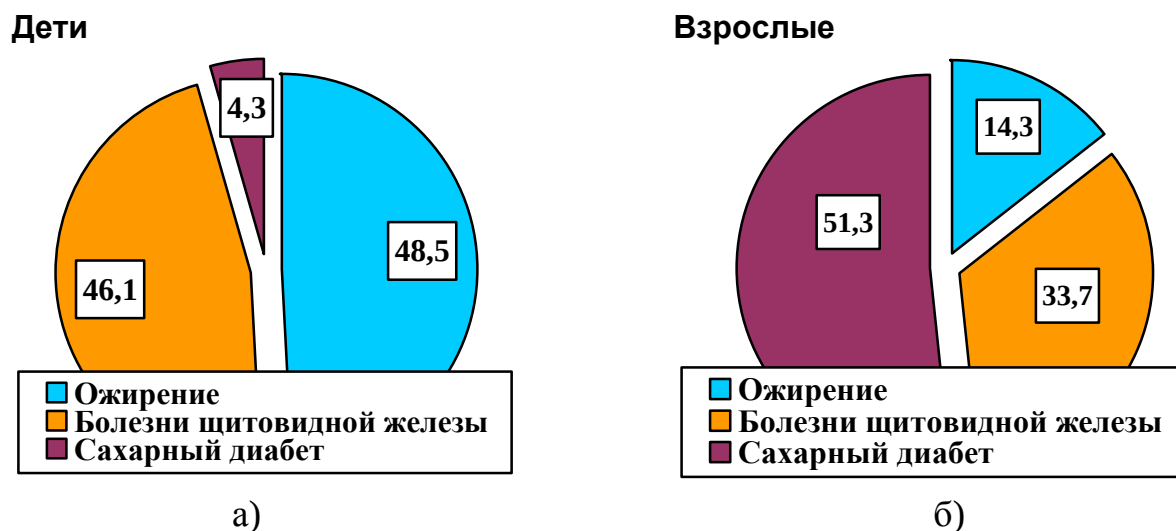


Рисунок 3.2.1 – Структура эндокринной заболеваемости в Российской Федерации за 2014 г.: а) детского населения б) взрослого населения, %

С 2010 г. темпы прироста ожирения составляли – 15,5%, сахарного диабета – 21,6%, аденогенитальных расстройств – 4,9%. Заболеваемость детей тиреоидной патологией снижалась на 3,9% (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Заболеваемость и структура эндокринной патологии у детей, проживающих в Российской Федерации, 2010–2014 г., сл. на 100 тыс. детского населения.

Нозология	Общая заболеваемость, 2010 г.	Доля, %	Общая заболеваемость, 2014 г.	Доля, %	Темп прироста, %
Ожирение	959,5	44,4	1108,4	48,5	15,5
Болезни щитовидной железы	1094,8	50,7	1051,8	46,1	-3,9
Сахарный диабет	81,2	3,8	98,7	4,3	21,6
Гипопитуитаризм	9,6	0,4	9,7	0,4	1,0
Аденогенитальные расстройства	8,2	0,4	8,6	0,4	4,9
Гиперфункция гипофиза	4,3	0,2	4,3	0,2	0,0
Несахарный диабет	3,5	0,2	2,5	0,1	-28,6

За последние пять лет в ряде территорий РФ рост общей заболеваемости детей ожирением достигал 113%, с впервые установленным диагнозом – 133%. Наиболее высокие темпы прироста общей заболеваемости у детей наблюдались в Республике Алтай – 112,8%, Костромской области – 112,5%, в Удмурдской республике – 102,9%, в Карачаево-Черкесии – 93,8%, впервые выявленной патологии в Удмурдской республике – 133,5%, в Республике Алтай – 118,0%, Костромской области – 93,1%, в Республике Мордовия – 64,1%.

На 33 территориях Российской Федерации отмечается превышение общероссийских показателей распространенности общей, и на 31 – впервые выявленной заболеваемости ожирением (до 2,0 и до 2,4 раз, соответственно), относительно среднероссийских показателей (1108,4 и 356,5 сл. на 100 тыс. детского населения). Неблагоприятные тенденции роста заболеваемости отмечаются в Ненецком автономном округе, Пермском крае, Рязанской, Саратовской, Тверской областях, где показатели высокого уровня заболеваемости и опережающих темпов прироста достигают 2223,2 и 850,4 сл. на 100 тыс. детского населения, соответственно (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Распространённость и динамика общего/впервые выявленного ожирения у детей, проживающих в Российской Федерации на территориях с наиболее неблагоприятными тенденциями, 2010–2014 гг., сл. на 100 тыс. детского населения.

Ранг	Субъекты Российской Федерации	Общая заболеваемость	Темп прироста, %	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Темп прироста, %
1	Рязанская область	2223,2	7,7	Ненецкий авт. округ	850,4	1,4
2	Ненецкий авт. округ	1974,1	66,5	Рязанская область	741,3	20,0
3	Саратовская область	1968,0	18,2	Тверская область	738,3	19,8
4	Республика Карелия	1902,2	4,1	Саратовская область	656,1	23,4
5	Тверская область	1807,1	26,6	Республика Мордовия	636,8	64,1
6	Пермский край	1763,1	26,3	Курганская область	616,0	51,1
7	Кировская область	1749,8	13,4	Пермский край	609,5	25,9
8	Курганская область	1725,6	31,1	Томская область	602,1	27,6
9	Самарская область	1724,4	41,2	Мурманская область	581,5	25,3
10	Костромская область	1656,5	112,5	Удмуртия	579,2	133,5
	Российская Федерация	1108,4	15,5	Российская Федерация	356,5	11,2

С 2010 г., несмотря на снижение темпов прироста, уровень тиреоидной патологии оставался высоким. В ряде территорий Российской Федерации рост общей заболеваемости детей болезнями щитовидной железы достигал 138%, а с впервые установленным диагнозом – 231%. Наиболее высокие темпы прироста общей заболеваемости у детей наблюдались в Курганской области (138,0%), в Республике Калмыкия (124,8%), в Чукотском автономном округе (102,9%), в Костромской (76,3%) и Оренбургской областях (68,6%); впервые выявленной патологии – в Курганской области (231,0%), в Карачаево-Черкессии (182,7%), Оренбургской (107,3%) и Костромской областях (89,5%).

На 31 территории отмечается превышение общероссийских показателей распространенности общей, и на 32 территории – впервые выявленной, тиреоидной заболеваемости (до 3,6 и до 3,7 раз, соответственно), относительно среднероссийских показателей (1051,8 и 370,9 сл. на 100 тыс. детского населения). Неблагоприятные тенденции роста заболеваемости отмечаются в Кабардино-Балкарии, Республике Адыгея, Мордовия и Мари Эл, а также в Саратовской, Оренбургской, Иркутской, Курганской областях. На этих территориях показатели высокого уровня заболеваемости и опережающего темпа прироста достигают 3741,5 и 1374,1 сл. на 100 тыс. детского населения (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Распространённость и динамика общей/впервые выявленной патологии щитовидной железы у детей, проживающих в Российской Федерации на территориях с наиболее неблагоприятными тенденциями, 2010–2014 гг., сл. на 100 тыс. детского населения.

Ранг	Субъекты Российской Федерации	Общая заболеваемость	Темп прироста %	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Темп прироста %
1	Кабардино-Балкария	3741,5	61,1	Кабардино-Балкария	1374,1	71,4
2	Саратовская область	3050,9	-2,5	Оренбургская область	1269,3	107,3
3	Оренбургская область	2834,4	68,6	Брянская область	1185,7	15,8
4	Республика Адыгея	2120,5	14,1	Республика Мордовия	1066,5	11,2
5	Иркутская область	1760,8	10,9	Саратовская область	843,6	4,9
6	Курганская область	1728,2	138,0	Иркутская область	766,7	46,5
7	Смоленская область	1559,3	20,4	Курганская область	758,9	231,0
8	Республика Марий Эл	1454,7	22,4	Ивановская область	556,7	45,4
9	Чеченская Республика	1132	59,6	Смоленская область	549,1	71,0
10	Магаданская область	1125,9	49,3	Костромская область	508,4	89,5
	Российская Федерация	1051,8	-3,9	Российская Федерация	370,9	-2,5

Наиболее негативная динамика отмечается по уровню сахарного диабета. За последние 5 лет его уровень увеличился на 20%, и в ряде территорий РФ рост достигал 252%, а впервые установленного диагноза – 352%. Наиболее высокие темпы прироста общей заболеваемости у детей наблюдались в Еврейской автономной области (252,3%), в Чукотском (156,2%) и Ненецком (99,3%) автономных округах, в Республике Хакасия (60,3%), в Астраханской области (60,2%); впервые выявленной патологии – в Ненецком автономном округе

(351,8%), в Ленинградской области (228,9%), в Забайкальском крае (187,3%), в Новосибирской (150,6%) и Калужской (140,4%) областях.

На 33 субъектах Российской Федерации отмечается превышение общероссийских показателей распространенности общего, и на 32 – впервые выявленного сахарного диабета (до 1,5 и до 2,7 раз, соответственно), относительно среднероссийских показателей (98,7/18,5 сл/на 100 тыс. детского населения). Неблагоприятные тенденции роста заболеваемости отмечаются в Свердловской, Ярославской, Ленинградской, Калининградской областях и в Ненецком автономном округе. Показатели высокого уровня заболеваемости и опережающих темпов прироста на указанных территориях достигают 152,2 и 50,6 сл/на 100 тыс. детского населения, соответственно (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Распространённость и динамика общего/впервые выявленного сахарного диабета у детей, проживающих в Российской Федерации на территориях с наиболее неблагоприятными тенденциями, 2010–2014 гг., сл. на 100 тыс. детского населения.

Ранг	Субъекты Российской Федерации	Общая заболеваемость	Темп прироста, %	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Темп прироста %
1	Свердловская обл.	152,2	59,2	Ненецкий авт. окр.	50,6	351,8
2	Вологодская обл.	137,5	23,8	Ленинградская обл.	46,7	228,9
3	Калининградская	132,5	44,2	Калининградская	42,2	70,9
4	Ленинградская обл.	132,4	51,1	Орловская область	32,5	31,6
5	Владимирская обл.	132,1	22,9	Ярославская обл.	27,8	79,4
6	Ярославская обл.	131,8	27,7	Вологодская обл.	26,2	34,4
7	Тульская область	131,7	20,4	Курская область	25,9	70,4
8	Самарская область	128,5	18,5	Псковская область	25,8	24,0
9	Курская область	125,0	27,0	Свердловская обл.	25,0	30,9
10	Карелия	122,9	12,5	Новгородская обл.	24,7	47,0
	Российская Федерация	98,7	21,5	Российская	18,5	28,4

Таким образом, наиболее неблагоприятные тенденции отмечаются в Пермском крае, в Ненецком автономном округе, Саратовской, Самарской, Курганской, Свердловской областях, где зафиксированы высокие уровни заболеваемости и опережающие темпы прироста эндокринных нарушений (ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы).

3.3. Обоснование выбора приоритетных территорий на базе кластеризации территорий Российской Федерации по комплексу санитарно-гигиенических показателей, потенциально способных оказывать негативное влияние на эндокринную систему

При оценке состояния атмосферного воздуха селитебных территорий Российской Федерации, проведенной по материалам Федерального информационного фонда данных социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ) за 2012–2016 гг., выявлено снижение процента проб с превышением ПДК м.р. в 1,6 раза (с 1,37% до 0,87%). Вместе с тем, на ряде городских территорий доля проб атмосферного воздуха, с содержанием загрязняющих веществ более 5 ПДК м.р., превышает среднероссийские уровни (0,02-0,03%) в 4,6-29,0 раз (Хабаровский край – 0,87%, Красноярский край – 0,32%, Пензенская область – 0,16%, Калужская область – 0,16%, Челябинская область – 0,14%, 2016 г.). Кроме того, за последние 3 года выявлено увеличение доли проб атмосферного воздуха, с превышением ПДК м.р. химических соединений, от 3,5 до 48,0%. Входящие в состав воздуха ароматические углеводороды, металлы, хлор и его органические соединения являются потенциально опасными, способными оказывать негативное воздействие на эндокринную систему, а также патогенетически связанные с ней критические органы и системы. Превышения гигиенических среднесуточных нормативов содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе наблюдались в 0,4% проб в отношении азота диоксида, бенз(а)пирена, взвешенных веществ, хлористого водорода, серы диоксида, углерода оксида и других веществ. Высокие уровни загрязнения (более 5 ПДКс.с.) в 2016 г. наблюдались на территориях 14 субъектов Российской Федерации, в том числе в Рязанской, Ленинградской, Мурманской и Свердловской областях, Красноярском крае, в Республиках Татарстан и Башкортостан.

Максимальная доля проб воды систем централизованного питьевого водоснабжения, несоответствующих гигиеническим нормативам по содержанию химических веществ (до 58,7%), отмечена в Ямало-Ненецком автономном округе,

Курганской, Свердловской и Томской областях, а также в Приморском и Пермском крае. Приоритетными химическими веществами, влияющими на органы эндокринной системы, являлись: хлороформ, марганец, фтор, свинец, нитриты и нитраты (от 1,0 до 25,2% превышенных проб в 2014–2015 гг.).

Содержание в почве городских поселений химических веществ, оказывающих негативное воздействие на органы эндокринной системы, оставалось стабильно высоким. Процент нестандартных проб тяжелых металлов достигал 4,17%, свинца – 1,29%, кадмия – 0,33%, полихлорированных бифенилов – 0,27% и пестицидов – 0,11%. Наиболее высокий ненормативный процент проб кадмия в почве селитебных зон выявлен в Свердловской области (7,23% проб), Республике Северная Осетия – Алания (6,80%), Рязанской (3,07%), Ярославской (2,33%) и Курганской (2,21%) области.

По результатам факторного и кластерного анализа регионов Российской Федерации по комплексу санитарно-гигиенических и медико-эпидемиологических показателей **выделены 4 кластера** территорий, различающихся по уровню санитарно-эпидемиологического благополучия. На этих территориях факторы окружающей среды по-разному детерминируют состояние здоровья детского населения (заболевания эндокринной системы) (табл. 3.3.3).

1 кластер – территории санитарно-эпидемиологического неблагополучия с существенным уровнем санитарно-гигиенических и медико-эпидемиологических проблем. Основные характеристики: средний уровень впервые выявленной эндокринной патологии и ожирения у детей (1414,4 и 408,6 сл/на 100 тыс. детского населения); относительно низкий уровень болезней щитовидной железы (262,5 сл/на 100 тыс. детского населения); высокий процент проб несоответствия воды гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям (35,6%) и средний процент источников/водопроводов, не отвечающих санитарным нормам и правилам (15,4%); средняя частота несоответствия гигиеническим нормативам уровня марганца (6,3%), свинца (0,42%) и нитритов (0,014%) в воде; средняя частота несоответствий гигиеническим нормативам по содержанию свинца

(1,06%) и кадмия (0,35%) в почве; ароматических углеводородов (0,32%), бензола (0,2%) и толуола (0,033%) в атмосферном воздухе. К этому типу относятся: Пермский, Ставропольский и Краснодарский край, Томская, Самарская, Новгородская, Рязанская, Вологодская, Смоленская, Владимирская, Саратовская, Пензенская, Ростовская, Новосибирская, Кировская, Курганская, Тверская, Калининградская, Тюменская, Волгоградская, Тамбовская, Ленинградская области, Ямало-Ненецкий автономный округ, Республики Мордовия, Калмыкия и Татарстан (рисунок 3.2.2).

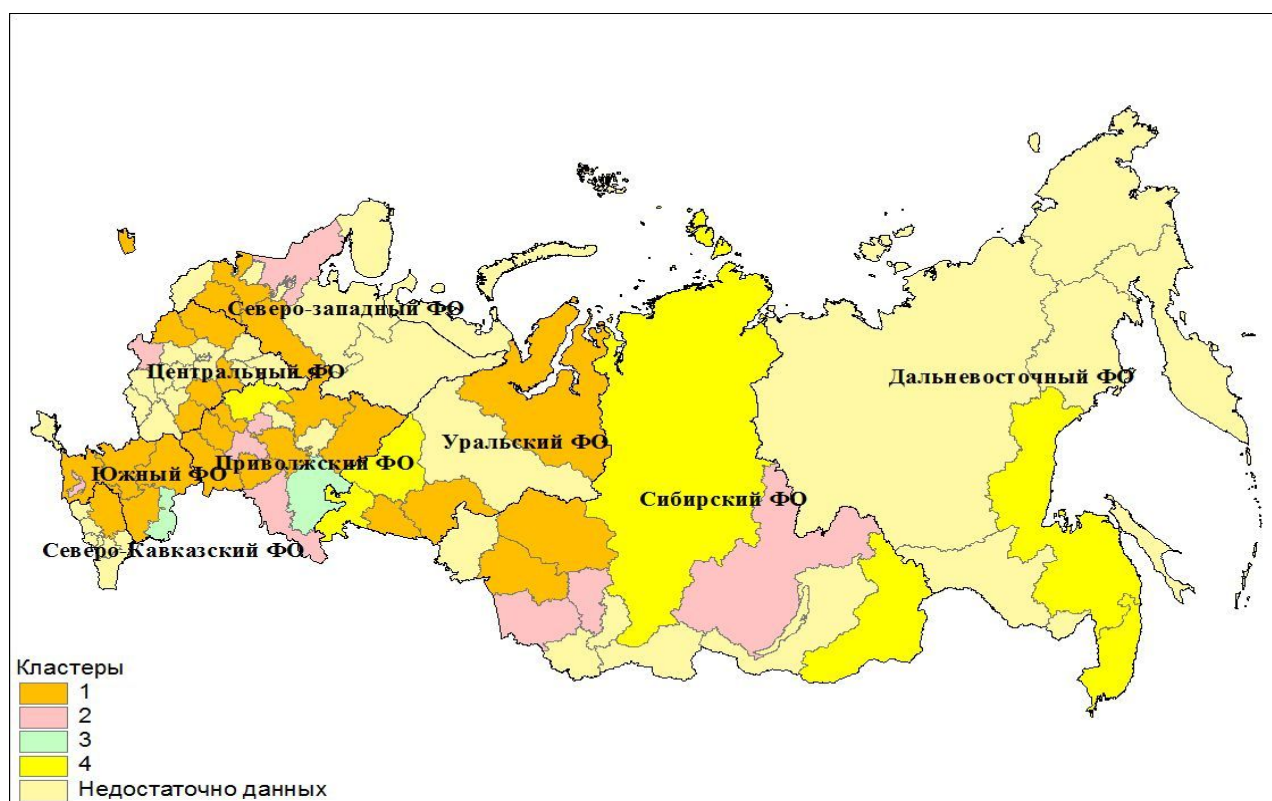


Рисунок 3.2.2 – Результаты кластеризации территорий Российской Федерации по уровню заболеваемости детского населения эндокринной патологией и уровню санитарно-эпидемиологического благополучия

2 кластер – территории санитарно-эпидемиологического неблагополучия с выраженными санитарно-гигиеническими и медико-эпидемиологическими проблемами. Основные характеристики: максимальный уровень впервые выявленной эндокринной патологии, ожирения и болезней щитовидной железы у детей (2091,1, 435,1 и 782,6 сл/на 100 тыс. детского населения); высокий процент источников/водопроводов, не отвечающих санитарным нормам и правилам

(18,8%) и средний процент проб несоответствия воды гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям (19,8%); высокая частота несоответствия гигиеническим нормативам уровня свинца (0,7%) и нитритов (0,02%) в воде; средняя – марганца (6,9%) и нитратов (1,1%); средняя частота несоответствий гигиеническим нормативам по уровню углеводородов (0,53%), ксилола (0,42%) и тяжелых металлов (0,12%) в атмосферном воздухе. К этому типу относятся: Алтайский край, Иркутская, Брянская, Оренбургская, Кемеровская, Ульяновская области, Республики Адыгея, Карелия и Чувашия.

3 кластер – территории с умеренными проблемами санитарно-эпидемиологического неблагополучия при средних и низких медико-эпидемиологических показателях. Основные характеристики: средний уровень впервые выявленных болезней щитовидной железы у детей; относительно низкие уровни эндокринной патологии и ожирения (297,9, 1088,9 и 214,3 сл/на 100 тыс. детского населения); высокая частота несоответствия гигиеническим нормативам уровня углеводородов (5,4%), ароматических соединений (5,2%), бензола (0,94%), толуола (0,78%) и ксилола (8,7%); средний процент превышения формальдегида (9,0%) в атмосферном воздухе. К этому типу территорий относятся: Астраханская область и Республика Башкортостан.

4 кластер – территории со значимыми проблемами санитарно-эпидемиологического неблагополучия и высокими уровнями эндокринной патологии у детей. Основные характеристики: стабильно высокие показатели заболеваемости детей эндокринными нарушениями, ожирением и болезнями щитовидной железы (1585,9, 374,9 и 324,2 сл/на 100 тыс. детского населения), высокая частота несоответствия уровня марганца (8,2%) и нитратов (3,3%) в воде, свинца (9,3%) и кадмия (2,0%) – в почве, формальдегида (11,4%) и тяжелых металлов (2,2%) – в атмосферном воздухе; высокий процент источников/водопроводов, не отвечающих санитарным нормам и правилам (18,7%); средний процент проб, несоответствия воды гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям (26,2%). К этому типу относятся:

Челябинская, Свердловская, Нижегородская области, Красноярский, Забайкальский, Приморский и Хабаровский край.

На основании дальнейшей, углубленной оценки, по комплексу санитарно-гигиенических критериев выделены **два типа территорий**. К первому типу относятся территории 1 и 2 кластеров, характеризующиеся наиболее высоким уровнем эндокринной патологии (болезни щитовидной железы и ожирение) и высоким *процентом проб воды*, несоответствующих гигиеническим нормативам (19,8-35,7%) по содержанию металлов (свинца 0,4-0,7%, марганца 6,3-6,9%, железа), аммиака, аммоний-иона, хлора (1,8-2,7%) и нитритов (0,014-0,2%) (факторная группа F4). Ко второму типу относятся территории 3 и 4 кластеров, имеющие значимый уровень эндокринных заболеваний (болезни щитовидной железы) и неблагоприятные санитарно-гигиенические показатели *качества атмосферного воздуха* (факторные группы F3, F6, F7) по содержанию органических соединений: бензола (0,9-0,11%), ароматических углеводородов (до 5,2%), формальдегида (9,1-11,4%) (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Результаты факторного и кластерного анализа территорий Российской Федерации, выделенных по комплексу санитарно-гигиенических показателей, оказывающих негативное влияние на эндокринную систему

Тип территории	I		II	
Номер кластера	1	2	3	4
Доля проб атмосферного воздуха, превышающих ПДК с.с., %				
Тяжелые металлы (F2*: свинец, АПУ)	0,02	0,12	0,0	2,2
Формальдегид (F3*: азота оксид и диоксид, бенз(а)пирен)	2,1	1,3	9,1	11,4
Углеводороды (F6*: АПУ)	0,3	0,5	5,4	0,5
Ароматические соединения (F7*: бензол, толуол, ксилол)	0,3	0,2	5,2	0,4
Бензол (F7*: ароматические углеводороды, толуол, ксилол)	0,2	0,08	0,9	0,11
Толуол (F7*: бензол, ароматические углеводороды, ксилол)	0,03	0,009	0,8	0,5
Ксилол (F7*: бензол, толуол, ароматические углеводороды)	0,2	0,4	8,7	0,4
Доля объектов водоснабжения, несоответствующих санитарным требованиям, %				
Доля источников и водопроводов	15,3	18,8	4,5	18,7
Доля проб питьевой воды, несоответствующих гигиеническим нормативам по сан.-хим. показателям, %				
Доля проб воды (F4*: марганец, железо, аммиак, аммоний-ион)	35,7	19,8	9,4	26,2
Кадмий (F1*: свинец, нитраты)	0,004	0,0	0,5	0,25
Марганец (F4*: железо, аммиак, аммоний-ион)	6,3	6,9	0,8	8,2
Нитраты (F9*: сульфаты)	0,5	1,1	0,3	3,3
Нитриты (F1*: кадмий, свинец)	0,014	0,02	0,0	0,01
Свинец (F1*: кадмий, нитриты)	0,4	0,7	0,0	0,07
Хлор (F5*: нефть, процент проб, несоответствующих по микроб. показат.).	2,7	1,77	-	-
Доля проб почвы, несоответствующих гигиеническим нормативам по сан.-хим. показателям, %				

Окончание таблицы 3.3.1

Свинец (F5*: тяж. металлы в почве, ртуть, кадмий)	1,0	0,7	0,5	9,3
Кадмий (F5*: тяж. металлы в почве, ртуть, свинец)	0,3	0,1	0,2	1,9
Заболеваемость (первичная), сл/на 100 тыс. взрослого населения				
Болезни эндокринной системы	970,0	1382,7	896,3	773,2
Болезни щитовидной железы	269,6	537,8	258,9	266,8
Ожирение	214,3	270,3	245,6	145,7
Заболеваемость (первичная), сл/на 100 тыс. детского населения				
Болезни эндокринной системы	1414,4	2091,1	1088,9	1585,9
Болезни щитовидной железы	262,5	782,6	297,95	324,1
Ожирение	408,4	435,1	214,0	374,9

*F1, F2, F3, F4, F6, F7, F9 – факторные группы

На территориях с неудовлетворительным качеством питьевой воды, установлена вероятностная статистически достоверная связь доли нестандартных проб по санитарно-химическим показателям, с развитием эндокринной патологии и заболеваний щитовидной железы у взрослого населения ($R^2=0,11-0,14$, $10,5 \leq F \leq 13,8$ $p=0,001$); процент источников и водопроводов ЦХПВ, не отвечающих санитарным нормам и правилам, коррелирует с уровнем ожирения ($R^2=0,10$, $F=27,4$, $p=0,001$); в условиях увеличения количества ненормативных проб по санитарно-химическим показателям регистрируются повышенная заболеваемость сахарным диабетом и ожирением у детей ($R^2=0,02-0,04$, $11,5 \leq F \leq 23,2$, $p=0,001$) (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Параметры моделей зависимости «санитарно-гигиенические показатели окружающей среды – эндокринная заболеваемость»

Параметры моделей					Исследованные показатели
b_0	b_1	R_2	F	p	
909.6	16.9	0,14	13,8	0,001	$y_5 = 909.64 + 16.94x_2$, где y_5 – заболеваемость болезнями эндокринной системы (взрослое население), (сл. на 100 тыс. населения); x_2 – процент исследованных проб питьевой воды, превышающих ПДК по марганцу, %
198.9	3.5	0,1	27,4	0,001	$y_7 = 198.87 + 3.51x_6$, где y_7 – заболеваемость ожирением (все население), (сл. на 100 тыс. населения); x_6 – процент источников и водопроводов ЦХПВ, не отвечающих санитарным нормам и правилам
284.5	6.0	0,11	10,5	0,001	$y_2 = 284.55 + 6.01x_2$, где y_2 – заболеваемость болезнями щитовидной железы (взрослое население), (сл. на 100 тыс. населения); x_2 – процент исследованных проб питьевой воды, превышающих ПДК по марганцу, %
315.5	2.4	0,04	23,23	0,001	$y_{10} = 315.46 + 2.39x_7$, где y_{10} – заболеваемость ожирением (детское население), (сл. на 100 тыс. населения); x_7 – процент проб питьевой воды, несоответствующих нормативу по сан.-хим. показателям, %
15.5	0.07	0,02	11,53	0,001	$y_8 = 15.51 + 0.07x_7$, где y_8 – заболеваемость сахарным диабетом (детское население), (сл. на 100 тыс. населения); x_7 – процент проб питьевой воды, несоответствующих нормативу по сан.-хим. показателям, %

p – статистическая значимость различий

На территориях, объединённых в кластер 1, с высоким процентом проб питьевой воды, превышающих ПДК по санитарно-химическим показателям, ассоциированные заболевания эндокринной системы и щитовидной железы у взрослого населения составляли 4,1-39,2%, ожирение и сахарный диабет у детей – 2,37-44,3% от первичной заболеваемости (Владимирская, Вологодская, Томская, Тюменская области, Пермский край). На территориях 2-го кластера ассоциированные заболевания эндокринной системы и щитовидной железы у взрослого населения составляли 8,9-24,9%, ожирение и сахарный диабет у детей – 3,6-14,3% от первичной заболеваемости (Кемеровская, Ульяновская области, Алтайский край, Республика Карелия). На территориях 3-го кластера ассоциированные заболевания эндокринной системы и щитовидной железы у взрослого населения составляли 0,7-3,6%, ожирение и сахарный диабет у детей – 0,5-6,4% от первичной заболеваемости (Астраханская область, республика Башкортостан). В кластере 4 ассоциированные заболевания эндокринной системы и щитовидной железы у взрослого населения достигали 57,7%, ожирение и сахарный диабет у детей – 15,2% от первичной заболеваемости (Свердловская и Челябинская области, Забайкальский, Красноярский и Хабаровский края) (таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 – Пример ранжирования территорий Российской Федерации с различным уровнем и спектром загрязнения окружающей среды химическими веществами, ассоциированными с эндокринной патологией, 2014 г.

№ кластера	Территории Российской Федерации	Ассоциированные заболевания, % от первичной заболеваемости							
		Эндокринная система (взрослое население) – Мп в воде		Болезни щитовидной железы (взрослое население) – Мп в воде		Сахарный диабет (дети) – % проб воды, несоответствующих сан.-хим. нормам		Ожирение (дети) – % проб воды, несоответствующих сан.-хим. нормам	
		%	ранг	%	ранг	%	ранг	%	ранг
1	Владимирская область	11,67	12	9,85	17	14,70	3	44,28	3
1	Волгоградская область	1,25	31	1,85	31	1,74	38	2,59	39
1	Вологодская область	8,21	19	9,2	21	2,37	37	5,26	35
1	Калининградская область	0	43	0	43	1,69	39	5,67	34
1	Кировская область	0	42	0	42	7,02	17	7,41	28
1	Краснодарский край	1,18	32	1,5	32	10,89	7	12,63	17
1	Курганская область	56,07	1	69,74	1	11,79	5	11,83	21
1	Ленинградская область	2,77	29	2,88	30	10,14	9	28,19	4
1	Новгородская область	5,72	22	11,41	14	10,48	8	47,30	2
1	Новосибирская область	9,58	15	10,61	15	5,53	27	17,25	7
1	Пензенская область	8,44	18	18,48	9	1,31	41	2,26	41

Окончание таблицы 3.3.3

1	Пермский край	4,35	23	3,65	26	7,11	15	10,85	22
1	Республика Калмыкия	0	41	0	41	91,69	1	100,00	1
1	Республика Мордовия	0	40	0	40	14,58	4	21,32	6
1	Республика Татарстан	6,55	21	9,98	16	5,92	24	15,60	9
1	Ростовская область	0,34	35	0,43	35	11,23	6	14,66	12
1	Рязанская область	0,48	34	0,45	34	1,21	42	1,94	42
1	Самарская область	4,09	25	6,78	23	4,96	28	9,10	24
1	Саратовская область	8,03	20	9,8	18	3,77	34	4,86	36
1	Смоленская область	0	39	0	39	8,27	11	15,88	8
1	Ставропольский край	0	38	0	38	0,70	43	1,69	43
1	Тамбовская область	0	37	0	37	6,08	22	11,96	20
1	Тверская область	10,1	14	11,66	12	8,19	12	7,54	27
1	Томская область	28,15	5	29,3	5	15,80	2	13,57	14
1	Тюменская область	39,18	2	44,41	4	6,21	21	23,41	5
1	Ямало-Ненецкий АО	39,01	3	50,76	3	9,51	10	12,33	19
2	Алтайский край	8,99	17	9,44	19	6,63	19	6,23	32
2	Брянская область	0	44	0	44	3,67	35	4,84	37
2	Иркутская область	3,34	27	3,09	29	6,04	23	6,94	29
2	Кемеровская область	11,61	13	8,71	22	7,80	14	8,79	25
2	Оренбургская область	3,87	26	4,41	24	3,11	36	3,79	38
2	Республика Адыгея	4,12	24	4,2	25	1,35	40	2,33	40
2	Республика Карелия	24,99	6	22,13	8	6,82	18	14,29	13
2	Ульяновская область	18,43	9	15,53	10	5,60	25	8,12	26
2	Чувашская Республика	0	36	0	36	3,96	32	6,55	30
3	Астраханская область	0,71	33	0,92	33	0,54	44	1,49	44
3	Республика Башкортостан	3,16	28	3,58	27	3,85	33	6,40	31
4	Забайкальский край	37,41	4	57,68	2	7,82	13	12,41	18
4	Красноярский край	14,03	10	12,95	11	4,89	30	5,70	33
4	Нижегородская область	13,9	11	11,57	13	5,56	26	9,94	23
4	Приморский край	2,69	30	3,1	28	4,89	29	15,21	10
4	Свердловская область	24,47	7	24,63	6	7,02	16	15,11	11
4	Хабаровский край	22,73	8	23,28	7	4,18	31	13,16	16
4	Челябинская область	9,15	16	9,4	20	6,51	20	13,56	15

Таким образом, на основании статистического, факторного и кластерного анализов для дальнейшего углублённого исследования в качестве репрезентативных для I и II типа кластеров выбраны приоритетные регионы Российской Федерации, характеризующиеся высоким уровнем заболеваний эндокринной системы у детей (болезни щитовидной железы и ожирение) и имеющие наиболее неблагоприятные показатели качества питьевой воды (по содержанию ХОС, нитратов, нитритов, металлов – Пермский край, тип I, кластер 1) и атмосферного воздуха (по содержанию ароматических соединений, формальдегида и бензола – Свердловская область, тип 2, кластер 4).

ГЛАВА 4. ГИГИЕНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ И ОЦЕНКА РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ С НЕЙ СИСТЕМ (на примере 4 приоритетных территорий с наиболее неблагоприятными характеристиками)

4.1. Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, кадмий, хром)

4.1.1 Гигиеническая оценка качества окружающей среды г. Пермь (Кировский район), г. Кунгур

Кировский район является одним из семи районов г. Перми, крупного многоотраслевого, промышленного и логистического центра Урала. Площадь района – 156,1 км², численность населения – около 118,8 тыс. человек.

В районе работают более тридцати предприятий, относящихся к оборонной, химической, фармацевтической, судостроительной и другим отраслям промышленности: ФКП «Пермский пороховой завод», ФГУП «Научно-исследовательский институт полимерных материалов», ОАО «ГалоПолимер Пермь», ПФРНЦ «Прикладная химия», ОАО «Сорбент», ОАО «Хенкель-Пемос», ООО «Пермская химическая компания», ЗАО «Медисорб», ЗАО «Ашленд МСП» и пр. Промышленная зона расположена в непосредственной близости от селитебных территорий.

Кунгур – город Пермского края, крупный транспортный узел и индустриально развитый центр. Население – 68,1 тыс. человек, площадь территории – 68,7 км². В этом городе функционируют более 20 предприятий пищевой, легкой и машиностроительной промышленности: ООО «Селена-Пермь», ООО «Пермгазэнергосервис», ОАО «Кунгурский машиностроительный

завод», ООО Мясокомбинат «Кунгурский», Кунгурское ПО «Хлебокомбинат» и др.

Установлено, что в атмосферу Кировского района г. Перми от стационарных источников выбросов в 2012–2014 гг. ежегодно поступало более 2 тыс. тонн порядка 237 химических веществ, в том числе соединения кадмия, марганца, хрома, никеля и др. (табл. 4.1.1). Уровень загрязнения воздуха этого района города характеризуется, как «высокий».

По данным формы государственной статистической отчетности «2-тп воздух» в 2012–2014 гг. ежегодно в атмосферу г. Кунгура поступало около 1,7 тыс. тонн загрязняющих веществ более 100 наименований. В составе выбросов также присутствуют кадмий, марганец, никель, свинец и хром (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Средние валовые выбросы загрязняющих веществ стационарными источниками Кировского района г. Перми и г. Кунгура за 2012–2014 г., т/год

№ п/п	Код	Название вещества	Класс опасности	Выбросы, т/год	
				Кировский район, г. Пермь	г. Кунгур
1	0001	Выброшено всего	–	2049.1	1709.4
2	0130	Кадмия хлорид (в пересчете на Cd)	1	0.0005	–
3	0132	Кадмий сульфат	1	–	0.000007
4	0143	Марганец и его соединения	2	0.042	0.017
5	0164	Никель оксид (в пересч. на никель)	2	0.120	0.003
6	0165	Никель растворимые соли	1	0.00003	–
7	0166	Никель сульфат	1	–	0.0005
8	0184	Свинец и его соединения	1	0.002	0.00004
9	0203	Хром шестивалентный (ангидрид)	1	0.071	0.003
10	0228	Хрома трехвалентные соединения	–	0.003	–

Предварительная гигиеническая оценка качества воздуха Кировского района Перми, выполненная по данным Пермского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, показала, что содержание в атмосферном воздухе свинца составляло до 0,17 ПДКс.с. (до $0,000052 \pm 0,000004$ мг/м³), марганца до 0,13 ПДКс.с. (до $0,000128 \pm 0,00002$ мг/м³); никеля – до 0,11 ПДКс.с. (до $0,000111 \pm 0,000005$ мг/м³); хрома (VI) – до 0,04 ПДКс.с. (до $0,000064 \pm 0,000008$ мг/м³); кадмия – до 0,04 ПДКс.с. (до $0,000013 \pm 0,000002$ мг/м³), что соответствует требованиям СанПиН 2.1.6.1032-01.

Согласно исследованиям, выполненным специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления

рисками здоровью населения», в атмосферном воздухе Кировского района г. Перми был обнаружен **марганец** в концентрации до 0,1 ПДКс.с. (до $0,00009 \pm 0,00001$ мг/м³), **никель** – до 0,18 ПДКс.с. (до $0,000032 \pm 0,000004$ мг/м³) и **хром** в концентрации менее 0,02 ПДКс.с. (до $0,000026 \pm 0,000004$ мг/м³), что соответствует требованиям санитарных правил и гигиенических нормативов. Содержание свинца и кадмия в воздухе во всех пробах было ниже порога определения (рисунок 4.1.1а).

Качество атмосферного воздуха г. Кунгура также соответствовало требованиям СанПиН 2.1.6.1032-01 и ГН 2.1.6.1338-03. Концентрация свинца в воздухе г. Кунгура не превышала 0,11 ПДКс.с. (до $0,000030 \pm 0,000004$ мг/м³); марганца – 0,16 ПДКс.с. (до $0,00014 \pm 0,00002$ мг/м³); никеля – 0,04 ПДКс.с. (до $0,000035 \pm 0,000005$ мг/м³); хрома – 0,04 ПДКс.с. (до $0,000054 \pm 0,000008$ мг/м³); кадмия – 0,02 ПДКс.с. (до $0,0000032 \pm 0,000002$ мг/м³), что соответствует гигиеническим нормативам (рисунок 4.1.1б).

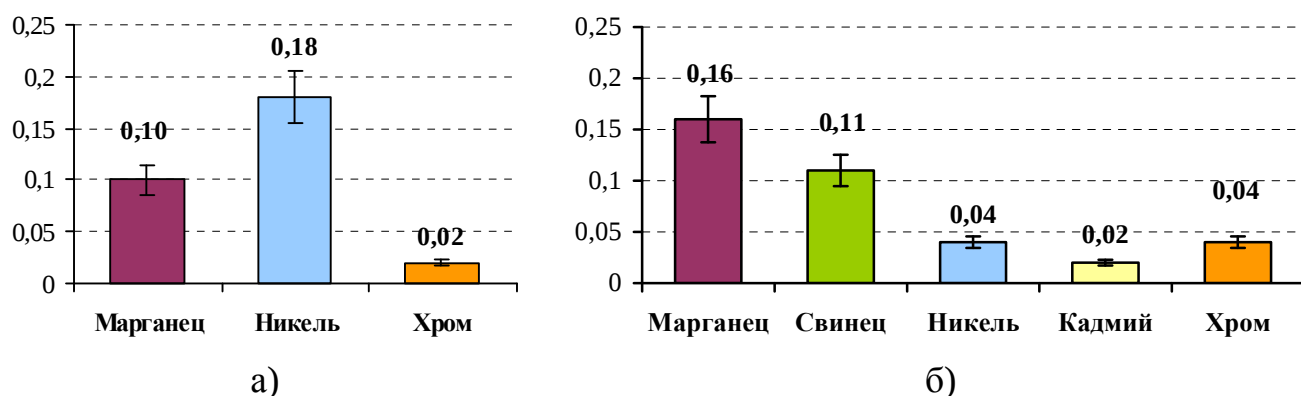


Рисунок 4.1.1 – Содержание отдельных химических веществ в атмосферном воздухе а) Кировского района г. Перми и б) г. Кунгура, доли ПДКс.с.

На территории сравнения (с. Сива) содержание свинца в атмосферном воздухе выявлено в концентрации менее 0,06 ПДКс.с. (менее $0,00002 \pm 0,000001$ мг/м³); марганца – менее 0,012 ПДКс.с. ($0,000012 \pm 0,000001$ мг/м³); никеля – менее 0,01 ПДКс.с. (менее $0,00001 \pm 0,000001$ мг/м³); хрома – менее 0,007 ПДКс.с. (менее $0,00001 \pm 0,000001$ мг/м³); кадмия – менее 0,007 ПДКс.с. (менее $0,000002 \pm 0,0000001$ мг/м³) ($p \leq 0,05$), что соответствует санитарным требованиям. При этом в атмосферном воздухе Кировского района и в воздухе г. Кунгура

содержание свинца (до 2,8 раза), марганца (до 13,3 раза), никеля (до 18,0 раз), хрома и кадмия (до 5,7 раз) превышало концентрации этих металлов в воздухе территории сравнения.

Питьевое водоснабжение населения Кировского района г. Перми осуществляется из поверхностного водозабора – река Чусовая. На водозаборе действуют сооружения очистки воды: используются дезинфектанты, коагулянты (сульфат алюминия, гидроксохлорид алюминия, Касофт), флокулянты (полиакриламид или Праестол), кальцинированная сода. Осветление воды производится в осветлителях коридорного типа или осветлителях-рециркуляторах. Затем вода, после фильтрации на скорых, песчаных фильтрах, направляется в резервуары чистой воды, откуда насосными станциями 2-го подъема подается в сеть.

Существующая система водоснабжения г. Кунгура включает в себя:

- поверхностный водозабор из р. Сылва с водоочистой станцией проектной производительностью 25 тыс.м³/сут.; фактический водоотбор составляет 12,4 тыс.м³/сут; эксплуатируются с 1981 г.;

- подземный водозабор из Сухореченского месторождения подземных вод; утвержденные запасы питьевой воды составляют 51,3 тыс.м³/сут.; фактический водоотбор составляет 2,6 тыс.м³/сут.; эксплуатируется с 1998 года;

- водопроводные сети протяженностью 171 км.

Водой из поверхностного водозабора обеспечено 70% Кунгура. В остальных микрорайонах города Кунгура водоснабжение осуществляется смешанной водой (Сухореченское месторождение подземных вод и Сылвенский водозабор).

Очистные сооружения Сылвенского водозабора г. Кунгура были построены по устаревшим проектным решениям, с серьезными строительными дефектами, вследствие чего существующие сооружения не обеспечивают подачу воды в необходимом объеме в весенние и осенние паводки. Качество исходной воды в этот период времени значительно ухудшается. Затруднения в работе водозабора обусловлены также гидрологическими особенностями р. Сылва: малые глубины в месте водозабора, большое количество наносов в паводковые периоды, интенсивный ледоход. Не выдержаны границы зоны санитарной охраны строгого

режима для Сылвенского водозабора из поверхностного источника. Таким образом, дальнейшая эксплуатация поверхностного водозабора из р. Сылва становится невозможной по комплексу причин технического и санитарно-гигиенического характера.

По данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Пермскому краю» результаты мониторинга качества питьевой воды на насосной станции подкачки в Кировском районе г. Перми за 2013–2014 гг. свидетельствуют об отсутствии превышений гигиенических нормативов содержания металлов в питьевой воде централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения (ЦХПВ). Средние за год концентрации кадмия составили 0,05 ПДК (0,00005 мг/л), марганца – 0,18 ПДК (0,018 мг/л).

Гигиеническая оценка качества питьевой воды г. Кунгура, выполненная по данным санитарно-гигиенического мониторинга за 2011–2014 гг., предоставленным Управлением Роспотребнадзора по Пермскому краю, показала, что качество питьевой воды систем ЦХПВ исследуемой территории соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01. Содержание в питьевой воде свинца до 0,15 ПДК (в концентрации до 0,0015 мг/л), марганца до 0,42 ПДК (до 0,042 мг/л), никеля до 0,4 ПДК (до 0,008 мг/л), хрома до 0,2 ПДК (до 0,01 мг/л) и кадмия до 0,25 ПДК (до 0,00025 мг/л) не превышало гигиенических нормативов.

По данным наблюдений ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в 2014 г. содержание **марганца** в отдельных пробах питьевой воды Кировского района г. Перми поднималось до уровня 0,117 мг/л, что превышало гигиенические нормативы в 1,2 раза (рисунок 4.1.3а).

В 2013 г. в питьевой воде системы ЦХПВ г. Кунгура наблюдались превышения гигиенических нормативов содержания свинца (до 4,9 ПДК) и никеля (до 1,25 ПДК). Содержание остальных металлов соответствовало санитарным требованиям. В 2014 г. в Кунгуре концентрация свинца в питьевой воде снизилась до 0,027 ПДК (менее 0,0002±0,00007 мг/л), концентрация никеля была менее 0,15 ПДК (менее 0,002±0,001 мг/л), а марганца – менее 0,067 ПДК

(менее $0,0057 \pm 0,001$ мг/л) (рисунок 4.1.3б), что соответствует санитарным требованиям. На территории сравнения концентрация свинца в питьевой воде составляла менее 0,027 ПДК (менее $0,0002 \pm 0,00007$ мг/л), никеля – менее 0,15 ПДК (менее $0,002 \pm 0,001$ мг/л), марганца – менее 0,067 ПДК (менее $0,0057 \pm 0,001$ мг/л) ($p \leq 0,05$), что соответствовало санитарным требованиям. При этом следует отметить, что на исследуемых территориях содержание свинца в питьевой воде превышало его концентрации на территории сравнения (с. Сива) до 5,5 раз, никеля – до 2,6 раза, марганца – до 6,2 раз.

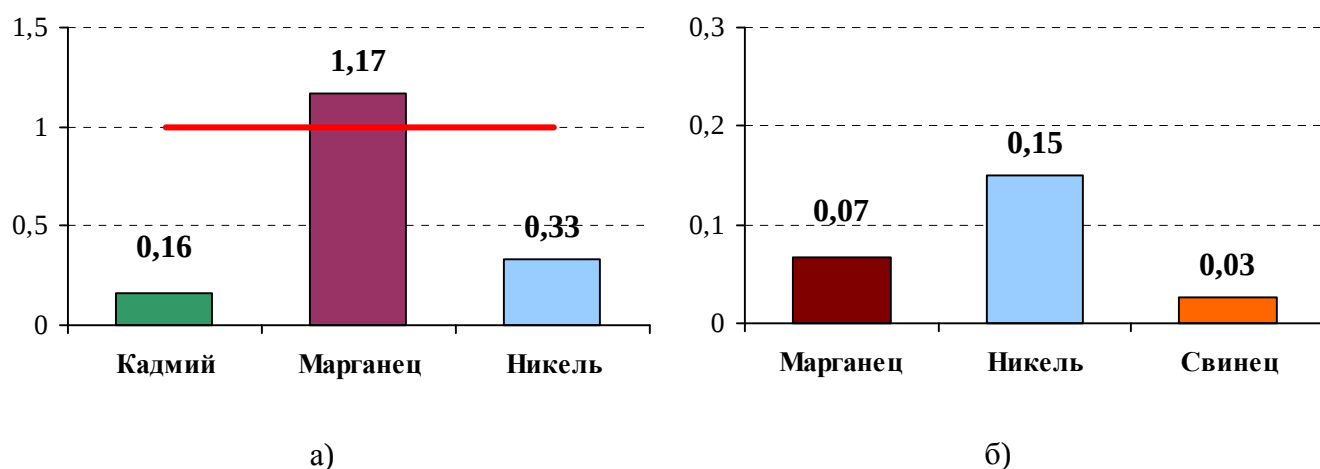


Рисунок 4.1.3 – Содержание отдельных химических веществ в питьевой воде
а) Кировского района г. Перми и б) г. Кунгура (по данным
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками
здоровью населения», 2014 г., доли ПДК

Таким образом, в питьевой воде Кировского района г. Перми присутствовал марганец, свинец и никель в концентрациях, превышающих гигиенический нормативы; в атмосферном воздухе и питьевой воде Кировского района г. Перми и г. Кунгура выявлено наличие марганца, никеля, свинца, кадмия, и хрома достоверно превышающее уровни территории сравнения.

4.1.2 Оценка риска здоровью детского населения, проживающего в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, кадмий, хром)

На основании проведенной оценки риска для здоровья детского населения Кировского района г. Перми установлено, что при хроническом ингаляционном воздействии исследуемых металлов, превышения допустимого значения коэффициента опасности ($HQ=1$) наблюдалось для **марганца** (до 2,56 HQ) и **никеля** (до 2,22 HQ). Для остальных металлов величины коэффициентов опасности не превышали допустимых уровней: свинец – до 0,10 HQ , хром – до 0,64 HQ , кадмий – до 0,65 HQ .

Результаты расчетов коэффициентов опасности в отношении металлов, регулярно поступающих пероральным путем с питьевой водой детскому населению Кировского района г. Перми, показали отсутствие превышений допустимых значений ($HQ=1$). Значение коэффициента опасности для свинца составляло 0,03 HQ , для марганца – до 0,02 HQ , для никеля – до 0,03 HQ , для хрома – до 0,13 HQ , для кадмия – до 0,03 HQ .

Вместе с тем установлено, что при многосредовом поступлении (с атмосферным воздухом и питьевой водой) химических веществ, суммарные индексы опасности превысили допустимые значения в отношении нарушений у детей со стороны эндокринной (до 1,13 THI), центральной нервной (до 4,93 THI), иммунной (до 2,64 THI) систем и процессов развития (до 2,82 THI). Приоритетным путем поступления, вклад которого в формирование хронического неканцерогенного риска возникновения нарушений со стороны эндокринной системы составлял 84,1%, ЦНС – 61,9%, иммунной системы – 100% и процессов развития – 100%, является атмосферный воздух (таблица 4.1.2).

В ходе оценки риска здоровью детского населения г. Кунгура, установлено, что при пероральном поступлении химических веществ с доказанным воздействием на гормоногенез, формируются неприемлемые неканцерогенные риски развития патологии иммунной системы ($HI=1,1$). Индекс опасности развития патологии эндокринной системы не превысил 1,0 и составил $HI=0,4$, при этом наибольший вклад вносит – свинец (6,92%). Индекс опасности развития патологии печени составил $HI=0,61$, при этом наибольший вклад вносят – хром (20,66%) и никель (3,88%).

Таблица 4.1.2 – Суммарные индексы опасности (ТНІ) при многосредовом поступлении химических веществ на территориях исследования

Воздействие/Территория	Кировский р-н, г. Пермь	г. Кунгур	с. Сива
Эндокринная система	1,13	0,4	0,16
Ингаляционный путь	0,95	-	0,01
Пероральный путь (вода)	0,18	0,4	0,15
ЦНС	4,93	0,89	1,2
Ингаляционный путь	3,05	-	1,08
Пероральный путь (вода)	1,88	0,89	0,15
Печень	2,24	0,61	0,43
Ингаляционный путь	0,91	-	0,25
Пероральный путь (вода)	1,33	-	0,18
Иммунная система	2,64	1,1	1,74
Ингаляционный путь	2,64	-	1,74
Пероральный путь (вода)	-	1,1	-
Процессы развития	2,82	-	1,26
Ингаляционный путь	2,82	-	1,26

Таким образом, в Кировском районе г. Перми и в г. Кунгуре при хроническом многосредовом поступлении химических веществ (свинец, марганец, никель, кадмий, хром) формируются неприемлемые неканцерогенные риски развития патологии эндокринной системы (НІ до 1,13), центральной нервной системы (НІ до 4,93), печени (НІ до 2,24), иммунной системы (НІ от 1,1 до 2,64) и процессов развития (НІ до 2,82). Приоритетный путь воздействия – ингаляционный, преимущественно связан с воздействием марганца и никеля.

4.1.3 Результаты эпидемиологической оценки уровня заболеваемости детского населения, обусловленной воздействием химических веществ

При анализе обращаемости детского населения г. Кунгура в медицинские учреждения Пермского края, связанной с эндокринной заболеваемостью, установлено наличие достоверных причинно-следственных отношений между изучаемыми факторами риска (свинец, марганец, никель, кадмий, хром) и возникновением различных форм нарушения физического развития, питания (OR=2,9-6,3; DI=1,5-1,9 и DI=1,2-21,2) и низкорослости (OR=4,9; DI=1,6-21,01).

При оценке отношения шансов, установлено, что вероятность развития низкорослости у детского населения г. Кунгура в 4,8 раза превышает показатели района сравнения. При сохраняющихся условиях воздействия факторов среды обитания, число дополнительно выявленной низкорослости составит 130 случаев.

В классе заболеваний эндокринной системы среди детского населения Кировского района г. Перми установлено наличие достоверных причинно-следственных связей между изучаемыми факторами риска и возникновением недостаточности питания ($OR=13,4$; $DI=2,9-60,3$), низкорослости ($OR=4,2$; $DI=1,5-11,9$), а также задержкой полового созревания ($OR=1,3$, $DI=1,0-6,9$), эндемическим диффузным зобом ($OR=3,7$; $DI=1,1-10,7$) и умеренной белково-энергетической недостаточностью ($OR=5,6$; $DI=1,9-16,8$) ($p \leq 0,00$). При оценке отношения шансов, вероятность развития у детского населения Кировского района г. Перми лёгкой недостаточности питания (в 13,2 раза), низкорослости (в 4,1 раза) оказалась выше по сравнению с детским населением района сравнения. При сохраняющихся условиях воздействия факторов среды обитания, число дополнительно заболевших детей с недостаточностью питания составит 240 случаев, а число детей с низкорослостью – 187 случаев.

4.2. Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.)

4.2.1 Гигиеническая оценка качества окружающей среды г. Краснокамска и г. Нытвы

Город Краснокамск с населением более 53 тыс. человек является административным центром Краснокамского муниципального района Пермского края. На территории города функционируют более 25 предприятий целлюлозно-бумажной, машиностроительной и пищевой промышленности, а также по производству строительных материалов.

До 2011 г. водоснабжение г. Краснокамска осуществлялось из поверхностного источника – р. Кама. Забор воды производил ЗАО «ЦБК «Кама». Водоподготовку осуществляло ООО «Камская районная фильтровальная станция», а транспортировку (распределение) воды – Краснокамский филиал ООО «Новогор-Прикамье».

Водозабор хозяйственно-питьевого водопровода Краснокамска из р. Камы располагался ниже по течению пунктов сброса сточных вод г. Перми. В результате – качество воды в источнике водоснабжения не соответствовало требованиям гигиенических нормативов. Источниками загрязнения воды в р. Кама являются полигоны твердых бытовых и промышленных отходов, животноводческие комплексы, площадки промышленных предприятий, территории населенных пунктов, оказывающих влияние на качество воды открытых водоемов. Ежегодно на участке р. Камы «Пермь – Краснокамск» сбрасывается около 31 млн. м³ сточных вод без очистки и 69 млн. м³ недостаточно очищенных стоков. Основной вклад в сбросы сточных вод приходится на ООО «НОВОГОР - Прикамье» и ООО «Пермский картон».

В 2007 и 2008 гг. качество воды р. Кама на участке в районе г. Краснокамск не отвечало нормам для рыбохозяйственных водоёмов. Чаще всего в воде водоисточника питьевого водоснабжения обнаруживали нефтепродукты, фенолы, соединения марганца, меди, железа, аммонийный и нитритный азот, трудноокисляемые органические вещества. Концентрации этих веществ в поверхностных водах превышали гигиенические нормативы от 1 до 5 раз.

По данным Пермского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды в районе Пермско-Краснокамского промышленного узла средние за год концентрации, превышающие ПДКр.х., наблюдались: по марганцу – 12 ПДКр.х., меди – 2 ПДКр.х. и железу общему – 4 ПДКр.х. Средние за год концентрации нефтепродуктов и фенолов остались на уровне ПДКр.х.

Значение удельного комбинированного индекса загрязненности воды р. Кама в районе г. Краснокамска в 2008 г. составило 3,1, т.е. воду этого

поверхностного водоисточника можно отнести к классу качества «ЗБ» (очень загрязненная) (рисунок 4.2.1).

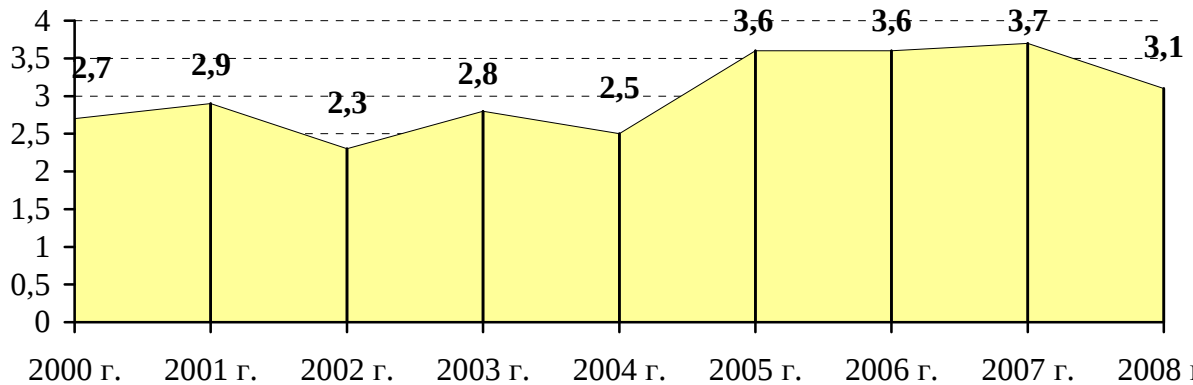


Рисунок 4.2.1 – Динамика загрязнения р. Камы в районе г. Краснокамска (индексы загрязнённости поверхностных вод – КИЗВ)

По данным Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю удельный вес нестандартных проб водоисточника (р. Кама в районе г. Краснокамске) в динамике с 2004 по 2009 гг. по микробиологическим показателям снизился с 86 до 66%, а по санитарно-химическим показателям – с 91% до 31%.

По данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» в 2009 г. основными компонентами, загрязняющими питьевую воду, в распределительной сети г. Краснокамска, являлись продукты гиперхлорирования: хлор остаточный свободный – 62,5% проб выше ПДК, хлор остаточный связанный – 12,5% проб выше ПДК.

Ны́тва – город в Пермском крае, административный центр Нытвенского муниципального района и Нытвенского городского поселения. Численность населения Нытвы – около 21 тыс. человек. В Нытве расположено одно из крупнейших в России предприятий металлургической промышленности, производящее биметаллические сплавы, а также столовые и кухонные приборы из нержавеющей стали – ОАО «Нытва». Также в городе действуют такие крупные предприятия, как завод «Икар» и ПК «Маслозавод Нытвенский».

Централизованное хозяйственно-питьевое водоснабжение г. Нытвы осуществляется из поверхностного водоисточника – Нытвенского пруда.

Водозабор оснащен очистными сооружениями и обеззараживающими устройствами (хлорирование).

По данным производственного контроля вода поверхностного источника централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения (пруд г. Нытвы) в 2012–2013 гг. не соответствовала требованиям санитарных правил и норм. Наблюдались превышения гигиенических нормативов по содержанию железа, а также по содержанию общих и термотолерантных колиформных бактерий и колифагов.

По данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» в 2013–2014 гг. качество питьевой воды из распределительной сети ЦХПВ Нытвы также не соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» и ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» по содержанию хлороформа.

В 2013 г. в питьевой воде были обнаружены превышения содержания хлороформа до 6,2 ПДК, в первом полугодии 2014 г. – до 7,2 ПДК (таблица 4.2.1). Доля нестандартных проб питьевой воды по содержанию хлороформа составила от 78,6% до 100,0% в 2013 году, а в первом полугодии 2014 г. – от 83,3% до 100,0% (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Данные результатов исследования качества питьевой воды по содержанию хлороформа г. Нытве в 2013 г. и в первом полугодии 2014 г.

Точки контроля	Результаты исследования, доли ПДК				Доля нестандартных проб, %	
	Максимум		Среднее			
	2013 г.	I полугодие 2014 г.	2013 г.	I полугодие 2014 г.	2013 г.	I полугодие 2014 г.
т. 73	5,17	7,0	2,22	2,7	78,57	87,5
т. 74	6,2	7,2	2,8	3,3	100,0	100,0
т.75	5,8	7,2	2,7	3,0	83,33	83,33
Всего	6,2	7,2	2,8	3,3	86,84	90

По результатам исследований, выполненных специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», в г. Краснокамске в марте 2010 г. в трех из пяти исследованных муниципальных

детских образовательных учреждениях (МДОУ) были зафиксированы превышения гигиенических нормативов содержания хлорорганических соединений. Содержание тетрахлорметана в питьевой воде в местах отбора было превышено в 1,6 раза, дихлорэтана в 1,47-1,87 раза, дихлорбромметана в 1,3 раза. Концентрации дибромхлорметана соответствовали санитарным требованиям (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2 – Концентрации хлорорганических соединений в питьевой воде МДОУ г. Краснокамска, мг/л и доли ПДК

Дата отбора	Номер пробы	Концентрация, мг/л (доли ПДК)				
		Хлороформ (ПДК=0,06 мг/л)	Тетрахлорметан (ПДК=0,002 мг/л)	1,2-Дихлорэтан (ПДК=0,003 мг/л)	Дихлорбром- метан (ПДК=0,03 мг/л)	Дибромхлор- метан (ПДК=0,03 мг/л)
МДОУ №11						
04.03.2010	1	0,011 (0,18)	0,0004 (0,20)	нпо	0,017 (0,57)	0,013 (0,43)
	2	0,033 (0,55)	0,0004 (0,20)	нпо	0,023 (0,77)	0,0044 (0,15)
МДОУ №12						
02.03.2010	1	0,031 (0,52)	0,0004 (0,20)	0,004 (1,47)	0,0204 (0,68)	0,0034 (0,11)
	2	0,014 (0,23)	0,0004 (0,20)	0,006 (1,87)	0,0072 (0,24)	0,0013 (0,04)
МДОУ №13						
10.03.2010	1	0,029 (0,48)	0,0003 (0,15)	нпо	0,016 (0,53)	0,003 (0,10)
	2	0,012 (0,20)	0,0032 (1,60)	нпо	0,0042 (0,14)	0,0007 (0,02)
МДОУ №24						
18.03.2010	1	0,015 (0,25)	0,00015 (0,08)	нпо	0,01 (0,33)	0,0025 (0,08)
	2	0,001 (0,01)	0,00012 (0,06)	нпо	0,00004 (0,001)	нпо
МДОУ №42						
11.03.2010	1	0,06 (1,00)	0,00045 (0,23)	нпо	0,04 (1,33)	0,0063 (0,21)
	2	0,018 (0,30)	0,00065 (0,33)	нпо	0,0043 (0,14)	0,0013 (0,04)

В г. Нытве в 2014 г. по результатам исследований качества питьевой воды специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» были выявлены превышения гигиенических нормативов по содержанию **хлороформа** и **дихлорбромметана**. Разовые концентрации хлороформа в питьевой воде составляли от 1,35 до 12,3 ПДК, дихлорбромметана – до 1,37 ПДК. Содержание хлороформа в воде водоразборной колонки было на уровне до 11 ПДК, дихлорбромметана – до 3,63 ПДК (таблица 4.2.3).

Таким образом, результаты исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» показали, что качество питьевой воды детских садов Краснокамска и Нытвы не соответствует требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения.

Контроль качества» и ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» по содержанию хлороформа, тетрахлорметана, 1,2-дихлорэтана и дихлорбромметана.

Таблица 4.2.3 – Качество питьевой воды г. Нытва в МДОУ № 13, МДОУ № 14 и на водоразборной колонке, 2014 г.

Дата отбора проб	Наименование вещества	ПДК, мг/л	Концентрация, мг/л	Доли ПДК
МДОУ № 13				
12.02.2014	Хлороформ	0,06	0,0975	1,63
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,0004	0,01
	Дибромхлорметан	0,03	0,0136	0,45
11.04.2014	Хлороформ	0,06	0,09	1,50
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,009	0,30
	Дибромхлорметан	0,03	0,0005	0,02
03.06.2014	Хлороформ	0,06	0,28	4,67
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,13	4,33
	Дибромхлорметан	0,03	0,0005	0,02
МДОУ № 14				
12.02.2014	Хлороформ	0,06	0,0825	1,38
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,0004	0,01
	Дибромхлорметан	0,03	0,011	0,37
11.04.2014	Хлороформ	0,06	0,081	1,35
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,009	0,30
	Дибромхлорметан	0,03	0,0005	0,02
03.06.2014	Хлороформ	0,06	0,74	12,3
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,041	1,37
	Дибромхлорметан	0,03	0,0005	0,02
Водоразборная колонка				
12.02.2014	Хлороформ	0,06	0,0105	0,18
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,0004	0,01
	Дибромхлорметан	0,03	0,0143	0,48
11.04.2014	Хлороформ	0,06	0,081	1,35
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,0004	0,01
	Дибромхлорметан	0,03	0,0005	0,02
03.06.2014	Хлороформ	0,06	0,66	11,0
	Тетрахлорметан	0,002	0,0003	0,15
	1,2-Дихлорэтан	0,003	0,0025	0,83
	Дихлорбромметан	0,03	0,109	3,63
	Дибромхлорметан	0,03	0,0005	0,02

Содержание хлороформа в питьевой воде превышало гигиенический норматив до 12,3 ПДК (г. Нытва); тетрахлорметана – до 1,6 ПДК (г. Краснокамск); 1,2-дихлорэтана – до 1,87 ПДК (г. Краснокамск); дихлорбромметана – до 1,33 ПДК (г. Краснокамск) и до 4,33 ПДК (Нытва) (рисунков 4.2.2).

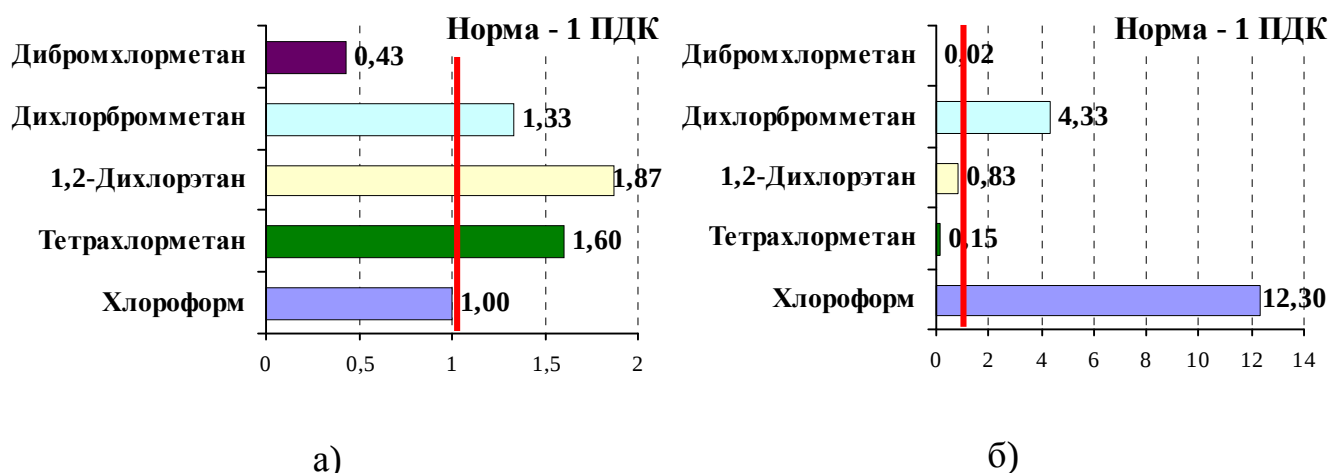


Рисунок 4.2.2 – Максимумы содержания отдельных хлорорганических соединений в питьевой воде по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Пермскому краю»: а) г. Краснокамск; б) г. Нытва, доли ПДК

4.2.2 Оценка риска здоровью детского населения, потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.)

В г. Краснокамске выявлен недопустимый неканцерогенный риск формирования нарушений со стороны эндокринной системы (индекс опасности до 1,28), центральной нервной системы (индекс опасности до 1,33) и печени (индекс опасности до 1,45). Среди показателей качества воды ведущее место по величине коэффициента опасности занимает хлороформ (НҚ до 1,28).

По результатам идентификации опасности установлено, что повышенный уровень хлора в воде может явиться причиной патологии эндокринной и патогенетически связанных с ней органов и систем.

Оценка суммарного индивидуального канцерогенного риска для детского населения г. Нытвы в условиях перорального поступления химических веществ с питьевой водой показала, что его величина составила $3,58 \times 10^{-5}$, что соответствует предельно допустимому уровню риска (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Уровни индивидуального канцерогенного риска для детского населения г. Нытвы в условиях перорального поступления химических веществ с питьевой водой

Вещество	Индивидуальный канцерогенный риск
Хлороформ	7,69E-06
Тетрахлорметан	2,14E-07
1,2-Дихлорэтан	1,25E-06
Дихлорбромметан	2,26E-05
Дибромхлорметан	4,04E-06
Суммарный индивидуальный канцерогенный риск	3,58E-05

Основной вклад в величину суммарного индивидуального канцерогенного риска вносят дихлорбромметан (63,1%), хлороформ (21,5%) и дибромхлорметан (11,3%).

На основании проведенной оценки риска для здоровья детского населения г. Нытвы, установлено, что при длительном комплексном пероральном поступлении химических веществ формируются неприемлемые неканцерогенные риски развития патологии эндокринной системы, печени и ЦНС, обусловленные преимущественно поступлением с питьевой водой хлороформа. Коэффициент опасности для хлороформа при пероральном воздействии превышает допустимое значение и составляет $HQ=1,47$ (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2 – Коэффициенты опасности (HQ) для веществ, поступающих с питьевой водой

Вещество	Органы и системы	HQ
Хлороформ	Эндокринная система, печень, ЦНС	1,47
Дибромхлорметан	Печень	0,03
Дихлорбромметан	Печень	0,21
Тетрахлорметан	Печень, поджелудочная железа	0,03
1,2 – дихлорэтан	-	0,06

Индексы опасности (HI) развития патологии со стороны систем и органов составляют: для эндокринной системы и центральной нервной системы – $HI=1,47$, печени – $HI=1,74$, при допустимом значении индекса опасности <1 (таблица 4.2.3).

Основной вклад в величину индекса опасности вносит хлороформ: 100 % – в величину индекса опасности для нарушений со стороны эндокринной системы, и ЦНС, 84,6% – со стороны печени.

Таблица 4.2.3 – Индексы опасности (НІ) развития нарушений здоровья детского населения и вклады веществ в величину НІ при пероральном поступлении химических веществ с питьевой водой

Органы и системы	Вещества	Вклад в величину НІ, %
Эндокринная система	НІ = 1,47	
	Хлороформ	100,00
Центральная нервная система	НІ = 1,47	
	Хлороформ	100,00
Печень	НІ = 1,74	
	Хлороформ	84,6
	Тетрахлорметан	1,6
	Дихлорбромметан	12,2
	Дибромхлорметан	1,6

Сравнительная оценка индексов опасности возникновения заболеваний у детского населения Краснокамска, Нытвы и Сивы (территория сравнения) показала, что при хроническом пероральном поступлении ХОС с питьевой водой формируются недопустимые уровни неканцерогенного риска нарушений со стороны эндокринной системы (НІ от 1,28 до 1,47), печени (НІ от 1,45 до 1,74), центральной нервной системы (НІ от 1,33 до 1,47) (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Сравнительная оценка индексов опасности (НІ) при хроническом пероральном поступлении хлорорганических соединений

Воздействие/Территория	г. Краснокамск	г. Нытва	с. Сива
Эндокринная система	1,28	1,47	0,15
Печень	1,45	1,74	0,18
Центральная нервная система	1,33	1,47	0,15

Среди факторов, влияющих на качество воды на территории Краснокамска и Нытвы, ведущее место по величине коэффициента опасности (НҚ) занимает хлороформ (НҚ от 1,28 до 1,47).

4.3 Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов

4.3.1 Оценка качества окружающей среды Сылвенского сельского поселения (с. Ляды)

Сылвенское сельское поселение – муниципальное образование в Пермском районе Пермского края. Водоснабжение осуществляется из подземных источников. Крупнейшее предприятие на территории поселения – ОАО Птицефабрика «Пермская», с объемом производства более 35,4 тыс. тонн продукции и 30 млн шт. яиц в год. Предприятие систематически превышает максимально допустимый уровень добычи пресных подземных вод и нормативы допустимых сбросов загрязняющих веществ в поверхностные водоемы (р. Песьянка, р. Бершетка).

В период с 2012 г. по 2014 г. качество питьевой воды, подаваемой населению Сылвенского сельского поселения, исследовалось на содержание нитратов и аммиака в рамках работ по производственному лабораторному контролю специалистами Центрального территориального отдела ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае».

Всего в течение 2012 г. из скважин, водоразборных колонок и кранов было отобрано 43 пробы воды, в 2013 г. – 39 проб, в 2014 г. – 36 проб. Пробы питьевой воды отбирали на территории поселка Сылва и его микрорайонов (д. Ельники, д. Куликовка), а также на территории сёл Троица и Ляды и деревени Малая.

По данным исследований, выполненных специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», в 2012–2014 гг., на территории Сылвенского сельского поселения наблюдались превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды по содержанию нитратов (таблица 4.3.1):

– д. Ельники: 2012 г. – 4 превышения (до 1,98 ПДК), в 2013 г. – 3 (до 1,90 ПДК), в 2014 г. – 3 (до 2,13 ПДК);

– с. Троица: 2012 г. – 5 превышений (до 2,67 ПДК), в 2013 г. – 4 (до 3,14 ПДК), в 2014 г. – 3 (до 2,42 ПДК);

– с. Ляды: 2013 г. – 1 превышение (до 1,25 ПДК), в 2014 г. – 1 (до 1,10 ПДК);

– д. Малая: 2013 г. – 2 превышения (до 1,09 ПДК), в 2014 г. – 6 (до 2,28 ПДК);

– д. Куликовка: 2012 г. – 9 превышений (до 2,94 ПДК), в 2013 г. – 9 (до 2,88 ПДК), в 2014 г. – 10 (до 2,77 ПДК).

В поселке Сылва в 2012–2014 гг. превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды не обнаружены. В целом превышения содержания нитратов составили от 1,1 до 3,14 ПДК (таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1 – Результаты исследования качества питьевой воды Сылвенского сельского поселения на содержание нитратов и аммиака в 2012–2014 гг., доли ПДК

Показатель	ПДК, мг/л	Средние концентрации, доли ПДК			Максимальные концентрации, доли ПДК		
		2012 г.	2013 г.	2014 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
д. Ельники							
нитраты	45	1,68	1,5	1,7	1,98	1,9	2,13
аммиак	1,5	0	0	0,02	0	0	0,06
с. Троица							
нитраты	45	1,51	1,99	1,48	2,67	3,14	2,42
аммиак	1,5	0	0	0	0	0	0
с. Ляды							
нитраты	45	0,74	0,86	0,92	0,81	1,25	1,10
аммиак	1,5	0	0	0	0	0	0
д. Малая							
нитраты	45	0,90	1,02	1,28	0,95	1,09	2,28
аммиак	1,5	0	0	0	0	0	0
д. Куликовка							
нитраты	45	1,79	1,78	1,92	2,94	2,88	2,77
аммиак	1,5	0	0	0	0	0	0
пос. Сылта							
нитраты	45	-	0,32	0,34	-	0,32	0,35
аммиак	1,5	-	0	0	-	0	0

Доля нестандартных проб питьевой воды по содержанию нитратов и аммиака, превышающая 50%, была зафиксирована в 2012–2014 гг. в деревне Ельники, Куликовка, в селе Троица, а также в 2013–2014 гг. в деревне Малая. В селе Ляды доля нестандартных проб питьевой воды была в пределах до 25% (таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2 – Количество и доля нестандартных проб питьевой воды Сылвенского сельского поселения по санитарно-химическим показателям, 2012–2014 гг.

Показатель	2012 г.			2013 г.			2014 г.		
	ед.	всего	%	ед.	всего	%	ед.	всего	%
д. Ельники									
нитраты	4	4	100	3	4	75	3	4	75
аммиак	0	4	0	0	4	0	0	4	0
с. Троица									
нитраты	5	8	62,5	4	6	66,67	3	4	75
аммиак	0	12	0	0	10	0	0	6	0
с. Ляды									
нитраты	0	4	0	1	4	25	1	6	16,67
аммиак	0	10	0	0	10	0	0	6	0
д. Малая									
нитраты	0	4	0	2	4	50	6	6	100
аммиак	0	4	0	0	4	0	0	6	0
д. Куликовка									
нитраты	9	12	75	9	11	81,82	10	11	90,91
аммиак	0	12	0	0	11	0	0	11	0
пос. Сыла									
нитраты	-	-	-	0	1	0	0	2	0
аммиак	-	-	-	0	0	0	0	2	0

Таким образом, по данным наблюдений ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» за период 2012–2014 гг. качество питьевой воды Сылвенского сельского поселения не соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» и ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Содержание нитратов в питьевой воде превышало гигиенические нормативы до 3,14 раз.

В период с марта по октябрь 2015 г. качество питьевой воды, подаваемой населению села Ляды, входящего в состав Сылвенского сельского поселения, исследовалось специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Пробы питьевой воды в школе и детском саду анализировались на содержание нитратов и нитритов. Всего из источников централизованного водоснабжения с. Ляды было отобрано 40 проб воды.

По данным исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в течение марта – октября

2015 г. в с. Ляды наблюдались превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды по содержанию нитратов:

- детский сад: май – 1 превышение (до 1,2 ПДК), июль – 1 (до 1,02 ПДК), август – 1 (до 1,05 ПДК), октябрь – 1 (до 1,05 ПДК);
- школа: апрель – 1 превышение (до 1,2 ПДК), май – 1 (до 1,02 ПДК), сентябрь – 2 (до 1,03 ПДК), октябрь – 1 (до 1,32 ПДК).

На контрольной территории – село Карагай – превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды не обнаружены (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3 – Результаты исследования качества питьевой воды с. Ляды и с. Карагай (март – октябрь 2015 г.), доли ПДК

Показатель	ПДК, мг/л	Средние				Максимальные			
		весна	лето	осень	в целом	весна	лето	осень	в целом
п. Ляды, д/сад									
нитраты	45	0,75	0,95	0,95	0,88	1,20	1,05	1,05	1,10
нитриты	3	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
п. Ляды, школа									
нитраты	45	0,99	0,89	1,12	0,99	1,20	0,91	1,32	1,14
нитриты	3	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
с. Карагай, д/сад № 5									
нитраты	45	0,28	0,24	0,34	0,29	0,37	0,26	0,38	0,34
нитриты	3	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
с. Карагай, школа № 1									
нитраты	45	0,2	0,16	0	0,79	0,32	0,31	0,01	0,21
нитриты	3	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

Доля нестандартных проб питьевой воды в детском саду с. Ляды составила, в зависимости от времени года, от 20 до 67%, в школе – от 40% до 100%. В селе Карагай нестандартных проб питьевой воды не обнаружено (таблица 4.3.4).

Таблица 4.3.4 – Количество и доля нестандартных проб питьевой воды с. Ляды и с. Карагай по санитарно-химическим показателям, март – октябрь 2015 г.

Показатель	весна			лето			осень			в целом		
	ед.	всего	%	ед.	всего	%	ед.	всего	%	ед.	всего	%
с. Ляды, д/сад												
нитраты	1	5	20	2	3	67	1	3	33	4	11	36
нитриты	0	5	0	0	3	0	0	3	0	0	11	0
с. Ляды, школа												
нитраты	2	5	40	0	3	0	3	3	100	5	11	45
нитриты	0	5	0	0	3	0	0	3	0	0	11	0
с. Карагай, д/сад № 5												
нитраты	0	3	0	0	3	0	0	3	0	0	9	0
нитриты	0	3	0	0	3	0	0	3	0	0	9	0
с. Карагай, школа № 1												
нитраты	0	3	0	0	3	0	0	3	0	0	9	0
нитриты	0	3	0	0	3	0	0	3	0	0	9	0

Таким образом, по данным наблюдений специалистов ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в период с март по октябрь 2015 г. качество питьевой воды с. Ляды не соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 и ГН 2.1.5.1315-03 по содержанию нитратов. Гигиенические нормативы содержания нитратов в питьевой воде были превышены от 1,02 до 1,32 раз, детское население потребляло питьевую воду с содержанием нитратов до 141 мг/л, в дозе до 9,0 мг/кг (RfD 1,6 мг/кг).

4.3.2 Оценка риска здоровью детского населения, потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием нитратов

В соответствии с Руководством по оценке риска (Р 2.1.10.1920-04) [172] отсутствуют данные (референтная концентрация, недеиствующий уровень), позволяющие провести оценку неканцерогенного риска здоровью детского населения от воздействия нитратов с питьевой водой для эндокринной системы (таблица 4.3.6). Вместе с тем, по данным профайлов пероральное поступление нитратов с водой системы хозяйственно-питьевого водоснабжения может приводить к возникновению нарушений со стороны гормональной системы и процессов развития (Draft Toxicological Profile for Nitrate and Nitrite) [234,266,272, 274,319,364].

По результатам расчетов коэффициентов опасности для детского населения в условиях перорального воздействия химических веществ установлены превышения допустимых значений воздействия нитратов (HQ) на патогенетически связанные критические органы и системы – от 1,16 до 3,57, при допустимом значении 1,0: 1) д. Ельники: для взрослых до 1,31, для детей – до 3,03; 2) с. Троица: для взрослых до 1,54, для детей – до 3,57; 3) с. Ляды: для детей – до 1,66; 4) д. Малая для детей до 2,30; 5) д. Куликовка: для взрослых до 1,48, для детей – до 3,46 (таблица 4.3.5).

Таблица 4.3.5 – Коэффициенты опасности (НQ) веществ, поступающих с питьевой водой

Вещество	Органы и системы	RfD, мг/л	2012 г.		2013 г.		2014 г	
			взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
д. Ельники								
Нитраты	Система крови	1,6	1,30	3,03	1,16	2,70	1,31	3,08
Аммиак	-	0,98	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016	0,0013	0,0030
с. Троица								
Нитраты	Система крови	1,6	1,16	2,72	1,54	3,57	1,14	2,65
Аммиак	-	0,98	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016
д. Малая								
Нитраты	Система крови	1,6	0,70	1,62	0,79	1,84	0,98	2,30
Аммиак	-	0,98	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016
с. Ляды								
Нитраты	Система крови	1,6	0,57	1,32	0,66	1,54	0,71	1,66
Аммиак	-	0,98	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016
д. Куликовка								
Нитраты	Система крови	1,6	1,38	3,21	1,37	3,20	1,48	3,46
Аммиак	-	0,98	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016	0,0007	0,0016
пос. Сыльва								
Нитраты	Система крови	1,6	-	-	0,25	0,58	0,26	0,61
Аммиак	-	0,98	-	-	-	-	0,0007	0,0016

Оценка риска здоровью детского и взрослого населения в условиях перорального поступления химических веществ с питьевой водой установила превышения допустимых значений НQ для нитратов в питьевой воде территории исследования (НQ для детского сада п. Ляды – 1,84, для школы п. Ляды – 2,06). Для территории сравнения значения коэффициентов опасности по всем химическим веществам не превышают допустимого уровня (НQ=1).

На территории исследования при расчете индексов опасности установлены превышения допустимых величин НI для нарушений со стороны системы крови (НI=1,92 для детского сада с. Ляды, НI=2,13 – для школы с. Ляды). Основной вклад в величину индекса опасности для системы крови связан с поступлением с питьевой водой нитратов (96,2% – для детского сад, и 96,6% – для школы с. Ляды). Для района сравнения превышений допустимого значения индекса опасности (НI) не установлено (таблица 4.3.6).

Таблица 4.3.6 – Индексы опасности (НI) развития нарушений здоровья детского населения, обусловленные воздействием веществ, поступающих с питьевой водой

Критические системы и органы	с. Ляды, д/сад	с. Ляды, школа	с. Карагай, д/сад	с. Карагай, школа
Система крови	1,92	2,13	0,66	0,59

Таким образом, результаты оценки риска указывают, что в с. Ляды поступление химических веществ с питьевой водой может привести к возникновению неблагоприятных эффектов для здоровья, в частности к нарушениям со стороны системы крови. Содержание в воде нитратов повышает риск образования метгемоглобина (MetHb), способствует развитию нарушений тканевого дыхания, что влечет за собой отклонения работы периферических органов и систем, обеспечивающих адаптацию организма к меняющимся факторам среды обитания (нейро-эндокринная регуляция) [121,272].

4.3.3 Эпидемиологические особенности эндокринной заболеваемости детского населения с. Ляды по данным обращаемости (ФОМС)

По данным обращаемости за медицинской помощью, в системе фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) в 2014 г. количество оплаченных случаев по поводу всей заболеваемости у детей с. Ляды составило – 3747,9‰, что достоверно не отличалось от территории сравнения – с. Карагай – 4086,1‰. Болезни эндокринной системы занимали 11 ранговое место.

Вместе с тем, за последние 3 года на фоне неуклонного снижения общей заболеваемости детей зафиксирован существенный прирост патологии эндокринной системы на 62,6% (таблица 4.3.7).

Таблица 4.3.7 – Показатели заболеваемости детского населения с. Ляды по данным обращаемости в поликлинику, стационар и дневной стационар в системе ОМС в 2012 г., 2013 г. и 2014 г., на 1000 чел.

Приоритетные классы болезней	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Ранг в 2014 г.	Темпы прироста (+) или убыли (-) в 2014 г. к уровню 2012 г., %
Болезни эндокринной системы	27,86	41,76	74,49	11	+62,60
Всего болезней	4273,77	4164,86	3747,90		-14,03

При сопоставительном анализе эндокринной патологии у детского населения с. Ляды распространенность сахарного диабета, ожирения и болезней щитовидной железы за 2012–14 гг. в 1,8-10,1 раз превышает уровень на территории сравнения (с. Карагай): по уровню сахарного диабета в 3,7-5,5 раз, по уровню ожирения – в

1,8 – 2,8 раза, по уровню болезней щитовидной железы – в 2,0-10,1 раза, других болезней эндокринной системы – в 1,9-3,7 раза (рисунок 4.3.1).

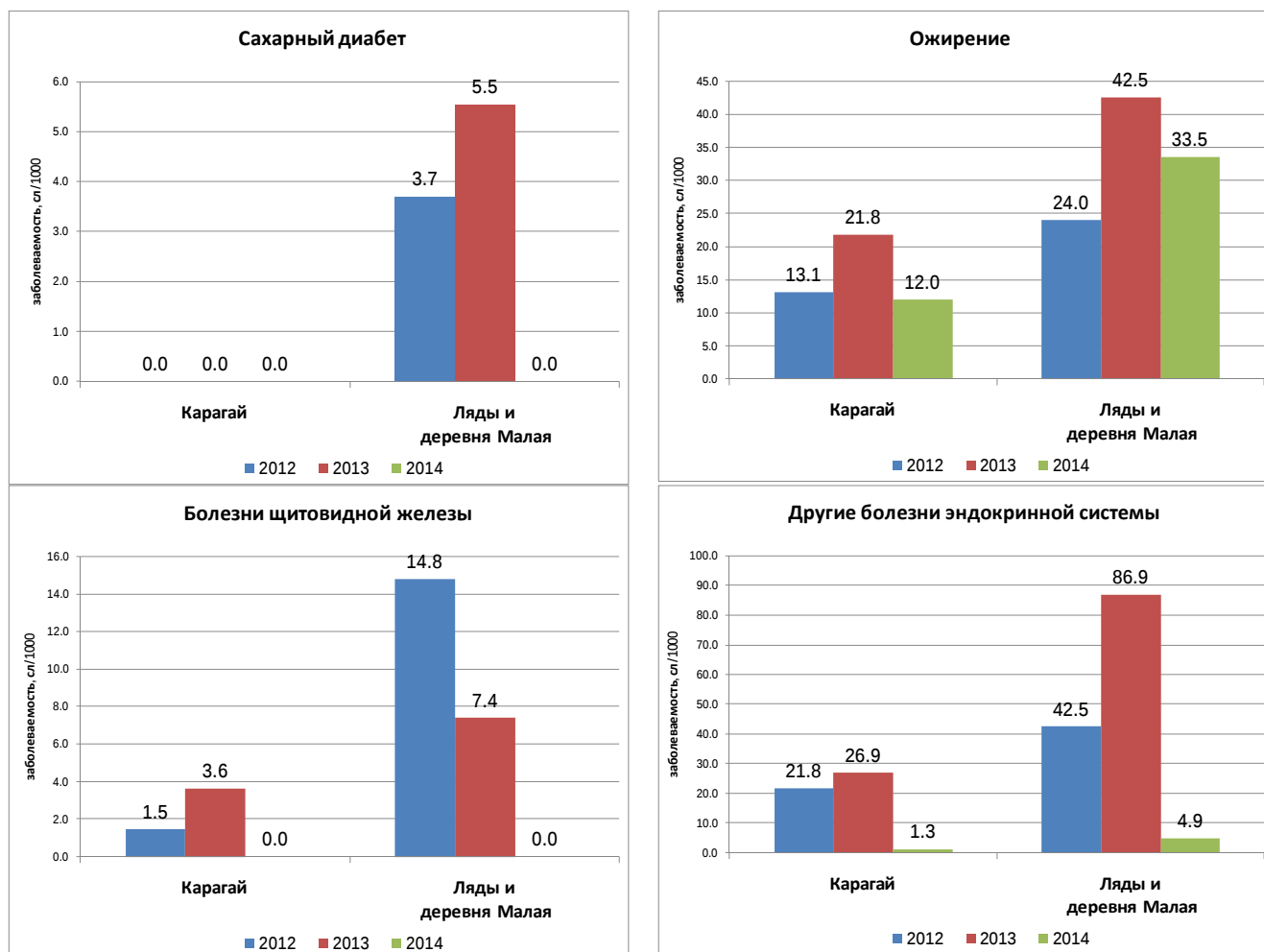


Рисунок 4.3.1 – Сравнение заболеваемости детского населения с. Ляды и села Карагай по данным обращаемости в поликлинику, стационар и дневной стационар в системе ОМС, сл./1000

Среди детского населения Сылвенского сельского поселения установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска (содержание нитратов в воде) и возникновением эндокринных заболеваний (OR=3,11; DI=2,44-3,98). По результатам эпидемиологической оценки, риск возникновения заболеваний эндокринной системы в 2,9 раз превышал уровни в группе сравнения (таблица 4.3.8).

Число дополнительных случаев патологии эндокринной системы у детей в следующем году составит – до 95 сл. (до 62,9%).

Таблица 4.3.8 – Показатели причинно-следственной связи нарушений здоровья с изучаемыми факторами риска по данным обращаемости

Класс заболеваний (код МКБ)	Группа	Ответ на воздействие		OR	95% ДИ	Отношение рисков	Разница рисков
		есть	нет				
Болезни эндокринной системы (E00-E90)	Группа наблюдения	151	2116	3,11	2,44- 3,98	2,91	0,04
	Группа сравнения	121	5279				

Таким образом, сравнительный анализ заболеваемости детского населения Сылвенского сельского поселения и территории сравнения (с.Карагай), по данным обращаемости за медицинской помощью, выявил значимые различия в структуре и уровне заболеваемости по классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ».

4.4. Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен)

4.4.1 Оценка качества атмосферного воздуха г. Нижний Тагил

Нижний Тагил – город в Свердловской области, важнейший промышленный центр Урала, на территории которого расположены предприятия металлургической, горнообогатительной, машиностроительной, химической и других отраслей промышленности.

Уровень загрязнения воздуха города оценивается, как «очень высокий». По данным Управления Роспотребнадзора по Свердловской области в течение 2008–2012 гг. в Нижнем Тагиле выявлены превышения среднесуточных предельно-допустимых концентраций следующих веществ: азота диоксида – до 1,44 ПДКс.с.; формальдегида – до 3,57 ПДКс.с.; аммиака – до 2,35 ПДКс.с.; фенола – до 1,42 ПДКс.с.; толуола – до 1,67 ПДКс.с.; бенз(а)пирена – до 5,41 ПДКс.с.

Результаты инструментальных исследований химического загрязнения атмосферного воздуха за 2008–2012 гг. на двух территориях наблюдения – №1 (Техпоселок) и №2 (Центр) – представлены в таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1 – Средние за 2008–2012 гг. концентрации химических примесей в атмосферном воздухе Нижнего Тагила на двух территориях исследований, доли ПДКс.с.

Вещество	Территории наблюдения	
	№1 (Техпоселок)	№2 (Центр)
Азота диоксид	1,05	0,86
Аммиак	1,20	1,26
Бенз(а)пирен	1,35	0,83
Фенол	1,02	0,87

Таким образом, приоритетными показателями, по которым средние за 2008–2012 гг. концентрации загрязняющих веществ превышали ПДКс.с. в 1,02-1,35 раза, являются **аммиак, фенол, бенз(а)пирен и азот диоксид**.

Для определения концентраций загрязняющих химических веществ на территориях, где отсутствуют данные натурных наблюдений, использовали результаты сопряжения натурных и расчетных исследований содержания химических веществ в атмосферном воздухе. Результаты аппроксимации натурных и расчетных данных представлены в таблице 4.4.2.

Таблица 4.4.2 – Концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе г. Нижний Тагил в точках проживания детей на территориях наблюдения и сравнения (по результатам сопряжения расчетных и инструментальных данных), доли ПДКс.с.

Вещество	Территории наблюдения		Территория сравнения (Гальяно-Горбуновский массив)
	№1 (Техпоселок)	№2 (Центр)	
Бенз(а)пирен	0,97 – 1,83	0,52 – 3,32	0,79 – 1,20
Бензол	0,16 – 0,65	0,13 – 0,70	0,11 – 0,14
Фенол	0,38 – 0,54	0,43 – 0,48	0,20
Формальдегид	10,45 – 13,14	8,17 – 28,01	3,19 – 9,21

Результаты сопряжения натурных и расчетных данных свидетельствуют о том, что среднесуточное загрязнение атмосферного воздуха территорий наблюдения №1 и №2 (Техпоселок и Центр) достоверно выше, чем на территории сравнения (Гальяно-Горбуновский массив) (рисунок 4.4.1).

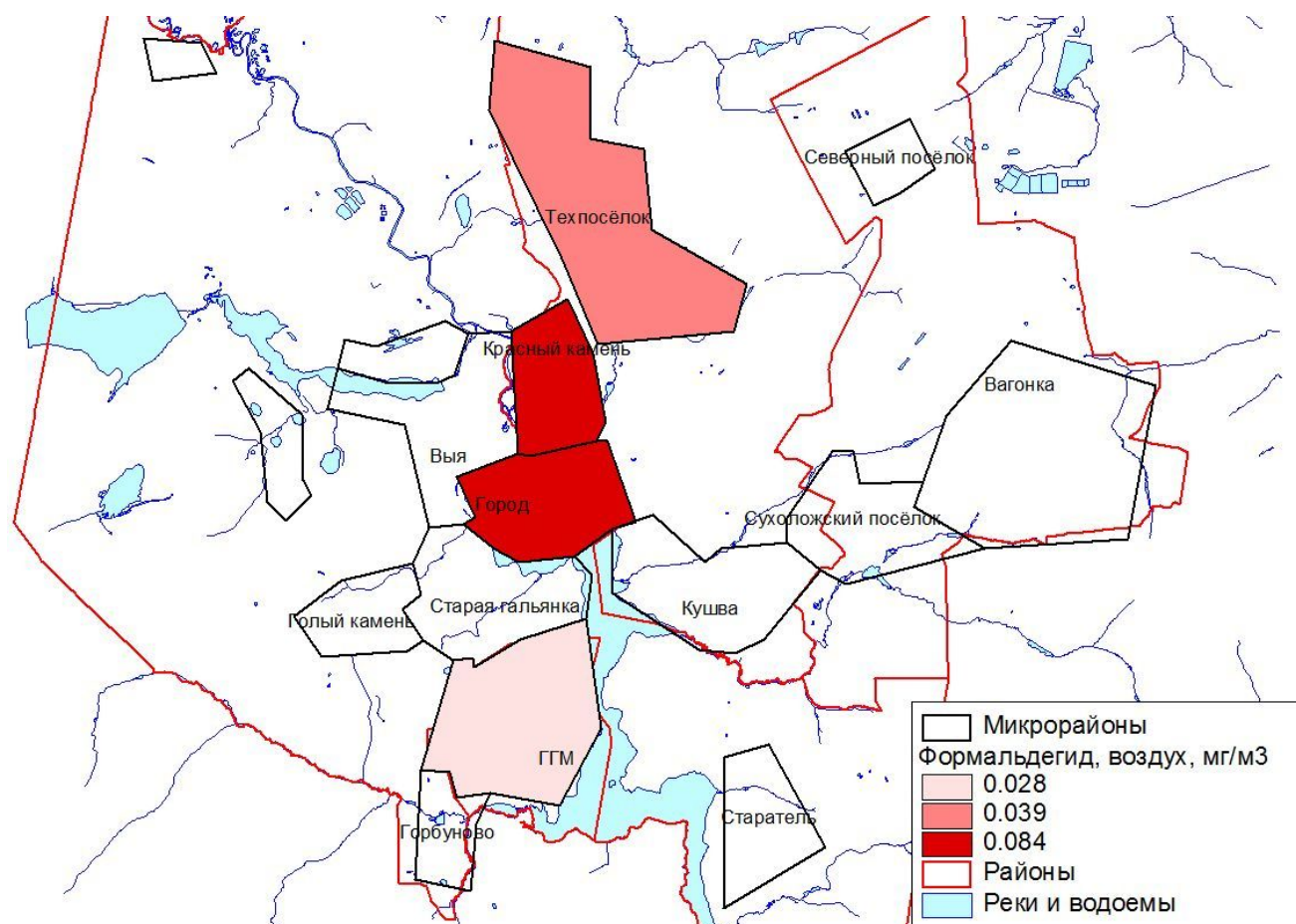


Рисунок 4.4.1 – Уровни содержания формальдегида в атмосферном воздухе территорий исследования г. Нижний Тагил

Таким образом, гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха г. Нижний Тагил позволила выявить приоритетные вещества, загрязняющие окружающую среду селитебных территорий: бенз(а)пирен (до 3,32 ПДКс.с.), бензол (до 0,7 ПДКс.с.), фенол (до 0,54 ПДКс.с.), формальдегид (до 28,01 ПДКс.с.).

4.4.2 Оценка риска здоровью детского населения, проживающего в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен)

Оценка хронического неканцерогенного риска здоровью детского населения г. Нижний Тагил при воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух, позволила установить наличие превышений приемлемых

значений коэффициентов опасности ($HQ=1,0$) в отношении: бенз(а)пирена – до 1,45 HQ , бензола – до 1,70 HQ , формальдегида – до 19,25 HQ (таблица 4.4.3).

Таблица 4.4.3 – Средние значения коэффициентов опасности (HQ) в условиях хронического аэрогенного поступления химических веществ на исследуемых территориях г. Нижний Тагил

Вещество	Территории наблюдения		Территория сравнения
	№1	№2	
Бенз(а)пирен	1,45	1,00	0,94
Бензол	1,70	1,41	0,43
Фенол	0,32	0,24	0,09
Формальдегид	11,56	19,25	3,93

Максимальные значения коэффициентов опасности регистрируются в отношении формальдегида на территориях наблюдения. Они превышают уровень территории сравнения в 1,5 – 4,9 раза.

Комбинированное воздействие химических веществ при хронической аэрогенной экспозиции детей формировало индексы опасности развития болезней эндокринной системы, центральной нервной и иммунной систем, печени, а также процессов развития.

Результаты оценки риска здоровью детей Нижнего Тагила при воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух, показали, что неприемлемый хронический ингаляционный риск ($HI>1$), выраженный индексами опасности, формируется в отношении эндокринной системы (HI до 2,38) и в отношении нарушений процессов развития (HI до 4,04), а также в отношении иммунной (HI до 22,1) и центральной нервной системы (HI до 7,45) (таблица 4.4.4).

Таблица 4.4.4 – Индексы опасности (HI) развития патологии при хроническом ингаляционном воздействии химических веществ на исследуемых территориях г. Нижний Тагил

Органы и системы	Территории наблюдения		Территория сравнения
	№1	№2	
Эндокринная система	2,25	2,38	1,36
Процессы развития	4,04	3,20	1,56
Центральная нервная система	7,45	7,34	4,51
Иммунная система	15,58	22,1	5,69

Хронический ингаляционный неканцерогенный риск развития заболеваний у детского населения г. Нижний Тагил выше приемлемого уровня наблюдается, как на территориях наблюдения, так и на территории сравнения. Однако, на

территориях наблюдения индексы опасности оказались в среднем в 1,6-3,9 раз выше, чем на территории сравнения.

Вклад исследуемых химических органических соединений, загрязняющих атмосферный воздух крупного промышленного города, в хронический неканцерогенный риск развития заболеваний патогенетически сопряженных с эндокринной системой на селитебных территориях, составляет:

- иммунная система: бенз(а)пирен – от 4,52 до 9,31%, бензол – от 6,38 до 10,9%, формальдегид – от 74,2 до 87,1%;
- центральная нервная система: фенол – от 3,27 до 4,29%, бензол от 19,2 до 22,8%;
- процессы развития: бенз(а)пирен – от 31,3 до 35,9%, бензол от 42,1 до 44,1%.

Таким образом, результаты оценки риска здоровью детского населения, проживающего в условиях вредного воздействия химических факторов загрязнения атмосферного воздуха, показали, что уровень риска превышает приемлемый. Вклад исследуемых химических органических соединений в формирование высоких уровней риска по бенз(а)пирену составляет от 4,5% (иммунная система) до 35,9% (процессы развития); по бензолу – от 6,4% (иммунная система) до 44,1% (процессы развития); по фенолу – от 3,3% (ЦНС) до 84,2% (болезни печени); по формальдегиду – от 74,2 до 87,1% (иммунная система).

ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ У ЭКСПОНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ПРИОРИТЕТНЫХ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ (по результатам углубленных исследований)

5.1 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), на примере г. Перми и г. Кунгура

5.1.1 Результаты химико-аналитического исследования крови детей

В результате проведенных химико-аналитических исследований было установлено, что в крови детей Кировского района г. Перми среднее содержание свинца ($0,021 \pm 0,008$ мг/дм³), марганца ($0,013 \pm 0,001$ мг/дм³), никеля ($0,007 \pm 0,0015$ мг/дм³) и кадмия ($0,00027 \pm 0,001$ мг/дм³) в 1,1-2,0 раз превышало показатели группы сравнения. А превышение референтного уровня ($p < 0,05$) по марганцу наблюдалось в 1,5 раза, по никелю – в 9,1 раза, по хрому – в 2,6 раза (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Результаты химико-аналитических исследований крови детей, мг/дм³

Вещество	Референтный уровень	Кировский район, г. Пермь	г. Кунгур	с. Сива
Свинец, мг/дм ³	0,004-0,047	0,021±0,008*	0,0156±0,00	0,016±0,004
Марганец, мг/дм ³	0,003-0,0084	0,013±0,001	0,015±0,002*	0,010±0,001
Никель, мг/дм ³	0,0003-0,00077	0,007±0,0015*	0,005±0,002	0,004±0,002
Хром, мг/дм ³	0,0004-0,0012	0,0031±0,0004	0,0044±0,00*	0,003±0,001
Кадмий, мг/дм ³	0,00009-0,00054	0,00027±0,00	-	0,00017±0,00

* - достоверность различий с группой сравнения, $p \leq 0,005$, Reference data [352].

Концентрация марганца ($0,015 \pm 0,002$ мг/дм³) и хрома ($0,0044 \pm 0,00$ мг/дм³) в крови детей г. Кунгура в 1,4-1,5 раз превышала показатели группы сравнения, а показатели референтного уровня ($p < 0,05$) по марганцу – в 1,8 раза, по никелю – в 6,5 раза, по хрому – в 3,7 раза (таблица 5.1.1).

5.1.2 Клинические особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях комбинированной многосредовой экспозиции металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), поступающих с атмосферным воздухом и питьевой водой

При анализе медико-социальных анкет достоверных различий между группами по социальным показателям не выявлено. В группы исследования были включены дети, рожденные от 1–3 беременности, срочных родов (группа наблюдения – 59,34%, группа сравнения – 60,47%, $p=0,48$), не имевшие в анамнезе врожденной патологии, органических и инфекционных заболеваний центральной нервной системы, болезней обмена. При анализе питания отмечено, что $\frac{3}{4}$ обследованных детей имели регулярный характер питания (79,12% – в группе наблюдения и 72,09% – в группе сравнения, $p=0,32$). Выявлено, что зимой фрукты ежедневно употреблял каждый второй ребенок (54,1% – в группе наблюдения и 58,1% – в группе сравнения, $p=0,41$), для приготовления пищи 72,3,5-76,7% семей использовали водопроводную воду ($p=0,69$). При этом у 24,3% семей группы наблюдения и у 22,3% семей группы сравнения выявлено нерегулярное использование йодированной соли в рационе питания, до 18,3% и 16,9%, соответственно, опрошенных респондентов полностью не используют данный вариант йодной профилактики ($p=0,74-0,89$).

В 22,6% случаев родители обследованных детей отмечали отставание физического развития ребенка от сверстников (недостаточность питания – 15,5% против 8,1% группы сравнения $p=0,047$; низкий рост – 10,1% против 7,8% группы сравнения $p=0,22$, соответственно). У детей группы наблюдения также отмечались жалобы диспепсического характера: каждый второго ребенка беспокоили боли в животе (47,25% против 32,56% в группе сравнения, $p=0,08$), которые могла быть эпизодическими или схваткообразными (25,7% и 14,9% против 11,6% и 6,9% группы сравнения, соответственно, $p=0,048-0,05$). Боли локализовались в околопупочной области и правом подреберье (23,08% против 9,3% группы сравнения, $p=0,046$).

Заболевания эндокринной системы в структуре соматической патологии занимали третье ранговое место и выявлялись у 18,3% детей, что в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения (10,7%, $p=0,05$). В качестве основных нозологических единиц в группе наблюдения преобладали нарушения массо-ростовых показателей – 21,1% (пониженное питание E44.1, E46 – 15,8% и низкорослость E34.3 – 7,4%), а также патология щитовидной железы (диффузный эндемический зоб E01.1) – 6,8%, которые диагностировались в 2,1-3,4 раза чаще, чем в группе сравнения (6,4%, 2,1%, 2,2% соответственно, $p=0,017-0,025$). Нарушения жирового обмена не имели значимых различий с группой сравнения и проявлялись избыточным питанием и ожирением у 6,6% и 1,1% детей, соответственно ($p=0,49-0,61$) (рисунок 5.1.1).

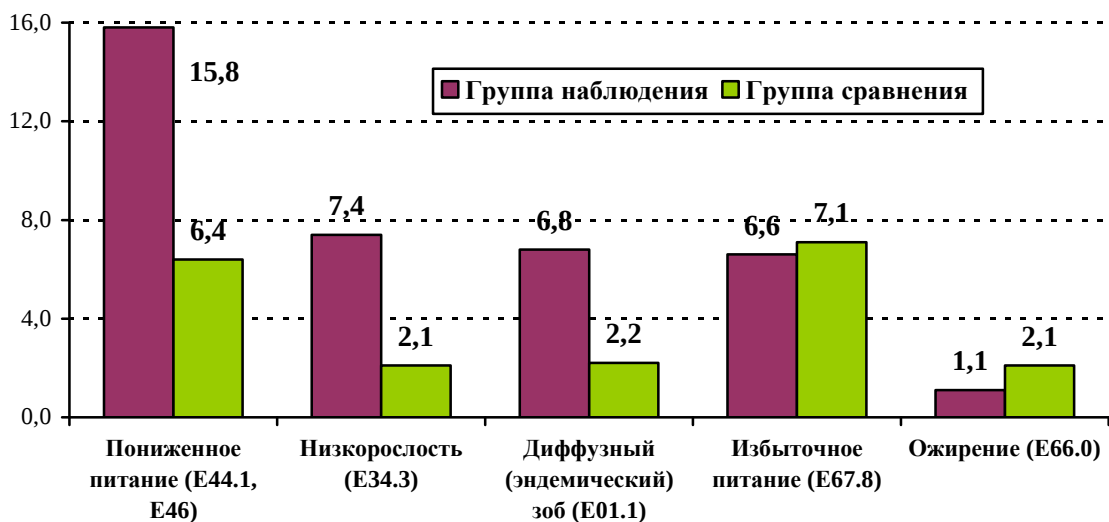


Рисунок 5.1.1 – Структура эндокринной патологии у обследованных детей (%)

У детей, проживающих в условиях комбинированного многосредового воздействия металлов, установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска (экспозиция свинца, марганца, никеля, кадмия, хрома, поступающих с атмосферным воздухом и питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний. Таким образом, установлено, что отношение шансов развития у детей группы наблюдения пониженного питания и низкорослости было в 3,05-3,5 раза выше, чем у детей группы сравнения ($OR=3,05$; $DI=1,05-9,5$; $OR=3,75$; $DI=1,07-17,4$).

В ходе оценки особенностей физического развития детей было установлено, что средняя длина тела обследованных мальчиков группы наблюдения составляла $117,2 \pm 2,76$ см, девочек – $115,2 \pm 2,89$ см, что соответствовало физиологическому нормативу и не имело статистически значимых различий с показателями группы сравнения (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 – Показатели физического развития у обследованных детей

Показатель	Мальчики			Девочки		
	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Длина тела, см	$117,2 \pm 2,76$	$117,8 \pm 3,42$	0,46	$116,3 \pm 2,50$	$115,2 \pm 2,89$	0,74
Масса тела, кг	$21,02 \pm 1,35$	$23,22 \pm 3,11$	0,24	$19,74 \pm 1,25$	$21,05 \pm 1,62$	0,21
Окружность грудной клетки, см	$54,83 \pm 1,10$	$58,34 \pm 2,68$	0,014	$53,26 \pm 1,04$	$55,92 \pm 1,42$	0,0013
Окружность головы, см	$50,73 \pm 0,51$	$51,45 \pm 0,81$	0,12	$49,30 \pm 0,51$	$50,86 \pm 0,89$	0,019
Индекс массы тела	$15,2 \pm 0,37$	$15,6 \pm 1,07$	0,31	$14,6 \pm 0,34$	$15,1 \pm 0,54$	0,05
Индекс Пинье	$40,6 \pm 1,3$	$36,0 \pm 4,3$	0,003	$42,8 \pm 0,94$	$38,6 \pm 1,4$	0,001

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Вместе с тем, при оценке длины тела с учетом возрастно-половой принадлежности ребенка установлено, что 8,5% детей имели низкий рост (5,2% в группе сравнения, $p=0,48$). Выявлено, что низкий рост регистрировался в 1,5 раза чаще у детей, проживающих на территории с неудовлетворительным качеством окружающей среды (рисунок 5.1.2).

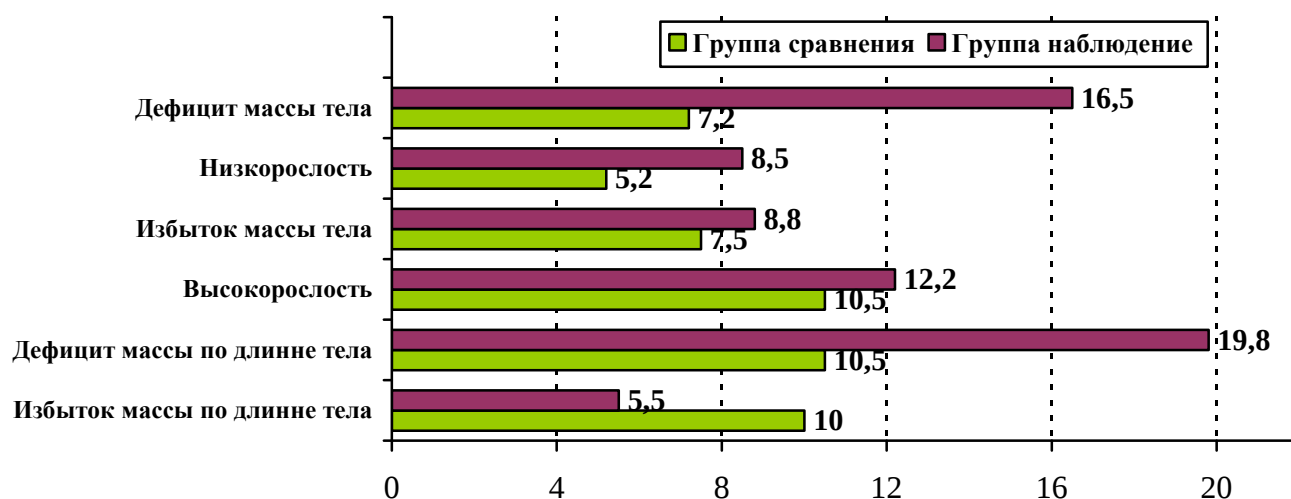


Рисунок 5.1.2 – Структура нарушений физического развития у детей групп исследования, %

При оценке массы тела среднее значение у мальчиков группы наблюдения составляло – $21,02 \pm 1,35$ кг, у девочек – $19,74 \pm 1,25$ кг, что соответствовало физиологическим возрастным нормативам и достоверно не отличалось от

показателей группы сравнения. При этом у 16,5% детей группы наблюдения выявлен дефицит массы тела, что оскзалось в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения – 7,2% ($p=0,05$), росто-весовой коэффициент у 19,8% детей не соответствовал нормативным показателям ($p=0,05$). У мальчиков в 1,3 раза реже встречалось оптимальное соотношение масса-ростовых показателей (63,7% против 86,2% группы сравнения, $p=0,01$), в 5,5 раза чаще (16,6% – в группе наблюдения и 3,0% – в группе сравнения, $p=0,036-0,33$) диагностирован дефицит массы тела I-II степени (таблица 5.1.3).

Таблица 5.1.3 – Структура градации массы тела детей, %

Изменения массы тела	Мальчики			Девочки			Все дети		
	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Дефицит массы II ст.	5,9	3,0	0,35	5,1	2,1	0,29	5,5	2,5	0,29
Дефицит массы I ст.	10,7	-	0,02	11,5	5,0	0,15	11,0	5,0	0,15
Эйтрофия	63,7	86,2	0,01	74,3	83,6	0,15	67,8	83,7	0,02
Избыток массы I ст.	7,2	-	0,05	3,0	5,4	0,56	5,6	3,9	0,62
Избыток массы II ст.	12,5	10,8	0,86	6,1	3,8	0,62	10,1	4,9	0,32

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Индекс массы тела (ИМТ) у девочек группы наблюдения $14,6 \pm 0,34$ был достоверно ниже, чем у девочек группы сравнения – $15,1 \pm 0,54$ ($p=0,05$). Отношение шансов развития нарушения питания у детей группы наблюдения в 1,7 раза выше, чем в группе сравнения ($OR=1,7$; $DI=1,1-4,16$).

Кроме того, показатели окружности грудной клетки у дошкольников в группе наблюдения были достоверно ниже аналогичных показателей в группе сравнения и составили у мальчиков – $54,83 \pm 1,10$ см, а у девочек – $53,26 \pm 1,04$ см ($58,34 \pm 2,68$ см и $55,92 \pm 1,42$ см соответственно в группе сравнения, $p=0,0013-0,014$).

Отмечено, что количество детей группы наблюдения, у которых окружность грудной клетки соответствовала физиологической возрастной норме, было в 1,3 раза меньше количества группы сравнения ($p=0,09$). У 39,3% дошкольников группы наблюдения окружность грудной клетки была ниже нормы, что

встречалось в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (13,3%, $p=0,002$). Такое же соотношение отмечено среди группы мальчиков и среди группы девочек ($p=0,02-0,04$). Увеличение грудной клетки относительно физиологического норматива отмечалось в 5,8 раза достоверно реже, чем в группе сравнения ($p=0,045-0,011$). Так, отношение шансов задержки физического развития у детей группы наблюдения в 4,7 раза выше, чем у детей группы сравнения ($OR=4,71$; $DI=1,8-12,27$).

Исследованиями окружности головы было установлено, что средние показатели находились в пределах физиологических нормативов. Отмечено, что показатель окружности головы у девочек группы наблюдения ($49,30 \pm 0,51$ см) был достоверно ниже, чем у девочек сравниваемой группы ($50,86 \pm 0,89$ см, $p=0,019$). При этом, в группе наблюдения у 46,4% мальчиков и 42,4% девочек отмечалось снижение величины показателя окружности головы относительно физиологической возрастной нормы, что было в 1,5 раза чаще по отношению к сравниваемой группе (31,6% и 30,8%, соответственно, $p=0,26-0,36$). Было выявлено, что отношение шансов отставания величины окружности головы от возрастной нормы у детей группы наблюдения в 1,9 раза выше, чем у детей группы сравнения ($OR=1,87$; $DI=0,88-3,97$).

Совокупная оценка гармоничности физического развития выявила, что 89,9% детей группы наблюдения и 66,7% детей группы сравнения имели нарушения гармоничного физического развития ($p=0,001$). Стоит отметить, что в группе наблюдения преобладало резко дисгармоничное физическое развитие, которое встречалось в 2,8 раза достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p=0,001$) (рисунок 5.1.3).

Аналогичные тенденции отмечены в группах среди мальчиков и среди девочек (таблица 5.1.4).

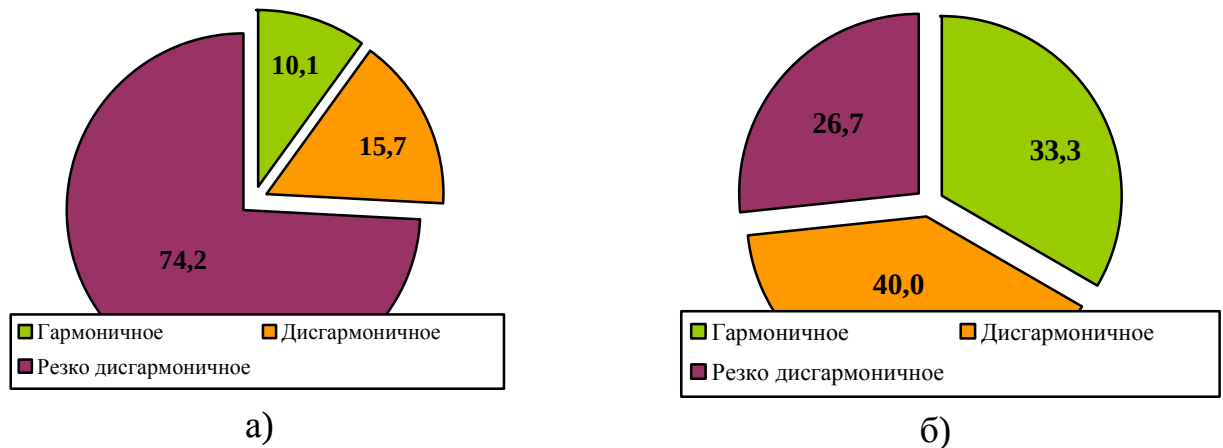


Рисунок 5.1.3 – Структура гармоничности физического развития: а) детей группы наблюдения; б) детей группы сравнения, %

Таблица 5.1.4 – Структура гармоничности физического развития детей, %

Показатель	Мальчики			Девочки			Все дети		
	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Гармоничное развитие	8,9	36,8	0,004	12,1	30,8	0,06	10,1	33,3	0,001
Дисгармоничное развитие	23,2	31,6	0,47	3,0	46,1	0,001	15,7	40,0	0,002
Резко дисгармоничное развитие	67,9	31,6	0,005	84,9	23,1	0,001	74,2	26,7	0,001

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Среднегрупповой индекс Пинье, характеризующий пропорциональность физического развития, в обеих исследуемых группах превышал допустимые нормативные значения, что подтверждает данные о дисгармоничности обследованных детей. При этом в группе наблюдения, как у мальчиков, так и у девочек выявлена большая степень дисгармоничного физического развития ($40,6 \pm 1,3$ - $42,8 \pm 0,94$), чем у детей группы сравнения – $36,0 \pm 4,3$ - $38,6 \pm 1,4$ ($p=0,003$ - $0,001$) (таблица 4.1.4). Отношение шансов нарушения гармоничности развития у детей группы наблюдения оказалось в 4,8 раза выше, чем в у детей группы сравнения ($OR=4,86$; $DI=1,94$ - $12,16$).

При оценке соответствия зубной формулы возрастным физиологическим нормативам выявлено отставание **биологического развития** у 27,1% детей, что в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,034$) (рисунок 5.1.4). Отношение

шансов нарушений биологической зрелости детей в группе наблюдения было в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения (OR=2,7; DI=1,28-5,7).

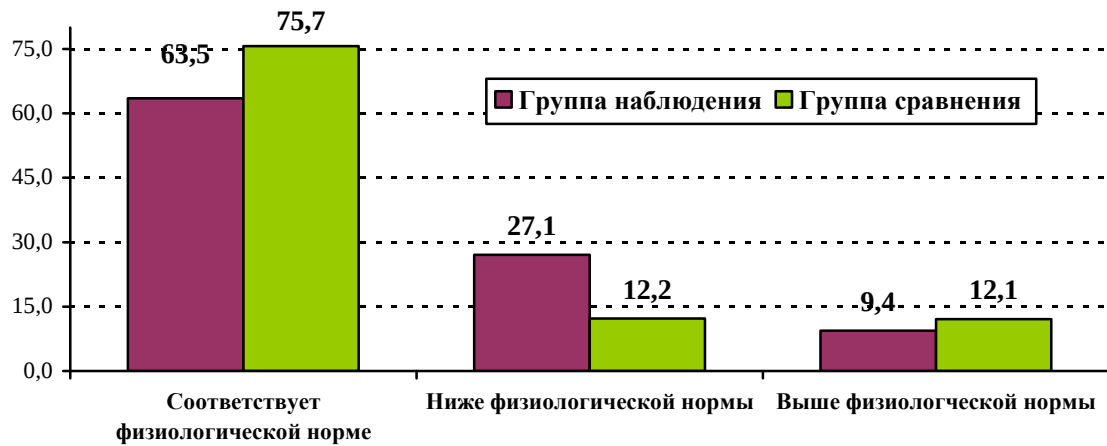


Рисунок 5.1.4 – Оценка биологической зрелости методом соответствия зубной формулы возрастным нормативам, %

Таким образом, у 74,2% детей группы наблюдения выявлено резко дисгармоничное физическое развитие (в группе сравнения 26,7%, $p=0,001$), которое проявлялось: дефицитом массы тела (16,5%), наклонностью к «астенизации», снижением индекса массы тела у девочек, несоответствием окружностей грудной клетки и головы физиологическим нормам (33,3-46,5%), отставанием биологического развития (27,1%). Было установлено, что отношение шансов формирования нарушений питания и задержки физического развития у детей группы наблюдения в 1,7-4,7 раза выше, чем у детей группы сравнения.

5.1.3 Функциональные особенности эндокринных нарушений у детей с недостаточностью питания и низкорослостью, проживающих в условиях комбинированной многосредовой экспозиции металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), поступающих с атмосферным воздухом и питьевой водой

На втором этапе обследования был выполнен сопоставительный анализ клинико-лабораторных и функциональных особенностей наиболее приоритетной эндокринной патологии (недостаточность питания и низкорослость),

проявляющейся у детей, проживающих в условиях комбинированного воздействия химических веществ (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), и у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия.

Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы. В группе наблюдения нарушения ультразвуковых характеристик щитовидной железы выявлены у 62,5% обследованных детей, что в 1,7 раз превышает показатель группы сравнения ($p=0,001$). При этом сравниваемые группы были равноценны по йодному обеспечению и имели легкую степень тяжести йодного дефицита по медиане йодурии. Изменения объема железы регистрировалось в 2,1 раза чаще в группе наблюдения (52,5% против 25,0%, $p=0,05$): при этом отмечалось как увеличение объема (у 32,5% детей), так и его уменьшение (у 20,0%) ($p=0,05$). У 20% детей диагностировано нарушение ультразвуковой структуры, что визуализировалось в 4,0-2,0 раза чаще, чем в группе сравнения (5,0%, $p=0,03-0,05$) (рисунок 5.1.5).

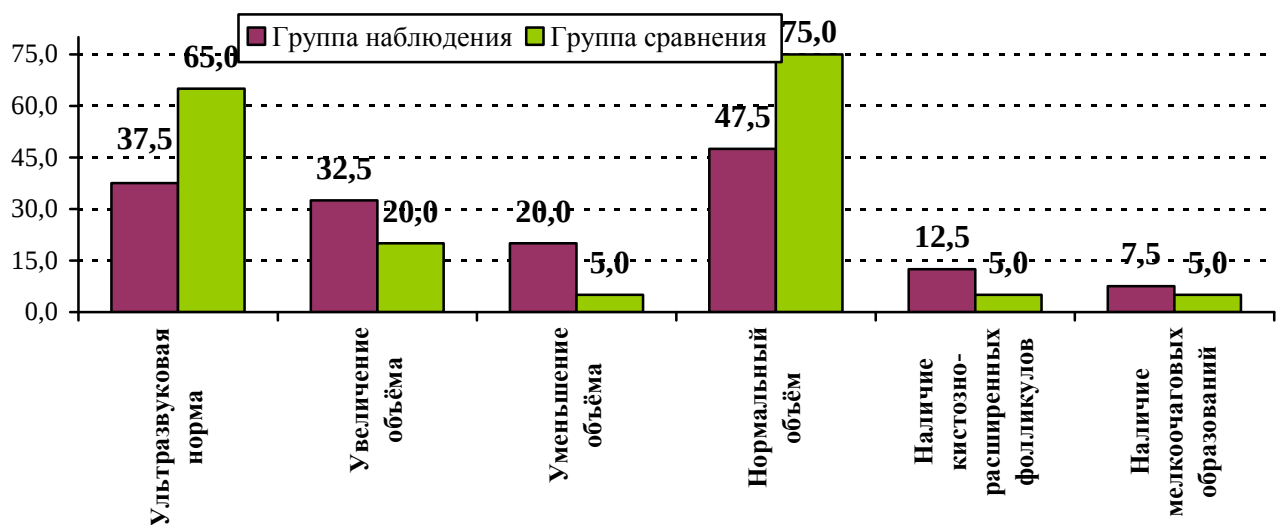


Рисунок 5.1.5 – Ультразвуковые данные щитовидной железы у детей группы наблюдения и группы сравнения, %

Отношение шансов развития у детей группы наблюдения тиреоидных нарушений было в 7,42-2,39 раза выше, чем в группе сравнения ($OR=5,42$; $DI=1,2-24,5$; $OR=2,39$; $DI=1,08-5,3$).

Выявлено, что для каждого второго ребенка группы наблюдения характерно отклонение объема щитовидной железы, изменение ее эхоструктуры, наличие кистозно-расширенных фолликулов и мелкоочаговых образований, что может свидетельствовать как о нарушении процессов регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарных структур, так и о начальных признаках развития аутоиммунных процессов в железе на фоне химической техногенной нагрузки ($p=0,03-0,05$).

Результаты ультразвукового исследования надпочечников. При сравнительной оценке данных ультразвукового исследования надпочечников выявлено, что у детей группы наблюдения толщина надпочечников находилась в пределах физиологической нормы (левый – $5,59 \pm 1,056$, правый – $5,89 \pm 1,005$ мм) и была в 1,2-1,3 раза меньше, чем у детей группы сравнения ($p=0,06-0,009$) (таблица 5.1.5). При этом эхо-структура надпочечников была однородной и не отличалась в сравниваемых группах.

Таблица 5.1.5 – Сравнительный анализ результатов ультразвукового сканирования надпочечников у исследуемых детей, мм

Данные ультразвукового исследования	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Толщина правого надпочечника	$5,59 \pm 1,056$	$7,05 \pm 1,80$	0,009
Толщина левого надпочечника	$5,89 \pm 1,005$	$6,91 \pm 1,89$	0,05

p – статистическая значимость различий с группой сравнения

Таким образом, у детей группы наблюдения отмечалось снижение толщины надпочечников в 1,3 раза относительно группы сравнения, что косвенно могло свидетельствовать о снижении функциональной активности щитовидной железы ($p=0,009-0,05$).

Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря. В ходе проведения ультразвукового сканирования гепато-билиарной области было установлено, что число детей с нарушенными ультразвуковыми характеристиками печени и желчного пузыря в группе наблюдения в 1,1-1,4 раза превышало соответствующие проценты в группе сравнения ($p=0,003-0,05$). У детей группы наблюдения в 1,9-1,4 раза чаще выявлялось увеличение линейных размеров печени и её реактивные изменения, чем у детей группы сравнения

($p=0,37-0,05$) (таблица 5.1.6). Таким образом, отношение шансов нарушения экзогенности и увеличения размеров печени у детей группы наблюдения в 5,4-2,0 раза выше, чем у детей группы сравнения ($OR=5,42$; $DI=1,2-24,5$; $OR=2,0$; $DI=0,7-5,8$).

Таблица 5.1.6 – Сравнительный анализ результатов ультразвукового сканирования печени, желчного пузыря у исследуемых детей, %

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Ультразвуковая норма печени	58,8	84,2	0,003
Реактивные изменения печени	19,6	5,25	0,027
Диффузные изменения печени	2,0	5,25	0,47
Увеличение линейных размеров печени	19,6	10,5	0,05
Ультразвуковая норма желчного пузыря	40,7	73,7	0,031
Увеличение объема желчного пузыря	10,0	-	0,05

p – статистическая значимость различий с группой сравнения

Только у детей, проживающих на территориях с неудовлетворительным качеством окружающей среды по санитарно-химическим показателям, отмечалось увеличение объема желчного пузыря (10%, $p=0,05$), что свидетельствует о замедлении процесса опорожнения.

Таким образом, в результате сравнительного анализа данных ультразвукового исследования печени выявлено, что увеличение линейных размеров и ультразвуковой структуры печени, а также увеличение объема желчного пузыря, у детей группы наблюдения встречалось в 1,4-1,9 раза чаще, чем у детей группы сравнения.

Рентгенологическое исследование кистей (костный возраст). Определение костного возраста в группе наблюдения показало соответствие его паспортному только у 50% детей ($p=0,05$). При рентгенологическом исследовании у 44,5% детей группы наблюдения установлено достоверное отставание костного возраста от паспортного и снижение темпов окостенения, что выявлялось в 1,6-2,5 раза чаще, чем в группе сравнения (17,8% и 27,8%, соответственно, $p=0,03-0,05$). В группе наблюдения, по отношению к сравниваемой группе, отмечено уменьшение доли детей с нормальными процессами оссификации и роста костей (50% и 66,7% соответственно, $p=0,31$) (таблица 5.1.7).

Таблица 5.1.7 – Соответствия костного возраста паспортному, у детей исследуемых групп, %

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Соответствует паспортному	50,0	75,6	0,05
Несоответствие паспортному:	50,0	24,4	0,05
- отставание костного возраста	44,5	17,8	0,03
- опережение костного возраста	5,5	6,6	0,79
Нормальный коэффициент оссификации	50,0	66,7	0,31
Сниженный коэффициент оссификации	44,5	27,8	0,05
Повышенный коэффициент оссификации	5,5	5,5	1,00

p – статистическая значимость различий с группой сравнения

Выявлено, что отставание в биологическом развитии костей и задержки созревания костной ткани (коэффициент оссификации) в группе наблюдения встречается в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения (44,5% и 17,8%, $p=0,03$) (таблица 5.1.7). Установлено, что относительный риск отставания костного возраста от паспортного и риск снижения темпов окостенения у детей группы наблюдения в 3,0 раза выше, чем в группе сравнения ($OR=3,01$; $DI=1,4-6,543$; $p<0,05$).

Таким образом, при рентгенологическом исследования кистей и лучезапястных суставов обнаружено, что у каждого второго ребенка группы наблюдения имелось достоверное отставание костного возраста от паспортного и отмечалось снижение темпов окостенения.

Ультразвуковая денситометрия (минеральная плотность костной ткани). В ходе проведения ультразвуковой денситометрии установлено, что в группе наблюдения только 14,3% детей имели неизменную минеральную плотность костной ткани, что в 3,2 раза было реже, чем среди детей сравниваемой группы (46,15%, $p=0,03$) (рисунок 5.1.6).

Анализ отношения шансов показал, что вероятность снижения минеральной плотности костной ткани у детей группы наблюдения в 5,1 раза выше, чем у детей группы сравнения ($OR=5,0$, $DI=2,5-10,2$, $p=0,01$).

Снижение минеральной плотности костной ткани, в основном, в виде остеопении, было характерно для 71,4% детей группы наблюдения, и для 46,15%

детей группы сравнения ($p=0,05$). Такое снижение плотности обусловлено нарушением обмена веществ и усиленным разрушением костной структуры.

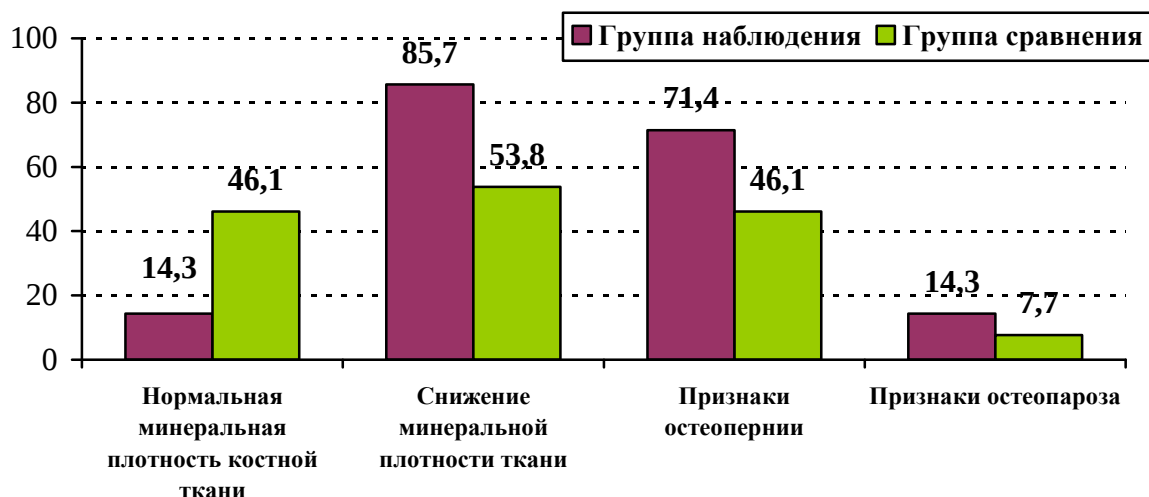


Рисунок 5.1.6 – Сравнительный анализ результатов ультразвуковой денситометрии у детей исследуемых групп, %

Таким образом, выявленные в группе наблюдения изменения костного метаболизма диагностировались в 1,5-2,5 раз чаще, чем в группе сравнения. Нарушения обменных процессов, происходящих в костной ткани, могут быть обусловлены хронической многосредовой экспозицией металлов ($p=0,03-0,05$) ($p=0,03-0,05$).

Результаты проведения электроэнцефалографии. В ходе электроэнцефалографического исследования установлено, что изменённый тип параметров биоритмики головного мозга в группе наблюдения регистрировался у 50% детей, в то время как в группе сравнения – лишь у 28,6% ($p=0,05$). Анализ отношения шансов показал, что вероятность выявления изменений параметров биоритмики на электроэнцефалограмме в группе наблюдения была в 2,33 раза выше ($OR=2,3$; $DI=1,1-11,0$), чем в группе сравнения.

Все изменения на электроэнцефалограмме имели легкий общемозговой функциональный характер и встречались в 1,7 раза чаще в группе наблюдения, чем в группе сравнения (50,0% и 28,6%, соответственно, $p=0,05$).

Признаки пароксизмальной активности функционального характера регистрировались в 3,7 раза чаще в группе наблюдения, чем в группе сравнения, но не имели достоверных отличий (26,7 % против 7,1%, $p=0,36$) (таблица 5.1.8).

Таблица 5.1.8 – Признаки пароксизмальной активности (ППА), %

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Наличие ППА	26,7	7,1	0,36
Отсутствие ППА	73,3	92,9	0,36

p – статистическая значимость различий с группой сравнения

Изменения электрической активности подкорковых структур головного мозга, являющиеся отражением нарушения функционирования центральных отделов вегетативной нервной системы, регистрировались у 66,7% обследованных детей (таблица 5.1.9). Так, в группе наблюдения лёгкие проявления дисфункции центральных отделов вегетативной нервной системы регистрировалась у 50,0% детей, выраженные – у 16,7%. В то время как в группе сравнения – у 30,0 и 4,3%, соответственно ($p=0,05$)

Таблица 5.1.9 – Признаки активности подкорковых структур головного мозга, %

Признаки активности	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Нормальная активность подкорковых структур головного мозга	33,3	65,7	0,05
Дисфункция подкорковых структур головного мозга	66,7	34,3	0,05
В том числе: – лёгкие проявления	50,0	30,0	0,24
– выраженные проявления	16,7	4,3	0,05

p – статистическая значимость различий с группой сравнения

Анализ отношения шансов показал, что вероятность выявления дисфункций центральных отделов вегетативной нервной системы на электроэнцефалограмме в группе наблюдения была в 2,7 раз выше ($OR=2,7$; $DI=1,2-5,2$), чем в группе сравнения.

Таким образом, на электроэнцефалограмме у каждого второго ребенка группы наблюдения отмечались легкие функциональные изменения биоритмики (50%) и признаки дисфункции подкорковых вегетативных структур головного мозга (66,7%), а также в 3,7 раза чаще, чем у детей группы сравнения,

регистрировались признаки пароксизмальной активности функционального характера.

5.1.4 Лабораторные особенности эндокринных нарушений у детей с недостаточностью питания и низкорослостью, проживающих в условиях комбинированной многосредовой экспозиции металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), поступающих с атмосферным воздухом и питьевой водой

В результате проведенных исследований у детей, проживающих в условиях неудовлетворительного качества атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям, установлено:

1) Повышенное содержание химических соединений в крови. Среднее содержание свинца ($0,037 \pm 0,012$ мг/дм³), марганца ($0,013 \pm 0,001$ мг/дм³), никеля ($0,0073 \pm 0,0013$ мг/дм³), кадмия ($0,00027 \pm 0,001$ мг/дм³) и хрома ($0,0048 \pm 0,0009$ мг/дм³) в 1,3-2,2 раза превышало показатели группы сравнения ($p=0,0001-0,041$) (таблица 5.1.10). Кроме этого концентрация марганца (в 1,5 раза), никеля (в 9,4 раза) и хрома (в 4,0 раза) превышала пределы референтных уровней ($p=0,001-0,003$).

Таблица 5.1.10 – Результаты химико-аналитического исследования содержания металлов в крови детей, мг/дм³

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	p_1	p_2
Свинец	0,004-0,047	$0,037 \pm 0,012$	$0,017 \pm 0,012$	0,041	0,68
Марганец	0,003-0,0084	$0,013 \pm 0,001$	$0,01 \pm 0,002$	0,0083	0,003
Никель	0,0003-0,00077	$0,0073 \pm 0,0013$	$0,0037 \pm 0,0015$	0,0004	0,001
Кадмий	0,00009-0,00054	$0,00027 \pm 0,00001$	$0,00017 \pm 0,00003$	0,006	0,08
Хром	0,0004-0,0012	$0,0048 \pm 0,0009$	$0,0035 \pm 0,0012$	0,0001	0,002

p_1 – значимость различия с группой сравнения;

p_2 – значимость различия с RL; Reference data [352].

2) Ранние сдвиги гипоталамо-гипофизарной регуляции обменных процессов. У 63-60% детей группы наблюдения выявлено повышение уровня норадреналина ($394,2 \pm 41,9$ пг/см³) и серотонина ($279,4 \pm 34,9$ нг/мл), что в 1,4-1,5

раза превышало показатели группы сравнения ($p=0,00-0,042$). У 81,0% детей установлено понижение в 1,7 раза уровня кортизола ($251,8 \pm 27,4$ нмоль/см³), относительно группы сравнения ($439,1 \pm 48,9$ мкмоль/дм³) ($p=0,01$). Содержание ИФР-1 ($107,6 \pm 22,4$ нг/мл) в крови детей группы наблюдения находились в пределах нормативных значений. Вместе с тем, у 64,3% обследованных ИФР-1 был снижен в 1,2 раза относительно группы сравнения ($129,8 \pm 11,8$ нг/мл, $p=0,029$).

3) Пониженное тиреоидное обеспечение. Содержание ТТГ и гормонов щитовидной железы находилось в пределах референтного уровня, при этом у 67,6% детей выявлен сниженный в 1,2 раза уровень Т4 свободного ($15,6 \pm 0,8$ пкмоль/л), у 48,6% – повышенный в 1,5 раза уровень ТТГ ($1,8 \pm 0,3$ нг/см³), у 62,2% – повышенный в 2,7 раза уровень антител к ТПО ($2,7 \pm 0,5$ МЕ/см³), относительно группы сравнения ($18,8 \pm 1,3$ пкмоль/л, $1,2 \pm 0,4$ нг/см³ и $1,1 \pm 0,4$ МЕ/см³, соответственно, $p=0,01-0,05$).

4) Дисрегуляция нейромедиаторного обмена. У детей группы наблюдения в 35,5% проб в сыворотке крови обнаружено увеличенное содержание возбуждающей аминокислоты – глутамата ($126,32 \pm 7,01$ мкмоль/дм³), в 22,2% – снижение уровня тормозного нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты ($0,155 \pm 0,042$ мкмоль/дм³). Замечено отсутствие таковых изменений в пробах детей группы сравнения ($p=0,011-0,048$).

5) Повышение активности цитолитического процесса. У 32,4% детей группы наблюдения выявлено повышение АСАТ ($42,4 \pm 6,8$ Е/дм³), что в 1,2 раза выше, чем у детей группы сравнения – $34,2 \pm 4,9$ ($p=0,047$).

6) Активизация процессов свободно-радикального окисления, с последующим накоплением продуктов пероксидации. Показатель конечного продукта перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид в плазме крови обследованных детей в среднем составил $2,74 \pm 0,24$ мкмоль/см³, что достоверно в 1,2 раз выше аналогичного показателя в группе сравнения ($2,31 \pm 0,4$ мкмоль/см³, $p=0,05$). Частота регистрации повышенного уровня МДА в плазме

крови относительно верхней границы физиологической нормы составила 51,4%, что в 2,0 раза выше аналогичного показателя в группе сравнения (25%).

7) Перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной защиты в ответ на активацию свободно-радикального окисления. У детей группы наблюдения в 74,1% проб замечено снижение уровня глутатионпероксидазы ($27,9 \pm 2,9$ нг/мл) в сыворотке крови в 1,3 раза, относительно группы сравнения ($46,1 \pm 14,5$ нг/мл) ($p=0,001$). Частота регистрации пониженного уровня глутатионпероксидазы относительно верхней границы физиологической нормы составила 56,6%, что не было выявлено в группе сравнения (25%). Активность супероксиддисмутаза (Cu/Zn-СОД) – внутриклеточного фермента, отвечающего за ингибирование активных форм кислорода, в среднем составила $33,9 \pm 2,5$ нг/см³, что в 1,6 раза ниже показателя группы сравнения ($54,9 \pm 5,3$ нг/см³) ($p=0,000$). При этом, у детей группы наблюдения в 8,1 раз чаще (100%), относительно показателя в группе сравнения (12,3%, $p=0,001$), регистрировался пониженный уровень Cu/Zn-СОД. Частота зарегистрированных проб с реактивно повышенным уровнем интегрального показателя общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови у обследуемых детей составила 54,1%, что в 2,2 раза выше относительно данного показателя у детей группы сравнения – 25,0% ($p=0,05$).

8) Изменения со стороны слизистой оболочки желудка (дистрофические и атрофические процессы). У 36,7% детей группы наблюдения выявлен повышенный уровень пепсиногена II – до $22,3 \pm 10,6$ мкг/л, что в 1,6 раза выше, чем в группе сравнения ($13,1 \pm 5,3$ мкг/л). Соотношение пепсиногена I ($84,7 \pm 25,4$ мкг/л) к уровню пепсиногена II (3,8) в 1,3 раза было меньше (4,9), чем в группе сравнения ($p=0,03-0,05$).

9) Вторичное иммунодефицитное состояние. Обнаружено угнетение процессов фагоцитоза (количества фагоцитов, фагицитарного числа и фагоцитарного индекса) у 23,1-54,7% детей ($p<0,05$); снижение содержания IgA, IgG у 18,6-32,4% детей; снижение CD25⁺отн., CD95⁺ у 30,1-42,8% детей; понижение цитокинов IL-17 и VEGF у 23,3-32,1% детей.

5.2 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.), на примере г. Краснокамска и г. Нытвы

5.2.1 Результаты химико-аналитического исследования крови детей

В результате проведенных химико-аналитических исследований установлено, что содержание хлороформа в крови детей составляло $0,75 \pm 0,2 - 0,87 \pm 0,2$ мкг/дм³ (референтная концентрация – $0,0 \pm 0,0$ мкг/дм³, $p < 0,01$), тетрахлорметана – $0,02 \pm 0,001$ мкг/дм³ (референтная концентрация – $0,0 \pm 0,0$ мкг/л, $p < 0,01$), что в 1,9-5,0 раз выше показателей группы сравнения ($0,4 \pm 0,1 - 0,004 \pm 0,001$ мкг/дм³) ($p < 0,05$) (таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1 – Результаты химико-аналитических исследований крови детей, мкг/дм³

Вещество	г. Краснокамск	г. Нытва	с. Сива
Хлороформ, мкг/дм ³	$0,87 \pm 0,2^*$	$0,75 \pm 0,2^*$	$0,4 \pm 0,1$
ТХМ, мкг/дм ³	$0,02 \pm 0,001^*$	$0,02 \pm 0,001^*$	$0,004 \pm 0,001$

* - статистическая значимость различий с группой сравнения

5.2.2 Клинические особенности эндокринных нарушений у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.)

При анализе медико-социальных анкет достоверных различий между группами по социальным показателям не выявлено. В группу наблюдения были включены дети, рожденные от 1–3 беременности, срочных родов (группа наблюдения – 65,2%, группа сравнения – 58,1%, $p = 0,32$), не имевшие в анамнезе врожденной, наследственной и грубой перинатальной патологии. Частота ожирения и избытка массы тела у родителей составляла 17–29% против 13–24% в группе сравнения, $p = 0,14 - 0,19$). При оценке пищевого рациона отмечено, что 3/4 обследованных детей имели регулярный характер питания который

соответствовал физиологическому нормативу (в группе наблюдения – 80,4% и в группе сравнения – 72,09%, $p=0,24$), при этом 68,5–76,7% семей для приготовления пищи использовали водопроводную воду ($p=0,32$). В группах исследования у 32,7–34,1% детей выявлена недостаточная физическая активность (в т.ч. активные игры на свежем воздухе менее 1 часа в сутки, отсутствие дополнительных занятий в спортивных секциях) ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ частоты встречаемости жалоб в обеих группах показал, что родители детей группы наблюдения достоверно чаще указывали на симптомы астено-вегетативного характера в виде сухости кожных покровов (17,4% против 4,65% группы сравнения, $p=0,034$), потливости (23,9% и 6,98% соответственно, $p=0,014$), раздражительности (33,7% и 23,26% соответственно, $p=0,16$), гиперподвижности (23,9% против 11,6% группы сравнения, $p=0,048$). В 28,3% случаев родители отмечали опережение физического развития ребенка в сравнении со сверстниками (высокорослость – 12,5% против 5,8% в группе сравнения $p=0,049$, избыточность питания и ожирение – 15,8% против 4,3%, соответственно, $p=0,041$). У детей группы наблюдения отмечались жалобы диспепсического характера: каждого третьего беспокоили боли в животе (38,04% против 12,56% в группе сравнения, $p=0,049$), которые носили эпизодический характер (16,3% против 11,6% в группе сравнения, $p=0,32$) и локализовались в правом подреберье (15,2% против 9,3% в группе сравнения, $p=0,32$).

По данным обращаемости (ФОМС 2013г.) в качестве приоритетной эндокринной патологии у детей диагностировали различные формы нарушения жирового и углеводного обмена (избыточность питания – 17,4‰, ожирение – 30,6‰), уровень распространенности которых на протяжении последних трех лет в 4,2–7,0 и 6,4–8,5 раза, соответственно, превышал показатели территории сравнения (2,4–4,1‰ и 3,6–9,4‰ соответственно, $p=0,001-0,041$).

Патология эндокринной системы в общей структуре выявленных заболеваний в группе наблюдения занимала 3 ранговое место и диагностировалась в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения (31,5% и 17,0%, $p=0,031$). У детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием

хлорорганических соединений, установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска (экспозиция хлороформа и тетрахлорметана с питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний. Отношение шансов развития у детей группы наблюдения эндокринной патологии было в 2,4 раза выше, чем в группе сравнения (OR=2,39; DI=1,04-6,82).

В качестве основных нозологических единиц в группе наблюдения преобладали нарушения основных видов обмена: метаболические нарушения выявлялись у 22,8% обследованных детей (E67.8 – избыточное питание – 16,2% и E66.0 – ожирение – 6,6%), что в 2,6 раза чаще, чем в группе сравнения (8,8%, $p=0,046$). При этом у 18,1% детей диагностирована высокорослость (E34.4), что в 3,9 раза чаще, чем у детей группы сравнения (9,4%, $p=0,042$). Низкорослость (E34.3) диагностировалась в 7,5% случаев и не имела статистически значимых различий с группой сравнения (9,4%, $p=0,87$).

В ходе оценки **особенностей физического развития** у детей было установлено, что средняя длина тела обследованных мальчиков группы наблюдения составляла $117,9 \pm 1,68$ см, а длина тела девочек – $118,4 \pm 2,12$ см, что соответствовало физиологическому нормативу. Стоит отметить, что длина тела девочек была на 3,16 см выше показателя группы сравнения ($p=0,07$) (таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2 – Показатели физического развития у обследованных детей

Показатель	Мальчики			Девочки		
	Группа наблюдения	Группа сравнения	р	Группа наблюдения	Группа сравнения	р
Длина тела, см	$117,91 \pm 1,68$	$117,8 \pm 3,42$	0,94	$118,36 \pm 2,12$	$115,2 \pm 2,89$	0,07
Масса тела, кг	$21,87 \pm 0,94$	$22,22 \pm 3,11$	0,82	$22,53 \pm 1,62$	$20,05 \pm 1,62$	0,03
Окружность грудной клетки, см	$58,16 \pm 0,99$	$58,34 \pm 2,68$	0,89	$58,15 \pm 1,72$	$55,92 \pm 1,42$	0,046
Окружность головы, см	$51,79 \pm 0,39$	$51,45 \pm 0,81$	0,43	$51,5 \pm 0,49$	$50,86 \pm 0,89$	0,21
Индекс массы тела	$15,7 \pm 0,4$	$15,6 \pm 1,06$	0,8	$15,9 \pm 0,74$	$15,1 \pm 0,54$	0,015
Индекс Пинье	$37,9 \pm 1,3$	$36,0 \pm 4,3$	0,22	$36,7 \pm 2,8$	$38,6 \pm 1,4$	0,08

р – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

При оценке длины тела с учетом возрастно-половой принадлежности ребенка установлено, что 16,1% детей группы наблюдения имели высокий рост,

при этом у девочек макросомия встречалась в 2 раза чаще (18,9%), чем в группе сравнения (9,4%, $p=0,05$). Низкий рост регистрировался в 7,5-9,4% в обеих группах ($p=0,84$) (рисунок 5.2.1).

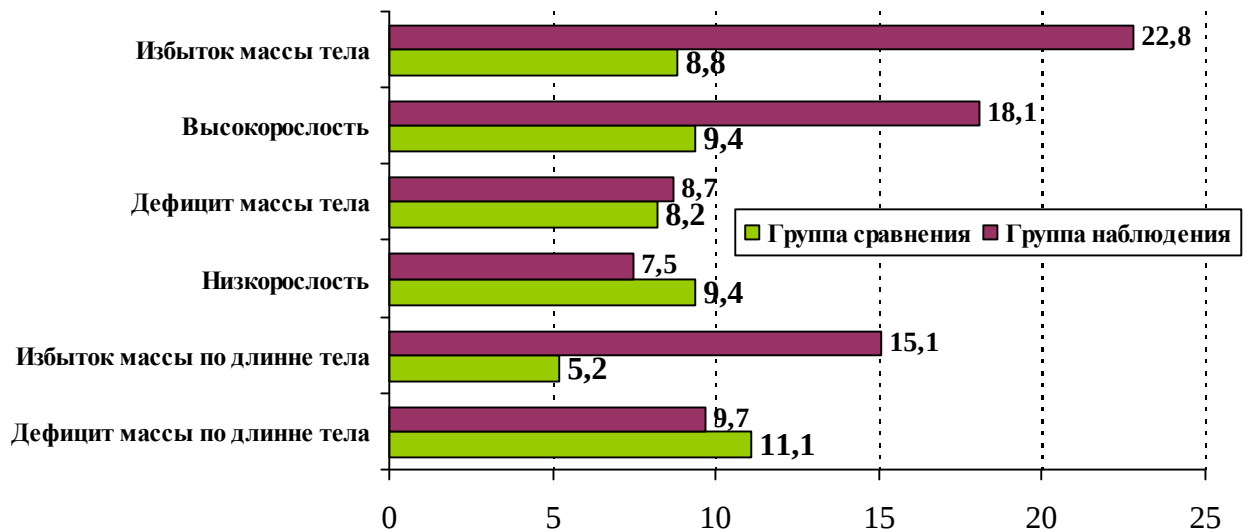


Рисунок 5.2.1 – Структура нарушений физического развития у детей групп исследования, %

При оценке массы тела установлено, что ее среднее значение у мальчиков группы наблюдения составляло $21,87 \pm 0,94$ кг, что соответствовало физиологическим возрастным нормативам и достоверно не отличалось от показателей группы сравнения ($p=0,82$). Средний показатель массы тела у девочек группы наблюдения также находился в пределах физиологической нормы, но был при этом в 1,12 раза выше (на 2,48 кг), чем у девочек в группе сравнения ($22,53 \pm 1,62$ кг против $20,05 \pm 1,62$ кг, $p=0,03$) (таблица 5.2.2).

Анализ соответствия длины и массы тела показал, что в группе наблюдения в 1,3 раза чаще выявлялся избыток массы тела I-II степени, в отличие от сравниваемой группы (22,8% против 8,8%, $p=0,03$). Отмечено, что четверть обследованных мальчиков имели не оптимальное соотношение массо-ростовых показателей. При этом в группе наблюдения избыток массы тела I-II степени (18,8%) отмечался в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения (10,8%, $p=0,27$). Аналогичная тенденция прослеживается и у девочек группы наблюдения: только у 59,0% определялось соответствие массы и длины тела. Кроме того, среди девочек в группе наблюдения избыток массы тела I степени встречался в 1,4 раза

чаще ($p=0,64$), II степени – в 5,3 раза достоверно чаще, чем сравниваемой группе (20,5% против 3,8%, $p=0,05$) (таблица 5.2.3). Индекс массы тела у девочек группы наблюдения (ИМТ 16,0) был достоверно выше показателя группы сравнения ($p=0,01$).

Таблица 5.2.3 – Структура градации массы тела детей, %

Изменения массы тела	Мальчики			Девочки			Все дети		
	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Дефицит массы II ст	1,9	5,5	0,25	-	3,85	0,06	1,1	3,7	0,29
Дефицит массы I ст	3,8	-	0,18	12,8	9,2	0,49	7,6	4,5	0,48
Эйтрофия	75,5	83,7	0,28	59,0	77,7	0,03	68,5	83,0	0,46
Избыток массы I ст	13,2	-	0,09	7,7	5,4	0,61	10,9	3,9	0,16
Избыток массы II ст	5,6	10,8	0,01	20,5	3,85	0,01	11,9	4,9	0,18

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Выявлено, что отношение шансов формирования избытка массы тела I-II степени у детей группы наблюдения в 3,1 раза выше, чем в детей группы сравнения ($OR=3,06$; $DI=1,08-9,53$).

Показатели окружности грудной клетки в обследованных группах соответствовали физиологическим нормам. При этом в сравниваемых группах окружность грудной клетки среди мальчиков не отличалась ($58,216 \pm 0,99$ см – в группе наблюдения и $58,34 \pm 2,68$ см – в группе сравнения, $p=0,89$), а у девочек этот показатель был достоверно выше в группе наблюдения ($58,15 \pm 1,72$ см, против $55,92 \pm 1,42$ см в группе сравнения, $p=0,046$).

Отмечено, что у 69,6-73,4% обследованных детей окружность грудной клетки соответствовала физиологической возрастной норме, при этом у детей группы наблюдения показатель изменялся в сторону увеличения в 1,5 раза чаще, чем у детей в сравниваемой группе (19,6% и 13,3%, соответственно, $p=0,36$). Кроме того, у девочек группы наблюдения отклонения показателя от возрастного нормы обнаруживались в 1,7 раза чаще (38,5% – группа наблюдения и 23,1% – группа сравнения, $p=0,19$). Также у них в 2,2 раза чаще, чем у девочек групп

сравнения, встречалось увеличение грудной клетки относительно физиологического норматива (25,7% против 11,55%, соответственно, $p=0,10$).

Исследованиями окружности головы установлено, что средние показатели у детей находились в пределах физиологических нормативов и не имели достоверных различий между группами. При этом у 19,6% детей выявлены нарушения охватных размеров головы относительно нормы. Совокупная оценка гармоничности физического развития выявила, что 2/3 обследованных детей имели нарушения гармоничного физического развития. Стоит отметить, что в группе наблюдения резко дисгармоничное физическое развитие встречалось в 1,35 раза чаще (35,9%, $p=0,28$), чем в группе сравнения, в которой преобладала дисгармоничность развития (40,0%, $p=0,26$). Эти тенденции отмечены как среди мальчиков, так и среди девочек.

Среднегрупповой индекс Пинье, характеризующий пропорциональность физического развития, в обеих исследуемых группах превышал допустимые нормативные значения, что подтверждает данные о дисгармоничности обследованных детей. При этом у мальчиков группы наблюдения выявлена большая степень дисгармоничного физического развития ($37,9 \pm 1,3$), чем в группе сравнения ($36,0 \pm 4,3$, $p=0,022$). Таким образом, отношение шансов резко дисгармонического развития в группе наблюдения в 1,6 раза выше, чем в группе сравнения ($OR=1,6$; $DI=0,75-3,57$).

При оценке соответствия зубной формулы возрастным физиологическим нормативам выявлено опережение **биологического развития** у 26,6% детей, что в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,05$) (рисунок 5.2.2).

Анализ **результатов тонометрии** показал, что среднегрупповое значение систолического и диастолического артериального давления (АД) не имело достоверных различий с физиологической возрастной нормой ($p=0,45-0,78$).

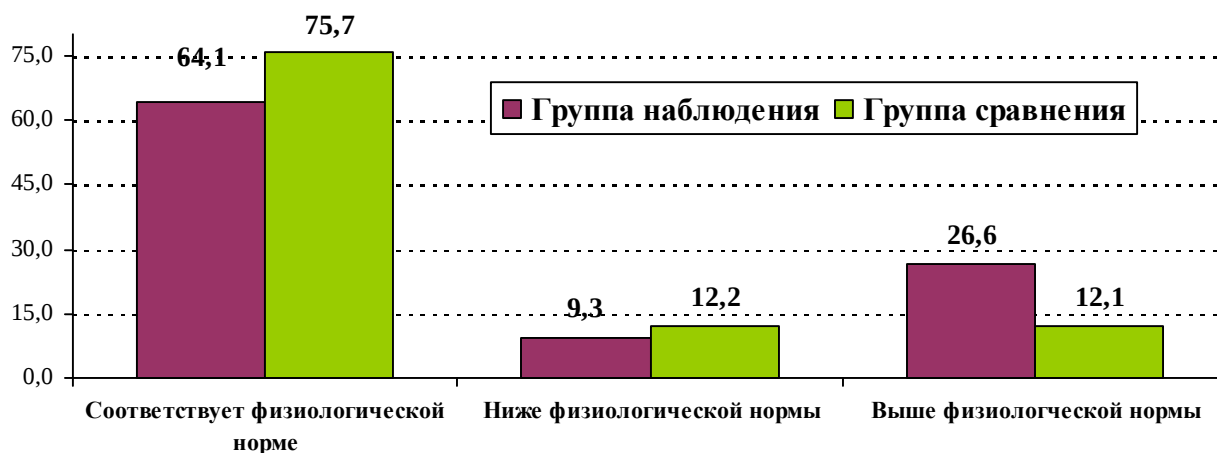


Рисунок 5.2.2 – Оценка биологической зрелости методом соответствия зубной формулы возрастным нормативам, %

Отмечено, что у 17,1% детей группы наблюдения уровень систолического давления ($93,7 \pm 3,7$ – $91,3 \pm 4,1$ мм.рт.ст.) достоверно превышал аналогичный показатель группы сравнения ($84,2 \pm 3,1$ – $88,7 \pm 4,4$ мм.рт.ст.) ($p=0,01$) (таблица 5.2.4). Отношение шансов развития эпизодической артериальной гипертензии у детей группы наблюдения оказалось в 1,3 раза выше, чем у детей группы сравнения ($OR=1,29$; $DI=1,08$ – $4,13$).

Таблица 5.2.4 – Показатели артериального давления обследованных детей

Показатель	Мальчики			Девочки		
	Группа наблюдения	Группа сравнения	p	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Систолическое АД	$93,7 \pm 4,3$	$90,2 \pm 3,1$	0,01	$91,3 \pm 4,1$	$89,7 \pm 4,4$	0,01
Диастолическое АД	$59,4 \pm 4,6$	$58,9 \pm 3,9$	0,21	$58,3 \pm 4,2$	$57,7 \pm 0,39$	0,3

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Таким образом, у 35,9% детей группы наблюдения отмечено резко дисгармоничное физическое развитие, которое проявлялось: избытком массы тела у 22,8% (избыточное питание E67.8 – 16,2% и ожирение E66.0 – 6,6%), высоким ростом (E34.4 – 18,1%), увеличением окружности грудной клетки (25,7%), опережением биологического развития (26,6%) ($p \leq 0,05$). Выявлено, что отношение шансов нарушения физического развития у детей группы наблюдения в 1,6–3,1 раза превышало показатели группы сравнения.

5.2.3 Функциональные особенности эндокринных нарушений у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.)

На втором этапе обследования был выполнен сопоставительный анализ клинико-лабораторных и функциональных особенностей наиболее приоритетной эндокринной патологии (избыточность питания и ожирение) у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа и тетрахлорметана, и у детей с аналогичной патологией, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия.

Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы. В группе наблюдения ультразвуковая норма щитовидной железы идентифицировалась только у 44,4% детей, что в 1,5 раз реже, чем в группе сравнения – 63,0% ($p=0,048$), при этом сравниваемые группы были равноценны по йодному обеспечению и имели легкую степень тяжести йодного дефицита по медиане йодурии. Изменение объема железы регистрировалось в 1,6 раза чаще в группе наблюдения (42,0% против 23%, $p=0,042$): увеличения объема – у 22,0% детей, уменьшения объема – у 20,0%. Что было в 2,9 раза чаще, чем в группе сравнения (6,8%, $p=0,03$) (рисунок 5.2.3).

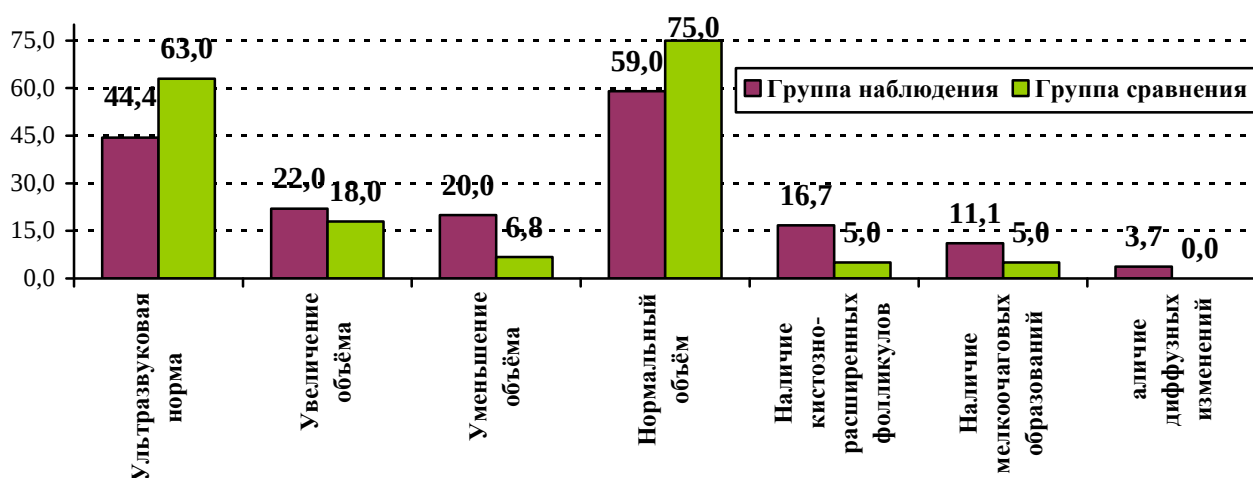


Рисунок 5.2.3 – Ультразвуковые данные щитовидной железы у детей группы наблюдения и группы сравнения, %

Также обращает на себя внимание наличие в группе наблюдения кистозно-расширенных фолликулов и мелкоочаговых образований у 16,7-11,1% детей ($p=0,04-0,048$). У 3,7% обследованных выявлены диффузные изменения эхоструктуры щитовидной железы, которые являются ранним ультразвуковым признаком-маркером аутоиммунных процессов ($p=0,38$). Отношение шансов развития у детей группы наблюдения данных нарушений был в 2,1-4,6 раза выше, чем у детей группы сравнения ($OR=2,1$; $DI=1,05-4,65$; $OR=4,64$; $DI=1,52-14,18$).

Оценка параметров интратиреоидной гемодинамики выявила, что скоростные показатели кровотока находились в пределах нормативных значений и не имели достоверных различий между исследуемыми группами (таблица 5.2.5).

Таблица 5.2.5 – Показатели внутриорганного кровотока щитовидной железы у исследуемых детей

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Пиковая систолическая скорость, см/сек	11,8±2,93	12,4±3,6	0,76
Конечная диастолическая скорость, см/сек	5,4±1,99	4,65±1,7	0,53
Усредненная по времени максимальная скорость, см/сек	8,36±2,26	8,1±2,64	0,86
Усредненная по времени средняя скорость, см/сек	4,24±1,1	4,35±1,39	0,89
Систола-диастолическое соотношение, у.е.	2,48±0,49	2,76±0,43	0,33
Индекс резистентности, у.е.	0,56±0,07	0,63±0,05	0,048
Пульсационный индекс, у.е.	0,82±0,16	0,99±0,18	0,046

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Однако у детей группы наблюдения отмечалось снижение в 1,1-1,2 раза индекса резистентности и пульсационного индекса, отражающих периферическое сопротивление сосудов, относительно нормативных показателей (индекс резистентности 0,6-0,7 у.е.; пульсационного индекса 1,0-1,5 у.е.) и значений в группе сравнения ($p=0,046-0,048$), что может характеризовать увеличение кровоснабжения щитовидной железы в результате повышенной функциональной активности органа в условиях химической нагрузки.

Таким образом, для 42% детей группы наблюдения характерно нарушение объема щитовидной железы, для четверти обследованных – изменение ее эхоструктуры в виде наличия кистозно-расширенных фолликулов и диффузных изменений, а также снижение индексов периферического сопротивления сосудов в 1,2 раза. Все это может свидетельствовать о формировании патологических

процессов у детей, проживающих в условиях сочетанной йодной недостаточности и неудовлетворительного качества окружающей среды по санитарно-химическим показателям.

Результаты проведения электроэнцефалографии. В ходе электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования установлено, что измененный тип параметров биоритмики головного мозга в группе наблюдения регистрировался у 70% детей, что достоверно в 2,4 раза чаще, чем в группе сравнения (28,6%, $p=0,04$) (рисунок 5.2.4).

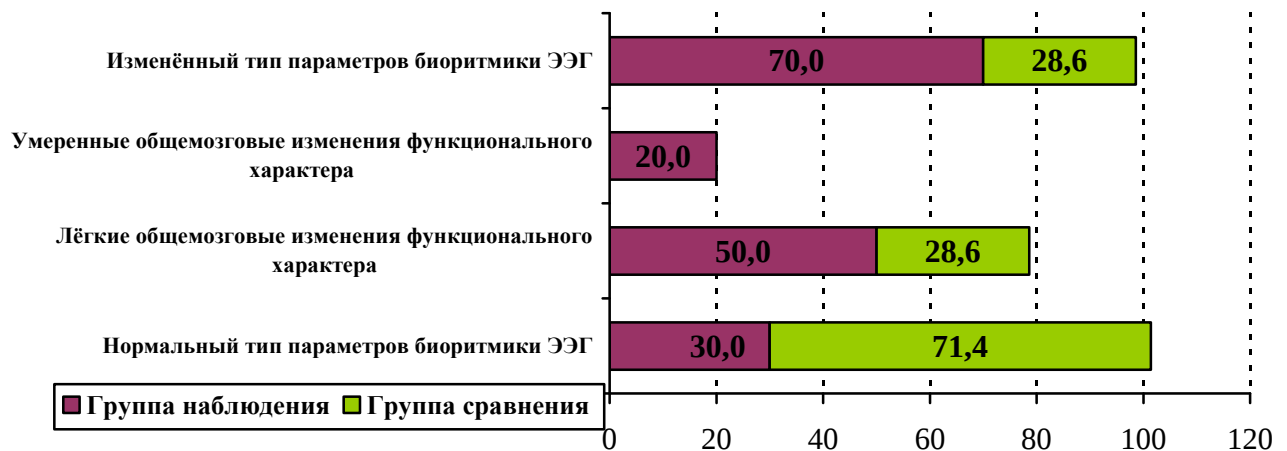


Рисунок 5.2.4 – Типы изменений параметров биоритмики головного мозга, %

Анализ отношения шансов показал, что вероятность выявления изменений параметров биоритмики на электроэнцефалограмме в группе наблюдения была в 5 раз выше, чем в группе сравнения ($OR=4,9$; $DI=1,01-26,9$).

Преимущественно изменения на электроэнцефалограмме имели легкий общемозговой функциональный характер и встречались в 1,7 раза чаще в группе наблюдения, чем в группе сравнения (50,0% и 28,6%, соответственно, $p=0,29$). Отмечено, что умеренные функциональные изменения биоритмики головного мозга встречались только у детей, проживающих на территории с неудовлетворительным качеством питьевой воды по содержанию ХОС (20%, $p=0,05$) (рисунок 5.2.4).

Признаки пароксизмальной активности (ППА) функционального характера (27,0%) регистрировались в 3,8 раза чаще в группе наблюдения, чем в группе сравнения (7,1%, $p=0,05$) (таблица 5.2.6).

Таблица 5.2.6 – Признаки пароксизмальной активности (ППА), %

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Наличие ППА	27,0	7,1	0,05
Отсутствие ППА	73,0	92,9	0,05

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Анализ отношения шансов показал повышение вероятности выявления ППА в группе наблюдения в 3,65 раза чаще ($OR=3,65$; $DI=1,03-23,9$), чем в группе сравнения.

Изменения электрической активности подкорковых структур головного мозга, являющиеся отражением нарушения функционирования центральных отделов вегетативной нервной системы, регистрировалась у 90% детей в группе наблюдения, что в 1,4 раза чаще, чем в группе сравнения (64,3%, $p=0,05$) (рисунок 5.2.5).

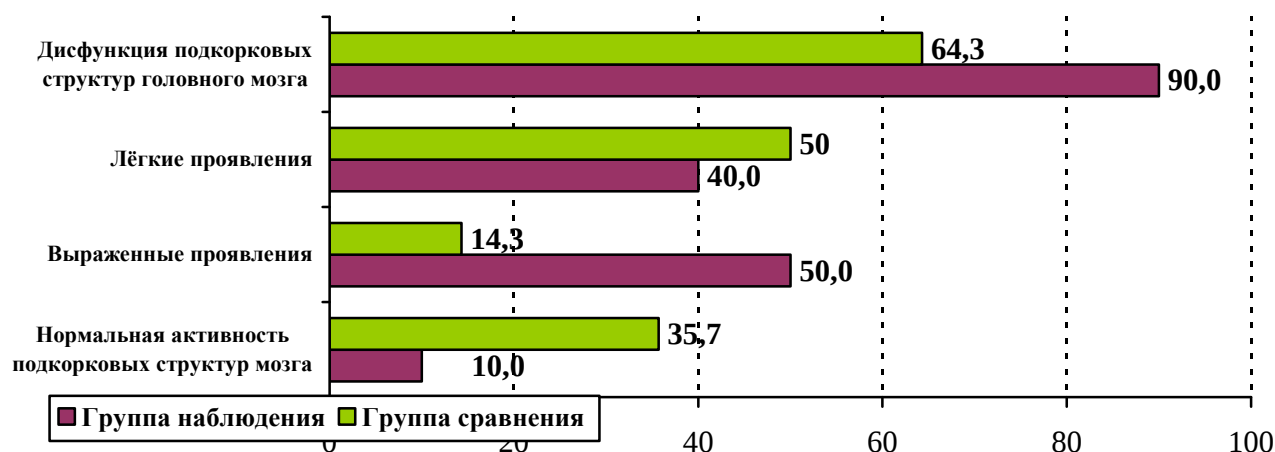


Рисунок 5.2.5 – Признаки активности подкорковых структур головного мозга, %

Анализ отношения шансов показал, что вероятность выявления дисфункций центральных отделов вегетативной нервной системы на электроэнцефалограмме в группе наблюдения была в 3,7 раза выше ($OR=3,7$; $DI=1,05-27,6$), чем в группе сравнения.

Отмечено, что легкие нарушения регуляции центральных отделов вегетативной нервной системы встречались практически с одинаковой частотой в сравниваемых группах, а выраженные дисфункции подкорковых структур головного мозга выявлялась в 3,5 раза чаще у детей группы наблюдения (50% против 14,3% группы сравнения, $p=0,05$).

Таким образом, согласно обследованию на электроэнцефалограмме, у 2/3 детей группы наблюдения отмечались функциональные изменения биоритмики головного мозга, у 90% обследованных выявлены признаки дисфункции подкорковых вегетативных структур головного мозга, и в 20% случаев регистрировались признаки пароксизмальной активности функционального характера. Относительный риск выявления изменений параметров биоритмики на электроэнцефалограмме у детей группы наблюдения (по отношению к группе сравнения), был выше в 5,0 раз; наличия признаков пароксизмальной активности – в 2,6 раза; дисфункций подкорковых структур головного мозга – в 3,7 раза. Что свидетельствует о функциональной незрелости головного мозга, проявляющейся нарушением формирования корково-стволовых взаимоотношений и нарушением функционирования центральных отделов вегетативной нервной системы.

5.2.4 Лабораторные особенности эндокринных нарушений у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений (хлороформ, тетрахлорметан и др.)

В результате проведенных исследований у детей, проживающих в условиях неудовлетворительного качества атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям, установлено:

1) Повышенное содержание химических соединений в крови. Содержание хлороформа в крови детей группы наблюдения составляло $0,78 \pm 0,2$ мкг/дм³ (референтная концентрация – $0,0 \pm 0,0$ мкг/дм³, $p < 0,01$), тетрахлорметана – $0,02 \pm 0,001$ мкг/дм³ (референтная концентрация – $0,0 \pm 0,0$ мкг/дм³, $p < 0,01$), что в 1,8-5,0 раз выше показателей группы сравнения ($0,42 \pm 0,1$ - $0,004 \pm 0,001$ мкг/дм³) и референсного уровня ($p = 0,001$) (таблица 5.2.7).

Таблица 5.2.7 – Результаты химико-аналитических исследований крови детей, мкг/дм³

Вещество	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Хлороформ, мкг/дм ³	$0,78 \pm 0,2$	$0,42 \pm 0,1$	0,001
ТХМ, мкг/ дм ³	$0,02 \pm 0,001$	$0,004 \pm 0,001$	0,001

p - достоверность различий с группой сравнения

2) Нарушение жирового и углеводного обмена. В качестве индикаторных показателей, подтверждающих наличие метаболических нарушений, у 22,5–48,0% обследованных детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа и тетрахлорметана, выявлен повышенный уровень лептина ($9,9 \pm 1,21$ нг/мл) и С-пептида ($2,9 \pm 0,4$ нг/мл), что оказалось больше показателя группы сравнения в 1,4–1,6 раз ($6,04 \pm 0,7$ нг/мл и $2,05 \pm 0,5$ нг/мл, соответственно, $p=0,01$). Маркер инсулинорезистентности – индекс НОМА ($1,14 \pm 0,17$) в группе наблюдения у 24,2% детей в 1,4 раза превышал показатель в группе сравнения ($0,79 \pm 0,12$, $p=0,001$). Содержание глюкозы ($4,39 \pm 0,14$ ммоль/дм³), инсулина ($5,85 \pm 0,82$ мкМЕ/см³), общего холестерина ($4,3 \pm 0,14$ ммоль/дм³), липопротеинов низкой плотности ($1,6 \pm 0,07$ ммоль/дм³), липопротеинов высокой плотности ($2,46 \pm 0,12$ ммоль/дм³), аполипопротеина А1 ($0,41 \pm 0,08$ ммоль/дм³) и аполипопротеина В-100 ($0,57 \pm 0,04$ ммоль/дм³) в сыворотке крови не имело достоверных отличий от физиологической нормы и уровней группы сравнения ($p > 0,05$).

3) Дисфункция нейроэндокринной регуляции. У 42,2–81,0% детей группы наблюдения имело место повышение в 1,3–1,7 раза уровня адреналина ($38,02 \pm 6,3$ пг/мл), норадреналина ($373,1 \pm 37,5$ пг/мл) и кортизола ($439,1 \pm 48,9$ нм/мл) относительно группы сравнения ($30,4 \pm 12,2$ пг/мл, $288,8 \pm 63,6$ пг/мл и $295,982 \pm 22,45$ нм/мл, соответственно, $p=0,01-0,049$). У 50% обследованных отмечено снижение уровня серотонина в 1,3 раза ($216,0 \pm 105,8$ нг/мл против $282,8 \pm 136,3$ нг/мл; $p=0,01-0,05$). Среднегрупповое содержание ТТГ ($1,7 \pm 0,22$ мкМЕ/мл), Т4 общего ($121,9 \pm 28,6$ нмоль/л), Т4 свободного ($14,8 \pm 0,2$ пкмоль/л) и Т3 общего ($1,8 \pm 0,3$ нг/мл) находилось в пределах физиологического уровня, при этом у 14,0–68,2% детей группы наблюдения содержание тиреоидных гормонов в 1,2–1,3 раза было достоверно ниже соответствующих показателей в группе сравнения ($155,4 \pm 10,7$ нмоль/л, $18,5 \pm 2,8$ нмоль/л, $2,2 \pm 0,15$ нмоль/л; $p=0,001$).

4) Дисрегуляция нейромедиаторного обмена. В ходе лабораторного исследования у 29,2% детей группы наблюдения в сыворотке крови выявлено

снижение уровня тормозного нейромедиатора ГАМК ($0,09 \pm 0,02$ мкмоль/дм³) относительно группы сравнения ($0,118 \pm 0,02$ мкмоль/дм³, $p=0,049$). В 35,5% проб установлено повышение в сыворотке крови возбуждающей аминокислоты глутамата, при этом среднегрупповое содержание данного нейромедиатора ($126,89 \pm 6,8$ мкмоль/дм³) в 1,4 раза превышало показатель в группе сравнения ($91,6 \pm 5,7$ мкмоль/дм³).

5) Значимая активизация процессов свободно-радикального окисления с последующим накоплением продуктов пероксидации и усилением микросомального окисления. Содержание ГПЛ в сыворотке крови ($344,9 \pm 31,8$ мкмоль/дм³) у 50,0% обследованных детей группы наблюдения в 1,7 раза превышало уровень в группе сравнения ($194,14 \pm 56,1$ мкмоль/дм³) ($p=0,001$). Конечный продукт перекисного окисления липидов – МДА в плазме крови детей группы наблюдения в среднем составлял $3,45 \pm 0,12$ мкмоль/см³, что достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения в 1,2 раза ($2,81 \pm 0,12$ мкмоль/см³, $p=0,001$). Частота регистрации повышенного уровня МДА относительно верхней границы физиологической нормы составила 50,1%, что в 4,7 раз выше аналогичного показателя группы сравнения. Выявленные изменения могут оказывать негативное влияние и нарушать функции транспортных и рецепторных протеинов, белково-липидных комплексов клеточных мембран, потенцировать формирование дезадаптивных и нейроэндокринных нарушений.

6) В ответ на активацию свободно-радикального окисления у детей группы наблюдения обнаружено перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной защиты: в 89,6% проб сыворотки крови увеличен уровень ГПО ($122,8 \pm 13,9$ нг/мл), что в 3 раза выше относительно показателя группы сравнения ($40,9 \pm 13,9$ нг/мл, $p=0,001$). Активность Cu/Zn-СОД внутриклеточного фермента, отвечающего за ингибирование активных форм кислорода, в среднем составила $45,6 \pm 3,2$ нг/см³, что в 1,2 раза ниже показателя группы сравнения ($53,88 \pm 2,83$ нг/см³; $p=0,001$). При этом у детей группы наблюдения в 1,5 раза чаще (43,8%) регистрировали пониженный уровень Cu/Zn-СОД относительно показателя группы сравнения (28,6%; $p<0,001$). Частота зарегистрированных проб со сниженным уровнем

интегрального показателя АОА крови детей группы наблюдения составила 65,3%, что в 1,4 раза выше числа показателей группы сравнения (46,6%; $p=0,05$).

7) Специфическая сенсibilизация. У 55,6% детей группы наблюдения уровень IgG специфического к хлороформу ($0,158 \pm 0,085$ у.е.) оказался выше в 4,8 раза, относительно группы сравнения ($0,033 \pm 0,011$ у.е.).

5.3 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов (на примере Сылвенского сельского поселения)

5.3.1 Результаты химико-аналитического исследования биосред детей на содержание нитратов и их метаболитов (N-нитрозаминов)

Среднее содержание N-нитрозодиметиламина ($0,00022 \pm 0,0001$ мг/дм³) и N-нитрозодиэтиламина ($0,002 \pm 0,00012$ мг/дм³) в крови детей группы наблюдения в 4,4-2,9 раза превышало показатель группы сравнения ($0,00005 \pm 0,00004$ мг/дм³ и $0,00068 \pm 0,00009$ мг/дм³, соответственно, $p=0,05$); нитратов в моче ($49,22 \pm 11,69$ мг/дм³) – в 2,4 раза ($20,2 \pm 3,13$ мг/дм³, $p=0,001$) (таблица 5.3.1).

Таблица 5.3.1 – Содержание химических соединений в крови и моче детей групп исследования, мг/дм³, $M \pm m$

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
N-нитрозодиметиламин [кровь], мг/дм ³	$0,00022 \pm 0,0001$	$0,00005 \pm 0,00004$	0,05
N-нитрозодиэтиламин [кровь], мг/дм ³	$0,002 \pm 0,00012$	$0,00068 \pm 0,00009$	0,05
Нитраты [моча], мг/дм ³	$49,22 \pm 11,69$	$20,22 \pm 3,13$	0,001

p – статистическая значимость различий

5.3.2 Клинические особенности эндокринных нарушений у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов

При анализе медико-социальных анкет достоверных различий между группами по социально-экономическим показателям не выявлено. В группу наблюдения были включены дети, рожденные от 1–3 беременности, срочных

родов (группа наблюдения – 83,2%, группа сравнения – 79,3,1%, $p=0,79$), не имевшие в анамнезе врожденной, наследственной и грубой перинатальной патологии. При анализе медико-социальных анкет у 26,7-39,1% детей группы наблюдения №1 (дошкольники в возрасте от 3 до 6 лет) установлены: сниженный вес при рождении, задержка темпов физического развития на 0,5-1,7 года, наличие жалоб диспепсического характера (тошнота, боли и тяжесть в эпигастрии, отрыжка, сниженный аппетит) ($p=0,04-0,05$). У 32,3-41,8% детей группы наблюдения №2 (школьники в возрасте от 6 до 10 лет) выявлены опережающие темпы физического развития, наличие жалоб на головные боли и снижение остроты зрения, ранний (в 3-5 лет) дебют ожирения ($p=0,03-0,05$). В группе наблюдения №2 в 35,9% случаев родители школьников отмечали опережение физического развития детей над сверстниками (высокорослость – 25,3% против 8,3% в группе сравнения $p=0,02$, избыточность питания и ожирение – 24,8% против 8,6%, соответственно, $p=0,03$). Важно, что 68,5-76,7% семей для приготовления пищи использовали водопроводную воду без дополнительной очистки ($p=0,45$). В группах исследования у 39,2%-35,3% детей выявлена недостаточная физическая активность (в т.ч. активные игры на свежем воздухе менее 1 часа в сутки, отсутствие дополнительных занятий в спортивных секциях) ($p>0,05$).

При клиническом обследовании было установлено, что в №1 и №2 группах наблюдения заболевания эндокринной системы занимали 3 ранговое место (31,4-37,3%) и отмечались в 1,7-2,1 раза чаще, чем в группе сравнения (14,8-22,1%) ($p=0,042-0,049$).

У детского населения, потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска (экспозиция нитратов с питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний. Отношение шансов формирования эндокринной патологии и нарушений физического развития у детей дошкольного и школьного возраста групп наблюдения было в 2,4-4,3 раза выше, чем в группе сравнения ($OR=2,35$; $DI=1,22-4,53$ и $OR=4,27$; $DI=1,49-12,27$, соответственно).

У детей дошкольного возраста в структуре заболеваемости преобладали нарушения питания – 32,3% (белково-энергетическая недостаточность, E44.1, E46 – 16,8%), что в 1,2 раза чаще (27,0%), чем в группе сравнения (8,6%, $p=0,05$) (рисунок 5.3.1).

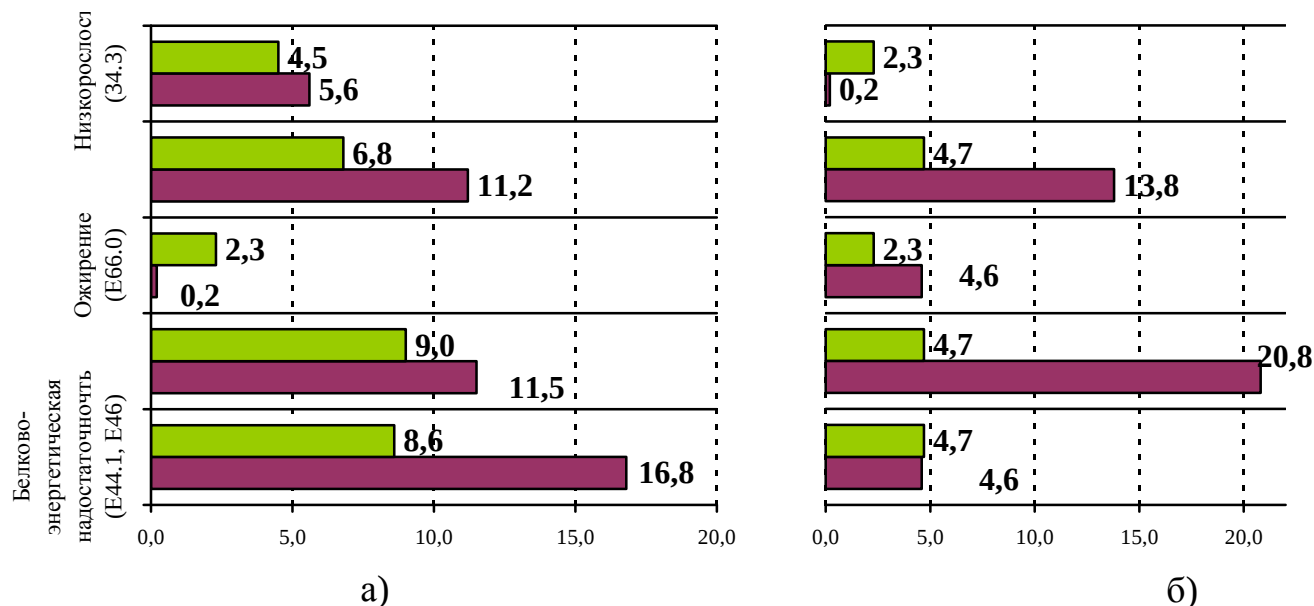


Рисунок 5.3.1 – Структура нарушений физического развития детей
а) дошкольного и б) школьного возраста группы
наблюдения и сравнения №1-2, %

У детей школьного возраста преимущественно диагностировались: избыточное питание (E67.8) – 20,8% и ожирение (E66.0) – 4,6%, что в 3,6 раза чаще, чем у детей группы сравнения (2,3-4,7%, $p=0,02-0,57$) (таблица 5.3.2).

Таблица – 5.3.2 Структура нарушений физического развития и заболеваний эндокринной системы у детей групп исследования, %

Нозология	Группа наблюдения		Группа сравнения		P ₁	P ₂
	№1	№2	№1	№2		
Белково-энергетическая недостаточность (E44.1, E46)	16,8	4,6	8,6	4,7	0,05	1,0
Избыточное питание (E67.8)	11,5	20,8	9,0	4,7	0,19	0,02
Ожирение (E66.0)	-	4,6	2,3	2,3	0,37	0,57
Высокорослость (E34.4)	11,2	13,8	6,8	4,7	0,419	0,049
Низкорослость (E34.3)	5,6	-	4,5	2,3	0,72	0,317

p_{1-2} – статистическая значимость различий группы наблюдения с группой сравнения

Таким образом, у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, заболевания эндокринной системы выявлялись в 1,7-2,1

раз чаще, чем у детей, проживающих на неэкспонированной территории, и проявлялись у детей возраста от 2 до 6 лет недостаточностью питания E44.1, E46 (16,8%); у детей 7-10 лет – избыточностью питания (20,8%), ожирением E66.0 (4,6%) и высокорослостью (13,8%), ($p \leq 0,05$).

При оценке особенностей физического развития было установлено, что средний рост обследованных мальчиков группы наблюдения №1 составлял $119,0 \pm 7,99$ см, рост девочек – $115,94 \pm 7,42$ см, у мальчиков группы наблюдения №2 – $139,18 \pm 7,46$ см, у девочек – $135,38 \pm 8,89$ см, что соответствовало физиологическому нормативу и не имело достоверных различий с показателями группы сравнения (таблица 5.3.3).

Таблица 5.3.3 – Показатели физического развития у обследованных детей

Показатель	Мальчики				Девочки			
	Группа наблюдения		Группа сравнения		Группа наблюдения		Группа сравнения	
	№1	№2	№1	№2	№1	№2	№1	№2
Длина тела, см	$119,0 \pm 7,99$	$139,18 \pm 7,46$	$115,33 \pm 6,15$	$136,00 \pm 8,98$	$115,94 \pm 7,42$	$135,38 \pm 8,89$	$114,71 \pm 8,84$	$134,23 \pm 8,73$
Масса тела, кг	$22,31 \pm 5,69$	$32,06 \pm 5,42$	$21,81 \pm 8,22$	$31,82 \pm 7,53$	$22,94 \pm 6,40$	$31,17 \pm 8,39$	$20,51 \pm 4,90$	$29,76 \pm 6,78$
Окружность грудной клетки, см	$57,22 \pm 5,77$	$62,86 \pm 4,51$	$55,19 \pm 3,66$	$63,05 \pm 6,04$	$56,00 \pm 6,57$	$62,86 \pm 7,76$	$54,90 \pm 4,83$	$60,23 \pm 4,22$
Окружность головы, см	$50,78 \pm 1,70$	$52,05 \pm 1,53$	$50,05 \pm 1,28$	$51,77 \pm 1,02$	$50,76 \pm 1,52$	$52,62 \pm 2,04$	$50,33 \pm 2,15$	$51,91 \pm 1,41$
Индекс массы тела	$15,57 \pm 2,49$	$16,42 \pm 18,2$	$16,18 \pm 4,77$	$17,00 \pm 2,47$	$16,78 \pm 2,64$	$16,81 \pm 3,09$	$15,43 \pm 2,23$	$15,61 \pm 4,07$
Индекс Пинье	$39,47 \pm 7,85$	$44,39 \pm 6,44$	$38,34 \pm 9,01$	$41,13 \pm 8,95$	$37,00 \pm 6,98$	$41,35 \pm 11,16$	$39,30 \pm 6,96$	$45,60 \pm 9,45$

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

При оценке массы тела среднее значение у мальчиков группы наблюдения №1 составляло $22,31 \pm 5,69$, что соответствовало физиологическим возрастным нормативам и достоверно не отличалось от показателей группы сравнения.

На втором этапе обследования был выполнен сопоставительный анализ физического развития детей, проживающих на территории исследования и имеющих повышенную концентрацию нитратов в моче – более $29,0 \text{ мг/дм}^3$ (дошкольники – группа наблюдения №3, школьники – группа наблюдения №4), относительно детей с низкой экскрецией нитратов – менее $29,0 \text{ мг/дм}^3$ (группа сравнения №3-4).

В группах наблюдения №3-4 обращают на себя внимание сохраняющиеся тенденции: недостаточность питания у детей дошкольного возраста (25%) и нарушения жирового и углеводного обменов (избыток массы тела и ожирение – 27,3%) с опережением физического развития (высокорослость – 24,2%) у детей школьного возраста, что в 2,5-3,7 раз чаще, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$) (рисунок 5.3.2).

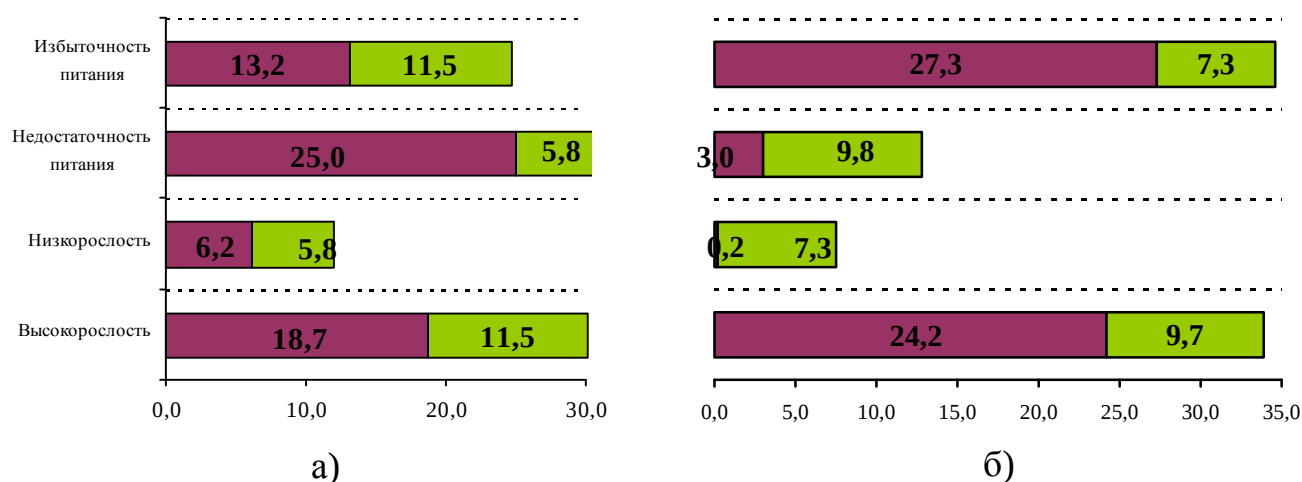


Рисунок 5.3.2 – Структура нарушений физического развития детей
а) дошкольного и б) школьного возраста группы наблюдения
и сравнения №3-4, %

При этом, увеличение среднеростового показателя у детей дошкольного возрасте, имеющих повышенное содержание нитратов в моче, прослеживается как тенденция (18,7% против 11,5%, $p=0,2$). Однако, у детей школьного возраста группы наблюдения высокая длина тела уже достоверно опережает длину тела детей группы сравнения №3-4 (24,2% против 9,7%, $p=0,05$) (таблица 5.3.4).

Таблица 5.3.4 – Структура нарушений физического развития дошкольного и школьного возраста, %

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения		P ₁	P ₂
	№3	№4	№3	№4		
Высокорослость	18,7	24,2	11,5	9,7	0,2	0,04
Низкорослость	6,2	0,0	5,8	7,3	0,4	-
Недостаточность питания	25,0	3,03	5,8	9,8	0,02	0,2
Избыточность питания	13,2	27,3	11,5	7,3	0,71	0,02
Норма	36,9	45,47	65,4	65,9		

p₁₋₂ – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

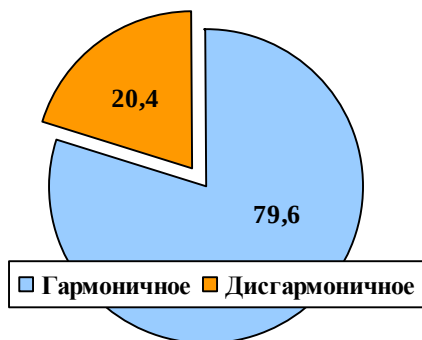
Сравнительная характеристика гармоничности развития выявила, что у детей группы наблюдения №3-4 в 2,4 раза чаще, по сравнению с детьми группы

сравнения №3-4 (20,4% и 8,4% соответственно, $p=0,04$), отмечалось дисгармоничное физическое развитие (таблица 5.3.5, рисунок 5.3.3).

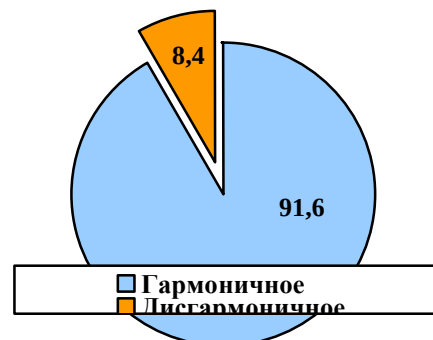
Таблица 5.3.5 – Структура гармоничности физического развития детей, %

Показатель	Дошкольники			Школьники			Все дети		
	Группа наблюдения №3	Группа сравнения №3	p	Группа наблюдения №4	Группа сравнения №4	p	Группа наблюдения №3-4	Группа сравнения №3-4	p
Гармоничное	81,2	94,4	0,1	78,8	87,8	0,1	79,6	91,6	0,04
Дисгармоничное	18,8	5,6	0,1	21,2	12,2	0,1	20,4	8,4	0,04

p – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп



а)



б)

Рисунок 5.3.3 – Структура гармоничности физического развития:
а) детей группы наблюдения; б) детей группы сравнения, %

Таким образом, при оценке физического развития у каждого 4 дошкольника в условиях пероральной экспозиции азотистыми соединениями имел место дефицит массы тела, в то время как у 25,4-13,8% школьников – избыток массы тела и высокорослость, диагностируемые в 3,6-2,9 раза чаще, чем в группе сравнения (7,0% и 4,7% соответственно, $p=0,02-0,049$). Нормальное физическое развитие имели только 26,9-45,5% детей групп наблюдения, что в 1,7 раза реже, чем в группе сравнения (65,4-65,9%, $p=0,041$). Сравнительная характеристика гармоничности развития показала, что у детей групп наблюдения в 2,4 раза чаще, по сравнению с детьми группы сравнения, отмечалось дисгармоничное физическое развитие (20,4% против 8,4%, $p=0,04$).

5.3.3 Функциональные особенности эндокринных нарушений у детей с отклонением физического развития (недостаточность питания, высокорослость, избыток массы тела и ожирение), потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов

На втором этапе обследования был выполнен сопоставительный анализ клинико-лабораторных и функциональных особенностей наиболее приоритетной эндокринной патологии (недостаточность питания, опережающее физическое развитие, высокорослость, избыток массы тела) у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, относительно детей с аналогичной патологией, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия.

В группе наблюдения №3 **ультразвуковые нарушения щитовидной железы** выявлены у 40% обследованных детей, это в 1,3 раза больше, чем в группе сравнения № 3 (21,4%, $p=0,05$). При этом сравниваемые группы были равноценны по йодному обеспечению и имели легкую степень тяжести йодного дефицита по медиане йодурии.

Изменения объема железы регистрировалось в 1,3 раза чаще в группе наблюдения №3 (34,3% против 16,7%, $p=0,049$). У 17,1% выявлено достоверное снижение объема щитовидной железы, относительно группы сравнения ($p=0,005$), что может свидетельствовать о нарушении развития этого органа, а также процессов регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарных структур. Что в дальнейшем может привести к снижению функции щитовидной железы на фоне экспозиции нитратами, поступающими с питьевой водой (таблица 5.3.6).

Таблица 5.3.6 – Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы, %

Данные ультразвукового исследования	Группа наблюдения		Группа сравнения		p_1	p_2
	№3	№4	№3	№4		
Ультразвуковая патология щитовидной железы	40,0	32,6	21,4	9,5	0,05	0,009
Нормальный объем щитовидной железы	65,72	81,4	83,3	97,6	0,05	0,015
Изменение объема щитовидной железы	34,28	18,6	16,7	2,4	0,049	0,015
Увеличение объема щитовидной железы	17,14	9,3	16,7	0,0	0,963	0,043
Снижение объема щитовидной железы	17,14	9,3	-	2,4	0,005	0,049
Диффузные изменения структуры	2,9	18,6	4,8	7,1	0,669	0,05
Наличие мелкоочаговых образований	2,9	4,7	4,8	0,0	0,669	0,05

p_{1-2} – статистическая значимость различий группы наблюдения № 3-4 с группой сравнения № 3-4

При сравнительной оценке групп №4 выявлено значимое превышение патологических изменений щитовидной железы (в 1,3 раза) в группе наблюдения ($p=0,009$), которые проявлялись изменением как объема железы (9,3%), так и нарушением структуры (18,6%). У каждого десятого ребенка группы наблюдения №4 регистрировалось достоверное увеличение объема органа ($p=0,043$).

Уменьшение железы в группе наблюдения отмечалось в 3,9 раза чаще, а диффузные изменения структуры в 2,6 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,049$ и $p=0,05$, соответственно), мелкоочаговые изменения визуализировались только в исследуемой группе ($4,7\%$, $p=0,05$).

Установлено, что относительный риск развития нарушений щитовидной железы в группе наблюдения был в 2,5-4,7 раза выше, чем в группе сравнения ($OR=2,5$; $DI=1,34-4,69$; $OR=4,76$; $DI=2,13-10,6$; $p<0,05$). Отклонения объёмных и структурных показателей щитовидной железы коррелировали с экскрецией нитратов с мочой ($r = 0,14-0,15$, $p\leq 0,05$).

При сравнительной оценке данных **ультразвукового исследования надпочечников** выявлено, что у детей групп наблюдения №3-4 толщина надпочечников находилась в пределах физиологической нормы ($7,67\pm 1,04-8,07\pm 0,89$ мм и $8,78\pm 1,07-9,78\pm 1,07$ мм) и была в 1,1-1,2 раза больше, чем в группах сравнения ($p=0,266-0,048$) (таблица 5.3.7), что косвенно может свидетельствовать о большей функциональной активности железы. При этом эхоструктура надпочечников была однородной и не отличалась в сравниваемых группах ($p\geq 0,05$). У 38,9% детей выявлены ультразвуковые признаки умеренного (реактивного) диффузного поражения печени ($OR=1,32$; $DI=1,06-2,68$).

Таблица 5.3.7 – Сравнительный анализ результатов ультразвукового сканирования надпочечников у детей, посещающих детские сады, мм

Данные ультразвукового исследования	Группа наблюдения		Группа сравнения		p_1	p_2
	№3	№4	№3	№4		
Толщина правого надпочечника	$7,67\pm 1,04$	$8,78\pm 1,07$	$7,00\pm 0,72$	$8,82\pm 1,23$	0,266	0,956
Толщина левого надпочечника	$8,07\pm 0,89$	$9,78\pm 1,07$	$6,93\pm 0,77$	$8,73\pm 1,28$	0,048	0,05

p_{1-2} – статистическая значимость различий группы наблюдения № 1-2 с группой сравнения № 1-2

Таким образом, более трети детей групп наблюдения №3-4 имели нарушения со стороны щитовидной железы: увеличение и уменьшение объема, диффузные изменения ее эхоструктуры, наличие мелкоочаговых образований. У детей отмечено увеличение толщины надпочечников в 1,1-1,2 раза чаще, относительно групп сравнения, а также наличие признаков умеренного (реактивного) диффузного поражения печени. Это может свидетельствовать как о

нарушении процессов регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарных структур, так и о морфологической компенсации функциональной активности желез внутренней секреции и печени.

5.3.4 Лабораторные особенности эндокринных нарушений у детей с отклонением физического развития (недостаточность питания, высокорослость, избыток массы тела и ожирение), потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов

В ходе биохимического исследования среднее содержание метгемоглобина в крови детей дошкольного возраста группы наблюдения ($0,174 \pm 0,011$ г/дл) в 1,2 раза превышало показатели в группе сравнения ($0,148 \pm 0,010$ г/дл, $p=0,002$), при этом у 6,0% детей выявлено превышение верхней границы физиологической нормы ($0,24 \pm 0,017$ г/дл). Выявлено достоверное снижение среднего содержания гемоглобина внутри эритроцита ($332,743 \pm 1,45$ г/дм³, $p=0,0001$). У более 2/3 детей группы наблюдения определено нарушение детоксикационной функции печени, снижение содержания глутатион-S-трансферазы в сыворотке крови ($72,8 \pm 8,5$ нг/мл) в 1,5 раза по отношению к физиологическому нормативу ($110 \pm 9,3$ нг/мл нижняя граница нормы) и в 2,3 раза по отношению к уровню у детей группы сравнения ($170,5 \pm 27,4$, $p=0,0001$). Частота регистрации проб со сниженным, относительно физиологической нормы, содержанием ГСТ, составляла 70,6%, что в 7,8 раза выше, чем в группе сравнения – 9,1% ($p=0,03$). У 25,7% детей группы наблюдения выявлена повышенная активность АСАТ ($44,67 \pm 7,7$ Е/л), что выше в 1,2 раза физиологической нормы ($37 \pm 2,6$ Е/л) и в 1,4 раза показателя в группе сравнения $31,6 \pm 2,4$ Е/л ($p=0,03-0,04$).

В группе детей школьного возраста, проживающих в условиях экспозиции нитратами, выявлены особенности нейроэндокринной регуляции и тиреоидного обеспечения. Содержание ТТГ у 22,3-34,0% детей ($2,3 \pm 0,1$ мкМЕ/см³) в 1,1-1,2 раза превышало физиологическую норму и уровни группы сравнения ($1,9 \pm 0,2$ мкМЕ/см³, $p=0,02$), при этом у 23,4% обследованных выявлен пограничный с

возрастной нормой уровень Т4 свободного ($11,2 \pm 0,3$ пкмоль/л), что в 1,2 раза ниже относительно показателя группы сравнения ($13,6 \pm 0,5$ пкмоль/л, $p=0,05$). У 22,5-44% детей установлено повышение в 1,2-1,9 раза содержания антител к ТГ ($22,8 \pm 4,8$ МЕ/см³) и ТПО ($3,43 \pm 1,956$ МЕ/см³) относительно параметров детей из группы сравнения ($18,5 \pm 4,2$ МЕ/см³ и $1,82 \pm 0,6$ МЕ/см³, соответственно, $p=0,04-0,05$). Содержание йода в моче в группах исследования не имело значимых различий ($101,0 \pm 30,0$ и $97,0 \pm 25,0$ мкг/л, $p=0,54$) и находилось на нижней границе физиологической нормы (более 100,0 мкг/л), что характеризовало районы исследования, как территории лёгкого йодного дефицита. Одновременно у 20,9% детей установлено повышенное содержание кортизола ($672,7 \pm 54,2$ нм/см³), что в 1,2 раза выше нормативного уровня и в 1,7 раза показателя в группе сравнения ($380,2 \pm 43,1$ нм/см³, $p=0,001$). У 16,7% обследованных выявлено снижение физиологического уровня серотонина ($49,97 \pm 8,5$ нг/мл) – в 1,8 раза ниже относительно группы сравнения ($91,47 \pm 12,5$ нг/мл, $p=0,01$).

Кроме того, у 42,9% детей группы наблюдения имело место существенное повышение уровня инсулина ($13,1 \pm 1,2$ мкМЕ/см³) – в 1,7-1,3 раза относительно такового у детей из группы сравнения ($7,72 \pm 2,9$ мкМЕ/см³) и физиологической нормы ($10,0 \pm 1,7$ мкМЕ/см³) ($p=0,01-0,05$). Среднегрупповое содержание лептина ($9,5 \pm 1,21$ нг/мл) находилось в пределах нормативных значений, вместе с тем у 66,7% обследованных оно было в 1,6 раза ниже показателя группы сравнения – $15,9 \pm 4,8$ нг/мл, ($p=0,05$). У 40,0-56,2% детей наблюдалось повышение в 1,1-1,3 раза уровня общего холестерина ($4,3 \pm 0,37$ ммоль/л), уровня липопротеинов низкой плотности ($2,8 \pm 0,7$ ммоль/л) и уровня активности АЛАТ ($17,8 \pm 3,9$ ммоль/л) против аналогичных показателей в группе сравнения ($3,8 \pm 0,27$, $2,1 \pm 0,8$ и $14,8 \pm 1,1$ ммоль/л, соответственно, $p=0,03-0,05$).

У детей школьного возраста также установлена активация процессов свободно-радикального окисления с накоплением продуктов перекисидации. Уровень конечного продукта перекисного окисления липидов – МДА в плазме крови обследованных детей в среднем составил $3,5 \pm 0,6$ мкмоль/см³, что достоверно в 1,2-1,4 раза выше физиологического уровня и аналогичного

показателя в группе сравнения ($2,5 \pm 0,3$ и $3,0 \pm 0,5$ мкмоль/см³, $p=0,05$). Частота регистрации повышенного уровня МДА в плазме крови относительно верхней границы физиологической нормы у детей группы наблюдения составила 88,2%, что в 1,2 раза чаще, чем в группе сравнения (73,2%, $p=0,012$). У 81,0% детей обнаружено снижение интегрального показателя – общей антиоксидантной активности сыворотки крови, до уровня $28,9 \pm 1,3\%$, что в 1,2 раза ниже физиологической нормы и уровня в группе сравнения – $33,9 \pm 1,6\%$, $p=0,001$).

5.4 Особенности формирования заболеваний эндокринной системы у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен), на примере г. Нижний Тагил

5.4.1 Результаты химико-аналитического исследования крови детей

В результате проведенных химико-аналитических исследований у детей, проживающих в зоне наблюдения №1 («Техпосёлок») и зоне наблюдения №2 («Промышленный центр») выявлено повышенное содержание органических соединений в биосредах. Среднее содержание бензола ($0,003 \pm 0,001$ мг/дм³) в крови детей группы наблюдения №2 в 2,1 раза превышало показатель группы сравнения ($0,0014 \pm 0,0006$ мг/дм³) ($p < 0,05$). Концентрация фенола ($0,056 \pm 0,02$ – $0,07 \pm 0,01$ мг/дм³) в крови детей групп наблюдения №1 и №2 в 1,5-1,8 раза превышала показатель группы сравнения ($0,038 \pm 0,008$ мг/дм³) ($p < 0,05$), и в 5,6-7,0 раз референтный норматив ($0,01 \pm 0,037$ мг/дм³) ($p < 0,05$) (таблица 5.4.1).

Таблица – 5.4.1 Содержание химических соединений в крови детей групп исследования, мг/дм³, $M \pm m$

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения		Группа сравнения
		№1	№2	
Бензол	$0,0 \pm 0,0$	$0,0007 \pm 0,0006$	$0,003 \pm 0,001^{*,**}$	$0,0014 \pm 0,0006$
Фенол	$0,01 \pm 0,0037$	$0,056 \pm 0,02^{*,**}$	$0,07 \pm 0,01^{*,**}$	$0,038 \pm 0,008$
Формальдегид	$0,005 \pm 0,0014$	$0,0071 \pm 0,0009^{*,**}$	$0,0096 \pm 0,0012^{*,**}$	$0,0056 \pm 0,0007$
Бенз(а)пирен	$0,0 \pm 0,0$	$0,0000012$	$0,00001^{*,**}$	$0,0000061$

* статистическая значимость различий с референтным уровнем, $p \leq 0,05$

** статистическая значимость различий с группой сравнения, $p \leq 0,05$

Уровень бенз(а)пирена ($0,00001 \text{ нг/дм}^3$) в группе наблюдения № 2 достоверно превышал референтный показатель ($0,0 \pm 0,000 \text{ нг/л}$), в 1,6 раза – среднегрупповые значения группы сравнения ($0,0000061 \text{ нг/дм}^3$) ($p < 0,05$). Концентрация формальдегида ($0,0071 \pm 0,0009 - 0,0096 \pm 0,0012 \text{ мг/дм}^3$) в крови детей групп наблюдения №1 и №2 в 1,3-1,7 раза превышала показатель группы сравнения ($0,0056 \pm 0,007 \text{ мг/дм}^3$) ($p < 0,05$) (таблица 5.4.1).

5.4.2 Клинические особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен)

При анализе медико-социальных анкет достоверных различий между группами по социальным показателям не выявлено. В группы исследования были включены дети, рожденные от 1–3 беременности, срочных родов (группа наблюдения – 68,3%, группа сравнения – 64,8%, $p = 0,75$), не имевшие в анамнезе врожденной патологии. При оценке питания отмечено, что 3/4 обследованных детей имели регулярный характер питания (в группе наблюдения – 78,3% и в группе сравнения – 70,1%, $p = 0,56$). В группах исследования у 29,8%-33,2% детей выявлено снижение физической активности (отсутствие дополнительных спортивных занятий и секций) ($p = 0,81 - 0,85$).

Заболевания эндокринной системы в группах наблюдения занимали 5 ранговое место и диагностировались в 1,6 раз чаще (28,05%), чем в группе сравнения (18,0%, $p = 0,037$). У детского населения, проживающего в условиях воздействия органических соединений, установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска (экспозиция бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена с атмосферным воздухом) и формированием эндокринных заболеваний. Отношение шансов развития эндокринной патологии у детей группы наблюдения в 1,8 раз выше, чем у детей группы сравнения ($OR = 1,77$; $DI = 1,11 - 3,47$).

Наиболее высокий уровень эндокринной патологии выявлен в группе наблюдения (зона № 2), максимально приближенной к промышленному району – 31,0% ($p=0,02$) (таблица 5.4.2).

Таблица 5.4.2 – Заболевания эндокринной системы у детей исследуемых районов, %

Нозология	Группа наблюдения		Группа сравн.	Достоверность отличия	
	зона 1	зона 2		p_1	p_2
Избыточное питание (E67.8)	6,4	10,9	6,1	0,81	0,05
Эндемический зоб (E04.9)	7,3	10,1	5,8	0,74	0,05
Ожирение (E66.0)	3,0	5,0	0,0	0,49	0,05
Пониженное питание (E44.3)	4,2	3,0	2,0	0,08	0,51
Высокорослость (E34.4)	3,1	5,0	3,1	0,67	0,37
Низкорослость (E34.3)	2,1	0,0	1,0	0,49	0,49
Всего	25,1	31,0	18,0	0,17	0,02

p_1 – статистическая значимость различий группы наблюдения № 1 с группой сравнения

p_2 – статистическая значимость различий группы наблюдения № 2 с группой сравнения

В качестве приоритетных нозологических форм в группах наблюдения выявлены: эндемический зоб (E04.9) – у 7,3-10,1% обследованных детей, избыточное питание (E67.8) – у 6,4-10,9 % и ожирение (E66.0) – у 3,0-5,0%, что в 1,3-1,8 раза чаще, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$) (рисунок 5.4.1).

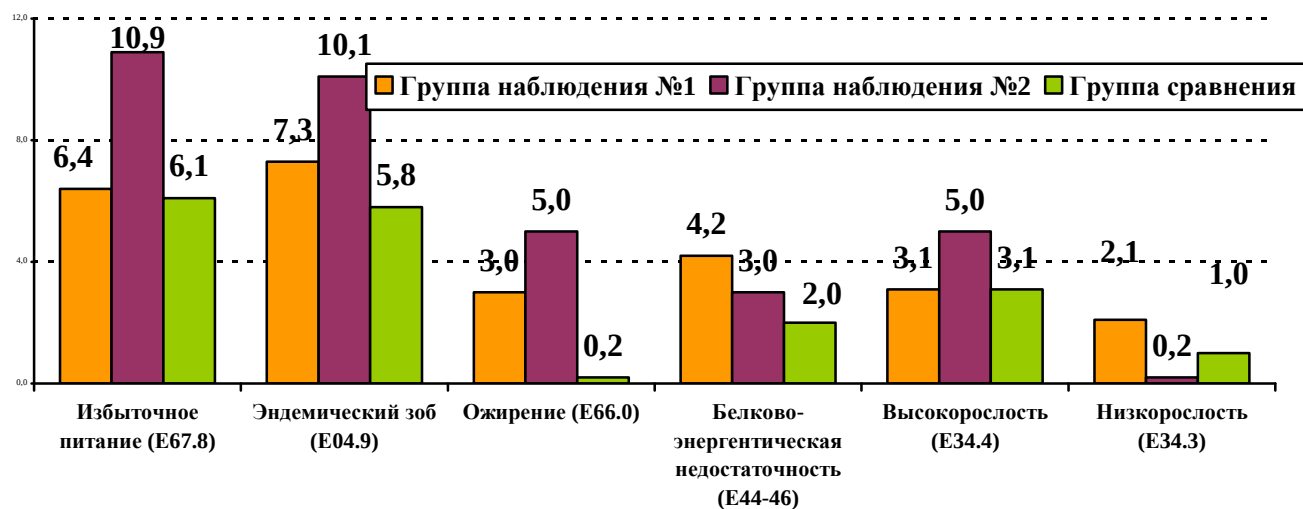


Рисунок 5.4.1 – Структура эндокринной патологии у обследованных детей, %

Таким образом, у детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен), патология эндокринной системы диагностировалась в 1,4-1,7 раз чаще (25,1-31,0%), чем в группе сравнения (18,0%, $p=0,037$). В

качестве приоритетных нозологических форм в группах наблюдения выявлены: различные формы нарушения физического развития, эндемический зоб (E04.9), избыточное питание (E67.8) и ожирение (E66.0), что в 1,3-1,8 раза чаще, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

При оценке особенностей **физического развития** группы наблюдения зоны №1 было установлено, что средняя длина тела детей, проживавших на границе промышленного района, составляла от $104,29 \pm 3,38$ см до $115,21 \pm 2,35$ см, что соответствовало физиологическому нормативу и не имело достоверных различий с группой сравнения. Вместе с тем, анализ данных длины тела среди групп в возрастном аспекте показал, что мальчики в группе наблюдения зоны № 1 были выше на 1,4-5,9 см, а девочки – на 1,5-3,1 см своих сверстников группы сравнения ($p=0,049$). В 4 года мальчики группы наблюдения зоны № 1 были достоверно выше на 5,9 см ($111,33 \pm 3,01$ см), в отличие от группы сравнения ($105,43 \pm 4,62$ см, $p=0,018$) (таблица 5.4.3).

Таблица 5.4.3 – Структура показателей массы обследованных детей, %

Возраст детей	Микросомия			Мезосомия			Макросомия		
	Группа наблюдения		Группа сравнения	Группа наблюдения		Группа сравнения	Группа наблюдения		Группа сравнения
	зона 1	зона 2		зона 1	зона 2		зона 1	зона 2	
Мальчики									
4 года	-	-	-	21,4*	73,3	83,3	78,6*	26,7	16,7
5 лет	-	8,3	-	64,3	58,3	56,0	35,7	33,4	44,0
6 лет	5,6	-	11,8	50,0	80,0	70,6	44,4*	20,0	17,6
Все	2,2	3,1	4,2	45,6*	68,8	64,6	52,2*	28,1	31,2
Девочки									
4 года	-	4,4	-	90,9	56,5*	100,0	9,1	39,1*	-
5 лет	-	-	5,0	33,3*	57,2	65,0	66,7*	42,8	30,0
6 лет	8,3	-	10,0	50,0	61,5	40,0	41,7	38,5	50,0
Все	2,6	1,8	5,4	55,3	57,9	64,9	42,1	40,3	29,7

* статистическая значимость различий с группой сравнения, $p \leq 0,05$

При оценке длины тела с учетом возрастно-половой принадлежности ребенка установлено, что в группе наблюдения зоны №1 мальчики в 4-летнем возрасте в 4,7 раза чаще (78,6%), в 6-летнем возрасте – в 2,5 раза чаще имели высокий рост (44,4%), чем в группе сравнения (16,7%, $p=0,02$ и 17,6%, $p=0,05$, соответственно) (таблица 5.4.3). Среди девочек 5 лет макросомия встречалась в 66,7% случаев, что достоверно в 2,2 раза чаще, чем в группы сравнения (30%, $p=0,03$).

При оценке особенностей физического развития детей, группы наблюдения зоны №2, проживавших в районе промышленного центра, было установлено, что средняя длина тела обследованных оставляла от $109,81 \pm 2,61$ см до $114,35 \pm 1,94$ см и соответствовала физиологическому нормативу. Вместе с тем, при оценке роста с учетом возрастного-половой принадлежности ребенка установлено, что в 5-летнем возрасте у 8,3% мальчиков, проживающих в условиях неблагоприятной среды обитания, отмечался низкий рост, а в сравниваемой группе снижения показателя роста не выявлено ($p=0,05$). Изменения ростового показателя у девочек в возрасте 4-х лет в группе наблюдения зоны № 2 в виде макросомии встречались в 39,1% случаев, в то время как данные нарушения отсутствовали в сравниваемой группе ($p=0,048$) (рисунок 5.4.2).

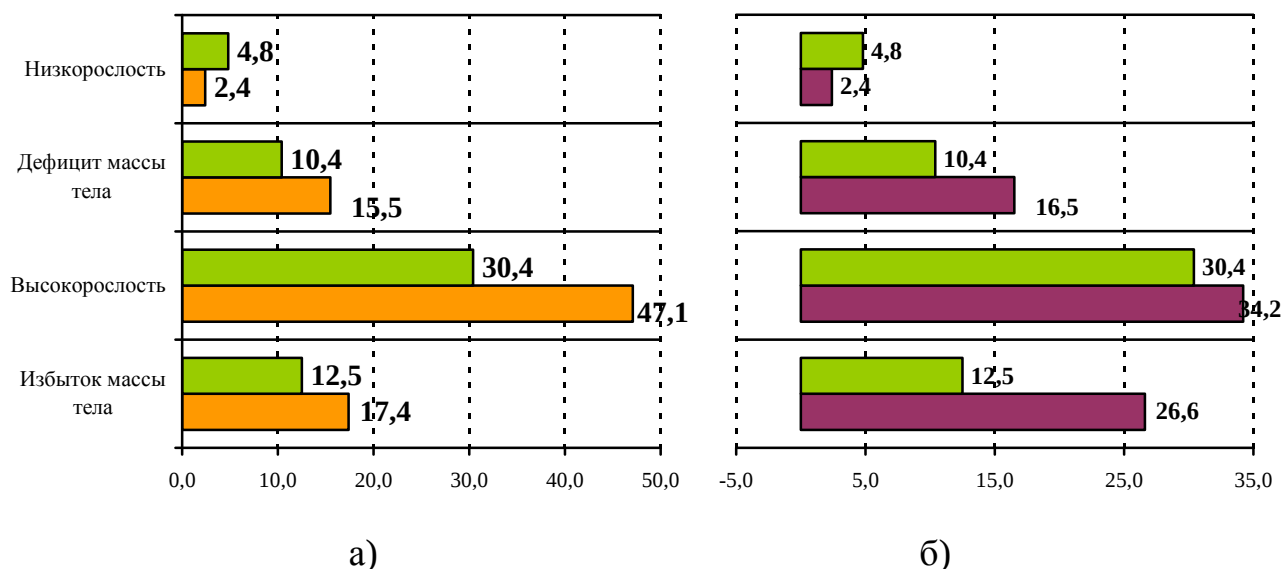


Рисунок 5.4.2 – Структура нарушений физического развития детей:
а) группа наблюдения зона №1, №2; б) группа сравнения, %

При оценке массы тела установлено, что в зависимости от возраста, ее среднее значение у детей группы наблюдения зоны № 1 составляло от $17,18 \pm 1,06$ кг до $23,78 \pm 3,53$ кг; у детей группы наблюдения зоны № 2 – от $17,45 \pm 1,24$ кг до $21,88 \pm 1,89$ кг. Данные показатели соответствовали физиологическим возрастным нормативам и достоверно не отличались от показателей группы сравнения. При этом показатели средней массы мальчиков во всех возрастах и девочек в возрасте 4-5 лет в группе наблюдения зоны № 1 были выше на 0,55-2,14 кг, чем в группе сравнения ($p=0,05-0,56$). Анализ соответствия длины и массы тела показал, что

среди мальчиков группы наблюдения зоны № 1 в 1,4 раза достоверно реже встречалось оптимальное соотношение массо-ростовых показателей (56,5% против 84,5% группы сравнения, $p=0,01$), при этом у них в 2,6 раза чаще наблюдался избыток массы тела I-II степени ($p=0,05$) (таблица 5.4.4). У каждого пятого мальчика в 5-летнем возрасте регистрировался избыток массы тела I степени, а в 6 лет – избыток массы II степени. Стоит отметить, что дети группы сравнения в обозначенные возрастные периоды таких нарушений массо-ростовых показателей не имели ($p=0,04$).

Таблица 5.4.4 – Структура показателей массы обследованных детей, %

Изменения массы тела	Группа наблюдения, зона № 1	Группа наблюдения, зона №2	Группа сравнения	p_1	p_2
Мальчики					
Дефицит массы тела II	8,7	-	4,2	0,23	0,36
Дефицит массы тела I	13,0	9,4	6,25	0,15	0,29
Эйтрофия	56,5	66,2	81,2	0,01	0,01
Избыток массы тела I	10,9	10,1	4,2	0,15	0,05
Избыток массы тела II	10,9	14,2	4,2	0,15	0,01
Девочки					
Дефицит массы тела II	13,2	3,5	5,4	0,05	0,35
Дефицит массы тела I	5,3	10,5	5,4	0,39	0,05
Эйтрофия	68,4	57,0	73,0	0,18	0,01
Избыток массы тела I	10,5	15,0	8,1	0,29	0,05
Избыток массы тела II	2,6	14,0	8,1	0,24	0,13

p_{1-2} – статистическая значимость различий показателей у детей сравниваемых групп

Показатели средней массы мальчиков в возрасте 4 лет и девочек в возрасте 4-5 лет в группе наблюдения зоны № 2 были достоверно выше, чем в группе сравнения ($p=0,04-0,05$). Анализ соответствия длины и массы тела показал, что в группе наблюдения № 2 33,7% мальчиков и 43,0% девочек имели неоптимальное соотношение массо-ростовых показателей, что достоверно отличалось от группы сравнения (18,7% и 27%, $p=0,01$). У мальчиков группы наблюдения зоны № 2 в 4 года в 13,3% случаев отмечался избыток массы тела II степени, у четырехлетних и пятилетних девочек в 13,0-15,5% случаев регистрировался избыток массы тела I-II степени, которые не встречались в группе сравнения ($p=0,04-0,05$) (таблица 5.4.4).

Исследование окружностей головы и груди в группе наблюдения зоны №1 выявило, что средние показатели в целом находились в пределах физиологических нормативов и достоверно не различались в сравниваемых

группах ($p=0,12-0,33$). Вместе с тем измерение окружности грудной клетки у детей группы наблюдения зоны №2 установило, что показатели у мальчиков ($53,64 \pm 1,02$ см) и девочек ($53,59 \pm 1,11$ см) были достоверно ниже группы сравнения ($55,43 \pm 0,91$ см, $p=0,01$ и $55,07 \pm 1,05$ см, $p=0,05$, соответственно). Установлено, что у мальчиков 5-6 лет группы наблюдения №2 окружность грудной клетки ($53,16 \pm 1,53-54,0 \pm 2,63$ см) была на 1,6-2,8 см достоверно ниже группы сравнения ($54,69 \pm 1,30-56,82 \pm 1,80$ см, $p=0,04-0,05$).

В то же время, количество детей группы наблюдения зоны № 2, у которых окружность грудной клетки соответствовала физиологической возрастной норме, было в 1,3-1,4 раза достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p=0,02$). У мальчиков группы наблюдения № 2 в 2,6 раза достоверно чаще регистрировалась окружность грудной клетки ниже физиологической нормы (37,5% и 14,6% соответственно, $p=0,01$). Кроме того, доля девочек, окружность грудной клетки которых соответствовала возрастной норме, в группе наблюдения зоны № 2 (61,4%) была в 1,4 раза достоверно ниже группы сравнения (83,8%, $p=0,01$). В этой группе в 2,8 раза достоверно чаще отмечались снижение показателя, и в 1,6 раза – увеличение окружности грудной клетки по отношению к сравниваемой группе ($p=0,35-0,01$) ($p=0,31-0,40$) (таблица 5.4.5).

Таблица 5.4.5 – Структура показателей окружности грудной клетки детей, %

Возраст детей	Ниже физиологической нормы			Физиологическая норма			Выше физиологической нормы		
	Группа наблюдения		Группа сравнения	Группа наблюдения		Группа сравнения	Группа наблюдения		Группа сравнения
	№ 1	№ 2		№ 1	№ 2		№ 1	№ 2	
Мальчики									
4года	7,2	20,0	-	71,4	73,3	100,0	21,4	6,7	-
5 лет	7,7	50,0	20,0	84,6	50,0	76,0	7,7	-	4,0
6 лет	22,2	60,0*	11,8	55,6	40,0	76,4	22,2	-	11,8
Все	13,3	37,5*	14,6	68,9	59,4*	79,2	17,8	3,1	6,25
Девочки									
4года	20,0	39,1*	-	80,0	56,5*	100,0	-	4,4	-
5 лет	6,7	28,6	20,0	86,6	61,9	80,0	6,7	9,5	-
6 лет	41,7*	15,4	-	41,7	69,2	80,0	16,6	15,4	20,0
Все	21,6	29,8*	10,8	70,3	61,4*	83,8	8,1	8,8	5,4

* статистическая значимость различий с группой сравнения, $p \leq 0,05$

Исследование окружности головы выявило достоверные различия группы наблюдения зоны № 2 (мальчики – $49,84 \pm 0,56$ см, девочки – $49,35 \pm 0,36$ см) с показателями сравниваемой группы (мальчики – $50,62 \pm 0,37$ см, $p=0,02$ и девочки

– 50,07±0,41 см, $p=0,01$). Кроме того, в группе наблюдения зоны № 2 окружность головы у мальчиков в возрасте 5 лет была на 1,57 см, а девочек в возрасте 6 лет – на 1,07 см достоверно меньше показателей группы сравнения ($p=0,01-0,04$) (таблица 5.4.6).

Таблица 5.4.6 – Структура показателей окружности головы детей, %

Возраст детей	Ниже физиологической нормы			Физиологическая норма			Выше физиологической нормы		
	Группа наблюдения		Группа сравнения	Группа наблюдения		Группа сравнения	Группа наблюдения		Группа сравнения
	№ 1	№ 2		№ 1	№ 2		№ 1	№ 2	
Мальчики									
4 года	7,1*	26,7	50,0	92,9*	73,3	33,3	-	-	16,7
5 лет	28,6	83,3*	48,0	71,4	16,7*	52,0	-	-	-
6 лет	27,8	40,0	29,4	72,2	60,0	70,6	-	-	-
Все	21,7*	50,0	41,7	78,3*	50,0	56,2	-	-	2,1
Девочки									
4 года	9,1	43,5	14,3	90,9	56,5	85,7	-	-	-
5 лет	6,7	33,3	25,0	86,6	61,9	75,0	6,7	4,8	-
6 лет	16,7	69,2*	20,0	75,0	30,8*	80,0	8,3	-	-
Все	10,5	45,6*	21,6	84,2	52,6*	78,4	5,3	1,8	-

* статистическая значимость различий с группой сравнения, $p \leq 0,05$

Отмечено, что в группе наблюдения зоны № 2 у 50,0% мальчиков окружность головы была ниже физиологической возрастной нормы. При этом в 5 лет низкий показатель они имели достоверно в 1,7 раза чаще (83,3%), в 6 лет – в 1,4 раза чаще (40,0%), чем в группе сравнения (48,0% и 29,4%, соответственно, $p=0,04-0,36$). Кроме того, среди девочек этой группы низкий показатель окружности головы встречался достоверно в 2,1 раза чаще, чем среди девочек группы сравнения (45,6% против 21,3%, $p=0,01$). А также снижение окружности головы у девочек группы наблюдения зоны № 2 в возрастные периоды отмечалось в 1,3-3,5 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,15-0,02$).

Совокупная оценка гармоничности физического развития выявила, что практически половина детей обследованных групп имела **нарушения гармоничного физического развития**. Отмечено, что в группе наблюдения зоны № 1 каждый третий ребенок (35,0%) имел резко дисгармоничное физическое развитие. В то время как в группе сравнения резко дисгармоничное развитие установлено только у 25,8% детей ($p=0,05$). Среди мальчиков и девочек, проживающих на границе промышленного района, резко выраженная дисгармоничность физического развития выявлялась в 1,4 раза чаще (36,5% и

33,3%, соответственно), чем в группе сравнения (26,9%, $p=0,05$ и 24,4%, $p=0,07$, соответственно) (рисунок 5.4.3).

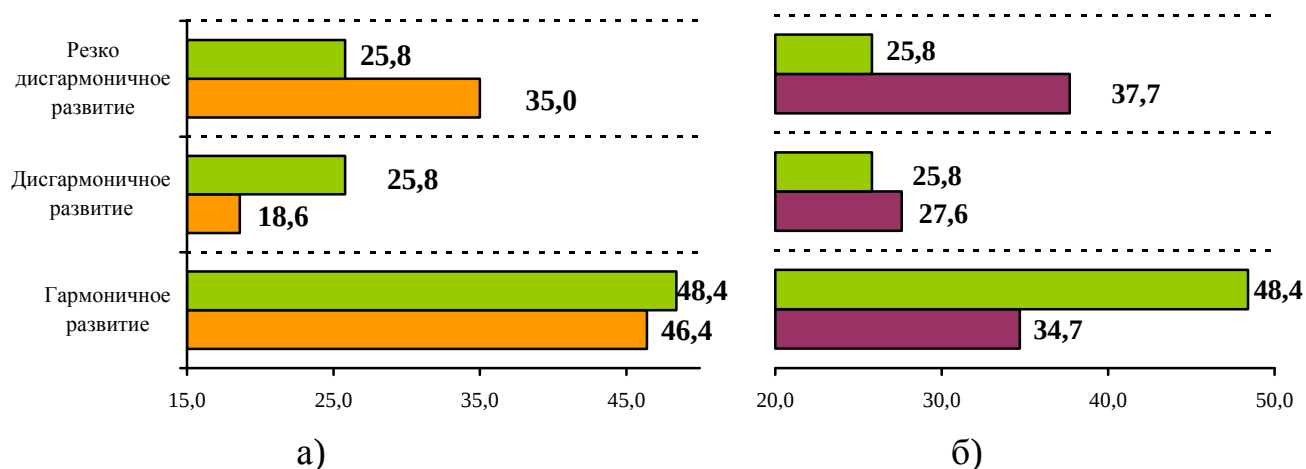


Рисунок 5.4.3 – Структура нарушений физического развития детей:
а) зона №1; б) зона №2 (группы наблюдения и сравнения), %

Сопоставительный анализ гармоничности физического развития выявил, что 65,3% детей группы наблюдения зоны № 2 имели нарушения гармоничного физического развития, что в 1,3 раза чаще группы сравнения ($p=0,05$). Отмечено, что в группе наблюдения №2 в 1,9 раза достоверно меньше мальчиков имело гармоничное физическое развитие, в отличие от группы сравнения ($p=0,01$); у 38,9% детей определялось дисгармоничное развитие, в сравниваемой группе этот показатель составил 19,2% ($p=0,03$). У девочек, проживающих на территории с загрязнением атмосферного воздуха химическими веществами, тропными к эндокринной системе, в 40,3% случаев регистрировалось резко дисгармоничное физическое развитие, что было в 1,7 раза достоверно чаще группы сравнения ($p=0,04$) (таблица 5.4.7).

Таблица 5.4.7 – Структура гармоничности физического развития детей, %

Показатель гармоничности физического развития	Мальчики			Девочки			Все дети		
	Группа наблюдения		Группа сравнения	Группа наблюдения		Группа Сравнения	Группа наблюдения		Группа сравнения
	№ 1	№ 2		№ 1	№ 2		№ 1	№ 2	
Гармоничное	46,2	27,8*	53,9	40,4	38,7	41,5	46,4	34,7	48,4
Дисгармоничное	17,3	38,9*	19,2	20,0*	20,9	34,1	18,6	27,6	25,8
Резко дисгармоничное	36,5*	33,3	26,9	33,3	40,3*	24,4	35,0*	37,7	25,8

* статистическая значимость различий с группой сравнения, $p \leq 0,05$

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что 2/3 детей, проживающих на границе и в районе промышленного центра, имели

дисгармоничный и резко дисгармоничный тип физического развития, который встречался в 1,3-1,4 раза чаще, чем в группе сравнения и проявлялся:

- в возрасте 4 лет у мальчиков – высоким ростом (27-79%), дефицитом массы тела I степени (21%), избытком массы тела II степени (13%), увеличением или сниженными показателями окружности грудной клетки (20-21%) и снижением окружности головы (27%); у девочек – низкими показателями окружности грудной клетки (20-39%) и окружности головы (43%), макросомией (39%), дефицитом или избытком массы тела (35%);
- в 5-летнем возрасте у мальчиков – избыточной массой тела I степени (21%), макросомией (33%), дефицитом массы тела (17%), снижением показателей окружности грудной клетки (50%) и окружности головы (83,3%); девочек – высоким ростом (43-67%), дефицитом массы тела I-II степени (20%), избыточной массой тела (14%), низкими показателями окружности грудной клетки (28%) и окружности головы (33%);
- в 6-летнем возрасте у мальчиков – высоким ростом (44%), дефицитом или избытком массы тела (22-27%), отставанием или увеличением окружности грудной клетки (22-60%) и отставанием окружности головы (40%), у девочек – дефицитом массы тела (15-33%) и низкими показателями окружности грудной клетки (42%), низким или высоким ростом (48%), отставанием или увеличением окружности грудной клетки (31%) и малой окружностью головы (69%).

5.4.3 Функциональные особенности эндокринных нарушений у детей с нарушением гармоничности физического развития, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен)

На втором этапе обследования был выполнен сопоставительный анализ клинико-лабораторных и функциональных особенностей наиболее приоритетной эндокринной патологии (нарушение гармоничности физического развития) у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха

органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен), относительно детей с аналогичной патологией, проживающих в условиях относительного санитарно-гигиенического благополучия.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило в группах наблюдения изменения структуры и объема органа у 32,6-43,4% обследованных детей, диффузные изменения структуры щитовидной железы – у 28,7-36,7%, что в 1,7-2,4 раза больше, чем у детей группы сравнения (16,7-17,9%, $p=0,00-0,079$) (рисунок 5.4.4).

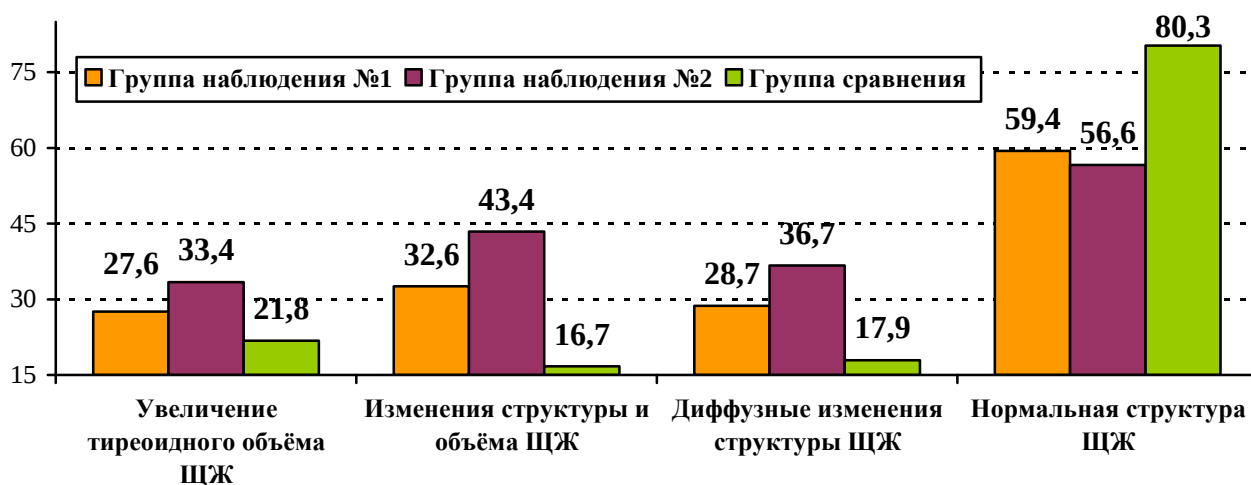


Рисунок 5.4.4 – Ультразвуковые данные щитовидной железы (ЩЖ) у детей групп наблюдения №1-2 и группы сравнения, %

При этом относительный риск выявления диффузных изменений структуры в группе наблюдения зоны №1-2 был в 1,8-2,7 раза выше ($OR=1,85$; $DI=0,94-3,6$; $p=0,1$; $OR=2,66$; $DI=1,38-5,11$; $p=0,1$), чем в группе сравнения.

5.4.4 Лабораторные особенности эндокринных нарушений у детей с нарушением гармоничности физического развития, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен)

В результате проведенных исследований у детей, проживающих в условиях неудовлетворительного качества атмосферного воздуха по санитарно-химическим показателям, установлено:

1) Повышенное содержание химических соединений в крови. Среднее содержание бензола ($0,0035 \pm 0,001$ мг/дм³) в крови детей групп наблюдения в 2,9 раза превышало показатель группы сравнения ($0,0012 \pm 0,0005$ мг/дм³) ($p < 0,05$). Концентрация фенола ($0,069 \pm 0,02$ мг/дм³) в крови детей групп наблюдения в 1,9 раза превышала показатель группы сравнения ($0,035 \pm 0,007$ мг/дм³) ($p < 0,05$), в 6,9 раз – референтный норматив ($0,01 \pm 0,037$ мг/дм³) ($p = 0,001$). Концентрация без(а)пирена ($0,000014$ мг/дм³) и формальдегида ($0,0098 \pm 0,0015$ мг/дм³) в крови детей групп наблюдения в 1,6-1,9 раза превышала показатель группы сравнения ($0,0000068$ мг/дм³ и $0,0051 \pm 0,006$ мг/дм³, соответственно) ($p = 0,001$) (таблица 5.4.8).

Таблица 5.4.8 – Содержание химических соединений в крови детей групп исследования, мг/дм³, $M \pm m$

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	p ₁	p ₂
Бензол	0,0±0,0	0,0035±0,001	0,0012±0,0005	0,001	0,001
Фенол	0,01±0,0037	0,069±0,01	0,035±0,007	0,001	0,001
Формальдегид	0,005±0,0014	0,0098±0,0015	0,0051±0,0006	0,001	0,001
Бенз(а)пирен	0,0±0,0	0,000014	0,0000068	0,001	0,001

p₁ - статистическая значимость различий с референтным уровнем;

p₂ - статистическая значимость различий с группой сравнения, $p \leq 0,05$

2) Дисфункция нейроэндокринной регуляции. *Симпато-адреналовая система*: у 45,8-74,1% детей имело место снижение в 1,6 раза уровня дофамина ($41,63 \pm 13,5$ пг/см³) и в 1,2-1,4 раза – уровня серотонина ($238,9 \pm 33,6$ - $280,3 \pm 24,9$ нг/мл), относительно группы сравнения ($68,01 \pm 9,2$ пг/см³ и $330,8 \pm 74,4$ нг/мл, соответственно, $p = 0,02$ - $0,049$). *Гипофизарно-надпочечниковая система*: у 55-69% детей выявлено снижение относительно группы сравнения уровня кортизола ($312,5 \pm 35,7$ - $295,9 \pm 31,5$ нмоль/см³), что в 1,2 раза было ниже показателя сравниваемой группы ($375,1 \pm 33,0$ пг/см³) ($p = 0,05$). *Тиреоидный обмен*: содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (Т4 свободного – $16,4 \pm 1,1$ - $16,6 \pm 0,5$ пмоль/л и ТТГ – $1,2 \pm 0,2$ - $1,8 \pm 0,1$ мкМЕ/см³), антител к ТПО ($1,9 \pm 0,5$ - $3,0 \pm 3,6$ МЕ/см³), у всех детей находилось в пределах нормативных значений, при этом уровень свободного тироксина в группах наблюдения в 1,13

раза был достоверно ниже группы сравнения – $18,6 \pm 0,5$ пмоль/л ($p \leq 0,05$). *Йодное обеспечение*: в группах наблюдения №1 выявлен недостаточный уровень йодного обеспечения ($8,47 \pm 2,2$ мкг/дм³), экскреция йода с мочой снижена в 1,5 раза относительно группы сравнения ($12,4 \pm 3,5$ мкг/100дм³), и в 1,2 раза, относительно физиологической нормы. При оценке уровня йодного дефицита пониженное содержание йода в моче выявлено у 75,0-90,0% обследованных детей, при 44,4% – в группе сравнения ($p=0,016-0,027$).

3) Активизация процессов свободно-радикального окисления, с последующим накоплением продуктов пероксидации. Уровень гидроперекиси липидов в сыворотке крови детей групп наблюдения № 1,2 в среднем составлял $350,8 \pm 36,1-383,44 \pm 46,16$ мкмоль/дм³, что в 1,4-1,5 раза превышало аналогичный показатель в группе сравнения ($p=0,001$). Содержание малонового диальдегида в плазме крови обследованных детей групп наблюдения в среднем составляло $3,5 \pm 0,2-3,6 \pm 0,1$ мкмоль/см³, что в 1,3 раз превышало аналогичный показатель группы сравнения ($2,75 \pm 0,14$ мкмоль/см³, $p=0,001$).

4) Активация окислительных процессов на уровне клеточного ядра. Выявлено повышение уровня 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче ($276,0 \pm 28,7$ нг/см³) в 1,6 раза выше аналогичного показателя у детей группы сравнения ($168,18 \pm 24,2$ нг/см³ $p=0,000$). При этом частота встречаемости повышенного содержания данного показателя в моче у детей составила 55% при отсутствии аналогичных проб в группе сравнения.

5) Перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной защиты в ответ на активацию свободно-радикального окисления. Уровень антиоксидантной активности сыворотки в среднем по группам наблюдения составил $32,3 \pm 1,4-31,8 \pm 1,5\%$, что в 1,1-1,2 раза ниже физиологической нормы и показателя группы сравнения ($36,6 \pm 1,7\%$) ($p=0,001$). В 31,8% проб выявлена повышенная в 1,5 раза, относительно группы сравнения, активность глутатионпероксидазы ($51,4 \pm 9,4$ нг/см³) ($p=0,001$). Среднее содержание фермента в сыворотке крови ($72,3 \pm 11,2$ нг/см³) в 1,4 раза превышало аналогичный показатель группы сравнения ($51,8 \pm 4,9$ нг/см³, $p=0,001$). При этом в группе наблюдения, максимально приближенной к

источникам выбросов, в 16,7% проб уровень супероксиддисмутазы определялся ниже предела физиологической нормы ($42,0 \pm 6,1$ нг/см³), в 1,2 раза – ниже значения группы сравнения, что может говорить о снижении резервных возможностей антиоксидантной защиты ($p \leq 0,05$).

6) Нарешение нейромедиаторного обмена. В ходе лабораторного исследования у 29,2-91,2% детей группы наблюдения в сыворотке крови выявлено снижение в 1,7 раза уровня тормозного нейромедиатора – ГАМК ($0,059 \pm 0,03$ - $0,089 \pm 0,03$ мкмоль/дмЗ) относительно группы сравнения ($0,099 \pm 0,01$ мкмоль/дмЗ, $p=0,001$).

7) Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, активация цитокинов – IL 10, ФНО, IL 17 (OR=1,7-3,4; $p=0,01$ -0,04), нарушение функциональной активности В-лимфоцитов, разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М и G, с преимущественной дефицитом Ig М, Ig G (у 59,2% и 46,5% детей, соответственно) и гиперпродукцией Ig А (у 46,3% детей), по сравнению с возрастной нормой ($p < 0,05$). Наличие специфической чувствительности к компонентам факторной нагрузки (повышение содержания антител к формальдегиду, бензолу и фенолу по критерию IgG и IgE), достоверные по отношению к референтному уровню.

8) Наличие синдрома цитолиза (повышение АСАТ и АЛАТ) (OR=1,6-2,1; $p=0,03$ -0,04).

5.5 Общие закономерности развития ассоциированной эндокринной патологии у детей, проживающих в условиях экспозиции химических факторов окружающей среды селитебных территорий

В ходе проведенного клинико-функционального и лабораторного обследования детей, проживающих в условиях воздействия химических факторов риска эндокринной и патогенетически связанных с ней систем, выявлены следующие основные тенденции:

- заболевания эндокринной системы в структуре соматической патологии занимали 3-5 ранговое место и выявлялись у 18,3-30,0% детей, что в 1,6-3,5 раза чаще, чем у детей, проживающих на территориях отвечающих санитарно-гигиеническим нормативам ($p=0,03-0,05$);

- наличие связей между изучаемыми факторами риска (экспозиция металлов, органических и хлорорганических соединений, нитратов) и формированием эндокринных заболеваний. Отношение шансов развития эндокринной патологии у детей в группах наблюдения в 1,8-4,3 раза достоверно выше, чем в группах сравнения ($OR \geq 1$);

- у экспонированных детей выявлено достоверное повышение содержания в биосредах (кровь, моча) металлов и органических соединений, относительно референтных показателей и уровней групп сравнения;

- в качестве наиболее приоритетной эндокринной патологии выступают различные формы нарушения физического развития (низкорослость, недостаточность и избыточность питания, ожирение), нарушения объема и структуры щитовидной железы, диагностируемые в 1,2-5,3 раза чаще, чем на неэкспонированной территории ($p=0,03-0,05$);

- ранняя манифестация избытка массы тела и ожирения (в условиях пероральной экспозиции ХОС и азотистых соединений), дисгамоничность созревания и нарушение метаболических процессов (фенол, бензол, формальдегид, без(а)пирен), изменение объема, функции и структуры щитовидной железы, задержка физического развития (свинец, марганец, никель, хром, кадмий);

- у 25,7-74,2% детей выявлено дисгармоничное и резко дисгармоничное физическое развитие, которое проявлялась преимущественно избытком массы тела, несоответствием физиологической норме массо-ростовых показателей, окружностей грудной клетки и головы; отношение шансов развития нарушения питания и физического развития у экспонированных детей в 1,2-4,7 раза превышали показатели групп сравнения ($OR \geq 1$);

- основными жалобами являлись: задержка и опережение физического развития – у 22,6%-29,3% детей, жалобы диспепсического характера – до 50% детей (тяжесть в эпигастрии, боли в правом подреберье) и астено-вегетативные симптомы (потливость, сухость кожи, раздражительность, эмоциональная лабильность, беспокойный сон) – до 33% детей;

- в качестве сопутствующей патологии выступали заболевания пищеварительного тракта (до 3,0 раз чаще, чем в группе сравнения), с преимущественным поражением гепато-билиарной зоны (билиарная дисфункция, функциональная диспепсия), болезни нервной системы (до 14,0 раз чаще), проявления общего вариабельного иммунодефицита (до 2,7 раз чаще), отношение шансов развития которых в 1,3-2,0 превышали уровни территории сравнения ($p=0,032-0,05$);

- у половины обследованных детей наблюдались нарушения нормативного объёма щитовидной железы, у 12,9-30,0% имело место изменение ее экоструктуры, наличие кистозно-расширенных фолликулов, мелкоочаговых образований, на фоне уменьшенного (у 20-22%) объема железы; отношение шансов развития данных нарушений был в 2,4-7,4 раза выше, чем в группах сравнения;

- у 44,2-74% детей выявленная эндокринная патология развивалась на фоне активации процессов свободно-радикального окисления, накопления продуктов пероксидации, перенапряжения и истощения ресурсов антиоксидантной защиты;

- у 22,2-91,2% детей обнаружено отклонение от нормативных значений уровня возбуждающей аминокислоты – глутамата, тормозного нейромедиатора – γ -аминомасляной кислоты в сыворотке крови, свидетельствующее о дисрегуляции нейромедиаторного обмена.

В условиях экспозиции химических факторов окружающей среды на основании территориальных особенностей у детского населения выявлены общие закономерности развития ассоциированной эндокринной патологии (таблица 5.5.1).

Таблица 5.5.1 – Общие закономерности развития у детей эндокринной патологии, ассоциированной воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий

Факторы окружающей среды, формирующие химическую нагрузку		Группы территорий			
		Тип 1 и 2	Тип 2	Тип 2	Тип 1
		Свинец, марганец, никель, хром, кадмий в атмосферном воздухе, марганец, никель в воде	Хлороформ, тетрахлорметан в питьевой воде	Нитраты в питьевой воде	Бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен в атмосферном воздухе
Гигиенические показатели	Повышенное содержание в биосредах химических соединений с тропным воздействием к эндокринной системе	содержание в крови свинца, марганца, никеля, кадмия и хрома в 1,1-2,0 раз превышало показатели группы сравнения, а референтный уровень – по марганцу – в 1,3 раза, по никелю – в 9,1 раза, по хрому – в 2,6 раза	содержание хлороформа и тетрахлорметана в крови превышает уровни группы сравнения в 1,9-5,0 раза	превышение нитрозодиэтиламина и нитрозодиметиламина в крови до 3,5 раз; превышение в 2,8 раз уровня нитратов в моче, относительно группы сравнения	превышение бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена в крови в 1,3-2,3 раза, относительно группы сравнения
Клинические показатели	Повышенная частота заболеваний эндокринной системы (МКБ: E00-90.0), относительно группы сравнения	увеличение в 1,8 раз	увеличение в 2,0 раз	увеличение в 3,5 раз	увеличение в 1,6 раз
	Повышенная частота нарушения физического развития относительно группы сравнения	увеличение в 1,2-1,6 раз	увеличение в 1,2-5,3 раз	увеличение в 1,2-4,9 раз	увеличение в 1,4-4,7 раз
	Наличие дисгармоничности физического развития	резко дисгармоничное	резко дисгармоничное	дисгармоничное и резко дисгармоничное	дисгармоничное и резко дисгармоничное
		у 74,2%	у 35,9%	у 25,7%	у 59,4%
	Наличие приоритетных форм эндокринных нарушений (E44.1, E34.3, E34.4, E66.0, E67.8, E04.9)	пониженное питание (E44.1) – 13,7% и низкорослость (E34.3) – 7,4%	избыточное питание (E67.8) – 9,7% и ожирение (E66.0) – 4,3%, высокорослость (E34.4) – 8,6%	высокорослость (E34.4) – 22,4%, избыток массы тела (E67.8) – 28,6% и ожирение (E66.0) – 4,6%,	эндемический зоб (E04.9) – 7,3-10,1%, избыточное питание (E67.8) – 6,4-10,9% и ожирение (E66.0) – 3,0%, высокорослость (E34.4) – 3,0-5,0%
Функциональные показатели	Наличие нарушений объёма щитовидной железы (E04.9), по отношению к норме	уменьшение объёма у 20,0%, увеличение объёма у 32,5%	уменьшение объёма у 20,0%, увеличение объёма у 22,0%	уменьшение объёма у 9,3-17,4%, и увеличение объёма у 9,3-17,4%	увеличение объёма у 27-33%
	Наличие нарушений структуры щитовидной железы, по отношению к норме	наличие кистозно-расширенных фолликулов, мелкоочаговых образований у 20,0%	изменение экоструктуры у 30% в виде наличия кистозно-расширенных фолликулов, мелкоочаговых образований и диффузных изменений	диффузные изменения экоструктуры у 12,9-18,6%, мелкоочаговых образований у 2,9-4,7%;	диффузные изменения структуры у 28,7-36,7%,

Окончание таблицы 5.5.1

Лабораторные показатели	Наличие нарушений нейроэндокринной регуляции , по отношению к группе сравнения	Симпато-адреналовая система:			
		в норме	у 42,2 % – повышение норадреналина в 1,3 раза; у 34,7% – снижение серотонина в 1,4 раза	в норме	у 45,8-74,1% – снижение дофамина в 1,6 раз, серотонина – в 1,2-1,4 раза
		Гипофизарно-надпочечниковая система:			
		в норме	у 28% – повышение кортизола в 1,2 раза	у 47% – повышение уровня кортизола в 1,5 раза	у 55-69% понижение кортизола
		Тиреоидный обмен:			
		у 67,6% – сниженный уровень Т4 свободного; у 48,6% – повышенный ТТГ; у 62,2% – повышенный уровень антител к ТПО	у 28% – снижен уровень Т4 общего; у 28% – повышенный уровень антител к ТПО	у 41,2% – сниженный уровень Т4 свободного	у 21% – сниженный уровень Т4 свободного
		Жировой обмен и углеводный обмен:			
		уровень лептина и С-пептида в пределах нормативных значений	уровень лептина и С-пептида у 12,5%-58,5% превышен от 1,2 до 1,6 раз	лептин и С-пептид в пределах нормативных значений; повышение у 67,6% уровня инсулина в 1,3-1,7 раза	уровень лептина и С-пептида в пределах нормативных значений
	Наличие активизации процессов свободно-радикального окисления , по отношению к группе сравнения	Уровень гидроперекиси липидов в сыворотке крови:			
		в норме	в 1,4 раза повышен у 44,2%	в 1,4 раза повышен у 46,7%	превышен в 1,4-1,5 раза
		Уровень малонового диальдегида в плазме крови			
		в 1,12 раз выше у 52,2%	в норме	в 1,2 раза выше у 73,5%	превышен в 1,3 раза
	Наличие перенапряжения и истощения ресурсов антиоксидантной защиты , по отношению к группе сравнения	Уровень глутатионпероксидазы			
		снижен в 74% проб в 1,3 раза	повышен в 100% проб в 4,7 раза	-	повышен в 31,8% проб в 1,5 раза
	Наличие дисрегуляции нейромедиаторного обмена , по отношению к группе сравнения	Уровень глутамата			
		увеличен у 36,3%	в 1,4 раза увеличен у 35,5%	-	-
		Уровень тормозного нейромедиатора - γ-аминомасляной кислоты			
		снижен у 22,2%	снижен у 29,2%	в норме	снижен в 1,7 раза у 29,2-91,2%
	Наличие иммунной дисрегуляции , по отношению к группе сравнения	снижение содержания IgA, IgG и повышение IgE общего у 32,5%-65,1%	повышен в 4,8 раза уровень IgG специфического к хлороформу	-	угнетение содержания IgA, IgG, Ig M

Таким образом, общими закономерностями развития у детей эндокринной патологии, ассоциированной с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий, являются: повышенная частота эндокринных нарушений; превышение референтных уровней содержания в биосредах металлов и органических соединений; наличие сопряженной патологии печени, нервной и иммунной систем; ранняя манифестация избытка массы тела и ожирения; дисгармоничность созревания и нарушение метаболических процессов; изменения объёма, функции и структуры щитовидной железы; задержка физического развития; дисфункция гипофизарно-адреналовой и гипофизарно-тиреоидной системы, развивающаяся на фоне активации процессов свободно-радикального окисления, накопления продуктов пероксидации, перенапряжения и истощения ресурсов антиоксидантной защиты, с признаками вариабельного иммунного дефицита и нарушением нейромедиаторных процессов.

ГЛАВА 6. ВЕРИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ИНДИКАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЕДУЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

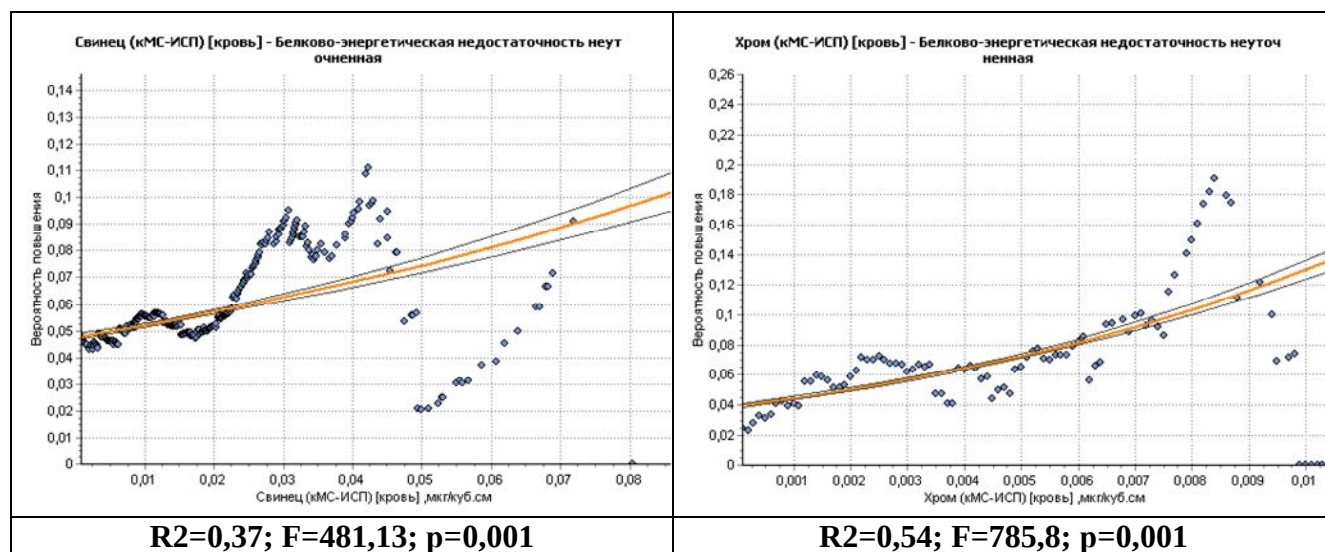
На основании гигиенического анализа, оценки риска и результатов углубленного клинико-функционального, инструментального и лабораторного обследования детей, проживающих в условиях воздействия изучаемых химических факторов окружающей среды селитебных территорий, с целью выявления тропности воздействия и обоснования системы профилактики были оценены причинно-следственные связи и уточнены основные патогенетические механизмы развития ассоциированной эндокринной патологии.

6.1 Анализ механизма формирования у детей нарушений физического развития (недостаточность питания – Е44.1, Е46, низкорослость – Е34.3), ассоциированных с многосредовой экспозицией металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), на основании моделирования эволюции риска

Как приведено в главах 4 и 5, у детей, проживающих на территориях с превышенным в 1,3-7,5 раза, относительно территории сравнения, содержанием в атмосферном воздухе марганца ($0,00014 \pm 0,00002$ мг/м³), никеля ($0,000035 \pm 0,000005$ мг/м³), свинца ($0,00003 \pm 0,000004$ мг/м³), кадмия ($0,0000032 \pm 0,000002$ мг/м³), хрома ($0,000054 \pm 0,000008$ мг/м³), а также с повышенным в 3,2-17,5 раза содержанием в питьевой воде свинца ($0,0015 \pm 0,0001$ мг/дм³), никеля ($0,0064 \pm 0,001$ мг/дм³) и марганца ($0,1 \pm 0,014$ мг/дм³), в крови обнаружены концентрации свинца ($0,037 \pm 0,012$ мг/дм³), марганца ($0,013 \pm 0,001$ мг/дм³), никеля ($0,0073 \pm 0,0013$ мг/дм³), кадмия ($0,00027 \pm 0,001$ мг/дм³) и хрома ($0,0048 \pm 0,0009$ мг/дм³). Концентрации этих химических веществ превышали

показатели группы сравнения в 1,3-2,2 раза и показатели референтного уровня: по марганцу в – 1,5 раза, по никелю – в 9,4 раза, по хромю – в 4,0 раза ($p < 0,05$). Маркером экспозиции является содержание свинца, марганца, никеля, кадмия, хрома в крови обследуемых. При многосредовом поступлении химических веществ техногенного происхождения, оказывающих влияние на эндокринную систему (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), формируются неприемлемые неканцерогенные риски развития патологии эндокринной системы (НІ до 1,13), центральной нервной (НІ до 4,93) и иммунной систем (НІ до 2,64), печени (НІ до 2,24) и процессов развития (НІ до 2,82). При ингаляционном пути поступления, обозначенные нарушения преимущественно возможны в связи с воздействием марганца и свинца [108,112].

У детей, проживающих в условиях хронического комбинированного воздействия металлов с атмосферным воздухом и питьевой водой, установлено достоверное влияние металлов (марганца, никеля, хрома, кадмия и свинца) на формирование нарушений физического развития ($OR=3,05$; $DI=1,05-9,5$; $OR=3,75$; $DI=1,07-17,4$). Доля объяснённой дисперсии достигала 37-78%, для недостаточности питания (Е44.1, Е46), обусловленной повышенным содержанием свинца и хрома в крови, – $R^2=0,37-0,54$; $481,13 \leq F \leq 785,8$; $p < 0,001$; для низкорослости (Е34.3), связанной с повышенным содержанием никеля и кадмия в крови, – $R^2=0,42-0,78$; $578,3 \leq F \leq 1905,6$; $p < 0,001$ (рисунок 6.1.1).



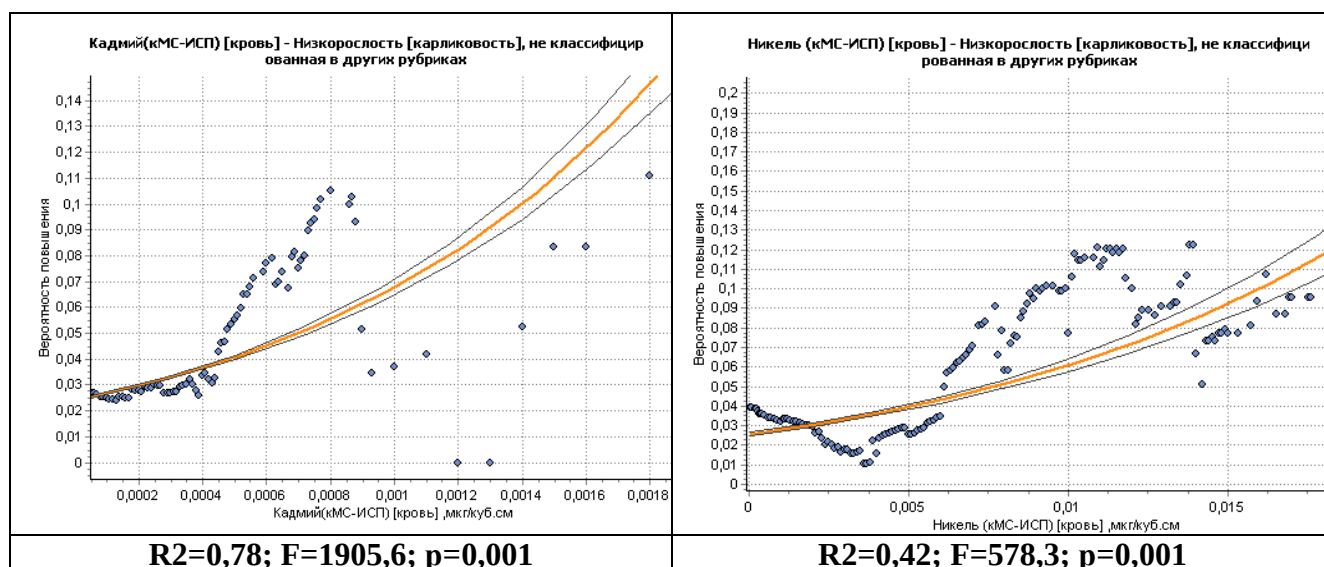


Рисунок 6.1.1 – Зависимость формирования у детей нарушений физического развития (МКБ: Е44.1-46, Е34.3) от концентрации в крови химических соединений (металлы) с тропным воздействием к эндокринной системе

При уровне маркера экспозиции, который характеризуется концентрацией свинца в крови до 0,011 мкг/л, хрома – до 0,003 мкг/л, никеля – до 0,002 мкг/л, кадмия – до 0,00022 мкг/л, риск формирования нарушений физического развития у детей (недостаточность питания – Е44.1, Е46 и низкорослость – Е34.3) в целом по выборке отмечается как допустимый (менее $1,0 \cdot 10^{-4}$). В то же время, начиная с уровня содержания свинца в крови более 0,021 мкг/л, хрома – более 0,004 мкг/л, никеля более – 0,003 мкг/л, кадмия – более 0,00027 мкг/л, риск формирования недостаточности питания и низкорослости может достигать недопустимых значений ($1,05 \cdot 10^{-4}$, $1,11 \cdot 10^{-4}$, $1,06 \cdot 10^{-4}$ и $1,01 \cdot 10^{-4}$, соответственно, таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1 – Результаты математического моделирования эволюции риска формирования нарушений физического развития у детей, при различной концентрации (С, мкг/л) металлов в крови (уровень допустимого риска – менее $1 \cdot 10^{-4}$)

Свинец - Е44.1, Е46		Хром - Е44.1, Е46		Никель - Е34.3		Кадмий - Е34.3	
С.	Риск	С.	Риск	С.	Риск	С.	Риск
0,011	$7,00 \cdot 10^{-5}$	0,003	$9,81 \cdot 10^{-5}$	0,002	$9,73 \cdot 10^{-5}$	0,00017	$8,30 \cdot 10^{-5}$
0,021	$1,05 \cdot 10^{-4}$	0,004	$1,11 \cdot 10^{-4}$	0,003	$1,06 \cdot 10^{-4}$	0,00022	$9,16 \cdot 10^{-5}$
0,031	$1,57 \cdot 10^{-4}$	0,005	$1,25 \cdot 10^{-4}$	0,004	$1,16 \cdot 10^{-4}$	0,00027	$1,01 \cdot 10^{-4}$
0,041	$2,33 \cdot 10^{-4}$	0,006	$1,40 \cdot 10^{-4}$	0,005	$1,27 \cdot 10^{-4}$	0,00032	$1,11 \cdot 10^{-4}$

Показатель тяжести формирования нарушений физического развития оценивался в соответствии со шкалой степени тяжести нарушений здоровья на уровне срединных значений для заболеваний средней тяжести – 0,0032.

Результаты моделирования возрастной эволюции риска здоровью при долговременной многосредовой экспозиции металлов (свинец, хром, кадмий, никель) позволяют спрогнозировать дополнительный риск формирования нарушений физического развития (недостаточность питания – Е44.1, Е46 и низкорослость – Е34.3) у экспонированного детского населения (рисунок 6.1.2).

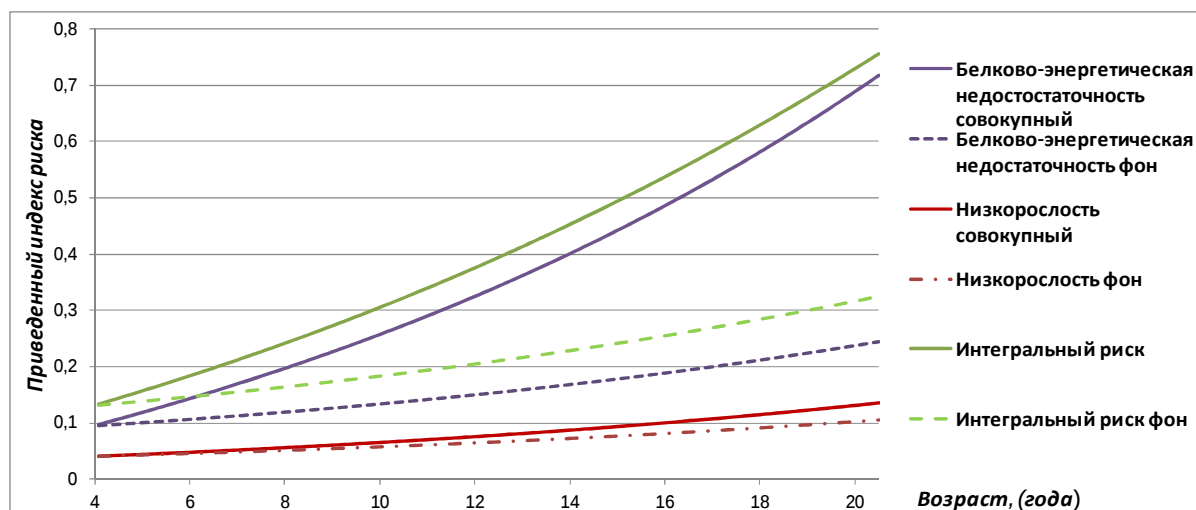


Рисунок 6.1.2 – Результаты математического моделирования эволюции риска формирования нарушений физического развития (МКБ: Е44.1, Е46, Е34.3) от величины маркера экспозиции (концентрации свинца, хрома, кадмия и никеля в крови) и возраста детей, гг.

В условиях многосредовой экспозиции свинца, хрома, кадмия и никеля интегральный показатель приведенного индекса (R) превышает верхнюю границу пренебрежимо малого уровня риска (0,05) для формирования нарушений физического развития (недостаточность питания и низкорослость, МКБ: Е44.1, Е46, Е34.3) у детского населения в возрасте 6 лет, высокого риска (0,35) – в возрасте 16 лет и очень высокого риска (0,6) – в возрасте 19 лет (рисунок 6.1.3).

Основной вклад в интегральный показатель приведенного индекса риска представлен негативным воздействием свинца и хрома на формирование недостаточности питания (белково-энергетическая недостаточность Е44.1, Е46). На основании данных математического моделирования и результатов клиническо-функционального, инструментального и лабораторного обследования, были сформулированы основные звенья патогенеза формирования нарушений

физического развития у детей, проживающих в условиях многосредовой экспозиции металлов (рисунок 6.1.3).

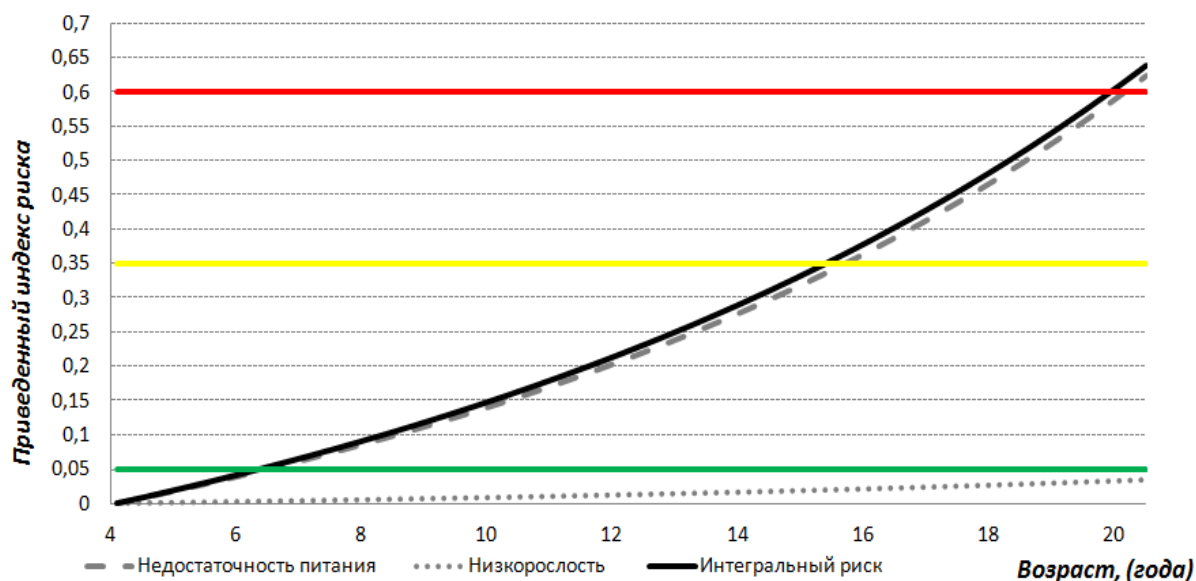


Рисунок 6.1.3 – Динамика приведенного индекса риска формирования нарушений физического развития у детей, в условиях многосредовой экспозиции металлов (свинец, хром, кадмий, никель), гг.

Повышенное содержание **марганца и свинца** в биосредах детей оказывает негативное влияние на центральную и периферическую нервную систему, а через механизмы вегетативной регуляции – на гепато-билиарную систему. Так проявляется дисрегуляция нейромедиаторного обмена (индикаторные показатели: повышение глутамата, норадреналина, серотонина, снижение уровня тормозного нейромедиатора – γ -аминомасляной кислоты). Развитие астено-невротических и вегетативных расстройств проявлялось в 2,2 раза чаще при повышенном содержании марганца и свинца в крови ($R^2=0,27-0,56$), также как и в 1,7 раз чаще проявлялась гепато-билиарная дисфункция. Были также замечены учащенные в 3,0 раза проявления функциональной диспепсии с моторными и секреторными отклонениями, сопровождающиеся атрофическими процессами в слизистой желудка и нарушением всасывания основных пищевых компонентов – белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов, при содержании свинца и марганца в крови $R^2=0,24-0,58$. Индикаторными показателями являлись: нарушения биоритмики головного мозга по данным электроэнцефалографии,

нарушения моторики желчного пузыря по гиперкинетическому типу, реактивные изменения печени по данным УЗИ, повышение уровня пепсиногена II, снижение соотношения пепсиноген I к пепсиногену II, атрофическая трансформация слизистой. Соединения **хрома** оказывают токсическое влияние на печень, нарушая белково-синтетические процессы, в т.ч. белков из семейства инсулиноподобных факторов роста, отвечающих за эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма (индикаторные показатели: понижение уровня ИФР-1, $R^2=0,36$) (таблица 6.1.2).

Таблица 6.1.2 – Параметры логистических моделей зависимости «химическое вещество в крови детей – вероятность отклонения индикаторного лабораторного показателя»

Маркеры экспозиции	Индикаторный показатель	Параметры моделей				P
		b_0	b_1	R^2	F	
Марганец	ТТГ	-3,2	40,8	0,25	117,4	0,001
Никель	Т4 общий	-3,8	119,9	0,47	253,9	0,001
Марганец	Т4 общий	-4,3	59,6	0,18	63,8	0,001
Свинец	Серотонин	-2,4	26,1	0,93	4973,3	0,001
Никель	Серотонин	-2,1	31,9	0,15	64,2	0,001
Марганец	Серотонин	-2,3	28,9	0,16	70,3	0,001
Хром	Кортизол	-2,5	-71	0,11	32,8	0,001
Никель	Кортизол	-3,1	53	0,22	103,1	0,001
Марганец	Кортизол	-1,1	-172,2	0,82	1565,1	0,001
Свинец	ИФР-1	-4,0	-12,1	0,42	237,8	0,001
Хром	ИФР-1	-3,0	-54,3	0,36	186,7	0,001
Марганец	ИФР-1	-2,5	-82,9	0,48	115,6	0,001
Свинец	ФСГ	-1,2	-24,7	0,56	451,2	0,001
Никель	ФСГ	-2,2	93,1	0,27	128,4	0,001
Марганец	ФСГ	-2,5	68,1	0,32	159	0,001

P_{0-1} – статистическая значимость различий $\leq 0,05$

На фоне активации свободно-радикального окисления, снижения активности реакций антиокислительной защиты и на фоне нарушений гомеостаза факторов неспецифической иммунной защиты (индикаторные показатели: повышение МДА и общей антиоксидантной активности сыворотки крови; снижение глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы; снижение показателей фагоцитоза, уровня иммуноглобулинов – IgA и JgG, $CD25^{+}$ отн., $CD95^{+}$, цитокинов IL-17 и VEGF, связанное с повышенным содержанием в крови марганца и **никеля**; $R^2=0,34-0,42$) формируются ранние сдвиги гипоталамо-гипофизарной регуляции: гипофизарно-тиреоидной оси с нарушением тиреоидного обеспечения

основных видов обмена (индикаторные показатели: снижение Т4 свободного, повышение АТ к ТПО, изменение экоструктуры и объема (увеличение и уменьшение) щитовидной железы, наличие кистозно-расширенных фолликулов и мелкоочаговых образований, снижение индексов периферического сопротивления сосудов, связанные с повышенным содержанием в крови **марганца, свинца, никеля**; $R^2=0,29-0,90$), гипофизарно-адреналовой оси – снижение глюкокортикоидной активности (индикаторные показатели: повышение уровня серотонина, уменьшение линейных размеров надпочечников относительно группы сравнения по данным УЗИ, связанные с марганцем, хромом, никелем; $R^2=0,11-0,82$) (Рисунок 6.1.4).

Наблюдаются изменения гипофизарно-гонадной оси – снижение фолликулостимулирующего гормона, дегидроэпиандростерон-сульфата, 17-ОН-прогестерона, снижение уровня соматомединов (индикаторные показатели: понижение уровня ИФР-1, отставание костного возраста от паспортного, снижение темпов окостенения и минеральной плотности кости в виде остеопении, по данным остеоденситометрии, и R-графии кистей («костный возраст»), связанные с марганцем и свинцом; $R^2=0,42-0,48$), с последующим нарушением показателей физического развития (индикаторные показатели: **нарушение питания, дефицит массы, низкорослость** опосредованные воздействием марганца, свинца, никеля, хрома и кадмия; $R^2=0,43-0,83$).

Таким образом, в условиях многосредовой экспозиции металлов, повышенное содержание **свинца, марганца, никеля, кадмия и хрома** в биосредах детей оказывает негативное влияние на центральную и периферическую нервную систему, что проявляется дисрегуляцией нейромедиаторного обмена, нарушает белково-синтетические процессы, в т.ч. белков из семейства инсулиноподобных факторов роста, отвечающих за эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма, формирует ранние сдвиги гипоталамо-гипофизарной регуляции с нарушением показателей физического развития (**недостаточность питания – E44.1, E46**) (рисунок 6.1.4).

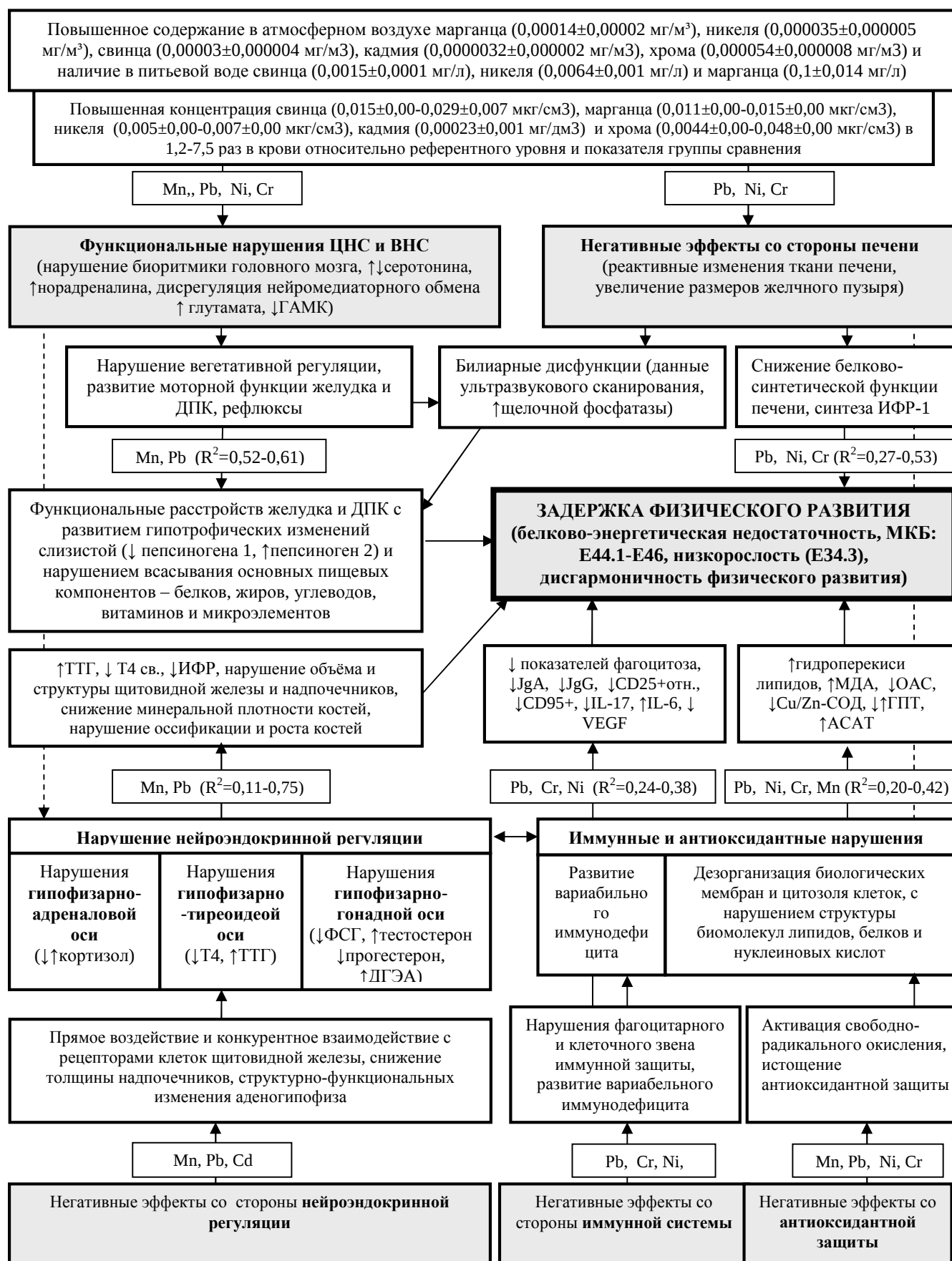


Рис. 6.1.4. Основные патогенетические звенья нарушений физического развития (недостаточность питания) у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, кадмий, хром).

6.2 Анализ механизма формирования у детей метаболических нарушения (ожирение – E66.0, избыточность питания – E67.7), ассоциированных с экспозицией хлорорганических соединений, на основании оценки полиморфизма генов и индивидуальной чувствительности

Как приведено в главах 4 и 5 у детей, потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по санитарно-химическим показателям (хлороформ до 2,8 ПДК, в концентрации 0,15-0,17 мг/л, тетрахлорметан – до 3,7 ПДК, 0,0044-0,0074 мг/л), концентрация хлороформа ($0,4 \pm 0,0$ - $0,75 \pm 0,0$ мкг/дм³) и тетрахлорметана ($0,01 \pm 0,0$ - $0,03 \pm 0,0$ мкг/дм³) в крови в 1,2-2,3 раза превышает референтный уровень и показатели группы сравнения ($p \leq 0,05$). Маркером экспозиции является содержание хлороформа и тетрахлорметана в крови обследуемых. При пероральном поступлении ХОС с питьевой водой формируются неприемлемые неканцерогенные риски развития патологии эндокринной (НІ до 1,47) и центральной нервной системы (НІ до 1,47), печени (НІ до 1,74), преимущественно связанные с поступлением хлороформа.

У детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием ХОС, установлена достоверная связь между изучаемыми факторами риска (экспозиция хлороформа и тетрахлорметана с питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний ($OR=2,39$; $DI=1,04-6,82$). Доля объяснённой дисперсии развития у детей метаболических нарушений (избыток массы тела и ожирение, E67.8-66.0), обусловленных повышенным содержанием хлороформа в крови и моче, достигала 29-32% ($R^2=0,29-0,32$; $85,3 \leq F \leq 112,6$; $p < 0,001$) (рисунок 6.2.1).

Праймиризирующими факторами формирования эндокринных нарушений у детей в условиях пероральной экспозиции хлороформа и тетрахлорметана выступали выявленные функциональные отклонения нейроэндокринной системы: дисрегуляция гипофизарно-адреналовой (индикаторные показатели: повышение кортизола, норадреналина, снижение серотонина, $R^2=0,11-0,81$; $26,8 \leq F \leq 903,3$; $p < 0,001$) и гипофизарно-тиреоидных осей (индикаторные показатели: повышение ТТГ, снижение Т4свободного), связанные с хлороформом и тетрахлорметаном

($R^2=0,16-0,79$; $38,7 \leq F \leq 450,1$; $p < 0,001$), обусловленные нарушением механизмов соподчинения и обратной связи между гипоталамо-аденогипофизом и периферическими отделами эндокринной системы, с компенсаторным снижением уровня тиреоидных гормонов (индикаторные показатели: повышение ТТГ, снижение Т3, Т4 свободного, объёмные и структурные изменения щитовидной железы (таблица 6.2.1) [107,114].

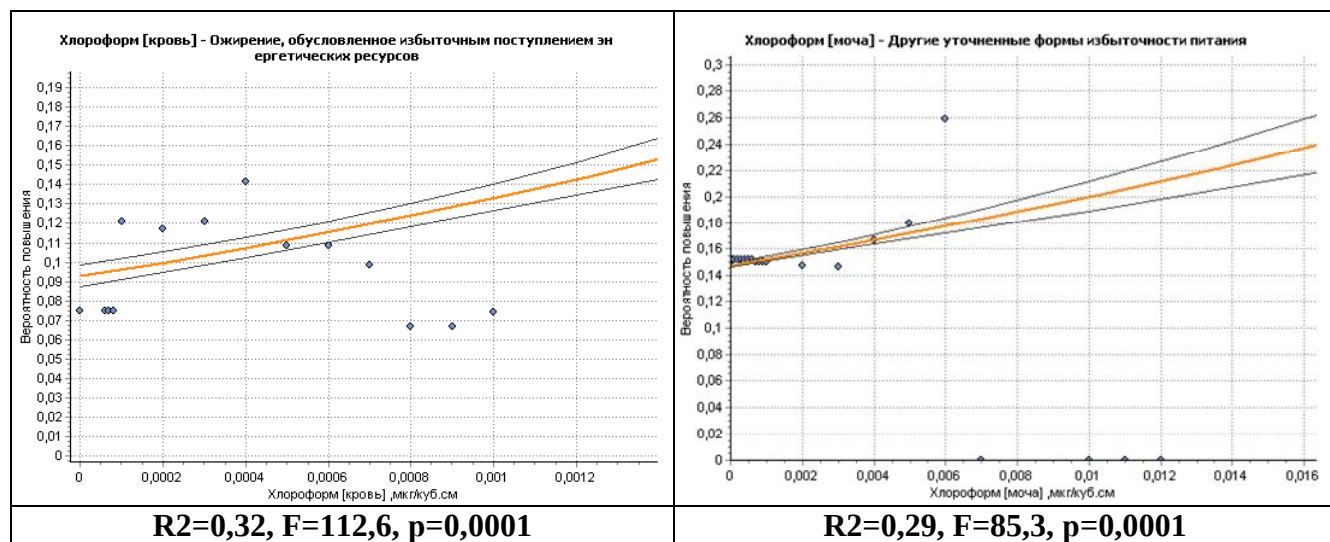


Рисунок 6.2.1 – Зависимость формирования у детей метаболических нарушений (МКБ: E67.7-66.0) от концентрации в крови химических соединений (ХОС) с тропным воздействием к эндокринной системе

Таблица 6.2.1 – Параметры логистических моделей зависимости «химическое вещество в крови детей – вероятность отклонения индикаторного лабораторного показателя»

↓↑	Маркер экспозиции	Индикаторный показатель	Параметры моделей				p
			b0	b1	R ²	F	
Выше	Тетрахлорметан	ТТГ	-3,6	22681,8	0,29	64,8	0,001
Выше	Хлороформ	ТТГ	-3,4	522,7	0,16	38,7	0,001
Ниже	Тетрахлорметан	Т4 общий	-3,6	33998,7	0,79	450,1	0,001
Ниже	Хлороформ	Т4 общий	-4,2	886,1	0,39	131,1	0,001
Выше	Хлороформ	С-пептид	-1,7	459,5	0,09	17,8	0,001
Ниже	Хлороформ	Кортизол	-1,8	-2180,6	0,81	903,3	0,001

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

В результате морфофункциональных отклонений со стороны печени и поджелудочной железы развивается повышение «возбуждающих» и «стрессовых» глюкокортикоидных гормонов (модель №1-5, таблица 6.2.2), уменьшение липолиза и повышение активности глюконеогенеза (индикаторные показатели: структурные изменения ткани, увеличение эхогенности и размеров печени и

поджелудочной железы по данным УЗИ, повышение АсАТ, общего холестерина, лептина, С-пептида, липопротеинов низкой плотности, инсулина, снижение липопротеинов высокой плотности, связанные с воздействием хлороформа и тетрахлорметана; $R^2=0,27-0,51$), уменьшается активация процессов свободно-радикального окисления, происходит накопление продуктов перекисидации, связанные с перенапряжением и истощением ресурсов антиоксидантной защиты (индикаторные показатели: повышение в сыворотке крови гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, в моче 8-гидрокс-2-деоксигуанозина, снижение общей антиоксидантной активности сыворотки крови, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза (модель №6-17), снижение метаболизма в тканях, повышение транспорта глюкозы в адипоцит, повышение уровня лептина и С-пептида (индикаторные показатели: в крови (модель №5,8,11,12,16), уменьшение энергозатрат, нарушение баланса голода и аппетита, формирование избыточного энергетического баланса организма с последующим **развитием избытка массы тела и ожирения** (таблица 6.2.2).

Таблица 6.2.2 – Параметры логистических моделей «зависимости отклонения индикаторных показателей характеризующих нарушения нейроэндокринной регуляции» у детей

№	↓↑	Показатель 1	Показатель 2	Параметры моделей				p
				b_0	b_1	R_2	F	
1.	Ниже	ГАМК	Кортизол	-3,341	9,619	0,71	189,193	0,001
2.	Выше	ГАМК	Т4 свободный	-3,537	8,314	0,65	78,449	0,001
3.	Выше	Глутамат	ТТГ	-10,382	0,06	0,53	37,813	0,001
4.	Выше	Глутамат	Кортизол	-6,752	0,031	0,82	140,46	0,001
5.	Выше	Глутамат	Лептин	-4,405	0,015	0,38	30,751	0,001
6.	Выше	АОА	Т4 свободный	-5,239	0,065	0,50	83,149	0,001
7.	Выше	АОА	Т-3	-1,663	0,055	0,46	134,283	0,001
8.	Выше	АОА	С-пептид	-0,326	-0,028	0,06	8,097	0,006
9.	Выше	ГПО	Глутамат	-0,83	0,006	0,47	64,623	0,001
10.	Выше	ГПО	Кортизол	-4,0	0,016	0,69	435,998	0,001
11.	Выше	ГПО	Лептин	-13,376	0,102	0,70	72,466	0,001
12.	Выше	ГПО	С-пептид	-2,935	0,018	0,69	180,912	0,001
13.	Выше	ГПО	Норадреналин	-5,919	0,113	0,85	270,443	0,001
14.	Выше	Cu/Zn-СОД	Т4 свободный	-5,511	0,075	0,21	8,425	0,008
15.	Ниже	Cu/Zn-СОД	Глутамат	-4,212	0,044	0,17	5,405	0,035
16.	Выше	ГПЛ	С-пептид	-2,396	0,003	0,19	20,438	0,001
17.	Выше	ГПЛ	Кортизол	-3,4	0,003	0,79	51,384	0,001

$p_{0.1}$ – статистическая значимость различий $\leq 0,05$

Таким образом, у детей, потребляющих питьевую воду с ненормативным содержанием ХОС, **повышенная концентрация хлороформа и**

тетрахлорметана в биосредах оказывает негативное воздействие на механизмы нейро-эндокринной регуляции, которое проявляется дисфункцией гипофизарно-адреналовой (индикаторные показатели: повышение уровня норадреналина и кортизола) и гипофизарно-тиреоидной системы (индикаторные показатели: снижение Т3 и Т4, повышение ТТГ) и развивается на фоне активации процессов свободно-радикального окисления, накопления продуктов пероксидации, перенапряжения и истощения ресурсов антиоксидантной защиты (индикаторные показатели: повышение гидроперекисей липидов, МДА, глутатионпероксидазы, снижение АОА и супероксиддисмутазы), сопровождается нарушением нейромедиаторных процессов (индикаторные показатели: снижение ГАМК, повышение глутамата) с последующей дисрегуляцией жирового и углеводного обменов (резкая дисгармоничность физического развития, формирование **избытка массы тела и ожирения E67.7-66.0**, повышение уровня лептина и С-пептида в крови) (рисунок 6.2.2).

На основании оценки индивидуального риска и результатов генетического тестирования у детей, длительное время проживающих в условиях пероральной экспозиции ХОС и потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа, выявлен полиморфизм кандидатных генов *HTR2A* и *SOD2*, который характеризовался увеличением частоты встречаемости мутантного гомозиготного и гетерозиготного генотипа в 1,7-2,0 раза, относительно группы сравнения ($p = 0,001-0,005$) (таблица 6.2.3) [110].

В процессе моделирования не было выявлено достоверных различий вариаций гена супероксиддисмутазы-2 (*SOD2*) от показателей в целом по выборке. Следовательно, вариации этого гена нецелесообразно рассматривать как маркер чувствительности изменений эндокринной системы под воздействием хлороформа для всей выборки. В качестве маркера индивидуальной чувствительности к экспозиции хлороформа для развития метаболических нарушений в дальнейшем анализировались вариация гена серотонинового рецептора (*HTR2A*) (rs7997012) [111,116].

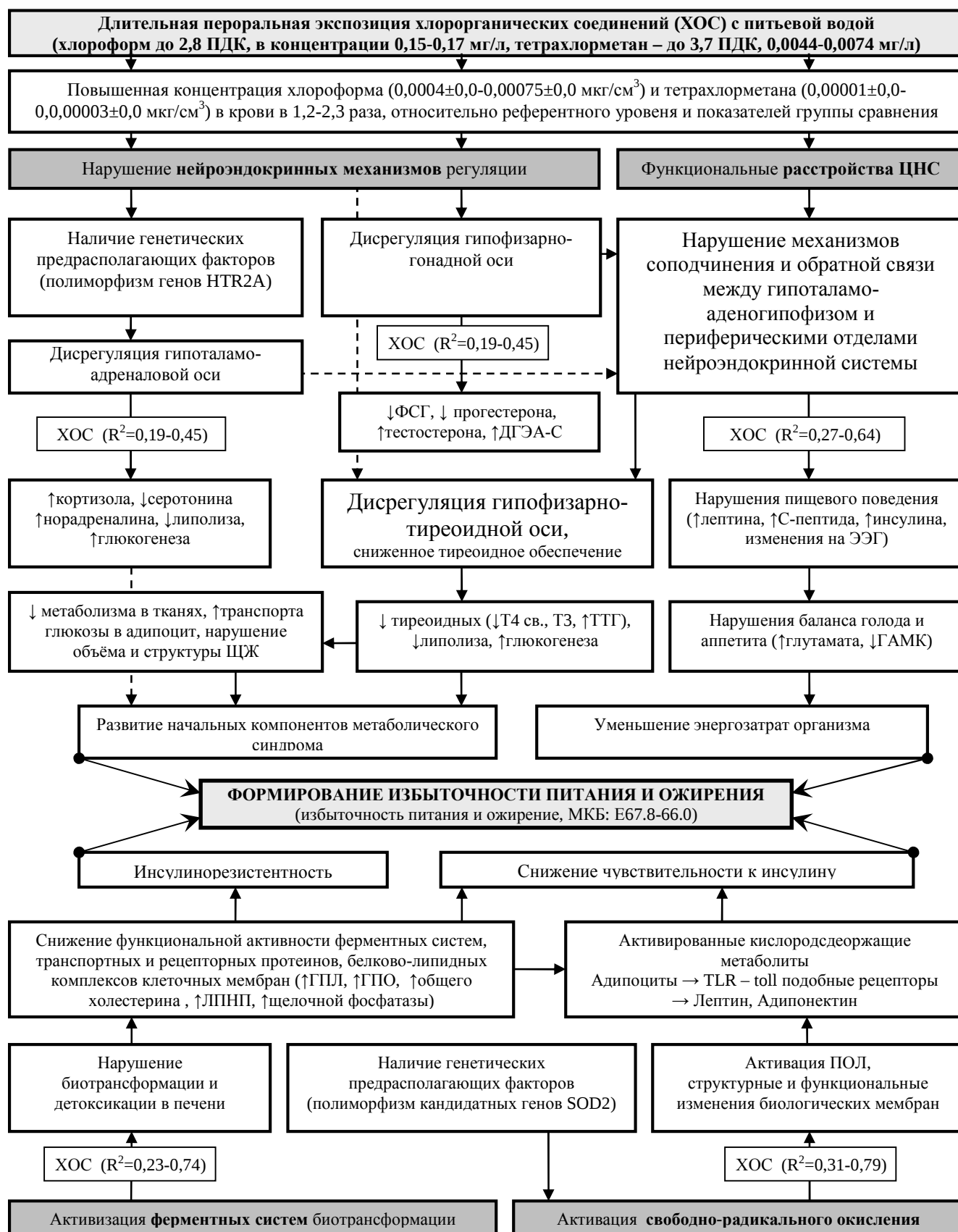


Рис. 6.2.2 – Основные патогенетические звенья нарушений физического развития (избыточность питания и ожирение, МКБ: E67.7-66.0) у детей, проживающих в условиях загрязнения питьевой воды ХОС (хлороформ, тетрахлорметан).

Таблица 6.2.3 – Распространенность полиморфизма генов у детей групп исследования

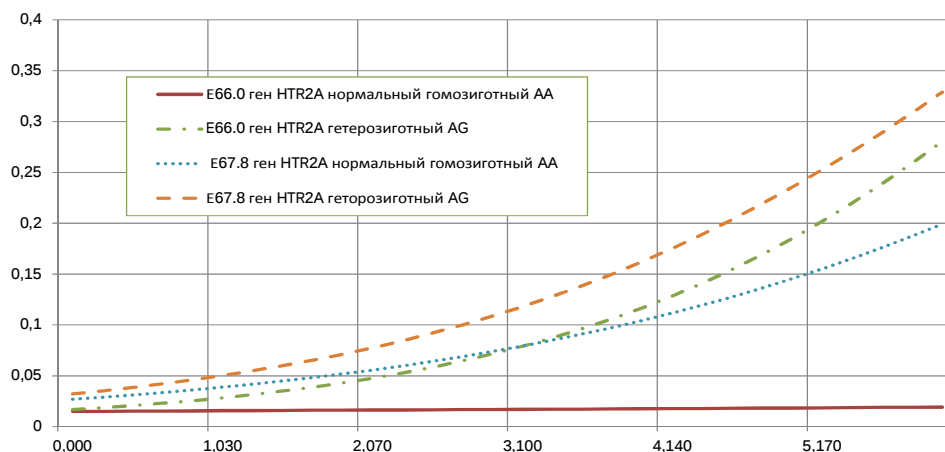
Ген	Генотип/аллель	Группа наблюдения (n=24)		Группа сравнения (n=24)		p
		Распространенность, абс. (относ. %, $M \pm m$)	Частота	Распространенность, абс. (относ. %, $M \pm m$)	Частота	
<i>APOE</i>	T	30 (62,5 $\pm$ 6,9)	0,62	34 (70,8 $\pm$ 6,5)	0,71	0,51
	C	18 (37,5 $\pm$ 6,9)	0,37	14 (29,2 $\pm$ 6,5)	0,29	
	TT	6 (25,0 $\pm$ 8,4)	0,25	10 (41,7 $\pm$ 10,7)	0,42	0,22
	TC	18 (75,0 $\pm$ 8,4)	0,75	14 (58,3 $\pm$ 10,7)	0,58	0,22
	CC	0 (0,0 $\pm$ 0,0)	0,00	0 (0,0 $\pm$ 0,0)	0,00	1,0
<i>HTR2A</i>	A	14 (31,8 $\pm$ 6,7)	0,32	24 (54,7 $\pm$ 7,2)	0,55	0,11
	G	30 (68,2 $\pm$ 6,7)	0,68	20 (45,5 $\pm$ 7,2)	0,45	
	AA	2 (9,1 $\pm$ 5,8)	0,09	10 (45,5 $\pm$ 10,6)	0,45	0,005
	AG	10 (45,5 $\pm$ 10,2)	0,45	4 (18,2 $\pm$ 7,9)	0,18	0,04
	GG	10 (45,5 $\pm$ 10,2)	0,45	8 (36,4 $\pm$ 9,8)	0,36	0,52
<i>SOD2</i>	C	16 (36,4 $\pm$ 6,9)	0,36	34 (77,3 $\pm$ 6,1)	0,77	0,004
	A	28 (63,6 $\pm$ 6,9)	0,63	10 (22,7 $\pm$ 6,1)	0,23	
	CC	2 (9,1 $\pm$ 5,9)	0,09	12 (54,5 $\pm$ 10,2)	0,54	0,001
	CA	12 (54,5 $\pm$ 10,2)	0,54	10 (45,5 $\pm$ 10,2)	0,45	0,53
	AA	8 (36,4 $\pm$ 9,8)	0,36	0 (0,0 $\pm$ 0,0)	0,00	0,001
<i>PPARGC1A</i>	G	26 (54,2 $\pm$ 7,2)	0,54	34 (70,8 $\pm$ 6,5)	0,71	0,22
	A	22 (45,8 $\pm$ 7,2)	0,46	14 (29,9 $\pm$ 6,5)	0,3	
	GG	10 (41,7 $\pm$ 10,1)	0,42	12 (50,0 $\pm$ 10,2)	0,5	0,58
	GA	6 (25,0 $\pm$ 8,8)	0,25	10 (41,7 $\pm$ 10,1)	0,42	0,22
	AA	8 (33,3 $\pm$ 9,6)	0,33	2 (8,3 $\pm$ 5,5)	0,08	0,03
<i>SULTA</i>	G	28 (58,3 $\pm$ 7,1)	0,58	32 (66,7 $\pm$ 6,8)	0,67	0,52
	A	20 (41,7 $\pm$ 7,1)	0,42	16 (33,3 $\pm$ 6,8)	0,33	
	GG	6 (25,0 $\pm$ 8,8)	0,25	12 (50,0 $\pm$ 10,2)	0,50	0,074
	GA	16 (66,7 $\pm$ 9,6)	0,67	8 (33,3 $\pm$ 9,6)	0,33	0,019
	AA	2 (8,3 $\pm$ 5,5)	0,08	4 (16,7 $\pm$ 7,7)	0,17	0,35

p – достоверность различий в группах исследования $\leq 0,05$.

По результатам генетического обследования распространенность в исследуемой выборке вариации AA гена *HTR2A* достигает 50,5%, вариации AG – 33,3%, вариации GG – 16,2%.

При оценке индивидуального риска для выборки в целом определены коэффициенты, характеризующие зависимость вероятности формирования метаболических нарушений – избыточного питания ($b_0=-2,13$, $b_1=238,4$) и ожирения от экспозиции хлороформа ($b_0=-3,25$, $b_1=294,6$). Параметры моделей для данной зависимости, определяющие индивидуальную чувствительность, составили: при избыточности питания для детей с вариацией AG гена *HTR2A* $b_0=-3,68$, $b_1=364,7$, с вариацией AA – $b_0=-3,68$; $b_1=336,1$; при ожирении для детей с вариацией AG – $b_0=-4,42$; $b_1=486,1$, с вариацией AA – $b_0=-4,65$; $b_1=17,68$ (рисунок 6.2.3).

Вероятность



Концентрация хлороформа в крови, мкг/л

Рисунок 6.2.3 – Результаты математического моделирования вероятности развития различных форм нарушений жирового и углеводного обменов (МКБ: E67.8-E66.0), от величины маркера экспозиции (концентрации хлороформа в крови детей) и вариации гена рецептора серотонина *HTR2A*.

Результаты вероятностного анализа, представленные в таблице 6.2.4, свидетельствуют о различии в индивидуальной чувствительности к экспозиции хлороформа у детей с вариациями гена *HTR2A*, определяющего передачу сигнала к рецептору серотонина и патогенетически связанного с формированием нарушений жирового и углеводного обменов. Обращает на себя внимание то, что если в изучаемой субпопуляции в целом уровень риска здоровью, проявляющийся развитием метаболических нарушений, оценивается как приемлемый во всем диапазоне величин маркера экспозиции, то у детей с вариацией AG гена *HTR2A* недопустимая вероятность формирования избыточности питания регистрируется, начиная с уровня содержания хлороформа в крови – 5,17 мкг/л, а вероятность формирования ожирения – с уровня более 5,79 мкг/л.

Индивидуальная оценка вероятности развития метаболических нарушений у детей и параметры моделей подтверждаются результатами иммуноферментного анализа уровня серотонина в сыворотки крови, функционально связанного с указанными вариациями гена *HTR2A*, отвечающего за пищевую мотивацию и кодирующего серотониновые рецепторы.

Таблица 6.2.4 – Результаты оценки вероятности формирования метаболических нарушений у детей с вариации гена *HTR2A*, при различном уровне содержания хлороформа в крови (уровень допустимого риска – менее $1 \cdot 10^{-4}$)

Концентрация хлороформа в крови, мкг/л	Без учета генотипа	E67.8		E66.0	
		ген <i>HTR2A</i> нормальный гомозиготный вариант AA	ген <i>HTR2A</i> гетерозиготный вариант AG	ген <i>HTR2A</i> нормальный гомозиготный вариант AA	ген <i>HTR2A</i> гетерозиготный вариант AG
0,01	$2,26 \cdot 10^{-05}$	$1,07 \cdot 10^{-05}$	$1,29 \cdot 10^{-05}$	$5,95 \cdot 10^{-06}$	$6,66 \cdot 10^{-06}$
0,21	$2,38 \cdot 10^{-05}$	$1,16 \cdot 10^{-05}$	$1,41 \cdot 10^{-05}$	$6,00 \cdot 10^{-06}$	$7,41 \cdot 10^{-06}$
0,41	$2,51 \cdot 10^{-05}$	$1,24 \cdot 10^{-05}$	$1,54 \cdot 10^{-05}$	$6,05 \cdot 10^{-06}$	$8,24 \cdot 10^{-06}$
0,83	$2,79 \cdot 10^{-05}$	$1,44 \cdot 10^{-05}$	$1,84 \cdot 10^{-05}$	$6,16 \cdot 10^{-06}$	$1,02 \cdot 10^{-05}$
1,03	$2,95 \cdot 10^{-05}$	$1,55 \cdot 10^{-05}$	$2,01 \cdot 10^{-05}$	$6,21 \cdot 10^{-06}$	$1,13 \cdot 10^{-05}$
1,24	$3,11 \cdot 10^{-05}$	$1,67 \cdot 10^{-05}$	$2,19 \cdot 10^{-05}$	$6,27 \cdot 10^{-06}$	$1,26 \cdot 10^{-05}$
1,45	$3,27 \cdot 10^{-05}$	$1,79 \cdot 10^{-05}$	$2,39 \cdot 10^{-05}$	$6,32 \cdot 10^{-06}$	$1,39 \cdot 10^{-05}$
1,86	$3,63 \cdot 10^{-05}$	$2,07 \cdot 10^{-05}$	$2,85 \cdot 10^{-05}$	$6,43 \cdot 10^{-06}$	$1,72 \cdot 10^{-05}$
2,07	$3,82 \cdot 10^{-05}$	$2,22 \cdot 10^{-05}$	$3,10 \cdot 10^{-05}$	$6,49 \cdot 10^{-06}$	$1,90 \cdot 10^{-05}$
2,28	$4,02 \cdot 10^{-05}$	$2,39 \cdot 10^{-05}$	$3,38 \cdot 10^{-05}$	$6,55 \cdot 10^{-06}$	$2,11 \cdot 10^{-05}$
2,48	$4,24 \cdot 10^{-05}$	$2,57 \cdot 10^{-05}$	$3,68 \cdot 10^{-05}$	$6,60 \cdot 10^{-06}$	$2,34 \cdot 10^{-05}$
2,90	$4,69 \cdot 10^{-05}$	$2,95 \cdot 10^{-05}$	$4,34 \cdot 10^{-05}$	$6,72 \cdot 10^{-06}$	$2,86 \cdot 10^{-05}$
3,10	$4,93 \cdot 10^{-05}$	$3,17 \cdot 10^{-05}$	$4,72 \cdot 10^{-05}$	$6,78 \cdot 10^{-06}$	$3,16 \cdot 10^{-05}$
3,31	$5,18 \cdot 10^{-05}$	$3,40 \cdot 10^{-05}$	$5,12 \cdot 10^{-05}$	$6,84 \cdot 10^{-06}$	$3,49 \cdot 10^{-05}$
3,52	$5,44 \cdot 10^{-05}$	$3,64 \cdot 10^{-05}$	$5,55 \cdot 10^{-05}$	$6,90 \cdot 10^{-06}$	$3,85 \cdot 10^{-05}$
3,93	$6,00 \cdot 10^{-05}$	$4,18 \cdot 10^{-05}$	$6,49 \cdot 10^{-05}$	$7,02 \cdot 10^{-06}$	$4,67 \cdot 10^{-05}$
4,14	$6,29 \cdot 10^{-05}$	$4,47 \cdot 10^{-05}$	$7,01 \cdot 10^{-05}$	$7,08 \cdot 10^{-06}$	$5,14 \cdot 10^{-05}$
4,34	$6,60 \cdot 10^{-05}$	$4,78 \cdot 10^{-05}$	$7,57 \cdot 10^{-05}$	$7,14 \cdot 10^{-06}$	$5,64 \cdot 10^{-05}$
4,55	$6,92 \cdot 10^{-05}$	$5,11 \cdot 10^{-05}$	$8,15 \cdot 10^{-05}$	$7,20 \cdot 10^{-06}$	$6,19 \cdot 10^{-05}$
4,97	$7,59 \cdot 10^{-05}$	$5,82 \cdot 10^{-05}$	$9,42 \cdot 10^{-05}$	$7,33 \cdot 10^{-06}$	$7,40 \cdot 10^{-05}$
5,17	$7,95 \cdot 10^{-05}$	$6,21 \cdot 10^{-05}$	$1,01 \cdot 10^{-04}$	$7,39 \cdot 10^{-06}$	$8,08 \cdot 10^{-05}$
5,38	$8,32 \cdot 10^{-05}$	$6,62 \cdot 10^{-05}$	$1,08 \cdot 10^{-04}$	$7,46 \cdot 10^{-06}$	$8,80 \cdot 10^{-05}$
5,59	$8,70 \cdot 10^{-05}$	$7,05 \cdot 10^{-05}$	$1,16 \cdot 10^{-04}$	$7,52 \cdot 10^{-06}$	$9,56 \cdot 10^{-05}$
5,79	$9,09 \cdot 10^{-05}$	$7,50 \cdot 10^{-05}$	$1,23 \cdot 10^{-04}$	$7,59 \cdot 10^{-06}$	$1,04 \cdot 10^{-04}$
6,00	$9,50 \cdot 10^{-05}$	$7,97 \cdot 10^{-05}$	$1,32 \cdot 10^{-04}$	$7,65 \cdot 10^{-06}$	$1,12 \cdot 10^{-04}$

У детей с гетерозиготным вариантом гена в условиях пероральной экспозиции хлороформа отмечается тенденция к снижению содержания серотонина в сыворотки крови в 1,3 раза ($216,0 \pm 105,8$ нг/мл), относительно показателя в группе сравнения ($282,8 \pm 136,3$ нг/мл).

Выявленные отклонения нарушения синтеза серотонина, через центральные механизмы регуляции могут способствовать изменению нормальной структуры пищевого поведения, потенцировать нарушения жирового и углеводного обменов [111].

Таким образом, в условиях пероральной экспозиции ХОС (хлороформ с питьевой водой) у детей формируется неприемлемый неканцерогенный риск развития патологии эндокринной системы (НҚ 1,47). При оценке

индивидуального риска здоровью при уровне маркера экспозиции (концентрация хлороформа в крови) в диапазоне от 0,01 до 6,0 мкг/л, риск в целом по выборке характеризуется как допустимый (менее $1,0 \cdot 10^{-4}$). В то же время, у лиц с вариацией AG гена *HTR2A* (rs7997012), начиная с уровня содержания хлороформа в крови более 5,17 мкг/л и 5,79 мкг/л, величина индивидуального риска формирования метаболических нарушений – избыточности питания и ожирения (МКБ: E67.7-66.0), может достигать недопустимых значений ($1,32 \cdot 10^{-4}$ и $1,12 \cdot 10^{-4}$ соответственно). Детей с вариацией AG гена *HTR2A* целесообразно рассматривать как контингенты, наиболее чувствительные к воздействию хлороформа, а данную вариацию генов – как маркер индивидуальной чувствительности. К относительной серотониновой недостаточности, помимо несбалансированного питания, также может приводить потребление питьевой воды с повышенным содержанием хлорорганических соединений.

6.3 Анализ механизма формирования у детей заболеваний эндокринной системы (патологии щитовидной железы – E01.0, недостаточность питания – E44.1-E46, избыточность питания – E66.0-E67.8), ассоциированных с экспозицией нитратов, с учетом интегральных показателей риска здоровью

Как приведено в главах 4 и 5 у детей, потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию азотистых веществ (NO_3 от 1,1 до 3,14 ПДК, в концентрации 0,49-1,41 мг/л) содержание N-нитрозаминов в крови (N-нитрозодиметиламин – $0,00022 \pm 0,0001$ мкг/см³, N-нитрозодиэтиламин – $0,002 \pm 0,00012$ мкг/см³) и нитратов в моче ($49,22 \pm 11,69$ мг/дм³) в 2,4-4,4 раза превышает референтный уровень и показатели группы сравнения ($p \leq 0,05$). Маркерами экспозиции является содержание N-нитрозаминов в крови, нитратов в моче.

У детского населения, потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием азотистых соединений, установлено наличие достоверных связей

между изучаемыми факторами риска (экспозиция нитратов с питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний и нарушений физического развития ($OR=2,35$; $DI=1,22-4,53$ и $OR=4,27$; $DI=1,49-12,27$). Доля объяснённой дисперсии повышенного содержания N-нитрозаминов в крови и нитратов в моче достигала 30-80%, для патологии эндокринной (E00-E90) системы ($R^2 = 0,3 - 0,8$; $96,7 \leq F \leq 708,9$; $p = 0,001$), нарушений физического развития ($R^2 = 0,42 - 0,75$; $64,9 \leq F \leq 162,3$, $p=0,001$) и заболеваний щитовидной железы ($R^2 = 0,52$; $F=173,3$; $p = 0,001$) с (рисунок 6.3.1).

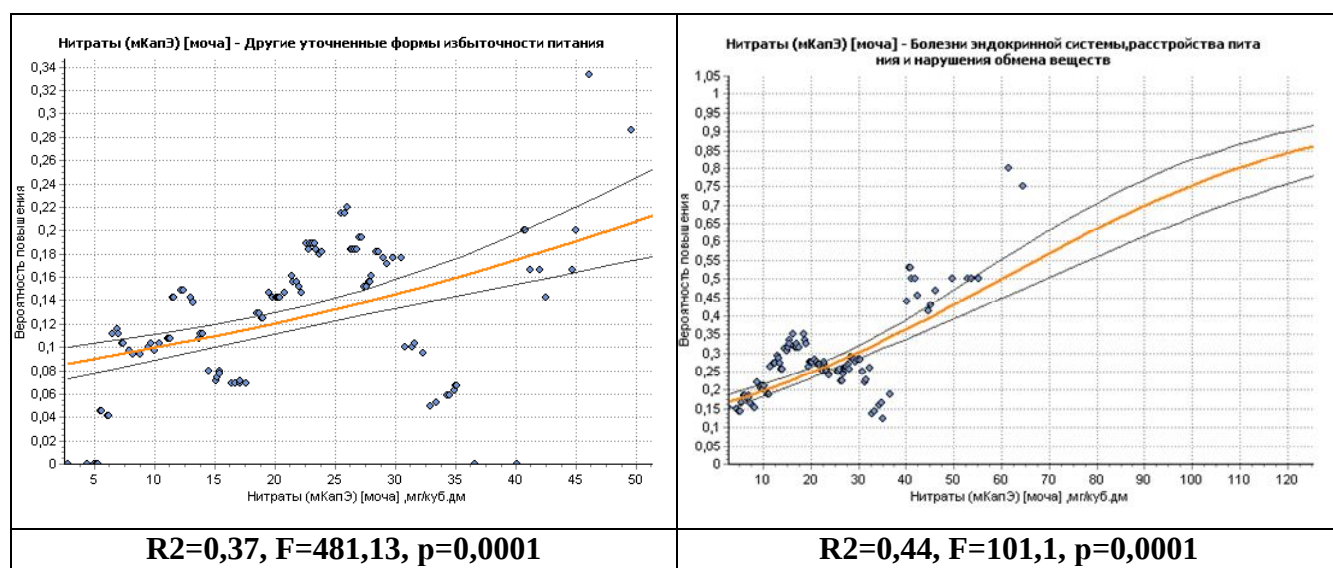


Рис. 6.3.1. – Зависимость формирования у детей эндокринных нарушений (МКБ: E44.1-E46, E66.0-E67.8) от концентрации в биосредах химических соединений (нитраты и их метаболиты) с тропным воздействием к эндокринной системе

Негативное воздействие нитратов, поступающих в организм с питьевой водой, обусловлено их способностью нарушать нейроэндокринную регуляцию обменных процессов, путем конкурентного ингибирования тиреоидного поглощения эндогенного йода на поверхности фолликулярных клеток щитовидной железы. Что в условиях йодного дефицита приводит к снижению концентрации тиреоидных гормонов и формированию субклинического гипотиреоза, а также к нарушениям функциональной активности надпочечников с дисбалансом глюкокортикоидных гормонов, ферментных систем

биотрансформации в печени и снижением эффективности антиоксидантной защиты [106].

Отклонения в системе крови, обусловленные способностью нитратов к окислению ионов железа Fe^{2+} молекулы диоксигемоглобина до Fe^{3+} с образованием метгемоглобина, неспособного связывать и транспортировать кислород, наиболее актуальны для детей раннего возраста и для детей с патологией желудочно-кишечного тракта, низким уровнем метгемоглобинредуктазы, метаболизирующей повышенное количество метгемоглобина. Таким образом, сниженное тиреоидное обеспечение, нарушение тканевого дыхания и антиоксидантного баланса, дисрегуляция гипофизарно-надпочечникового звена гомеостаза создает основу для формирования нарушений физического развития у детей, в условиях пероральной экспозиции нитратов [121].

В основе механизмов формирования нарушений физического развития у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, подтверждены функциональные отклонения со стороны системы крови (показатели у детей дошкольного возраста: повышение уровня метгемоглобина в крови, снижение среднего содержания гемоглобина внутри эритроцита) и нейроэндокринной регуляции, обусловленные нарушением механизмов соподчинения и обратной связи (показатели у детей школьного возраста: повышение уровня кортизола и инсулина, снижение серотонина, увеличение линейных размеров надпочечников, достоверно связанные с повышенной экскрецией нитратов с мочой, $R^2=0,25-0,52$; $44,42 \leq F \leq 137,8$, $p=0,001$), а также активацией процессов свободно-радикального окисления, накоплением продуктов пероксидации, перенапряжением и истощением ресурсов антиоксидантной защиты (показатели: повышение МДА, гидроперекисей липидов, антиоксидантной активности сыворотки, достоверно связанное с повышенной экскрецией нитратов с мочой, $R^2=0,13-0,29$; $9,9 \leq F \leq 51,1$, $p=0,001$) (таблица 6.3.1)

Таблица 6.3.1 – Параметры логистических моделей зависимости «химическое вещество в крови/моче – вероятность отклонения индикаторного показателя» у детей групп исследования

Маркер экспозиции	Индикаторный показатель	Параметры модели				
		b_0	b_1	F	p	R ²
Нитрозодиметиламин [кровь]	Болезни эндокринной системы	-1,2	661,6	96,6	0,001	0,3
Нитрозодиметиламин [кровь]	Нетоксический зоб	-3,8	3466,8	3467,8	0,001	0,94
Нитраты [моча]	Болезни эндокринной системы	-1,3	0,01	19,3	0,001	0,1
Нитраты [моча]	Нетоксический зоб	-4,1	0,02	173,2	0,001	0,51
Нитраты [моча]	Белково-энергетическая недостаточность	-5,0	0,05	107,3	0,001	0,75
Нитраты [моча]	АОА	0,2	0,01	37,7	0,001	0,23
Нитраты [моча]	Кортизол	-3,0	0,04	137,8	0,001	0,52
Нитраты [моча]	МДА	0,2	0,024	61,7	0,001	0,33
Нитраты [моча]	Серотонин	-2,1	0,02	42,4	0,001	0,25
Нитраты [моча]	T4 свободный	-3,7	0,03	56,7	0,001	0,57
Нитраты [моча]	ТТГ	-3,1	0,02	2,0	0,04	0,1
Нитраты [моча]	Холестерин общий	-4,4	0,05	95,6	0,001	0,6
Нитраты [моча]	АСАТ	-2,3	0,01	8,6	0,004	0,1
Нитраты [моча]	Гидроперикиси липидов	-2,01	0,01	9,4	0,004	0,2

Повышенная экскреция нитратов с мочой определяет последующее снижение уровня тиреоидных гормонов и развитие субклинического гипотиреоидного состояния (показатели у детей школьного возраста: снижение экскреции йода с мочой и T4 свободного в крови, повышение ТТГ, достоверно связанное с повышенной экскрецией нитратов с мочой, $R^2=0,12-0,57$; $2,0 \leq F \leq 56,7$, $p=0,001$), нарушение ферментных систем биотрансформации в печени (показатели у детей школьного возраста: снижение содержания ГСТ, повышение общего холестерина, АСАТ и липопротеинов низкой плотности) и формирование тиреоидной патологии (показатели у детей школьного возраста: объёмные и структурные изменения щитовидной железы), а также нарушения физического развития (показатели у детей дошкольного возраста: белково-энергетическая недостаточность; показатели у детей школьного возраста: избыточное питание и опережающее физическое развитие, достоверно связанные с повышенной экскрецией нитратов с мочой, $R^2=0,42-0,75$; $64,9 \leq F \leq 162,3$, $p=0,001$ (рисунок 6.3.2).

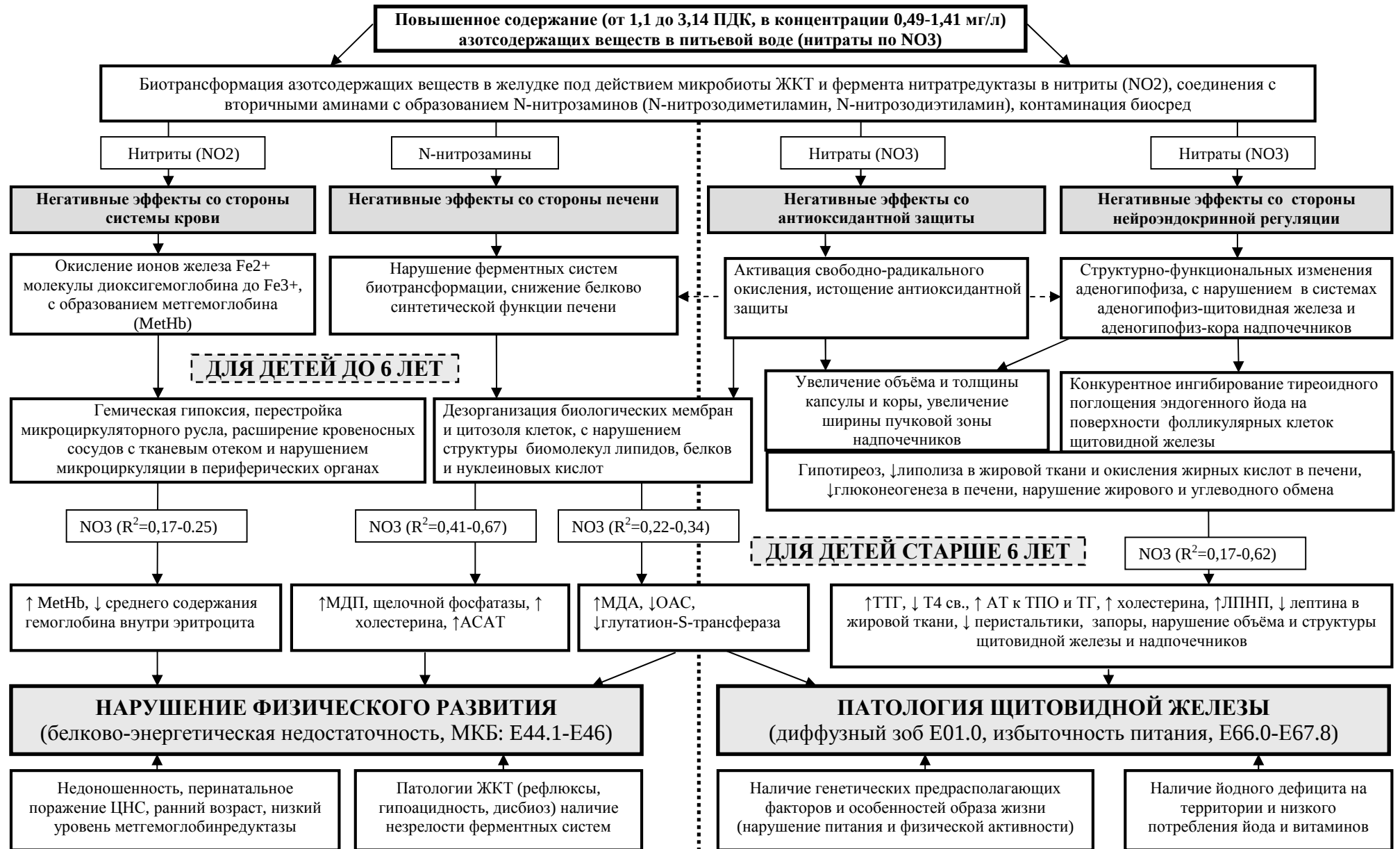


Рисунок 6.3.2. – Основные патогенетические звенья заболеваний щитовидной железы и нарушений физического развития у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов

Результаты углублённых клинико-лабораторных исследований формирования эндокринной патологии (нарушения щитовидной железы и физического развития) у детей, потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию азотистых веществ (0,49-1,41 мг/л по NO₃) выявили значимые клинико-функциональные и лабораторные отклонения, которые завесили от длительности экспозиции, возраста и сопутствующего соматического статуса обследованных. Установлено, что активное метгемоглобинообразование с нарушением тканевого дыхания и функционирования ферментных систем печени, с развитием белково-энергетической недостаточности (E44.1-E46), наиболее актуально для детей младшего возраста (до 6 лет) и детей с патологией желудочно-кишечного тракта. В то время как у детей старшего возраста (6-10 лет) наблюдаются преимущественные отклонения со стороны нейроэндокринной регуляции и антиоксидантной защиты, с потенцированием соматического развития и увеличением весоростовых показателей (E66.0–E67.8).

Полученные в ходе клинико-инструментального исследования результаты послужили основанием для проведения интегральной оценки формирования заболеваний щитовидной железы (E01-07) у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, для определения приоритетной дифференциации развития тиреоидной патологии на индивидуальном и популяционном уровнях.

По данным государственных форм медицинской статистики на территориях Пермского края с содержанием нитратов в питьевой воде до 1,25 ПДК и 1,7-2,25 НQ (с учетом дозы для детского населения 25 мг/л), распространенность болезней щитовидной железы у детей и подростков в 1,6-6,4 раза превышала уровни других районов Пермского края, где эти показатели соответствовали гигиеническим нормативам и критериям риска здоровью. Тиреоидит и субклинический гипотиреоз, выявляемые впервые, диагностировались до 2,0 и 3,0 раз чаще, чем в среднем в районах Пермского края (таблица 6.3.2).

Таблица 6.3.2 – Распространенность болезней щитовидной железы у детей и подростков на территориях Пермского края с различным уровнем содержания нитратов в питьевой воде

Территория	Содержание нитратов в питьевой воде, мг/л	Доли ПДК	Доли НQ (с учетом дозы для детей 25 мг/л)	Распространенность болезней щитовидной железы у детей и подростков, 2014г., сл/1000		
				Все болезни щитовидной железы	Первичный тиреоидит	Первичный субклинический гипотиреоз
Октябрьский район*	до 56,20	до 1,25	до 2,25	1,75	0,54	0,67
Пермский район*	до 42,00	до 0,93	до 1,68	0,44	0,25	0,96
Кунгурский район	до 0,10	до 0,002	до 0,004	0,79	0,23	0,00
Бардымский район	до 0,01	до 0,00	до 0,00	0,00	0,00	0,00
Кишертский район	до 0,05	до 0,00	до 0,00	0,42	0,00	0,00
Соликамский район	до 0,05	до 0,00	до 0,00	0,00	0,00	0,00
Районы Пермского края	-	-	-	0,27	0,27	0,32

*– районы Пермского края с повышенным содержанием нитратов в воде

В качестве индикаторных показателей выступали функциональные, инструментальные и лабораторные данные, обоснованные ранее и полученные в результате углублённого клинического обследования детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, относительно группы сравнения. В условиях пероральной экспозиции нитратами *интегральный индекс тиреоидных нарушений* в 1,2 раза превышал показатель территории сравнения и в 1,13 раз – средний уровень по Пермскому краю ($p=0,016-0,05$) (таблица 6.3.3).

Таблица 6.3.3 – Значение интегрального индекса тиреоидных нарушений у детей потребляющих питьевую воду с различным уровнем нитратов

№	Показатель	Группа исследования			P ₁	P ₂
		Группа наблюдения, n=82	Группа сравнения, n=55	Пермь и ПК, n=1066		
1.	Повышение объёма ЩЖ	0,24	0,34	0,28	0,2	0,44
2.	Снижение объёма ЩЖ	0,32	0,28	0,31	0,62	0,85
3.	Изменения УЗ структуры ЩЖ	0,23	0,04	0,11	0,003	0,001
4.	Снижение Т4 свободного	0,28	0,04	0,17	0,001	0,013
5.	Повышение ТТГ	0,01	0,06	0,09	0,095	0,013
6.	Наличие АТ к ТГ	0,0	0,0	0,01	1,0	0,36
7.	Наличие АТ к ТПО	0,02	0,0	0,02	0,001	1,0
Интегральный индекс		0,69	0,57	0,61	0,016	0,05

p₁ – уровень значимости отличия группы наблюдения с группой сравнения

p₂ – уровень значимости отличия группы наблюдения с уровнем в Перми и ПК

У детского населения потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием нитратов основной вклад в интегральный индекс тиреоидных нарушений обеспечен за счет снижения Т4 свободного (доля в индексе – 0,28), изменений ультразвуковой структуры щитовидной железы (0,23) и наличия АТ к ТПО (0,02), что в 5,7-7,0 выше, чем на территории сравнения, и в 1,6-2,1 раза выше, чем в среднем по территориям Пермского края ($p=0,001-0,013$).

Полученные результаты позволили провести приоритетную дифференциацию развития тиреоидной патологии на индивидуальном и популяционном уровнях, для планирования и проведения последующих медико-профилактических мероприятий.

6.4 Анализ механизма формирования у детей эндокринных заболеваний (патология щитовидной железы – E01.0, дисгармоничность созревания и нарушение метаболических процессов – E66.0-E67.8), ассоциированных с экспозицией органических соединений (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен), на основании построения логистических моделей

Как приведено в главах 4 и 5, у детского населения, проживающего в условиях аэрогенной экспозиции органических соединений (бенз(а)пирен до 3,32 ПДКс.с., бензол до 0,7 ПДКс.с., фенол до 0,54 ПДКс.с., формальдегид (до 28,01 ПДКс.с.)), формируется неприемлемый хронический ингаляционный риск в отношении эндокринной (НІ до 2,38), иммунной (НІ до 22,1) и центральной нервной систем (НІ до 7,45), а также риск нарушений процессов развития (НІ до 4,04). Маркером экспозиции является содержание бензола, фенола, формальдегида и бенз(а)пирены в крови обследуемых.

У детей, с повышенным содержанием бензола, фенола, формальдегида и бенз(а)пирены в крови в 1,6-6,9 раза относительно группы сравнения и референтного уровня, установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска и формированием эндокринных заболеваний

(OR=1,77; DI=1,11-3,47). Доля объясненной дисперсии развития заболеваний эндокринной системы достигала 31-76% ($R^2=0,31-0,76$; $132,9 \leq F \leq 344,9$; $p=0,001$); для избыточности питания – от уровня бензола, фенола, бенз(а)пирена ($R^2=0,13-0,64$; $297,4 \leq F \leq 509,7$; $p=0,001$), для ожирения – от уровня формальдегида ($R^2=0,52$; $F = 202,4$; $p=0,001$) (таблица 6.4.1)[109].

Таблица 6.4.1 – Параметры логистических моделей вклада химических факторов окружающей среды в развитие заболеваний эндокринной системы у детей

Маркер экспозиции	Индикаторный показатель	Параметры моделей				p
		b_0	b_1	R_2	F	
Бензол	Болезни эндокринной системы	-2,759	342,4	0,76	344,87	0,001
Бенз(а)пирен	Болезни эндокринной системы	-1,877	655,7	0,31	132,91	0,001
Формальдегид	Болезни эндокринной системы	-3,321	48,011	0,42	236,491	0,001
Бензол	Избыточное питание (E67.8)	2,974	245,9	0,35	297,34	0,001
Фенол	Избыточное питание (E67.8)	2,312	321,8	0,13	398,39	0,001
Бенз(а)пирен	Избыточное питание (E67.8)	2,644	133,1	0,64	509,66	0,001
Формальдегид	Ожирение (E66.0)	-4,912	209,8	0,52	202,41	0,001

Сочетанное действие формальдегида, ароматических и полиароматических углеводов характеризуются развитием местных воспалительно-пролиферативных процессов, сопровождающихся общерезорбтивным действием, в основе которых лежат прооксидантный, сенсibiliзирующий, гепатотоксический и иммуносупрессивный эффекты, что приводит к снижению продуктивности дезинтоксикационно-элиминационных механизмов и увеличению содержания в биосредах химических контаминантов (рисунок 6.4.1).

Иммунные нарушения, развивающиеся у детей в условиях хронической экспозиции формальдегидом и ароматическими (бензол, фенол) и полиароматическими (бенз(а)пирен) углеводородами, на первом этапе характеризуются снижением функциональной активности показателей неспецифической резистентности (индикаторные показатели: процент фагоцитоза, фагоцитарное число) и относительного содержания факторов гуморального иммунитета (индикаторные показатели: иммуноглобулинов А, D, G, M) (рисунок 6.4.1).

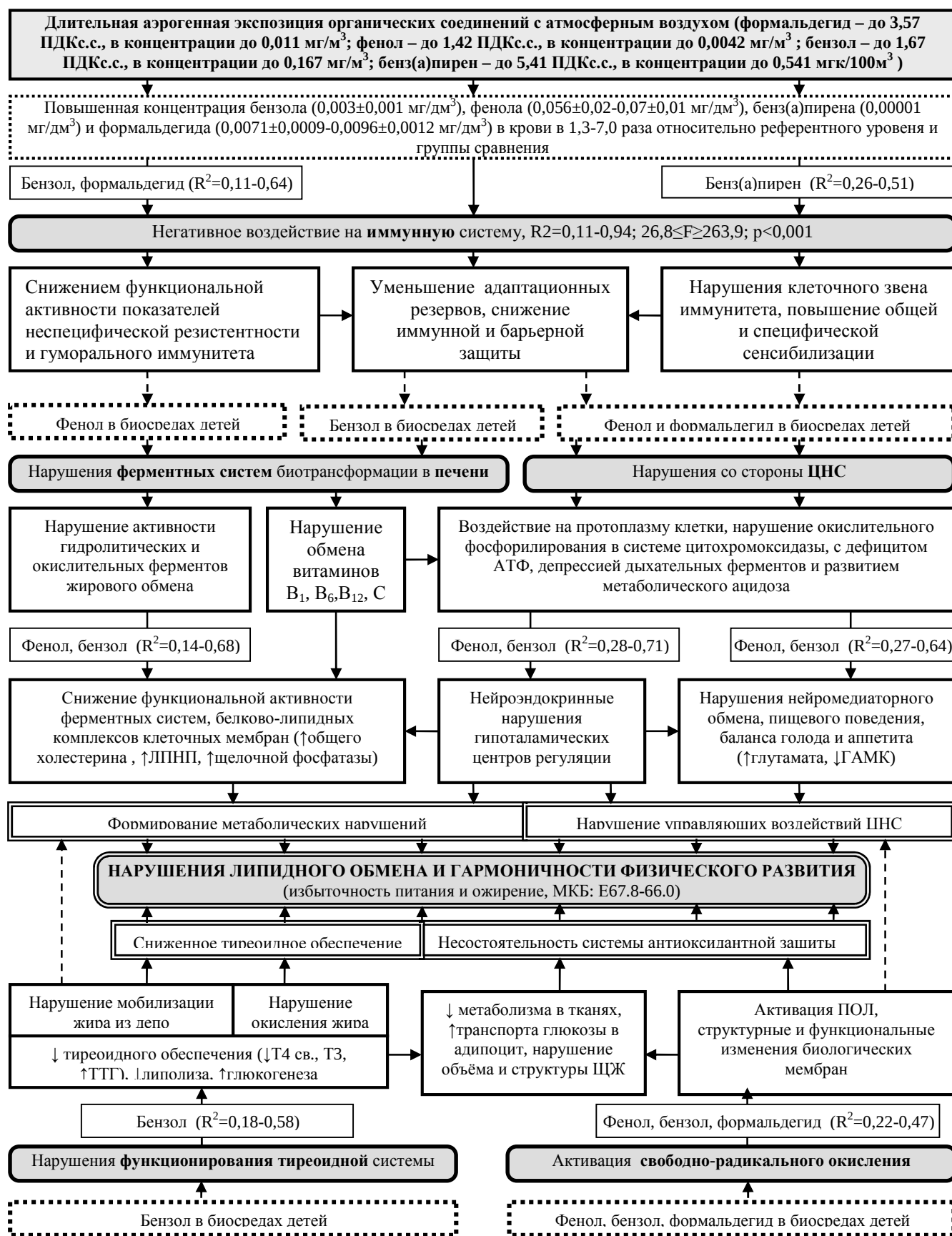


Рисунок 6.4.1 – Основные патогенетические звенья нарушений липидного обмена и гармоничности физического развития (избыточность питания) у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (фенол, бензол, формальдегид).

В последующем, на фоне продолжающегося воздействия формальдегида и бензола, развиваются более значимые иммунные нарушения (индикаторные показатели: снижение абсолютного фагоцитоза, нарушение нормативного соотношения Т- и В- лимфоцитов, повышение общей и специфической сенсибилизации $R^2=0,11-0,94$; $26,8 \leq F \leq 263,9$; $p < 0,001$).

Совокупность патофункциональных и патоморфологических сдвигов в иммунной системе приводит к уменьшению адаптационных резервов и эффективности функционирования естественных защитных барьеров, что в дальнейшем приводит к нарушениям ферментных систем биотрансформации в печени и к дизрегуляции обменных процессов в центральной нервной системе.

В основе патогенетических механизмов потенцирующих появление дополнительных случаев эндокринной патологии у детей в условиях аэрогенной экспозиции бензола, фенола и формальдегида лежат нарушения гормонсопряженных функций центральной нервной, гепатобилиарной и иммунной систем, обусловленные активацией процессов свободно-радикального окисления, накоплением продуктов пероксидации, перенапряжением и истощением ресурсов антиоксидантной защиты ($R^2=0,22-0,47$, $p < 0,001$). Ароматические соединения повышают активность гидролитических и окислительных ферментов в печени, что ведёт к снижению функциональной активности систем биотрансформации, разрушению белково-липидных комплексов клеточных мембран, жировой инфильтрации и дистрофии, с нарушением липидного обмена (индикаторные показатели: повышение общего холестерина, триглицеридов, повышение уровня липопротеинов низкой плотности и щелочной фосфатазы, $R^2=0,14-0,68$, $p < 0,001$). Воздействие фенола и бензола на протоплазму клетки, с нарушением окислительного фосфорилирования в системе цитохромоксидазы и дефицитом АТФ, в первую очередь в клетках нервной системы, ведёт к депрессии дыхательных ферментов и к развитию метаболического ацидоза, с последующим нарушением нейромедиаторного обмена, баланса голода и аппетита, избыточного пищевого

насыщения (индикаторные показатели: повышение глутамата, снижение γ -аминомасляной кислоты ($R^2=0,27-0,64$, $p<0,001$)).

Продолжительная кумуляция жирорастворимых химических соединений (бензол, фенол) в клетках и тканях нервной системы, оказывает негативное влияние на структуры диэнцефальной зоны, вызывая вторичные нейроэндокринные нарушения гипоталамических центров регуляции. Что в сочетании со сниженным тиреоидным обеспечением приводит к формированию метаболических нарушений, снижению липолиза и стимулированию глюкогенолиза (индикаторные показатели: нарушения объёма щитовидной железы, снижение Т4 св., Т3, повышение ТТГ, $R^2=0,18-0,58$, $p<0,001$).

Таким образом, установлено, что исследуемые химические соединения (свинец, марганец, никель, кадмий, хром, хлороформ, тетрахлорметан, бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен, нитраты) имеют тропность к эндокринной системе (рисунок 6.4.2).



Рисунок 6.4.2. – Основные патогенетические звенья эндокринных нарушений (МКБ- E01.0-07, E67.8-66.0, E44.1-E46), ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды

В качестве основных звеньев негативного воздействия приоритетных химических факторов окружающей среды выступают **отклонения со стороны центральной и вегетативной нервной системы**, проявляющиеся дисрегуляцией нейромедиаторного обмена (повышение уровня глутамата, снижение тормозного нейромедиатора – γ -аминомасляной кислоты) и вызывающие дисфункцию нейроэндокринной регуляции, с нарушением механизмов соподчинения и обратной связи между центральными и периферическими отделами эндокринной системы. Изменения происходят на фоне **снижения функциональной активности ферментных систем биотрансформации продуктов метаболизма в печени** и активации процессов **свободно-радикального окисления с последующим накоплением продуктов пероксидации** (повышение уровня ГПЛ, МДА, гидрокси-2-деоксигуанозина) и **истощения ресурсов антиоксидантной защиты** (снижение АОА, СОД) потенцирующие ранние **сдвиги гипоталамо-гипофизарной регуляции**: со стороны *гипофизарно-надпочечникового звена* – в виде нарушения глюкокортикоидной активности (изменение уровня кортизола в сыворотки); со стороны *симпато-адреналового звена* – в виде нарушения активности катехоламинов (изменение уровня норадреналина и серотонина); со стороны *гипофизарно-тиреоидной звена* – нарушения тиреоидного обеспечения (развитие субклинического гипотиреоза, снижение Т4 свободного, повышение ТТГ, изменение объема и экоструктуры щитовидной железы). Что влечет за собой нарушение основных видов обмена (изменение уровня лептина, С-пептида, инсулина) и формирование нарушений физического развития детей (МКБ: E67.8-E66.0, E44.1-E46), а также развитие патологии щитовидной железы (E01.0).

ГЛАВА 7. ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ, КАК СПОСОБА УПРАВЛЕНИЯ РИСКОМ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НА ПРИМЕРЕ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

7.1 Организационно-функциональная модель системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе (общие положения)

На основании оценки причинно-следственных связей и определения тропности воздействия ведущих факторов риска, разработана организационно-функциональная модель системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ. Эта модель основана на системном сочетании мероприятий по совершенствованию риск-ориентированной и контрольно-надзорной деятельности и учёту выявленных тропных факторов риска в региональных программах социально-гигиенического мониторинга, а также на внедрении алгоритмов динамического наблюдения за экспонированным детским населением и применении современных профилактических технологий.

Предложенная система профилактики базируется на платформе СГМ, единой государственной структуре наблюдений за состоянием здоровья населения и окружающей среды, и включает три уровня реализации профилактических мероприятий. Территориальный уровень совершенствования СГМ предполагает повышение контроля и расширение перечня мониторируемых компонентов за счет соединений формирующих риски для эндокринной системы (марганец, хром, никель, бензол, фенол, формальдегид, нитраты), дополнение

перечня критических органов и систем, развитие порядка установления и анализа причинно-следственных связей воздействия факторов окружающей среды с ассоциированной эндокринной патологией, подготовку научно обоснованных нормативов и санитарных требований, с использованием инструментов ситуационного моделирования. Использование методологии оценки риска предусматривает анализ связей в системе «среда–здоровье», что способствует выявлению причин и условий формирования ассоциированных эндокринных заболеваний у детей (рисунок 7.1.1).

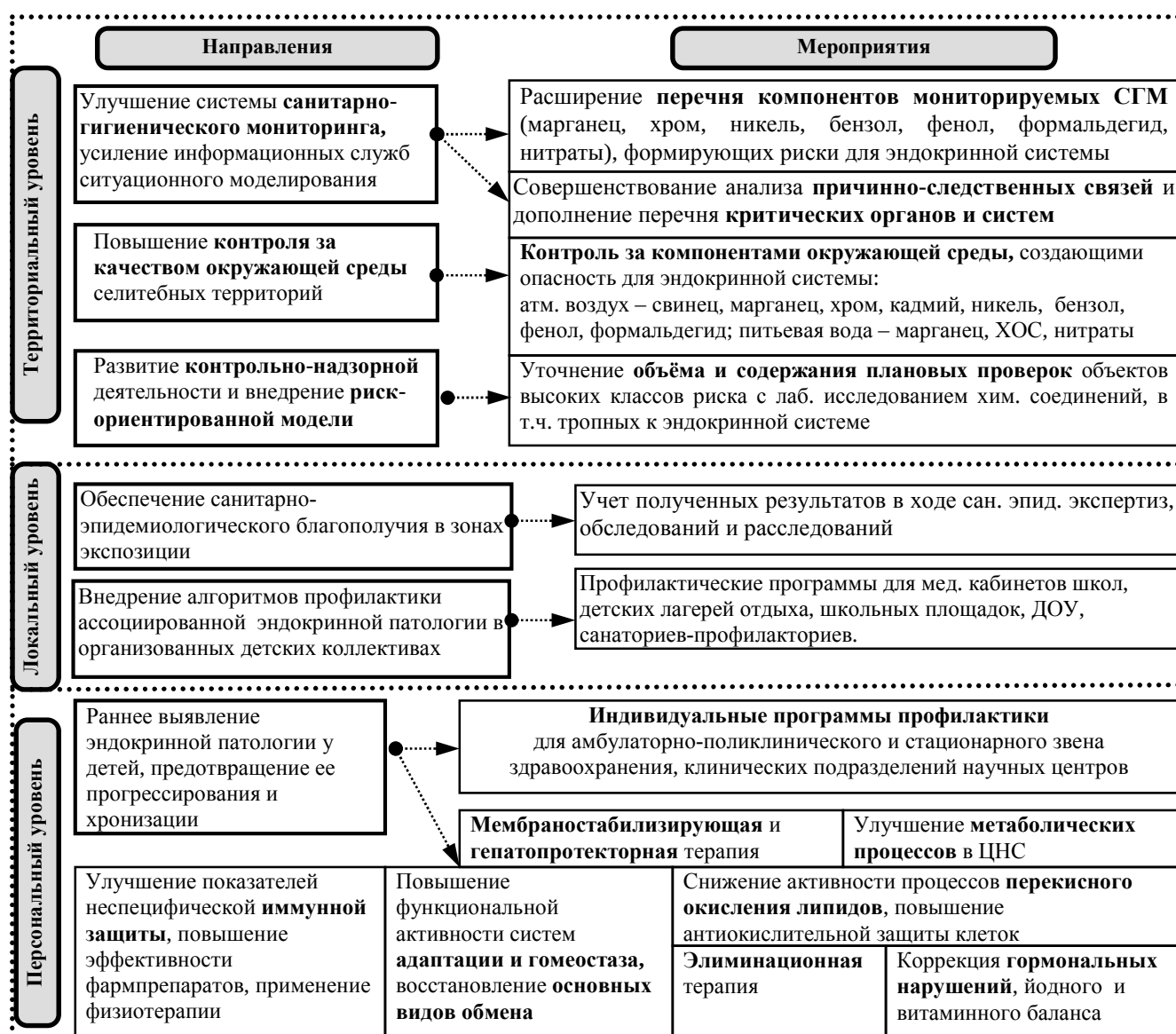


Рисунок 7.1.1 – Организационно-функциональная модель системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе

Система позволяет структурировать риски, оценивать вклад отдельных тропных факторов в суммарный риск, выделять приоритеты, устанавливать территории (зоны, участки) с наибольшими уровнями рисков для здоровья, прогнозировать негативные или позитивные изменения состояния здоровья населения на основе анализа тенденций изменения качества окружающей среды.

Модернизация СГМ невозможна без сопряжения системы социально-гигиенического мониторинга и риск-ориентированной контрольно-надзорной деятельности, что существенно повышает аналитические возможности и эффективность каждой из систем. Продвижение системы контрольно-надзорной деятельности и внедрение риск-ориентированной модели предусматривает разработку научно-методической базы учета химических соединений, тропных к эндокринной системе, с уточнением объёма и содержания плановых проверок объектов высоких классов риска, а также с лабораторным исследованием химических веществ, в т.ч. тропных к эндокринной системе.

При этом выбор точек и программ исследований должен в результате обеспечивать получение надежных и доказательных результатов, в том числе указывающих на:

- наличие угрозы причинения вреда жизни и здоровью человека;
- объект, формирующий угрозу причинения вреда жизни и здоровью (при наличии такой угрозы).

На локальном уровне обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в зонах экспозиции предусматривает развитие системы доказательства и регистрации случаев причинения вреда жизни и здоровью детей, с использованием ранее полученных результатов в ходе санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований и расследований. Указанная постановка задачи требует от СГМ как осуществления исходной функции по формированию доказательной базы наличия причинно-следственных связей в системе «среда – здоровье», так и реализации новой функции по установлению источника угрозы.

Анализ динамики показателей качества объектов окружающей среды, тропных к эндокринной системе, в зонах влияния объектов надзора разных категорий опасности и анализ изменений показателей состояния здоровья детского населения способствует снижению ассоциированной эндокринной патологии. По результатам ведения СГМ и контрольно-надзорной деятельности предполагается установить наличие причинно-следственных связей в системе «факторы риска – качество среды обитания – здоровье населения», а также выполнить сопряженный анализ «действия Роспотребнадзора – качество среды обитания – здоровье населения». Предложенный подход позволит оценить результативность и эффективность контрольно-надзорных мероприятий, а также выработать ряд рекомендаций сторонним участникам процесса управления окружающей средой и здоровьем населения: органам муниципальной власти, предприятиям и организациям, гражданскому обществу.

Локальный уровень также содержит алгоритм и порядок профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление эндокринных нарушений, ассоциированных с воздействием химических веществ.

При обосновании персонифицированных программ профилактики нарушения питания, задержки физического развития и ожирения, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе, основными задачами и направлениями технологий являлись:

- донозологическая профилактика развития ассоциированной эндокринной патологии, направленная на повышение функциональной активности систем адаптации и поддержание гомеостаза;
- предотвращение рецидивов рекуррентных заболеваний, восстановление функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза, повышение функциональной резистентности критических органов и систем;
- диагностика и профилактика хронических эндокринных заболеваний, патогенетическая коррекция функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза, восстановление морфофункциональной резистентности критических органов и систем;

– предупреждение развития осложнений и инвалидизации, коррекция патогенетических механизмов развития ассоциированной патологии, ферментативных нарушений на уровне клеточных и субклеточных структур органов-мишеней, восстановление основных видов обмена и поддержание функциональной активности систем адаптации и гомеостаза.

7.2 Совершенствование системы социально-гигиенического мониторинга и риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности, как базовых элементов управления рисками развития эндокринных заболеваний у экспонированных детей селитебных территорий

Ведущим направлением деятельности профилактической медицины является поиск путей решения проблемы негативного влияния факторов риска окружающей среды на здоровье населения и предупреждение развития заболеваний, ассоциированных с их негативным воздействием. Состояние здоровья населения в значительной мере определяется уровнем санитарно-гигиенического благополучия окружающей среды, при этом заболеваемость населения болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ на промышленно развитых селитебных территориях Российской Федерации в 1,2-1,5 раза превышает показатели сельских районов.

Существующий уровень распространения у детей эндокринных заболеваний, связанных с негативным действием факторов окружающей среды, требует не только развития медицинских направлений, но и целенаправленных комплексных научно обоснованных решений, направленных на снижение рисков воздействия и разработки новых системных подходов профилактики ассоциированной эндокринной патологии на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия [122].

Первичная профилактика эндокринных заболеваний, ассоциированных с факторами внешней среды, на территориях, где уровни риска формирования нарушений здоровья у взрослого и/или детского населения характеризуются как неприемлемые, требует:

- а) идентификации основных источников загрязнения окружающей среды приоритетными химическими веществами, формирующими угрозу для здоровья;
- б) разработки и поэтапной реализации мероприятий по снижению выбросов (сбросов) опасных примесей до уровней, обеспечивающих достижение приемлемых рисков для здоровья населения;
- в) внесение корректив в программы экологического, социально-гигиенического мониторинга и производственного контроля для оценки результативности проводимых мер (рисунок 7.1.2).



Рис. 7.2.1 – Базовые элементы управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием внешнесредовых факторов селитебных территорий (гигиенический блок)

На федеральном уровне такие подходы требуют законодательного закрепления показателей риска для здоровья как критерия безопасности населения (к примеру, через включение значения «Безопасность – отсутствие недопустимого риска» в определения Федерального закона от 30 марта 1999 года № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»¹). Следующим важным шагом должно явиться включение критериев риска для здоровья в систему экологического нормирования, т.е. установления нормативов, допустимых выбросов и сбросов для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей по критериям риска для здоровья. Действующая на сегодня система установления допустимых выбросов и сбросов, ориентированная на наименее жесткие гигиенические нормативы, установленные для кратковременного воздействия на человека, не обеспечивает надежной безопасности граждан, живущих в условиях многокомпонентной хронической экспозиции. Нормативное закрепление критериев риска потребует и надежного учета источников угроз и опасностей.

Полная идентификация и инвентаризация источников загрязнения окружающей среды химическими веществами с тропным воздействием к эндокринной системе в первую очередь актуальна в городах, которые имеют стабильно высокие уровни болезней эндокринной системы населения и которые также входят по данным Росгидромета и СГМ в перечни городов с наибольшей частотой случаев высокого загрязнения атмосферы этими примесями. К таким городам относятся Челябинск, Барнаул, Братск, Кемерово, Лесосибирск, Магнитогорск, Новокузнецк и пр., где, к примеру, концентрации ароматических углеводородов, бенз(а)пирена, металлов, хлора и его органических соединений в 2015–2016 гг. достигали уровней 40 ПДК. Проведение такой инвентаризации является ответственностью самого хозяйствующего субъекта, однако может и должно быть инициировано контрольно-надзорными органами.

¹ Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650; 2011, № 30, ст. 4596; 2013, № 27, ст. 3477; № 48, ст. 6165.

После выявления источников риска разработка и поэтапная реализации мероприятий по снижению выбросов включает в себя несколько последовательных шагов: выполнение сводных расчетов рассеивания (смещения-разбавления) примесей → сопряжение результатов расчетов с векторной картографической информацией, позволяющей оценить зоны влияния и численность населения под воздействием выбросов, → оценку долевого вклада разных хозяйствующих субъектов в формирование уровней загрязнения и рисков для здоровья → выбор по критериям риска и с учетом подходов «затраты–выгоды» наиболее результативных и эффективных мер по снижению выбросов → реализация мероприятий. Именно такая последовательность действий позволит получить ожидаемый результат в части минимизации угроз для населения.

Вместе с тем, выполнение и дальнейшее развитие ситуации должно находиться в поле зрения самих хозяйствующих субъектов и контрольно-надзорных органов. Последнее обеспечивается систематическим наблюдением в системе социально-гигиенического мониторинга за уровнем приоритетных химических примесей и заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием внешнесредовых факторов селитебных территорий.

Точки инструментальных исследований в рамках СГМ должны быть корректно выбраны в зонах влияния объектов надзора, имеющих в составе выбросов эти примеси. Такая постановка позволяет рассматривать СГМ как мероприятие по контролю без взаимодействия с юридическими лицами или индивидуальными предпринимателями и использовать выявленные нарушения (если таковые имеются) при обосновании внеплановых мероприятий по контролю и/или принятия иных мер административного воздействия.

Совершенствование системы плановых проверок в рамках риск-ориентированной модели надзора реализуется через повышение адекватности лабораторного сопровождения таких проверок. Для объектов с высокой долей в выбросах, сбросах, отходах производства химических соединений, тропных к эндокринной системе, лабораторное сопровождение проверок может с заданной частотой включать исследования концентраций наиболее опасных примесей в

объектах окружающей среды (уровней свинца, кадмия, марганец, хрома, никеля, бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена, в воздухе на границе санитарно-защитной зоны и в ближайшем жилье или концентраций хлороформа и нитратов в воде второго подъема водозаборных сооружений и разводящей сети).

На основании анализа механизмов формирования причинно-следственных связей маркеров воздействия (свинец, марганец, никель, кадмий, хром, хлороформ, тетрахлорметан с атмосферным воздухом и питьевой водой) и индикаторных показателей (результатов клинико-функционального, инструментального и лабораторного обследования детей), были сформулированы основные алгоритмы, принципы и технологии профилактики ассоциированной эндокринной патологии у детей.

7.3 Научное обоснование, апробация и оценка эффективности медико-профилактических технологий по снижению у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды (на примере различных форм нарушения питания и физического развития: МКБ 10 – E44-46, E45, E66.0-67.8)

Целью специализированных медико-профилактических мероприятий у детей, проживающих на территориях с ненадлежащим качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям, является ранняя диагностика и профилактика эндокринных заболеваний (код МКБ 10 – E44-46, E45, E66.0-67.8), ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе [112,122].

Основанием для проведения специализированных программ профилактики на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия могут являться:

- результаты гигиенических и медико-биологических исследований проводимых в рамках санитарно-эпидемиологических экспертиз, расследований, исследований, обследований, а также социально-гигиенического мониторинга за состоянием окружающей среды и здоровья населения, включая установление

неприемлемых значений риска от воздействия химических веществ, загрязняющих окружающую среду для здоровья населения;

- обращения граждан, индивидуальных предпринимателей, юридических лиц, органов государственной власти и органов местного самоуправления по фактам причинения вреда жизни, здоровью граждан и возникновения угрозы причинения вреда жизни, здоровью граждан;

- результаты диспансерных медицинских осмотров (обследований) детского населения.

Приоритетные озологические формы: 1. недостаточность питания и задержка физического развития (код МКБ-10 – E44-46, E45), ассоциированные с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе; 2. избыточное питание и ожирение (код МКБ-10 – E67.8, E66.0), ассоциированные с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе.

Алгоритм диагностических мероприятий, направленный на раннее выявление эндокринных нарушений, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе:

- На территориях с неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха и питьевого водоснабжения по санитарно-химическим показателям (марганец, свинец, никель, хром, кадмий и хлороформ более 1 ПДК) и наличием умеренного/высокого риска развития патологии эндокринной системы у детского населения в ходе обследования диагностируют наличие/отсутствие признаков недостаточности питания, задержки физического развития, избытка массы тела и ожирения.

- У детей, с признаками нарушения физического развития, избытка массы тела и ожирения, проводят химико-аналитическое исследование крови для определения содержания марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия и хлороформа.

- При установлении повышенных концентраций марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия, хлороформа в крови (более 1 RL) проводят функциональные исследования: *детям с недостаточностью питания* – УЗИ щитовидной железы, Р-графию кистей рук, комплекс лабораторной диагностики – определение уровня

Т4св., ТТГ, ИФР-1, ГПЛ, ГПО, Cu/Zn-СОД, глутамата, ГАМК; *детям с избыточным питанием и ожирением* – кардиоинтервалографию, УЗИ щитовидной железы, надпочечников, желудочно-кишечного тракта, комплекс лабораторной диагностики – определение уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, С-пептида, лептина, Т4св., ТТГ, АТ к ТПО, кортизола, серотонина, ГСТ, АОА, МДП, глутамата, ГАМК.

При соответствии полученных результатов на 80% и более критериям недостаточности питания, задержки физического развития, избытка массы тела и ожирения, ассоциированных с воздействием марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия, хлороформа, ребенок нуждается в проведении специализированных медико-профилактических мероприятий, предусмотренные технологией.

При получении результатов первоочередных диагностических мероприятий, соответствующих только на 50-79% критериям диагностики ассоциированного патологического процесса, осуществляют дополнительные диагностические мероприятия.

При получении результатов первоочередных диагностических мероприятий, соответствующих менее чем на 49% критериям диагностики ассоциированного патологического процесса, осуществляют дифференциальную диагностику с соматической патологией.

Гигиенические и медико-биологические показатели для отбора детей, нуждающихся в проведении специализированных программ профилактики эндокринной патологии, ассоциированной с воздействием химических факторов окружающей среды представлены в таблице 1, приложения 1.

Специализированные профилактические программы, направленные на предупреждение формирования и прогрессирования эндокринной патологии, ассоциированной с воздействием химических факторов окружающей среды, тропных к эндокринной системе, разработаны на основании существующих стандартных подходов к профилактике эндокринных нарушений у детей (рисунок 7.3.1).



Рисунок 7.3.1. – Основные патогенетические компоненты специализированных медицинских технологий профилактики эндокринных нарушений (МКБ-10: E44-46, E45, E67.8, E66), ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе (медико-профилактический блок).

При обосновании специализированных технологий профилактики нарушения питания, задержки физического развития и ожирения, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе, выбор препаратов определялся не только их способностью к ускоренной элиминации химических контаминантов, определяющих общую токсикантную

нагрузку организма, но и способностью к коррекции ассоциированных патофизиологических и патоморфологических нарушений в органах-мишенях. Важным являлось улучшение функциональных и метаболических процессов в центральной нервной системе, нейровегетативной регуляции (в т.ч. ноотропное, антиагрегантное и антиоксидантное воздействие препаратов гопантеновой и γ -аминомасляной кислоты); мембраностабилизирующая и гепатопротекторная технология (с использованием фосфолипидов, глицирризиновой кислоты и фитохолеретиков); коррекция основных видов обмена, баланса окислительных и антиоксидантных процессов (снижение активности перекисного окисления липидов, повышение антиокислительной защиты клеток, восстановление кислотно-щелочного равновесия на системном, клеточном и субклеточном уровнях); стимуляция факторов иммунологической защиты и неспецифической реактивности; восстановление адаптационных резервов органов и систем, гормонального гомеостаза; восстановление мембранно-клеточных, органных механизмов биотрансформации и элиминации химических веществ и их метаболитов (сорбционная и детоксикационная технология с использованием препаратов полиметилсилоксана полигидрата, лигнина и лактулозы) (таблица 2 и 3, приложения 1).

Практическая реализация профилактических мероприятий может осуществляться научными учреждениями подведомственными Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, имеющими клинические подразделения, либо иными учреждениями, лицензированными в установленном порядке в системе лицензирования Министерства здравоохранения Российской Федерации на осуществление соответствующих видов медицинской деятельности.

Специализированные профилактические мероприятия могут выполняться на базе существующих федеральных, краевых, областных и муниципальных учреждений здравоохранения (индивидуальные программы профилактики для амбулаторно-поликлинического и стационарного звена здравоохранения, клинических подразделений научных центров), а также на базе учреждений,

осуществляющих оздоровительную и профилактическую помощь детскому населению (профилактические программы для медицинских кабинетов школ, детских лагерей отдыха, школьных площадок, детских образовательных учреждений, санаториев-профилакториев). Препараты назначаются в возрастных дозировках, согласно инструкции по применению лекарственного средства, с учетом индивидуальной переносимости и имеющихся индивидуальных противопоказаний.

Специализированные профилактические программы предназначены детям, находящимся в стадии субкомпенсации/компенсации основного патологического процесса. В период реализации специализированных программ профилактики дети должны находиться под ежедневным наблюдением среднего медицинского персонала с еженедельным осмотром врачом-педиатром. Периодичность проведения специализированных профилактических программ: 1-2 раза в год, курсами в течение 21 дня. Реализация повторных медико-профилактических программ может быть осуществлена на базе амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения, стационаров дневного пребывания, санаториев-профилакториев.

Противопоказания к применению программ: несоответствие комплексу критериев и признаков, определяющих модель пациента; возраст детей менее 3 лет; наличие выраженных очаговых неврологических симптомов и/или признаков внутричерепной гипертензии; значительное снижение зрения и слуха; печеночная и почечная недостаточность; психические нарушения, обусловленные умственной отсталостью, аутизмом, аффективными расстройствами, психопатией, шизофренией; обострение хронических соматических заболеваний; индивидуальная непереносимость и/или повышенная чувствительность к компонентам препаратов, входящих в медикаментозную схему профилактики; применение на протяжении трех месяцев, предшествовавших настоящему исследованию, каких-либо психотропных препаратов (седативных, ноотропных, антидепрессантов и др.). Противопоказаниями для лабораторного

инструментального обследования являются острые инфекционные и психические заболевания.

С целью повышения эффективности программ профилактики эндокринных нарушений, разработан порядок динамического наблюдения детей с эндокринными заболеваниями, ассоциированными с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе. Увеличена частота наблюдения, расширен объём рекомендуемых диагностических исследований (таблица 7.3.3).

Таблица 7.3.2 – Совершенствование системы динамического наблюдения у детей с эндокринными нарушениями (МКБ-10: E44-46, E45, E67.8, E66), ассоциированными с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе

Заболевание эндокринной системы	Частота осмотра специалистами, существующая	Частота осмотра специалистами, рекомендуемая	Дополнительно рекомендуемые методы обследования
Эндемический зоб	При установлении гиперплазии щитовидной железы – 1 раз в год. При подборе препаратов – 1 раз в месяц. По достижении эутиреоза – 1 раз в 3-6 месяцев.	При установлении гиперплазии щитовидной железы – 1 раз в 6 мес. При подборе препаратов – 1 раз в месяц. По достижении эутиреоза – 1 раз в 3 месяца.	Химико-аналитическое исследование биосред, УЗИ щитовидной железы с оценкой структуры, тиреоидный профиль (Т ₃ , Т ₄ , ТТГ), антитела к ТГ и ТПО.
Избыток массы тела, ожирение	При установлении избытка массы тела и ожирения –	При установлении избытка массы тела и ожирения – 1 раз в год.	Химико-аналитическое исследование биосред, кардиоинтервалографию, УЗИ щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, также комплекс лабораторной диагностики – определение уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, С-пептида, лептина, Т4св., ТТГ, АТ к ТПО, кортизола, серотонина, глутамата, γ - аминокислоты.
Задержка физического развития, дефицит массы тела.	При установлении задержки физического развития, дефицит массы тела –	Начиная с 5 лет – 1 раз в 6 месяцев.	Химико-аналитическое исследование биосред, электрокардиографию, УЗИ щитовидной железы, надпочечников, Р-графию лучезапястных суставов на предмет костного возраста, также комплекс лабораторной диагностики – определение уровня Т4св., ТТГ, ИФР-1, глутамата, γ - аминокислоты.

Критерии эффективности у детей специализированных программ профилактики избыточности питания и ожирения (E67.8-E66.0), ассоциированных с пероральной экспозицией хлороформом с питьевой водой: нормализация показателей физического развития не менее чем на 1 стандартный интервал за 12 мес.; отсутствие жалоб астено-невротического, вегетативного,

гастро-дуоденального характера; нормализация параметров вегетативной регуляции (исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности); нормализация показателей нейроэндокринной регуляции (кортизол, серотонин, Т4 св., ТТГ, С-пептид, лептин, инсулин); нормализация уровня нейромедиаторов крови (ГАМК); нормализация показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида; восстановление нарушенных показателей гуморального и/или клеточного звена иммунитета, повышение активности факторов неспецифической резистентности; нормализация объема и структуры щитовидной железы; содержание хлороформа в крови ниже рефернтного уровня (ниже 1,1 RL) или ниже фонового регионального уровня.

Оценка эффективности специализированных профилактических мероприятий на популяционном уровне осуществляется через 12 месяцев территориальными органами и организациями Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека по критериям: снижение числа зарегистрированных случаев обращений детей за медицинской помощью по поводу заболеваний эндокринной системы (МКБ-10: E67.8, E66.0) на территориях реализации специализированных медико-профилактических мероприятий; снижение показателя «впервые зарегистрированных случаев патологии эндокринной системы» (МКБ-10: E67.8, E66.0) на территориях реализации специализированных медико-профилактических мероприятий.

Критерии эффективности у детей специализированных программ профилактики недостаточности питания и задержки физического развития (E44-46, E45), ассоциированных с многосредовой экспозицией свинцом, марганцем, никелем, кадмием, хромом: нормализация показателей физического развития не менее чем на 1 стандартный интервал за 12 мес.; отсутствие жалоб астено-невротического, вегетативного, гастро-дуоденального характера, снижение частоты и длительности острых респираторных заболеваний (ОВИ); нормализация параметров вегетативной регуляции (исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности); нормализация показателей

нейроэндокринной регуляции (кортизол, серотонин, Т4 св., ТТГ, ИФР-1); нормализация уровня нейромедиаторов крови (ГАМК); нормализация показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида; восстановление нарушенных показателей гуморального и/или клеточного звена иммунитета, повышение активности факторов неспецифической резистентности; нормализация объема и структуры щитовидной железы; содержание свинца, марганца, никеля, хрома, кадмия, в крови ниже 1,1 RL или ниже фонового регионального уровня.

Оценка эффективности специализированных профилактических мероприятий на популяционном уровне осуществляется через 12 месяцев территориальными органами и организациями Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека по критериям: снижение числа зарегистрированных случаев обращений детей за медицинской помощью по поводу заболеваний эндокринной системы (МКБ-10: E44-46, E45) на территориях реализации специализированных медико-профилактических мероприятий; снижение показателя «впервые зарегистрированных случаев патологии эндокринной системы» (МКБ 10: E44-46, E45) на территориях реализации специализированных медико-профилактических мероприятий.

7.3.1 Оценка эффективности у детей специализированных программ профилактики избыточности питания и ожирения (код МКБ-10 – E67.8-E66.0), ассоциированных с пероральной экспозицией хлороформом с питьевой водой

В ходе сравнительной оценки выявлено, что в группе детей, получавших разработанную схему профилактики «А», отмечалось более выраженная положительная динамика жалоб, антропометрических показателей и соматического статуса, достоверно значимо уменьшилась содержание химических техногенных соединений в крови, позитивные сдвиги лабораторных

показателей отмечены со стороны антиоксидантной и иммунной систем, гормонального гомеостаза. У детей, в течение 12 месяцев получивших схему профилактики «А» снижение ИМТ составило $1,8 \pm 0,6$ единиц, т.е. в среднем – $2,7 \pm 0,9$ кг, в то время как в группе сравнения «Б» снижение ИМТ составило $1,1 \pm 0,4$ единиц ($1,6 \pm 0,5$ кг) ($p=0,001$). При этом у 27,4% детей удалось исключить диагноз избыток массы тела (E67.8), а у 19,3% пациентов с ожирением (E66.0) – установить диагноз избыток массы тела (E67.8), что в 1,4-1,9 раз больше, чем в группе сравнения «Б» (13,2 и 6,7%, соответственно, $p=0,049-0,05$) [112].

В результате реализации предложенной профилактической программы у детей отмечалось положительная динамика соматического статуса: у 23,2-56,8% уменьшились проявления фолликулярного кератоза, *acanthosis nigricans*, андрогензависимой дерматии (гирсутим, акне, жирная себорея) (у 10,7-24,9% в группе сравнения, $p=0,04-0,05$), уменьшились симптомы эндогенной интоксикации (46,5% и 23,7%, $p=0,04$), у 38,9-64,8% – жалобы астено-вегетативного характера (уменьшились головные боли, раздражительность, эмоциональная лабильность, повышенная потливость, нормализовался сон) (15,6-31,3% в группе сравнения $p=0,04-0,05$).

У 35,8-43,8% детей, получавших модифицированную схему профилактики «А», купированы клинические признаки функциональной диспепсии и хронического гастродуоденита (боли и тяжесть в эпигастрии, тошнота, изжога, отрыжка). Проявления гепатоцеллюлярной недостаточности, признаки гепатопанкреатита и билиарных дисфункций уменьшились у 17,3-47,9% обследованных (17,3-23,8% и 6,3-24,8% в группе сравнения «Б», $p=0,037-0,048$).

В результате проведенных профилактических мероприятий среднегрупповое содержание хлороформа в крови детей группы «А» уменьшилось в 3,2 раза, хлороформа в моче выявлено не было ($p=0,001-0,02$). Содержание в крови исследуемых химических веществ в группе сравнения «Б» практически не изменилось и оставалось на прежних уровнях ($p=0,72-1,0$) (таблица 7.3.1).

В качестве маркеров отражающих положительную динамику со стороны жирового и углеводного обмена у 39,0%-47,5% детей группы наблюдения «А» выявлена нормализация уровня лептина ($8,5 \pm 1,9$ нг/мл), С-пептида ($1,8 \pm 0,2$ нг/мл), инсулина ($7,1 \pm 1,8$ ммоль/дм³) и индекса НОМА ($1,5 \pm 0,24$) ($p=0,01-0,03$).

Таблица 7.3.1 – Содержание химических веществ в крови детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, мг/дм³

Показатель	Группа «А»		p ₁	Группа «Б»		p ₂
	До	После		До	После	
Хлороформ [кровь], мг/дм ³	0,00039±0,0001	0,00012±0,0001	0,02	0,00036±0,0001	0,00038±0,0001	0,89
Хлороформ [моча], мг/дм ³	0,0013±0,001	0,0±0,0	0,001	0,0013±0,001	0,001±0,001	0,84

p₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «А»

p₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «Б»

Положительная динамика отмечена со стороны биохимических показателей: у 33,6-41,9% детей содержание глюкозы ($4,69 \pm 0,12$ ммоль/дм³), общего холестерина ($3,7 \pm 0,23$ ммоль/дм³), ЛПНП ($2,1 \pm 0,19$ ммоль/дм³), ЛПВП ($1,6 \pm 0,07$ ммоль/дм³), аполипопротеина А1 ($1,7 \pm 0,17$ ммоль/дм³) и аполипопротеина В-100 ($0,5 \pm 0,03$ ммоль/дм³) вернулось в пределы физиологической нормы ($p=0,01-0,16$) (таблица 7.3.2).

Таблица 7.3.2 – Клинико-лабораторные показатели детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, мг/дм³

Показатель	Группа «А»		p ₁	Группа «Б»		p ₂
	До	После		До	После	
Лептин, нг/мл	13,3±3,0	8,5±1,9	0,01	13,5±3,2	11,7±3,1	0,42
С-пептид, нг/мл	3,3±0,4	1,8±0,2	0,01	3,4±0,5	3,1±0,6	0,44
Инсулин, ммоль/дм ³	10,2±2,6	7,1±1,8	0,03	10,6±2,7	9,8±2,2	0,64
Индекса НОМА, мг/дм ³	2,4±0,26	1,5±0,24	0,01	2,3±0,29	2,2±0,21	0,57
Глюкоза, ммоль/дм ³	4,92±0,12	4,69±0,11	0,01	4,97±0,12	5,06±0,2	0,44
Общий холестерин, ммоль/дм ³	3,9±0,17	3,7±0,23	0,16	3,9±0,17	3,8±0,22	0,44
ЛПНП, ммоль/дм ³	2,4±0,15	2,1±0,19	0,09	2,4±0,16	2,3±0,18	0,45
ЛПВП, ммоль/дм ³	1,4±0,05	1,6±0,07	0,01	1,4±0,06	1,5±0,08	0,05
Аполипопротеин А1, ммоль/дм ³	1,5±0,11	1,7±0,17	0,06	1,5±0,12	1,5±0,18	1,0
Аполипопротеин В-100, ммоль/дм ³	0,6±0,03	0,5±0,03	0,01	0,6±0,04	0,7±0,05	0,01
ГАМК, мкмоль/дм ³	0,072±0,009	0,136±0,015	0,01	0,071±0,008	0,088±0,012	0,02
Серотонин, нг/мл	101,2±27,1	143,6±22,5	0,02	105,6±21,8	112,7±22,5	0,65
Кортизол, нм/см ³	412,3±43,4	272,8±48,6	0,01	412,3±43,4	398,6±51,2	0,68

p₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе А

p₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе Б

В ходе лабораторного исследования у детей группы наблюдения «А» в сыворотке крови выявлено повышение уровня тормозного нейромедиатора – ГАМК ($0,136 \pm 0,015$ мкмоль/дм³), с 19% до 7% уменьшилось число детей с низким

содержанием данного показателя ($p=0,01$). Наибольшая положительная динамика наблюдалась со стороны гормонального гомеостаза. У 38,9-51,2% обследованных детей группы наблюдения «А» выявлена нормализация уровня кортизола ($272,8 \pm 48,6$ нм/см³) и серотонина ($143,6 \pm 22,5$ нг/мл) ($p=0,01-0,02$), которая не была зафиксирована в группе сравнения «Б» ($p=0,65-0,68$) (таблица 7.3.2).

При изучении тиреоидного профиля статистически достоверных различий содержания Т4 свободного и ТТГ не выявлено, данные показатели находились в границах физиологической нормы. При этом, транслируя активацию тиреоидного обмена, в модифицированной схеме более значимо, с $14,6 \pm 0,5$ пкмоль/л до $17,6 \pm 0,6$ пкмоль/л увеличился уровень Т4 свободного ($p \leq 0,01$), с 27,6% до 13,0% уменьшилось число детей с низким содержанием гормона ($p \leq 0,05$). С $1,7 \pm 0,27$ мкМЕ/см³ до $1,4 \pm 0,28$ мкМЕ/см³ уменьшился уровень ТТГ ($p \leq 0,01$).

Показатели антиокислительной функции организма у 56,7-64,2% в среднем по группе «А» приблизились к нормативным значениям (снижение ГПО до $32,8 \pm 3,2$ нг/мл и повышение Cu/Zn-СОД до $58,7 \pm 4,1$ нг/см³, $p=0,03-0,05$), уровень антиоксидантной активности сыворотки пришел в норму ($37,2 \pm 0,5$ %), при этом в группе сравнения «Б» исследуемые показатели находились на уровне исходных значений (таблица 7.3.3).

Таблица 7.3.3 – Показатели антиоксидантной защиты у детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, мг/дм³

Показатель	Группа «А»		Р ₁	Группа «Б»		Р ₂
	До	После		До	После	
АОС, %	$28,5 \pm 0,9$	$37,2 \pm 0,5$	0,01	$28,8 \pm 1,0$	$30,5 \pm 2,5$	0,2
ГПО, нг/мл	$37,3 \pm 3,0$	$32,8 \pm 3,2$	0,04	$37,8 \pm 2,7$	$41,3 \pm 3,1$	0,09
Cu/Zn-СОД, нг/см ³	$36,6 \pm 3,1$	$58,7 \pm 4,1$	0,01	$36,2 \pm 3,5$	$37,0 \pm 3,2$	0,73
ГПЛ, мкмоль/дм ³	$249,5 \pm 25,5$	$216,5 \pm 23,1$	0,05	$251,8 \pm 28,4$	$245,2 \pm 28,5$	0,74
МДА, мкмоль/см ³	$3,5 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	0,01	$3,4 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2$	0,07

р₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе А

р₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе Б

У 42,3% детей группы наблюдения «А» снизился исходно повышенный в сыворотке крови уровень ГПЛ ($216,5 \pm 23,1$ мкмоль/дм³) ($p=0,05$), конечный продукт перекисного окисления липидов – МДА в среднем по группе достиг значений физиологической нормы ($2,1 \pm 0,2$ мкмоль/см³) ($p=0,01$).

По данным функциональных методов диагностики в группе наблюдения «А» положительная динамика после 12 мес. лечебно-профилактических мероприятий отмечена более чем у половины обследованных детей. У 56,7% детей группы наблюдения выявлено восстановление до физиологических пределов нарушенного объёма щитовидной железы, у 32,4% – нормализация эхоструктуры, у 51,2% – индексы периферического сопротивления сосудов (индекс резистентности, пульсационный индекс) достигли нормативных значений ($p=0,04-0,05$). На R-графии черепа в боковой проекции признаки внутричерепной гипертензии сохраняются только у 14% детей, нарушение темпов окостенения и минеральной плотности кости диагностированы у 16% обследованных, общемозговые отклонения биоритмики головного мозга на ЭЭГ – у 14%, что в 1,2-1,9 раза меньше, чем в группе сравнения «Б» (26,6%, 19,2% и 21%, соответственно, $p=0,03-0,08$).

Полученные результаты сравнительной оценки эффективности технологий медицинской профилактики избытка массы тела и ожирения (Е67.8-Е66.0), ассоциированных с воздействием химических техногенных факторов, тропных к эндокринной системе (хлороформ), свидетельствуют о более выраженной положительной динамике клинико-лабораторных, функциональных и химико-аналитических показателей при использовании модифицированной схемы, сочетающей базовые основы рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, с патогенетически обоснованными элементами мембраностабилизирующее и гепатопротекторной («Хофитол», «Фосфоглив»), антиоксидантной («Мульти-табс® Юниор», «Реамберин»), ноотропной («Пикамилон») и физиотерапевтической терапии (транскраниальная магнитотерапия, индуктотермия на область печени и желчного пузыря № 8-12). Данная программа профилактики нарушений жирового и углеводного обменов может быть рекомендована для применения у детей, проживающих на территориях с неудовлетворительным качеством питьевой воды по санитарно-химическим показателям (хлороформа).

7.3.2 Оценка эффективности у детей специализированных программ профилактики недостаточности питания и задержки физического развития (E44-46, E45), ассоциированных с многосредовой экспозицией свинца, марганца, никеля, кадмия, хрома.

В ходе сравнительной оценки выявлено, что в группе детей, получавших разработанную модифицированную схему профилактики «В», отмечалось более выраженная положительная динамика жалоб, антропометрических показателей и соматического статуса, достоверно значимо уменьшилась содержание химических техногенных соединений в крови, позитивные сдвиги лабораторных показателей отмечены со стороны антиоксидантной и иммунной систем, гормонального гомеостаза. У детей в течение 12 месяцев, получивших схему профилактики «В», увеличение массы тела составило от 1,2 до 3,8 кг, в среднем – $2,2 \pm 0,5$ кг (коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела SDS ИМТ увеличился с -1,25 до -0,75), в то время как в группе сравнения «Г» произошло повышения массы лишь на $1,2 \pm 0,3$ кг, до -1,0 SDS ИМТ ($p=0,001$). При этом у 35,8% детей удалось исключить диагноз «недостаточность питания», у 28,8% пациентов – задержку физического развития, что в 2,4-3,1 раз больше, чем в группе сравнения «Г» (14,7-9,3%, соответственно, $p=0,049-0,05$). При оценке физического развития установлено увеличение роста от 2,5 до 5,5 см., на $3,7 \pm 1,3$ см., в среднем по группе SDS роста увеличилось с -1,25 до -0,75 ($2,1 \pm 1,1$ см., -1,0 SDS роста в группе сравнения, $p=0,05$).

В результате применения предложенной профилактической программы у детей отмечалось положительная динамика соматического статуса: у 35,8-63,1% уменьшилась бледность, сухость и шелушение кожных покровов, отсутствуют «заеды» в углах рта, периорбитальные «тени» (12,7-31,9% в группе сравнения, $p=0,01-0,05$), уменьшились симптомы эндогенной интоксикации (51,8% и 28,0%, соответственно $p=0,05$), у 42,1-57,8% – жалобы астено-вегетативного характера (уменьшились головные боли, раздражительность, эмоциональная лабильность,

повышенная потливость, нормализовался сон) (19,3-25,1% в группе сравнения $p=0,01-0,05$).

У 39,0-42,5% детей, получавших модифицированную схему профилактики «В», купированы клинические признаки функциональной диспепсии и хронического гастродуоденита (боли и тяжесть в эпигастрии, тошнота, изжога, отрыжка), проявления реактивного панкреатита и билиарных дисфункций уменьшились у 38,2-41,6% обследованных (17,2-19,8% и 11,7-14,9,8% в группе сравнения «Г», $p=0,04-0,05$).

В результате проведенных профилактических мероприятий среднегрупповое содержание химических соединений (свинца, никеля, кадмия, марганца, хрома) в крови детей группы «В» уменьшилось в 1,6-3,9 раза, по кадмию и марганцу достигло референсных значений ($p=0,01-0,05$). Содержание в крови исследуемых химических веществ в группе «Г» практически не изменилось и оставалось на прежних уровнях ($p=0,31-1,0$) (таблица 7.3.4).

Таблица 7.3.4 – Содержание химических веществ в крови детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, мг/дм³

Показатель	Группа «В»		p ₁	Группа «Г»		p ₂
	До	После		До	После	
Свинец, мг/дм ³	0,019±0,002	0,012±0,001	0,01	0,018±0,002	0,017±0,002	0,31
Никель, мг/дм ³	0,0046±0,002	0,0018±0,001	0,01	0,0043±0,002	0,0047±0,002	0,68
Кадмий, мг/дм ³	0,00043±0,0002	0,00011±0,0002	0,01	0,00041±0,0002	0,00035±0,0001	0,41
Марганец, мг/дм ³	0,013±0,001	0,007±0,001	0,01	0,013±0,001	0,013±0,001	1,0
Хром, мг/дм ³	0,0025±0,0005	0,0009±0,0003	0,01	0,0026±0,0005	0,0025±0,0004	0,84

p₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «В»

p₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «Г»

В качестве маркеров, отражающих положительную динамику специализированных программ профилактики эндокринных нарушений, у 29,3%-52,7% детей группы наблюдения «В» выявлено повышение уровня ИФР-1 (156,3±16,9 нг/мл) и α-амилазы сыворотки крови (83,34±21,31 Е/дм³), нормализация уровня мочевой кислоты (151,9±25,6 мкмоль/дм³) и мочевины (5,1±1,9 ммоль/дм³), при этом в группе сравнения «Г» исследуемые показатели находились на уровне исходных значений (таблица 7.3.5).

Таблица 7.3.5 – Клинико-лабораторные показатели детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, мг/дм³

Показатель	Группа «В»		P ₁	Группа «Г»		P ₂
	До	После		До	После	
ИФР-1, нг/мл	111,9±15,3	156,3±16,9	0,01	112,8±16,1	115,4±14,7	0,76
α-амилаза, Е/дм ³	57,6±18,7	83,34±21,31	0,02	58,4±19,2	59,33±18,07	0,94
Мочевая кислота мкмоль/дм ³	225,3±36,2	151,9±25,6	0,01	226,3±37,3	220,5±32,4	0,70
Мочевина, ммоль/дм ³	6,2±2,6	4,5±1,9	0,05	6,0±2,4	5,9±0,9	0,82
ЛГ, МЕд/мл	2,35±1,9	4,58±1,84	0,02	2,35±1,9	2,23±1,58	0,87
ФСГ, МЕд/мл	2,15±1,18	4,76±2,12	0,01	2,15±1,18	2,19±3,2	0,97
Тестостерон, нмоль/л	0,46±0,3	1,12±0,34	0,01	0,46±0,3	0,52±0,4	0,76
Т4 свободный, пкмоль/л	16,4±0,8	18,6±1,7	0,01	16,4±2,2	16,2±2,3	0,85
ТТГ, мкМЕ/см ³	2,1±0,6	1,5±0,33	0,01	2,1±0,6	1,9±0,38	0,28
Серотонин, нг/мл	187,0±15,1	121,3±19,0	0,01	105,6±21,8	112,7±22,5	0,53
Кортизол, нм/см ³	499,7±92,9	237,4±35,1	0,01	410,9±41,7	398,6±51,2	0,63
ГАМК, мкмоль/дм ³	0,072±0,006	0,125±0,02	0,01	0,071±0,008	0,078±0,011	0,19
Пепсиноген I, мкг/л	88,9±18,8	89,6±19,3	0,86	88,95±18,8	87,2±16,4	0,80
Пепсиноген II, мкг/л	24,6±15,8	16,3±9,4	0,01	24,6±15,8	22,8±17,1	0,83

p₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «В»

p₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «Г»

При изучении гормонального профиля статистически значимых различий содержания ЛГ, ФСГ, тестостерона, Т4 свободного и ТТГ не выявлено, данные показатели находились в границах физиологической нормы. При этом, отражая активацию нейрогуморальных процессов, у детей, получавших модифицированную схему, увеличился уровень ЛГ (до 4,58±1,84 МЕд/мл), ФСГ (до 4,76±2,12 МЕд/мл), тестостерона (до 1,12±0,34 нмоль/л), с 16,4±0,8 пкмоль/л до 18,6±1,7 пкмоль/л увеличилась концентрация Т4 свободного (p=0,01-0,05). С 22,7% до 10,3% уменьшилось число детей с низким содержанием Т4 свободного (p=0,05). С 2,1±0,6 мкМЕ/см³ до 1,5±0,33 мкМЕ/см³ уменьшился уровень ТТГ (p≤0,01).

В ходе лабораторного исследования у детей группы наблюдения «В» в сыворотке крови выявлено повышение уровня тормозного нейромедиатора ГАМК с 0,072±0,006 мкмоль/дм до 0,125±0,023 мкмоль/дм³, с 31,4% до 11,2% уменьшилось число детей с низким содержанием данного показателя (p=0,01). У 36,2-43,9% обследованных детей группы наблюдения «В» выявлено снижение уровня кортизола (с 499,7±92,9 нм/см³ до 237,4±35,1 нм/см³) и серотонина (с 187,08±151,104 нг/мл до 121,3±19,0 нг/мл) (p=0,01-0,02), которая не была зафиксирована в группе сравнения «Г» (p=0,65-0,68) (таблица 7.3.5).

Значимая положительная динамика наблюдалась со стороны антиоксидантной защиты. Показатели антиокислительной функции организма у 51,3-62,7% в среднем по группе «В» приблизились к нормативным значениям (снижение ГПО с $44,2 \pm 5,7$ нг/мл до $30,1 \pm 3,0$ нг/мл и повышение Cu/Zn-СОД с $34,8 \pm 3,7$ нг/см³ до $56,1 \pm 3,9$ нг/см³, $p=0,03-0,05$), уровень антиоксидантной активности сыворотки пришел в норму (с $29,1 \pm 0,6$ % до $37,8 \pm 0,6$ %, $p=0,01$), при этом в группе сравнения «Г» исследуемые показатели находились на уровне исходных значений (таблица 7.3.6)

Таблица 7.3.6 – Показатели антиоксидантной защиты у детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, мг/дм³

Показатель	Группа «В»		p ₁	Группа «Г»		p ₂
	До	После		До	После	
АОС, %	$29,1 \pm 0,6$	$37,8 \pm 0,6$	0,01	$29,1 \pm 0,6$	$31,2 \pm 1,2$	0,01
ГПО, нг/мл	$44,2 \pm 5,7$	$30,1 \pm 3,0$	0,01	$44,2 \pm 5,7$	$42,9 \pm 3,3$	0,49
Cu/Zn-СОД, нг/см ³	$34,8 \pm 3,7$	$56,1 \pm 3,9$	0,01	$34,8 \pm 3,7$	$36,2 \pm 2,9$	0,48
ГПЛ, мкмоль/дм ³	$417,3 \pm 67,6$	$216,5 \pm 65,6$	0,01	$417,3 \pm 67,6$	$389,3 \pm 28,5$	0,05
МДА, мкмоль/см ³	$3,3 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	0,01	$3,3 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	0,06

p₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «В»

p₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «Г»

У 48,9% детей группы наблюдения «В» снизился исходно повышенный в сыворотке крови уровень ГПЛ (с $417,3 \pm 67,6$ мкмоль/дм³ до $216,5 \pm 65,6$ мкмоль/дм³) ($p=0,05$), конечный продукт перекисного окисления липидов – МДА в среднем по группе достиг значений физиологической нормы (с $3,3 \pm 0,3$ мкмоль/см³ до $1,8 \pm 0,2$ мкмоль/см³) ($p=0,01$).

Отражая положительную клиническую динамику со стороны желудочно-кишечного тракта, у 43,4% детей группы наблюдения «В» произошло снижение уровня пепсиногена II с $24,6 \pm 15,8$ мкг/л до $16,3 \pm 9,4$ мкг/л, соотношение пепсиногена I к уровню пепсиногена II увеличилось с 3,6 до 5,5 ($p=0,01-0,04$) (таблица 7.3.5).

По результатам сравнительного анализа иммунологического тестирования выявлена устойчивая положительная динамика клеточных субпопуляций лимфоцитов и гуморальных факторов иммунного ответа. Содержание Т-лимфоцитов (CD3) достоверно увеличилось относительно исходного уровня (с $67,61 \pm 3,1\%$, до $76,21 \pm 7,3$, $p=0,01$ и с $1,95 \pm 0,3$ до $2,28 \pm 0,6$ в 10^9 /л, $p=0,04$,

соответственно). У детей группы наблюдения выявлено повышение числа популяции активных клеток (CD25), абсолютное содержание двойных позитивных клеток (CD3+, CD25+) увеличилось с $0,192 \pm 0,03$ до $0,264 \pm 0,04$ в $10^9/\text{л}$, что подтверждает восстановление Т-хелперных механизмов адаптивного иммунитета ($p=0,03$) (таблица 7.3.7).

Таблица 7.3.7 – Результаты иммунологического тестирования детей групп исследования до и после проведения программ профилактики

Показатель	Группа «В»		p_1	Группа «Г»		p_2
	До	После		До	После	
CD3+-лимфоциты, абс, $10^9/\text{л}$	$1,951 \pm 0,352$	$2,28 \pm 0,6$	0,04	$1,951 \pm 0,352$	$2,011 \pm 0,471$	0,78
CD3+-лимфоциты, отн., %	$67,615 \pm 3,106$	$76,213 \pm 7,312$	0,01	$67,615 \pm 3,106$	$66,374 \pm 5,215$	0,94
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{л}$	$0,192 \pm 0,031$	$0,264 \pm 0,04$	0,03	$0,192 \pm 0,031$	$0,188 \pm 0,029$	0,84
CD3+CD25+-лимфоциты, отн., %	$6,846 \pm 0,884$	$8,961 \pm 0,974$	0,05	$6,846 \pm 0,884$	$6,963 \pm 0,745$	0,75
CD127_лимфоциты, абс, $10^9/\text{л}$	$0,05 \pm 0,027$	$0,028 \pm 0,042$	0,03	$0,05 \pm 0,027$	$0,04 \pm 0,019$	0,56
CD127_лимфоциты, отн, %	$1,687 \pm 1,083$	$1,19 \pm 0,87$	0,05	$1,687 \pm 1,083$	$1,597 \pm 1,021$	0,68
CD3+CD4+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{л}$	$1,077 \pm 0,239$	$1,407 \pm 0,384$	0,01	$1,077 \pm 0,239$	$1,332 \pm 0,457$	0,04
CD3+CD4+-лимфоциты, отн., %	$36,846 \pm 3,574$	$43,568 \pm 4,918$	0,05	$36,846 \pm 3,574$	$40,478 \pm 3,963$	0,09
CD3+CD8+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{л}$	$0,68 \pm 0,142$	$0,821 \pm 0,158$	0,09	$0,68 \pm 0,142$	$0,73 \pm 0,267$	0,87
CD3+CD8+-лимфоциты, отн., %	$24,231 \pm 3,863$	$35,32 \pm 4,123$	0,01	$24,231 \pm 3,863$	$25,345 \pm 3,258$	0,93
CD4+/CD8+, у.е.	$1,608 \pm 0,385$	$2,456 \pm 0,472$	0,01	$1,608 \pm 0,385$	$1,913 \pm 0,583$	0,69

p_1 – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «В»

p_2 – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «Г»

Подтверждая иммуномодулирующее действие модифицированной схемы «В», в группе наблюдения отмечена нормализация абсолютного и относительного содержания клеток, несущих на поверхности рецептор к ИЛ-7 (CD127) (с $1,68 \pm 1,08\%$ до $1,19 \pm 0,87\%$, $p=0,05$ и с $0,05 \pm 0,03$ до $0,028 \pm 0,042$ в $10^9/\text{л}$, $p=0,03$, соответственно).

При оценке общей резистентности организма по результатам катамнеза выявлено, что до начала проведения медико-профилактических мероприятий частота острых респираторных инфекций в обеих группах составляла $4,81 \pm 0,76$ и $4,68 \pm 0,52$ случаев в году, соответственно, и статистически не отличалась ($p=0,01$). После проведенной программы профилактики частота заболеваний у детей, получивших модифицированную схему «В», достоверно снизилась в 2,4 раза, в среднем по группе – до $1,97 \pm 0,26$ случаев в году, в группе сравнения кратность снижения составила 1,2 раза (до $3,74 \pm 0,51$ случаев). Исходная общая длительность ОРИ за год составила в группе исследования $54,01 \pm 3,42$ дня, в группе сравнения – $55,59 \pm 4,01$ дня и статистически не отличалась (таблица 7.3.8).

Таблица 7.3.8 – Сравнительный анализ общей резистентности организма детей до и после проведения программ профилактики

Показатель, ед. измерения	Группа «В»		P ₁	Группа «Г»		P ₂
	До	После		До	После	
Частота ОРИ, случаи	4,81±0,76	1,97±0,26	0,01	4,68±0,52	3,74±0,51	0,28
Общая длительность ОРИ за год, дни	54,01±3,42	14,85±2,31	0,01	55,59±4,01	40,99±3,76	0,56
Средняя длительность ОРИ за год, дни	11,23±0,51	7,54±0,78	0,01	11,88±0,37	10,96±0,97	0,79

p₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «В»

p₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «Г»

На фоне медико-профилактических мероприятий с использованием модифицированной схемы «В» число дней, в течение которых дети по болезни не посещали детские образовательные учреждения, в группе исследования уменьшилось в 3,6 раза и составило 14,85±2,31 дня в году, при этом в группе сравнения данный показатель снизился в 1,4 раза – до 40,99±3,76 дней (p=0,01). При оценке средней продолжительности одного случая простудного заболевания в году в группах исследования и сравнения выявлено, что исходная продолжительность одного случая составила 11,23±0,51 дня и 11,88±0,37 дня, соответственно (p>0,05). При применении модифицированной схемы профилактики средняя длительность сократилась до 7,54±0,78 дней, против 10,96±0,97 дней в базисной схеме (p=0,01).

По данным функциональных методов диагностики в группе наблюдения «В» положительная динамика после 12 мес. лечебно-профилактических мероприятий отмечена более чем у половины обследованных детей. У 53,8% детей группы наблюдения выявлено восстановление нарушенного объема щитовидной железы, у 29,7% – нормализация эхоструктуры, у 55,6% – индексы периферического сопротивления сосудов (индекс резистентности, пульсационный индекс) достигли нормативных значений (p=0,04-0,05). На Р-графии черепа в боковой проекции признаки внутричерепной гипертензии сохраняются только у 12,5% детей, нарушение темпов окостенения и минеральной плотности кости диагностированы у 19,3% обследованных, общемозговые отклонения биоритмики головного мозга на ЭЭГ – у 17,6%, что в 1,3-2,3 раза меньше, чем в группе сравнения «Г» (29,5%, 24,6,2% и 25,3%, соответственно, p=0,02-0,12).

После применения медико-профилактической программы получена нормализация параметров вегетативной регуляции у детей группы «В»: количество обследованных с ваготоническим исходным вегетативным тонусом увеличилось в 1,6 раза (с 25,8% до 47,5%, $p=0,05$), гиперсимпатикотония отсутствовала, что свидетельствовало о наличии оптимального функционирования регуляторных систем организма (таблица 7.3.9).

Таблица 7.3.9 – Исходный вегетативный тонус у детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, %

ИВТ	Группа «В»			Группа «Г»		
	До	После	p_1	До	После	p_2
Ваготония	25,8	47,5	0,05	28,1	32,4	0,73
Эйтония	53,4	29,3	0,05	50,3	46,8	0,75
Симпатикотония	9,1	25,2	0,09	10,7	9,3	0,89
Гиперсимпатикотония	9,7	0,0	9	10,9	11,5	0,95

p_1 – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «В»

p_2 – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «Г»

Снижение показателей активности симпатических центров продолговатого мозга (АМо, ИН, $p=0,01$) и усиление роли гуморально-метаболических влияний, и, как следствие, повышение индексов централизации (ИЦ, СИЦ, $p=0,01$) после проведенной программной профилактики у детей группы наблюдения «В», свидетельствовали об ослаблении стимулирующих воздействий центральных отделов вегетативной регуляции на сердечный ритм. При оценке вегетативной реактивности по завершения программ профилактики в группе «В» выявлено увеличение в 1,9 раза доли детей с гиперсимпатикотоническим вариантом – с 23,9% до 46,35%, что характеризовало восстановление физиологических параметров адаптационных процессов ($p=0,03$). В группе «Г» показатели кардиоинтервалографии не имели существенных различий в период наблюдения (таблица 7.3.10).

Таблица 7.3.10 – Типы вегетативной реактивности у детей групп исследования до и после проведения программ профилактики, %

Вегетативная реактивность	Группа «В»			Группа «Г»		
	До	После	p_1	До	После	p_2
Асимпатикотоническая	29,3	4,3	0,01	27,9	18,2	0,35
Симпатикотоническая	46,8	49,4	0,34	48,8	55,3	0,64
Гиперсимпатикотоническая	23,9	46,3	0,05	23,3	25,5	0,85

p_1 – достоверность отличия до и после лечения в группе «А»

p_2 – достоверность отличия до и после лечения в группе «Б»

Риск формирования эндокринных нарушений у детей группы наблюдения определялся на уровне допустимых значений (от $7,00 \cdot 10^{-05}$ до $9,81 \cdot 10^{-05}$) (таблица 7.3.11).

Таблица 7.3.11 – Содержание химических веществ в крови и уровень риска формирования эндокринных нарушений у детей группы наблюдения до и после проведения программ профилактики, мг/дм³

Элемент	Концентрация		р	Нозология	Риск	
	До	После			До	После
Свинец	0,019±0,002	0,012±0,001	0,01	Е44.1, Е46	$1,05 \cdot 10^{-04}$	$7,00 \cdot 10^{-05}$
Хром	0,0025±0,0005	0,0009±0,0003	0,01		$1,10 \cdot 10^{-04}$	$9,81 \cdot 10^{-05}$
Никель	0,0046±0,002	0,0018±0,001	0,01	Е34.3	$1,16 \cdot 10^{-04}$	$9,73 \cdot 10^{-05}$
Кадмий	0,00043±0,0002	0,00011±0,0002	0,01		$1,11 \cdot 10^{-04}$	$8,30 \cdot 10^{-05}$

р – статистическая значимость различий до и после лечения в группе «А»

При оценке экономической эффективности на микроуровне, расходы семьи на разработанную и предложенную профилактическую программу (при реализации родителями схемы 2 раза в год) составляли 3 138,00 руб., в то время когда стандартные подходы требовали лишь 302,00 руб. (таблица 7.3.12)

Таблица 7.3.12 – Стоимость медикаментозной части профилактических программ на одного пациента с диагнозом Е44-46 в год (по данным за 2015 год)

№	Препарат	Стоимость, руб.	
		Схема «А»	Схема «Б»
1	Энтеросгель	280,00	-
2	Эслидин	158,00	-
3	Мульти-табс® Юниор	151,00	151,00
4	Реамберин	882,00	-
5	Пантогам	98,00	-
	Всего на курс	1 569,00	151,00
	Всего в год	3 138,00	302,00

Вместе с тем, расходы, понесенные семьей на лечение сопутствующей острой респираторной патологии (до 5 случаев ОРВИ в год, МКБ: J06.9) увеличивались до 6 470,0 рублей ($1\,294,0 \cdot 5 = 6\,470,0$ руб.) (таблица 7.3.13).

Таблица 7.3.13 – Стоимость лечебных мероприятий на одного пациента с диагнозом ОРВИ (J06.9) на 1 случай (по данным за 2015 год)

№	Препарат	Стоимость, руб.
1	Парацетамол 0,02 при температуре (10 таблеток)	4,00
2	Арбидол 0,05 по 1 табл. 4 раза в день (28 таблеток)	560,00
3	Гриппферон в нос по 1 кап. 4 раза в день в нос (1 флакон)	400,00
4	Амброксол (Лазолван) по 1 дес. лож. 3 раза в день (1 флакон).	330,00
	Всего на 1 случай	1 294,00

Таким образом, прямые расходы семей по схемам «А» и «Б» в целом сопоставимы в денежном выражении – 5 726,0 руб. и 5 478,0 руб., соответственно

(разница составляет 248 рублей) (таблица 7.3.14). При этом у детей, получавших схему «А», достигнуто значимое улучшение показателей физического развития (увеличение массы и роста в 1,8 раза), в 1,9-2,7 раза сократилась частота и длительность сопутствующей респираторной патологии ($p=0,03-0,04$). Кроме того, снижены косвенные затраты (недополученная выгода) у родителей, вынужденных оформлять лист нетрудоспособности и не имеющих стажа более 8 лет (расчет выплат по листам нетрудоспособности предполагает оплату из расчета 100% среднего заработка при стаже более 8 лет).

Таблица 7.3.14 – Расходы на профилактику и лечение в год для семьи, руб. (по данным за 2015 год)

Показатель	Без профилактических мероприятий	Схема «А»	Схема «Б»
Расходы на профилактику в год	0,00	3 138,00	302,00
Расходы на лечение в год	6 470,0	2 588,0	5 176,0
Совокупные расходы на профилактику и лечение	6 470,0	5 726,0	5 478,0

Экономическая оценка эффективности профилактических мероприятий для государства включает в себя не только оценку прямых затрат на профилактику и лечение, но и оценку косвенных потерь, а именно потерь по валовому внутреннему продукту (ВВП).

Расходы государства на профилактическую программу и лечение на 1 ребенка в год представлены в таблице 7.3.15. В основу расчета положены данные о расходах на лечение 1 ребенка с диагнозом (Е44-46) в Пермском крае (ПК) в 2015 г., которые составляли 1 372 руб. (по данным ФОМС выявлено 3 198 случаев, затраты на обследование и лечение составили 4 387 000 руб.).

Таблица 7.3.15 – Расходы на профилактику и лечение для системы здравоохранения на 1 чел. в год, руб. (по данным за 2015 год)

Показатель	Без профилактических мероприятий	Схема «А»	Схема «Б»
Расходы на профилактику в год	0,0	3 138,00	302,00
Расходы на диагностику и лечение в год	6 860,0	2 744,0	5 488,0
Совокупные расходы на профилактику и лечение	6 860,0	5 882,0	5 790,0

Расчет потерь государства по недополученному ВВП рассчитан с учетом влияния периода нетрудоспособности родителей, обусловленной использованием

больничного листа по уходу за ребенком (таблица 7.3.16). По данным форм государственной статистики, в 2015 г. в ПК по уходу за детьми от 0 до 15 лет было выдано 150 тыс. больничных листов, а заболеваемость составила 1 400 тыс. случаев. Таким образом, охват родителей больничным листом по уходу за больным ребенком достигал 10,7%.

Таблица 7.3.16 – Оценка экономических потерь ВВП по одному ребенку в год, руб. (по данным за 2015 г.)

Показатель	Без профилактических мероприятий	Схема «А»	Схема «Б»
Среднестатистические экономические потери ВВП на 1 случай заболевания (с учетом оформления листов нетрудоспособности в 10,7% случаев и продолжительности случая заболевания в соотв. с табл. 3)	3 626,0	2 442,0	3 524,0
Экономические потери по ВВП в год (в соотв. с частотой заболеваний по табл. 3)	18 130,0	4 884,0	14 096,0
Предотвращенные экономические потери ВВП за год на 1 ребенка	-	13 246,0	4 034,0
Предотвращенные экономические потери ВВП на 1 рубль затрат для системы здравоохранения (затраты на профилактику, диагностику и лечение)	-	2,25	0,7

Анализ экономических потерь ВВП показал значимое преимущество использования предложенной и апробированной программы профилактики. Экономические потери ВВП на одного ребенка за год при использовании профилактических мероприятий по схеме «А» в 3,7 раза меньше, чем без них; по схеме «Б» – только в 1,3 раза. Использование схемы «А» предотвращает до 73% потерь ВВП на одного ребенка за год (при сравнении с ситуацией, когда профилактические мероприятия не используются), в то время как по схеме «Б» сократить возможные потери ВВП можно только на 22%.

Расходы на лечение 1 ребенка с диагнозом (Е44-46) в Пермском крае (ПК) в 2015 г. составляли 1 372 руб. (по данным ФОМС выявлено 3198 случаев, затраты на обследование и лечение составили 4 387 000 руб.). Предотвращенные экономические потери ВВП на 1 рубль затрат для системы здравоохранения (затраты на профилактику, диагностику и лечение) составили 2,25 руб., в отличие от 0,7 руб. при использовании традиционных подходов. При вкладе химических факторов окружающей среды в формирование ассоциированной эндокринной патологии на уровне до 15%, при использовании предложенной технологии,

предотвращённые экономические потери по ВВП в ПК могли составить до 6,354 млн. руб. в год.

Таким образом, полученные результаты сравнительной оценки результативности программ профилактики недостаточности питания и задержки физического развития (МКБ-10: E44-46, E45), ассоциированных с воздействием химических техногенных факторов, тропных к эндокринной системе (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), свидетельствуют о более выраженной положительной динамике клинико-лабораторных, функциональных и химико-аналитических показателей, а также об экономической эффективности при использовании разработанных подходов, сочетающих базовые основы рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, с патогенетически обоснованными элементами ноотропной («Пантогам», «Аминалон»), элиминационной («Лактофилтрум», «Энтеросгель»), мембраностабилизирующее и гепатопротекторной («Хофитол», «Эслидин»), антиоксидантной («Мульти-табс® Юниор», «Реамберин») технологии и физиотерапии (ТНЧ на волосистую часть головы №8-10, индуктотермия на область печени и желчного пузыря № 8-12). Данная программа профилактики нарушений физического развития может быть рекомендована для применения у детей, проживающих на территориях с неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям (свинец, никель, хром, кадмий, марганец).

Комплексное использование патогенетически обоснованных фармакопейных препаратов в сочетании с нормализацией режима дня, сна и бодрствования, организацией сбалансированного питания и проведением регулярных прогулок на рекреационных территориях с активным использованием подвижных игр, комплексов оздоровительной гимнастики и лечебной физкультуры, а также с выполнением процедур массажа и физиотерапии, обеспечивает снижение контаминации биосред химическими соединениями, тропными к эндокринной системе, способствует восстановлению вегетативного и метаболического гомеостаза, повышению естественной иммунологической

резистентности, а на уровне органов-мишеней оказывает десенсибилизирующее, мембраностабилизирующее и антиоксидантное воздействие, восстанавливает нарушенное регулирующее взаимодействие центральных и периферических отделов гормональной системы, улучшает надпочечниковое и тиреоидное обеспечение обменных и адаптационных процессов.

Внедрение специализированных профилактических программ на территориях с неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по содержанию химических веществ с доказанным воздействием на гормоногенез, позволит снизить нарушения физического развития у детей и уровень эндокринной заболеваемости, ассоциированной с воздействием химических факторов, уменьшит социально-экономические потери общества, будет способствовать стабилизации демографических процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка системного профилактического подхода с применением современного аналитического потенциала для решения актуальных задач профилактической медицины, является одним из приоритетных направлений инновационного развития Российской науки, закрепленного в «Стратегии развития медицинской науки Российской Федерации до 2025 года». Наибольшего внимания в последние годы заслуживают вопросы изучения последствий негативного воздействия химических соединений, на состояние здоровья экспонированного населения. Дети, в силу их анатомо-физиологических особенностей, являются наиболее чувствительной группой по формированию эндокринных заболеваний и нарушений физического развития, в том числе, связанных с влиянием факторов окружающей среды.

Анализ литературных источников и современного состояние проблемы эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов риска окружающей среды (свинец, марганец, никель, хром, кадмий, бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен, хлороформ, тетрахлорметан, нитраты), позволил установить, что:

- проблема профилактики эндокринных нарушений на селитебных территориях актуальна, в мире и в Российской Федерации сохраняются негативные тенденции роста ассоциированной с химическими факторами окружающей среды эндокринной заболеваемости;

- имеется недостаточное количество сведений о территориальных особенностях и общих закономерностях формирования эндокринных нарушений у детей в условиях хронического многокомпонентного низкодозового загрязнения окружающей среды свинцом, марганцем, никелем, хромом, кадмием, бензолом, фенолом, бенз(а)пиреном, формальдегидом, хлороформом, тетрахлорметаном и нитратами;

- недостаточно изучены патогенетические механизмы развития эндокринных заболеваний в условиях хронической экспозиции свинца, марганца,

никеля, хрома, кадмия, бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена, хлороформа и тетрахлорметана;

– отсутствует доказательная база установления связей ассоциированной эндокринной патологии с приоритетными химическими факторами окружающей среды;

– в утвержденных на настоящий момент протоколах отсутствует регламентация порядка и объема проведения профилактических мероприятий с учетом неблагоприятного воздействия химических факторов риска.

Именно поэтому настоящее исследование посвящено изучению влияния химических факторов риска на здоровье детского населения, и его основной целью является совершенствование научно-методических подходов и разработка гигиенических основ системы профилактических мероприятий по снижению у детей заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий.

В соответствии с целью работы предложена концептуальная схема профилактики у детей заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий, включающая блоки: гигиенического анализа ситуации в регионах Российской Федерации; оценки риска развития эндокринных нарушений; углубленного химико-аналитического и клинико-лабораторного обследования детей; анализа вероятностных причинно-следственных связей; научного обоснования гигиенических основ принципов профилактики. Концептуальная схема позволила обосновать научные и методические основы системы гигиенических и медико-профилактических мероприятий, доказать адекватность, эффективность и экономическую обоснованность организационно-функциональной модели.

Объектом исследования являлись: окружающая среда (пробы атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы), базы данных по заболеваемости детского и взрослого населения по 83 субъектам Российской Федерации, материалы по оценке риска, результаты социологического, эпидемиологического, клинико-лабораторного, функционального обследования, протоколы химико-

аналитического анализа биосред детей. *Предметом исследования* являлись тенденции, территориальные особенности и общие закономерности развития эндокринной патологии, а также системные связи, описывающие зависимости показателей здоровья детского населения от воздействия химических факторов окружающей среды селитебных территорий.

В работе использовался современный комплекс санитарно-гигиенических, эпидемиологических, статистических, клинико-анамнестических, химико-аналитических и клинико-лабораторных (биохимических, иммунологических, иммуноферментных, генетических) методов исследования; методы факторного и кластерного анализов, статистического анализа и моделирования, методы оценки риска здоровью при многосредовом воздействии химических факторов, моделирования эволюции риска и анализа экономической эффективности разработанных технологий профилактики. Методами факторного и кластерного анализов выполнена кластеризация территорий Российской Федерации по комплексу санитарно-гигиенических критериев (средняя частота несоответствия содержания химических соединений (свинец, кадмий, марганец, бензол, толуол, формальдегид, нитраты, нитриты) гигиеническим нормативам в атмосферном воздухе, питьевой воде и почве; процент источников и проб, несоответствующих нормативным требованиям) и уровню эндокринной патологии (заболеваемость населения болезнями эндокринной системы, щитовидной железы, ожирением, 2014 г.). По результатам статистического анализа причинно следственных связей и ранжирования регионов Российской Федерации, выделены 4 приоритетные территории с наиболее неблагоприятными санитарно-гигиеническими показателями качества атмосферного воздуха по содержанию свинца, марганца, никеля, хрома, кадмия (Пермский край, г. Пермь, г. Кунгур), бензола, фенол, формальдегида (Свердловская область, г. Н.Тагил), питьевой воды по содержанию ХОС (Пермский край, г. Краснокамск, г. Нытва), нитратов (Пермский край, пос. Сылва) и высоким уровнем заболеваний эндокринной системы у детей.

В качестве модели пациента для углублённого обследования выбраны дети в возрасте 4-10 лет ($6,1 \pm 1,9$ лет), как наиболее чувствительный к факторам окружающей среды контингент, проживающие на 4 селитебных территориях Российской Федерации в условиях ненадлежащего качества атмосферного воздуха по содержанию металлов (625 чел.), органических соединений (564 чел.), а также ненадлежащего качества питьевой воды по содержанию ХОС (976 чел.) и нитратов (238 чел.). Всего обследовано 3187 человек, в том числе углубленно 1103 детей (группы наблюдения – 831 чел., группы сравнения – 272 чел., из них девочек – 47,4%, мальчиков – 52,6%). Группы сравнения составили 784 человек (углублённо обследовано 272 чел., $6,2 \pm 1,8$ лет), проживавшие в с. Сива и в с. Карагай Пермского края (508/178 чел.), а также в Гальяно-Горбуновском районе г. Нижний Тагил Свердловской области (276/94 чел.), где качество атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям соответствовало гигиеническим нормативам. Медико-биологические исследования проводились по традиционным методикам с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской Декларации (1975 г с доп. 1983 г) и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, этническому составу, сопутствующей патологии, социально-экономическому уровню семьи, качеству и рациону питания. Все обследования выполнены в соответствии с положительным заключением о возможности исследования, комитета по этике ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол №2, 2016 г.), после получения информированного добровольного согласия родителей на медицинское вмешательство.

При анализе статистических показателей основанных на результатах международных исследований и данных ВОЗ выявлено, что наиболее актуальной эндокринной патологией в мире в настоящее время являются – нарушения физического развития (избыток массы и ожирение, недостаточность питания и низкорослость), заболевания щитовидной железы и сахарный диабет. При

обобщении полученной информации, удалось установить тесную корреляцию между показателями нарушения физического развития, ассоциированного с эндокринной системой, у детей и взрослых (таких как низкорослость, дефицит массы тела, истощение) с состоянием экономического и санитарно-гигиенического благополучия стран. При этом показатели нарушения физического развития были в 4,0–7,9 раз выше в странах с низким уровнем дохода. Вместе с тем, такие нарушения здоровья, как избыток массы тела у детей и ожирение у взрослых, в странах с высоким и низким санитарно-гигиеническим и экономическим обеспечением различались менее – от 1,4 до 4,6 раз; по уровню гипергликемии и йодного дефицита – не более 1,4 раз. Выявленные мировые тенденции находят подтверждения в странах СНГ и в Российской Федерации, при этом имеются определенные территориальные особенности. Число детей до 5 лет с дефицитом массы (4,7%), низкорослостью (15,2%) и признаками истощения (4,1%) в 1,6-3,2 раза ниже, чем в среднем в мире, однако не достигает показателей развитых стран (США, Республика Корея). Уровень распространенности избытка массы тела (11,4%) у детей в 1,8 раза выше, чем среднемировые значения (6,3%), ожирения у взрослого населения (мужчины – 16,4%, женщины – 21,5%) – в 1,4-1,5 раз и гипергликемии (мужчины – 10,8%, женщины – 10,7%) – в 1,1-1,2 раза выше, чем в среднем в мире.

Анализ динамики эндокринной патологии среди детского населения Российской Федерации с 2008 по 2014 гг. показал снижение регистрации заболеваний на 13,1% (с 4312,0 до уровня 3746,4), в т.ч. установленных впервые в жизни – на 17,5% (с 1809,2 до 1492,8 сл/на 100 тыс. детского населения). Вместе с тем, на ряде территорий Российской Федерации наблюдался рост общей заболеваемости у взрослых и детей на 81-61%, соответственно (впервые установленной – на 215-153%). В структуре общей и первичной эндокринной заболеваемости у детей в 2014 г. первое место занимало ожирение – 48,5% (1108,4 и 356,5 сл. на 100 тыс. населения, соответственно); второе – патология щитовидной железы – 46,1% (1051,8 и 370,9 сл. на 100 тыс. населения,

соответственно); третье – сахарный диабет – 4,3% (98,7 и 18,5 сл. на 100 тыс. населения, соответственно).

Полученные данные совпадают с современными литературными источниками, отражают общемировые тренды, при этом имеют существенные территориальные особенности [22,27,55,87,102,112,138,139,159,179,193,195,215,218,396].

Гигиенические исследования качества окружающей среды, выполненные в 2014–2016 гг. в 83 регионах Российской Федерации, выявили значимую пространственную и временную неоднородность распределения показателей качества атмосферного воздуха, питьевых вод и почв. В 38 субъектах отмечен рост числа ненормативных проб химических соединений, потенциально способных оказывать негативное воздействие на эндокринную систему и патогенетически связанные с ней критические органы и системы. Так, до 48,0% увеличилась доля проб атмосферного воздуха с превышающим гигиенические нормативы содержанием ароматических углеводородов, бенз(а)пирена, металлов, хлора и его органических соединений. До 29% возросла доля проб воды систем централизованного питьевого водоснабжения, несоответствующих гигиеническим нормативам по содержанию хлороформа, марганца, свинца, нитритов и нитратов. Процент нестандартных проб свинца, кадмия и других тяжелых металлов в почве достигал 4%.

Проведённый гигиенический анализ подтвердил данные, представленные в обзоре литературы, и позволил выделить приоритетные территории и химические соединения для дальнейшего исследования [2,18,25,35,47,58,64].

На основании проведенной гигиенической и эпидемиологической оценки регионов Российской Федерации, методами факторного и кластерного анализов, по комплексу санитарно-гигиенических критериев выделены два типа территорий. К первому типу относятся территории 1 и 2 кластеров, характеризующиеся наиболее высоким уровнем эндокринной патологии (болезни щитовидной железы и ожирение) и высоким процентом проб воды, несоответствующих гигиеническим нормативам (19,8-35,7%) по содержанию

металлов (свинца 0,4-0,7%, марганца 6,3-6,9%, железа), аммиака, аммоний-иона, хлора (1,8-2,7%) и нитритов (0,014-0,2%) (факторная группа F4). Ко второму типу относятся территории 3 и 4 кластеров, имеющие значимый уровень эндокринных заболеваний (болезни щитовидной железы) и неблагоприятные санитарно-гигиенические показатели качества атмосферного воздуха (факторные группы F3, F6, F7) по содержанию органических соединений: бензола (0,9-0,11%), ароматических углеводородов (до 5,2%), формальдегида (9,1-11,4%)

В ходе статистического анализа получены данные, которые дополняют результаты кластеризации и ранжирования территорий. В регионах Российской Федерации с неудовлетворительным качеством питьевой воды установлена вероятностная статистически достоверная связь доли нестандартных проб по санитарно-химическим показателям, с развитием эндокринной патологии и заболеваний щитовидной железы у взрослого населения ($R^2=0,11-0,14$, $10,5 \leq F \leq 13,8$ $p=0,001$); процент источников и водопроводов ЦХПВ, не отвечающих санитарным нормам и правилам, коррелирует с уровнем ожирения ($R^2=0,10$, $F=27,4$, $p=0,001$); в условиях увеличения количества ненормативных проб по санитарно-химическим показателям регистрируются повышенная заболеваемость сахарным диабетом и ожирением у детей ($R^2=0,02-0,04$, $11,5 \leq F \leq 23,2$, $p=0,001$).

Применённый подход позволил выделить 4 разнородных кластера. А в дальнейшем, методами факторного и кластерного анализов для углублённого исследования в качестве репрезентативных для I и II типа кластеров выделить приоритетные регионы Российской Федерации с высоким уровнем заболеваний эндокринной системы у детей (болезни щитовидной железы и ожирение) и наиболее неблагоприятными показателями качества питьевой воды по содержанию ХОС, нитратов, нитритов, металлов (Пермский край, тип I, кластер 1) и атмосферного воздуха по содержанию ароматических соединений, формальдегида и бензола (Свердловская область, тип 2, кластер 4).

На 4 приоритетных территориях в ходе гигиенического анализа качества окружающей среды, оценки риска здоровью и изучения особенностей эндокринных заболеваний у детей получены данные, свидетельствующие, что в

условиях комплексного хронического воздействия химических соединений, способных влиять на эндокринную систему, у детского населения формируются недопустимые риски здоровью для эндокринной и патогенетически связанных с ней систем (нервной и иммунной систем, а также печени и процессов развития). Полученные данные подтверждают результаты ранее выполненных гигиенических и эпидемиологических исследований.

Так, при многосредовом поступлении (с атмосферным воздухом и питьевой водой) свинца, марганца, никеля, хрома, кадмия суммарные индексы опасности для здоровья детского населения территорий исследования превысили допустимые значения в отношении эндокринной (до 1,13 ТНІ), центральной нервной (до 4,93 ТНІ), иммунной систем (до 2,64 ТНІ) и процессов развития (до 2,82 ТНІ). Приоритетным путем поступления, вклад которого в формирование хронического неканцерогенного риска возникновения нарушений со стороны эндокринной системы составлял 84,1%, ЦНС – 61,9%, иммунной системы – 100% и процессов развития – 100%, является атмосферный воздух. Риск возникновения нарушений преимущественно связан с воздействием марганца и никеля. В результате проведенных химико-аналитических исследований установлено, что у детей группы наблюдения содержание в крови свинца ($0,037 \pm 0,012$ мг/дм³), марганца ($0,013 \pm 0,001$ мг/дм³), никеля ($0,0073 \pm 0,0013$ мг/дм³), кадмия ($0,00027 \pm 0,0001$ мг/дм³) и хрома ($0,0048 \pm 0,0009$ мг/дм³) в 1,3-2,2 раза превышало показатели группы сравнения ($p=0,0001-0,041$). Кроме этого концентрация марганца (в 1,5 раза), никеля (в 9,4 раза) и хрома (в 4,0 раза) превышала пределы референтных уровней ($p=0,001-0,003$). Оценка структуры нарушений физического развития выявила у 16,5% детей группы наблюдения дефицит массы тела, который встречался в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения (7,2%, $p=0,05$). В качестве территориальных особенностей в 1,2-1,6 раза чаще выявлялись отклонения физического развития и «астенизация», нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы с дисрегуляцией нейромедиаторного обмена. Диагностировались нарушения белково-синтетических процессов, в т.ч. белков из семейства инсулиноподобных факторов

роста, отвечающих за эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма, что формировало ранние сдвиги гипоталамо-гипофизарной регуляции с нарушением показателей физического развития (недостаточность питания – E44.1, E46).

На территориях с неудовлетворительным качеством водоснабжения, концентрация хлороформа в питьевой воде превышала гигиенический норматив до 2,8 раз (в концентрации 0,15-0,17 мг/л), тетрахлорметана – до 3,7 раз (0,0044-0,0074 мг/л). Доля нестандартных проб по содержанию хлороформа составляла 78–100%, тетрахлорметана – 12,5-14,3%. У экспонированного детского населения формировался неприемлемый неканцерогенный риск развития патологии эндокринной системы (до 1,47 НІ), печени (до 1,74 НІ) и центральной нервной системы (до 1,47 НІ) (НІ=1,72), на 100% обусловленный влиянием хлороформа поступающего с питьевой водой. Содержание хлороформа в крови детей группы наблюдения составляло $0,75 \pm 0,2$ мкг/дм³ (референтная концентрация – $0,0 \pm 0,0$ мкг/дм³, $p < 0,01$), тетрахлорметана – $0,02 \pm 0,001$ мкг/дм³ (референтная концентрация – $0,0 \pm 0,0$ мкг/дм³, $p < 0,01$), что в 1,9–5,0 раз выше показателей группы сравнения ($0,42 \pm 0,1$ и $0,004 \pm 0,001$ мкг/дм³, $p < 0,05$, соответственно). В качестве основных нозологических форм в группе наблюдения преобладали: избыточное питание – 16,2% и ожирение – 6,6%, что в 2,6 раз чаще, чем в группе сравнения (3,9% и 4,9% соответственно, $p = 0,021-0,14$). Выявлены территориальные особенности, в виде нарушения функциональной активности нейромедиаторного обмена и снижения энергетических процессов в ЦНС, с последующей десенситизацией компетентных клеток рецепторного аппарата. Что, в свою очередь, может способствовать нарушению механизмов соподчинения и обратной связи между гипоталамо-аденогипофизарной системой и периферическими органами мишенями, в т.ч. жировой тканью (адипоцитами), с формированием избытка массы и ожирения (E67.8, E66.0).

В Сылвенском сельском поселении наблюдались превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды по содержанию нитратов от 1,1 до 3,14 ПДК (до 141,3 мг/л, до 9,0 мг/кг, RfD 1,6 мг/кг), в отдельных деревнях

поселения доля нестандартных проб питьевой воды составила 50% и более. По результатам химико-аналитического исследования содержание нитратов в моче детей группы наблюдения составляло $49,22 \pm 11,69$ мг/л, что в 2,4 раза превышало аналогичный показатель группы сравнения ($20,2 \pm 3,13$ мг/л, $p=0,001$). При оценке физического развития у 25,0% дошкольников группы наблюдения имел место дефицит массы тела, в то время как у школьников – избыток массы (27,3%) и высокорослость (24,2%), что диагностировалось в 3,7-4,3 раза чаще, чем в группе сравнения (5,8%, 7,3% и 9,7%, соответственно, $p=0,02-0,05$). Нормальное физическое развитие имели только 43,7-50,6% детей группы наблюдения – 1,5-1,7 раза реже, чем в группе сравнения (65,8-73,1%, $p=0,001-0,045$). Установлено, что метгемоглобинообразование с нарушением тканевого дыхания и функционирования ферментных систем печени, с развитием белково-энергетической недостаточности (E44.1-E46) наиболее актуально для детей младшего возраста (до 6 лет) и для детей с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта. В то время как у детей старшего возраста (6-10 лет) наблюдаются преимущественные отклонения со стороны нейроэндокринной регуляции, щитовидной железы и антиоксидантной защиты, с потенцированием соматического развития и увеличением масса-ростовых показателей (E66.0-E67.8).

В районах исследования г. Н.Тагил анализ максимальных разовых приземных концентраций загрязняющих веществ за последние 5 лет выявил превышения допустимых значений по формальдегиду – до 3,57 ПДКс.с.; по фенолу – до 1,42 ПДКс.с.; бенз(а)пирену – до 5,41 ПДКс.с.. В атмосферном воздухе районов наблюдения, концентрация фенола достигала $0,041$ мг/м³, бензола – $0,42$ мг/м³, формальдегида – $0,125$ мг/м³. Воздействие исследованных веществ (фенол, бензол, формальдегид, бенз(а)пирен) формировало индексы опасности для эндокринной системы на уровне до 2,4 НІ, нарушений процессов развития (до 4,04 НІ), патологии ЦНС (до 7,45 НІ) и иммунной системы (до 22,1 НІ), что в 1,6-3,9 раза превышало показатели района сравнения. Результаты оценки физического развития показали, что 2/3 детей, проживающих на границе и

в районе промышленного центра, имели дисгармоничный и резко дисгармоничный тип развития, который встречался в 1,3-1,4 раза чаще, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). В качестве приоритетных нозологических форм в группах наблюдения выявлены: эндемический зоб (E04.9), избыточное питание (E67.8) и ожирение (E66.0) у 7,3-10,1%, 6,4-10,9% и 3,0-5,0% обследованных детей, что в 1,3-1,8 раза чаще, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). У детей с повышенным в 1,3-2,1 раза уровнем бензола, фенола и формальдегида в крови в качестве территориальных особенностей выявлены: повышенная частота эндемического зоба (E04.9); избыточности питания (E67.8) и ожирения (E66.0); дисгармоничный и резко дисгармоничный тип формирования ребенка; дисфункция нейроэндокринной регуляции на фоне сниженного уровня йодного обеспечения; активация процессов свободно-радикального окисления, с накоплением продуктов пероксидации; наличие проявлений вариабельного иммунного дефицита со специфической чувствительностью к компонентам факторной нагрузки.

Выполненные углубленные исследования позволили изучить процесс формирования эндокринных заболеваний, обусловленных влиянием химических факторов окружающей среды селитебных территорий, у экспонированных детей и выявить их территориальные особенности развития [178,201,205,221,269,277,279,285].

По результатам клинико-лабораторного обследования установлено, что в качестве основных особенностей развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ (свинец, марганец, никель, хром, кадмий, бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен, нитраты, хлороформ, тетрахлорметан) выступают: повышенная частота эндокринных нарушений, превышение референтных уровней содержания в биосредах металлов и органических соединений, наличие сопряженной патологии печени, нервной и иммунной систем, ранняя манифестация избытка массы тела и ожирения (ХОС и нитраты в воде), дисгармоничность созревания и нарушение метаболических процессов (бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен), изменения объема,

функции и структуры щитовидной железы, задержка физического развития (свинец, марганец, хром, никель, кадмий).

В качестве общих закономерностей развития эндокринной патологии, ассоциированной с негативным воздействием химических факторов окружающей среды выделены: активация процессов свободно-радикального окисления с накоплением продуктов пероксидации, перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной и иммунной защиты, нарушение нейромедиаторных процессов в ЦНС и снижение функциональной активности ферментных систем биотрансформации продуктов метаболизма в печени, с последующей дисрегуляцией основных видов обмена и нарушением физического развития.

Полученные в результате гигиенического анализа, оценки риска и углубленного исследования детей тенденции, особенности и закономерности нашли подтверждение в процессе установления зависимостей воздействия химических факторов окружающей с развитием ассоциированной эндокринной патологии. У детей, проживающих в условиях хронического комбинированного воздействия металлов с атмосферным воздухом и питьевой водой, установлено достоверное влияние концентраций марганца, никеля, хрома, кадмия и свинца на формирование нарушений физического развития ($OR=3,05$; $DI=1,05-9,5$; $OR=3,75$; $DI=1,07-17,4$). Доля объяснённой дисперсии достигала 37-78%, для недостаточности питания (E44.1, E46), обусловленной повышенным содержанием свинца и хрома в крови – $R^2=0,37-0,54$; $481,13 \leq F \leq 785,8$; $p < 0,001$; для низкорослости (E34.3), связанной с повышенным содержанием никеля и кадмия в крови – $R^2=0,42-0,78$; $578,3 \leq F \leq 1905,6$; $p < 0,001$. У детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием ХОС, установлена достоверная связь между изучаемыми факторами риска (экспозиция хлороформа и тетрахлорметана с питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний ($OR=2,39$; $DI=1,04-6,82$). Доля объяснённой дисперсии развития у детей метаболических нарушений (избыток массы тела и ожирение, E67.8-66.0), обусловленных повышенным содержанием хлороформа в крови и моче, достигала 29-32% ($R^2=0,29-0,32$; $85,3 \leq F \leq 112,6$; $p < 0,001$). У детского населения, потребляющего

питьевую воду с повышенным содержанием азотистых соединений, установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска (экспозиция нитратов с питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний, нарушений физического развития ($OR=2,35$; $DI=1,22-4,53$ и $OR=4,27$; $DI=1,49-12,27$). Доля объяснённой дисперсии повышенного содержания N-нитрозаминов в крови и нитратов в моче достигала 30-80%, для патологии эндокринной (E00-E90) системы ($R^2 = 0,3 - 0,8$; $96,7 \leq F \leq 708,9$; $p = 0,001$), нарушений физического развития ($R^2 = 0,42 - 0,75$; $64,9 \leq F \leq 162,3$, $p=0,001$), заболеваний щитовидной железы ($R^2 = 0,52$; $F=173,3$; $p = 0,001$). У детей, с повышенным в 1,6-6,9 раза содержанием бензола, фенола, формальдегида и бенз(а)пирена в крови относительно группы сравнения и референтного уровня, установлено наличие достоверных связей между изучаемыми факторами риска и формированием эндокринных заболеваний ($OR=1,77$; $DI=1,11-3,47$). Доля объяснённой дисперсии развития заболеваний эндокринной системы достигала 31-76% ($R^2=0,31-0,76$; $132,9 \leq F \leq 344,9$; $p=0,001$); для избыточности питания от уровня бензола, фенола, бенз(а)пирена ($R^2=0,13-0,64$; $297,4 \leq F \leq 509,7$; $p=0,001$), для ожирения от уровня формальдегида ($R^2=0,52$; $F = 202,4$; $p=0,001$).

На основании разработанных новых научно-методических подходов и способов углубленной оценки негативного воздействия химических соединений, выполнена верификация основных патогенетических механизмов и обоснование индикаторных показателей, раскрывающих основные пути формирования у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с факторами окружающей среды. В условиях многосредового воздействия металлов установлена негативная эволюция риска имеющихся и накопленных нарушений физического развития у детей (E44-46); выявлена более высокая индивидуальная чувствительность к экспозиции хлороформа у детей с гетерозиготным вариантом (AG) гена *HTR2A* (rs7997012) и повышенной вероятностью формирования метаболических нарушений (E67.8-E66); на фоне перорального воздействия азотистых соединений определена приоритетная дифференциация развития тиреоидных заболеваний (E01-07) на индивидуальном и популяционном уровне.

Полученные результаты уточняют и дополняют известные базовые патогенетические механизмы формирования ассоциированной эндокринной патологии у детей [179,203,221,269,272,277,285]. В основе общих механизмов эндокринных заболеваний, развивающихся в дошкольный и начальный школьный периоды у детей, проживающих в условиях воздействия органических соединений и металлов, лежит дисфункция нейроэндокринной регуляции, обусловленная нарушением процессов соподчинения и обратной связи гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной осей. В качестве маркеров экспозиции определены уровни свинца, кадмия, марганца, хрома, никеля, бензола, фенола, формальдегида, ХОС, нитратов. Установлены индикаторные показатели развития ассоциированной эндокринной патологии: в частности *задержки физического развития и недостаточности питания*, обусловленные влиянием свинца, марганца, хрома, никеля, кадмия – в виде повышения глутамата, норадреналина, серотонина, АТ к ТПО, снижения ГАМК, ИФР-1, Т4св., изменения эхоструктуры и объема щитовидной железы, наличие кистозно-расширенных фолликулов и мелкоочаговых образований, отставания костного возраста от паспортного, снижения темпов окостенения и минеральной плотности кости; *избыток массы тела и ожирения*, связанные с воздействием ХОС – в виде повышения кортизола, норадреналина, ТТГ, АсАТ, общего холестерина, лептина, С-пептида, инсулина, ГПЛ, МДП, снижения серотонина, Т4св., ГПО, Cu/Zn-СОД, АОА, объёмных и структурных изменений щитовидной железы, увеличения эхогенности и размеров печени; *нарушения физического развития и избыточности питания* в условиях пероральной экспозиции нитратами – в виде повышение уровня ТТГ, кортизола, МДА, ГПЛ, инсулина, холестерина, АСАТ, АОА, снижения серотонина, Т4св., ГСТ, объёмных и структурных изменений щитовидной железы, увеличения линейных размеров надпочечников, снижении экскреция йода с мочой; *дисгармоничность созревания и нарушения метаболических процессов*, связанные с воздействием бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена – в виде нарушения нормативного соотношения Т- и В- лимфоцитов, снижения Т4св., ТЗ, ГАМК, абсолютного

фагоцитоза, повышения общей и специфической сенсибилизации, ТТГ, общего холестерина, триглицеридов, уровня ЛПНП и щелочной фосфатазы, глутамата, нарушения объёма щитовидной железы.

Результаты оценки причинно-следственных связей и определения тропности воздействия ведущих факторов риска послужили основой для научно-методического обоснования и разработки организационно-функциональной модели системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических веществ (свинец, марганец, никель, хром, кадмий, бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен, хлороформ, тетрахлорметан), основанной на системном сочетании мероприятий по совершенствованию риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности и учёту выявленных тропных факторов риска в региональных программах социально-гигиенического мониторинга, внедрению алгоритмов динамического наблюдения за экспонированным детским населением и применению современных профилактических технологий. Предложенная система существенно развивает и дополняет применяемые ранее программы профилактики [29,45,67,70,77,90,91,96,129,132,160].

Предложенная система профилактики базируется на платформе СГМ, единой государственной структуре наблюдений за состоянием здоровья населения и окружающей среды и включает три уровня реализации профилактических мероприятий. Территориальный уровень предполагает повышение контроля и расширение списка мониторируемых компонентов за счет обоснованных соединений, формирующих риски для эндокринной системы (марганец, хром, никель, бензол, фенол, формальдегид, нитраты), дополнение перечня критических органов и систем, развитие порядка установления и анализа причинно-следственных связей воздействия факторов окружающей среды с ассоциированной патологией, подготовку научно обоснованных нормативов и санитарных требований, с использованием инструментов ситуационного моделирования. На локальном уровне обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в зонах экспозиции предусматривает

развитие системы доказательства и регистрации случаев причинения вреда жизни и здоровью детей, с использованием ранее полученных результатов в ходе санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований и расследований. Такой многоуровневый подход позволяет значимо повысить эффективность проводимых медико-профилактических мероприятий [71,74,75,141,142,150,183].

При обосновании персонифицированных технологий профилактики нарушения питания, задержки физического развития и ожирения, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе, выбор индивидуальных программ определяется не только их способностью к ускоренной элиминации приоритетных соединений, определяющих общую химическую нагрузку индивидуума, но и возможностью коррекции основных патофизиологических и патоморфологических нарушений в органах-мишенях.

Полученные результаты сравнительной оценки эффективности схем профилактики недостаточности питания, задержки физического развития (МКБ-10: E44-46, E45), избытка массы тела и ожирения (E67.8-E66.0), ассоциированных с воздействием химических факторов, тропных к эндокринной системе (свинец, марганец, никель, кадмия, хром, хлороформ), свидетельствуют об экономической эффективности и более выраженной положительной динамике клинико-лабораторных, функциональных и химико-аналитических показателей при использовании предложенных программ. Эти программы сочетают базовые основы рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации с патогенетически обоснованными элементами нескольких технологий: элиминационной, мембраностабилизирующей, гепатопротекторной, антиоксидантной и ноотропной. Риск формирования эндокринных нарушений у детей снизился до уровня допустимых значений (от $7,00 \cdot 10^{-05}$ до $9,81 \cdot 10^{-05}$). Экономическая эффективность медико-профилактических мероприятий составляла 2,25 руб. на 1,0 руб. затрат.

Разработанная на основании научных исследований система профилактики способствует снижению у детей эндокринной патологии, ассоциированной с

воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий. Эта система соответствует существующей в Российской Федерации нормативно-правовой базе и предназначена к использованию в практической деятельности специалистов Роспотребнадзора, научных и учебных организаций гигиенического профиля, работающих в сфере профилактической медицины, гигиены, педиатрии, управления состоянием здоровья населения и качеством окружающей среды на территориях Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

1. Концептуальная схема профилактики у детей заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий, позволила обосновать научные и методические основы системы гигиенических и медико-профилактических мероприятий, доказать адекватность, эффективность и экономическую обоснованность организационно-функциональной модели.

2. Гигиенические показатели качества окружающей среды 83 субъектов Российской Федерации за 2014–2016 гг. характеризуются пространственной и временной неоднородностью распределения. В 38 регионах отмечен рост числа ненормативных проб химических соединений, потенциально способных оказывать негативное воздействие на эндокринную патологию и патогенетически связанные с ней критические органы и системы: от 3,5% до 48,0% увеличилась доля проб атмосферного воздуха по содержанию ароматических углеводородов, бенз(а)пирена, металлов; с 1,0% до 29,7% возросла доля проб воды систем централизованного питьевого водоснабжения по содержанию хлороформа, марганца, свинца, нитритов и нитратов; процент нестандартных проб свинца, кадмия и других тяжелых металлов в почве достигал 4,17%, полихлорированных бифенилов и пестицидов – 0,27%.

3. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии у детей, проживающих в регионах с различными санитарно-гигиеническими характеристиками окружающей среды, выявил негативные тенденции роста общей и впервые установленной заболеваемости в среднем на 61-153%, при этом на 30 территориях Российской Федерации отмечалось превышение общероссийских показателей до 2,7 раз, соответственно. В качестве приоритетных эндокринных нозологических форм у детей установлены избыточность питания и ожирение (48,5%) и патология щитовидной железы (46,1%), что в целом соответствует направленности общемировых трендов, но имеет существенные территориальные особенности.

4. На основании многофакторного анализа данных по 83 регионам Российской Федерации выделены 4 разнородных кластера, объединяющих и типизирующих связанные характеристики качества окружающей среды и уровни эндокринной патологии. Для проблемных кластеров установлены 2 типа приоритетных селитебных территорий Западного и Среднего Урала с ведущими факторами риска: многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха и питьевой воды металлами – свинцом, марганцем, никелем, хромом, кадмием (в пределах ПДКс.с.), питьевой воды ХОС (до 3,7 ПДК), нитратами (до 3,14 ПДК); атмосферного воздуха органическими соединениями – бензолом, фенолом, формальдегидом, бенз(а)пиреном (3,32-28,01 ПДКс.с.).

5. В условиях хронической многосредовой экспозиции металлами суммарные индексы опасности для детского населения превышали допустимые значения для эндокринной (до 1,13 ТНІ) и патогенетически связанных с ней центральной нервной, иммунной систем, печени и процессов развития (ТНІ от 2,64 до 4,9). Приоритетный путь воздействия – ингаляционный. Ведущие факторы риска – марганец и никель. Многокомпонентное поступление ХОС с питьевой водой формирует у экспонированных детей неприемлемые индексы опасности для эндокринной (до 1,47 НІ), центральной нервной системы и печени (до 1,74 НІ), ведущий (85,7-100% вклада) фактор риска – хлороформ. При воздействии нитратов с питьевой водой выявлен маркер экспозиции – повышенная экскреция у детей (до 2,4 раз относительно группы сравнения) нитратов с мочой. В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями, индексы опасности для экспонированных детей превышали приемлемые уровни для эндокринной (до 2,38 НІ), иммунной и центральной нервной систем и процессов развития (4,04-22,1 НІ).

6. В качестве основных территориальных особенностей у детей в условиях многосредовой экспозиции металлов выявлены превышения в 1,5-9,4 раза их референтных уровней в крови (маркеры экспозиции), в 1,2-1,6 раза чаще ($p \leq 0,05$) отмечаются отклонения физического развития с недостаточностью питания (Е44.1-46). При употреблении воды, загрязненной ХОС, в крови детей

идентифицированы 4 хлорорганических компонента (маркер экспозиции хлороформ), при этом патология эндокринной системы диагностировалась в 1,8 раза чаще ($p \leq 0,05$), выявлены нарушения нейромедиаторного обмена с формированием избытка массы тела и ожирения (E67.8, E66.0). В условиях пероральной экспозиции нитратов уровень маркеров экспозиции (N-нитрозамины в крови, нитраты в моче) достоверно в 2,2-4,4 раза превышал контрольные показатели, эндокринная патология развивалась в 1,7-2,1 раза чаще ($p \leq 0,05$), при этом выявлены отклонения со стороны нейроэндокринной регуляции, нарушения структуры щитовидной железы и соматического развития (E66.0-67.8). У детей с повышенным в 1,3-2,1 раза уровнем органических соединений в крови (маркеры экспозиции) до 1,3-1,4 раз чаще ($p \leq 0,05$) выявлялся дисгармоничный и резко дисгармоничный типа физического развития, наличие проявлений вариабельного иммунного дефицита отмечено у 59,2%. Выявленные особенности свидетельствуют о тропности воздействия факторов риска к эндокринной системе.

7. В основе общих патогенетических закономерностей формирования эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием тропных химических соединений, лежит дисфункция нейроэндокринной регуляции, обусловленная нарушением механизмов соподчинения и обратной связи между гипоталамо-гипофизарными и периферическими отделами на фоне перенапряжения и истощения ресурсов антиоксидантной и иммунной защиты, нарушения нейромедиаторных процессов в ЦНС и снижения функциональной активности ферментных систем биотрансформации продуктов метаболизма в печени, с последующей дисрегуляцией основных видов обмена и нарушением физического развития.

8. Доказано, что развитие заболеваний эндокринной системы у детей ассоциировано с воздействием факторов риска: экспозиция металлов с формированием задержки физического развития ($OR=3,75$; $DI=1,07-17,4$), недостаточности питания, обусловленной повышенным содержанием свинца и хрома в крови ($R^2=0,37-0,54$; $481,13 \leq F \leq 785,8$; $p < 0,001$); низкорослости (E34.3),

связанной с повышенным содержанием никеля и кадмия в крови ($R^2=0,42-0,78$; $578,3 \leq F \leq 1905,6$; $p < 0,001$); экспозиция ХОС с развитием метаболических нарушений ($OR=2,39$; $DI=1,04-6,82$), избыточности питания и ожирения, обусловленных повышенным содержанием хлороформа в крови ($R^2=0,29-0,32$; $85,3 \leq F \leq 112,6$; $p < 0,001$); экспозиция нитратов с формированием нарушений физического развития ($OR=4,27$; $DI=1,49-12,27$; $R^2=0,42-0,75$; $64,9 \leq F \leq 162,3$, $p=0,001$) и заболеваний щитовидной железы ($R^2=0,52$; $F=173,3$; $p=0,001$); экспозиция органических соединений с формированием эндокринных заболеваний ($OR=1,77$; $DI=1,11-3,47$), избыточности питания в зависимости от уровня бензола, фенола, бенз(а)пирена ($R^2=0,13-0,64$; $297,4 \leq F \leq 509,7$; $p=0,001$).

9. Установлены индикаторные показатели развития ассоциированной эндокринной патологии: нарушения нейро-эндокринной регуляции (кортизол, серотонин, ТТГ, Т4св.), гомеостаза окислительно-восстановительных процессов (ГПЛ, ГПО, Cu/Zn-COD), нейромедиаторного обмена (ГАМК, глутамат) и метаболического баланса (глюкоза, инсулин, холестерин, лептин, С-пептид, ИФР-1).

10. Верифицированы основные патогенетические звенья, проявляющиеся в виде негативной эволюции риска нарушений физического развития детей при экспозиции металлов от пренебрежимо малого уровня в 6 лет, до очень высокого – в 19 лет; в виде недопустимого риска ($1,32 \cdot 10^{-4}$) формирования нарушения жирового и углеводного обменов у лиц с вариацией AG гена *HTR2A* (rs7997012), потребляющих питьевую воду с ХОС; в виде селективной дифференциации развития тиреоидных заболеваний на индивидуальном и популяционном уровне в условиях пероральной экспозиции нитратов (интегральный индекс тиреоидных нарушений в 1,13-1,2 раза превышает показатель на территории сравнения) ($p \leq 0,05$).

11. Комплексное санитарно-гигиеническое исследование позволило обосновать общие положения и организационно-функциональную модель системы профилактики и управления рисками развития у детей эндокринных заболеваний, связанных с влиянием химических факторов окружающей среды. В

качестве основных системных элементов профилактики предложены мероприятия по совершенствованию социально-гигиенического мониторинга в виде расширения перечня мониторируемых компонентов за счет соединений с тропным воздействием к эндокринной системе (марганец, хром, никель, бензол, фенол, формальдегид, ХОС, нитраты), контрольно-надзорной деятельности (уточнение объёма и содержания плановых проверок объектов высоких классов риска с лабораторным исследованием указанных химических соединений) и индивидуальной профилактики (внедрение специализированных программ для амбулаторно-поликлинического и стационарного звена здравоохранения, клинических подразделений научных центров). Эффективность медико-профилактических мероприятий составила 2,25 руб. на 1,0 руб. затрат.

12. Предложенная система профилактики, основанная на углубленных гигиенических и медико-биологических исследованиях, способствует снижению у детей эндокринной патологии, ассоциированной с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий, за счет внедрения направленных мероприятий в системе деятельности органов и организаций Роспотребнадзора, научных организаций гигиенического профиля, оптимизации медико-профилактической помощи детскому населению, совершенствования профессиональной подготовки специалистов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННОЙ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ

Полученные результаты научно-методического обоснования системы профилактических мероприятий по снижению у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов риска окружающей среды, позволили разработать следующие практические рекомендации:

1. Для органов и организаций Роспотребнадзора.

На федеральном уровне необходима законодательное закрепление показателей риска для здоровья как критерия безопасности населения. Включение критериев риска для здоровья в систему нормирования, установление для хозяйствующих субъектов нормативов допустимых выбросов и сбросов по критериям риска для здоровья. На территориальном уровне система социально-гигиенического мониторинга требует повышения контроля и расширения перечня мониторируемых компонентов за счет соединений формирующих риски для эндокринной и патогенетически связанных с ней систем. В районах размещения предприятий химической и металлургической промышленности, аграрно-промышленного комплекса, система СГМ должна предусматривать систематический контроль содержания в объектах окружающей среды приоритетных загрязняющих веществ с тропным воздействием к эндокринной системе (свинец, марганец, никель, кадмий, хром, хлороформ, тетрахлорметан, бензол, фенол, формальдегид, нитраты). При анализе результатов социально-гигиенического мониторинга необходимо учитывать, что многосредовой низкоуровневое многокомпонентное воздействию химических соединений (металлы, органические и хлорорганические соединения, нитраты и др.), способно формировать значимый суммарный индекс опасности развития эндокринной патологии. Развитие и совершенствование системы плановых

проверок в рамках риск-ориентированной модели надзора, повышение адекватности лабораторного сопровождения проводимых проверок за счет наиболее опасных в отношении эндокринной системы примесей в объектах окружающей среды.

В качестве наиболее адекватного и достоверного метода для оценки степени воздействия химических соединений на организм человека рекомендуется проведение биомониторинга, с контролем содержания в крови детей приоритетных маркеров экспозиции: металлов (свинец, никель, хром, кадмий, марганец) и органических соединений (бензол, фенол, формальдегид, хлороформ), тропных к эндокринной системе. Для оценки вредного воздействия могут быть использованы установленные уровни содержания химических веществ и соединений в крови, обуславливающие ранние нарушения работы эндокринной системы. Полученная в результате медико-биологических исследований информация может быть использована для формирования доказательной базы причинения вреда здоровью в ходе проведения санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований и расследований.

2. Для научных организаций гигиенического профиля.

Необходимо дальнейшее совершенствование методологии системы социально-гигиенического мониторинга и риск-ориентированной модели с целью повышения эффективности научно-методических подходов. Требуется внедрения анализ причинно-следственных связей воздействия приоритетных факторов риска окружающей среды и негативных ответов со стороны здоровья (в т.ч. обусловленных нарушением процессов нейроэндокринной регуляции) у экспонированных групп детского населения. Алгоритмы ранней диагностики у детей заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды, могут быть включены в региональную программу управления рисками развития массовой неинфекционной патологии.

3. Для медицинских организаций.

Важным становится всестороннее информирование медицинского сообщества о проблемах и факторах риска развития эндокринных заболеваний,

связанных с нарушением нормативных требований к качеству окружающей среды, с приоритетной оценкой динамики первичной эндокринной патологии, нарушений физического и нервно-психического развития у детей. В целях совершенствования медико-профилактических мероприятий и формирования контингентов риска в качестве индикаторных могут быть использованы показатели нейро-эндокринной регуляции (уровни в биосредах кортизола, серотонина, ТТГ, Т4св.), гомеостаза окислительно-восстановительных процессов (ГПЛ, ГПО, Cu/Zn-СОД, ГСТ, АОА, МДП) и нейромедиаторного обмена (ГАМК, глутамата) и метаболического баланса (глюкозы, инсулина, холестерина, лептина, С-пептида, ИФР-1). Внедрение системы профилактики и технологий индивидуальной коррекции на территориях с неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по содержанию химических веществ тропных к эндокринной системе, позволит снизить нарушения физического развития у детей и уровень ассоциированной эндокринной заболеваемости, уменьшит социально-экономические потери общества, будет способствовать стабилизации демографических процессов.

4. *Для организаций и учреждений высшего профессионального образования.*

Необходимо проводить подготовку студентов и переподготовку специалистов в области профилактической медицины, биологии и экологии человека с учетом новых данных о системах регуляции и адаптации, факторах риска и уязвимости, с учетом новых способов ранней диагностики формируемых нарушений, а также с учетом современных способов профилактики заболеваний, ассоциированных с факторами риска окружающей среды.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Работа имеет перспективы продолжения в части:

- расширения перечня общераспространённых химических соединений, способных оказывать негативное воздействие на здоровье детского населения и формирование эндокринной патологии;
- дальнейшего развития организационно-функциональной модели системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, обусловленных влиянием химических факторов окружающей среды;
- оценки эффективности в системе профилактики эндокринных заболеваний, мероприятий по совершенствованию контрольно-надзорной деятельности и учёту выявленных тропных факторов риска в региональных программах социально-гигиенического мониторинга;
- продвижения методологических подходов к доказательству негативного воздействия и оценки вреда, обусловленного формированием ассоциированной эндокринной патологии, на основе современных высокоинформативных гигиенических, эпидемиологических, клинико-лабораторных, химико-аналитических и математических методов исследования;
- разработки персонифицированных профилактических технологий, адекватных уровню риска развития заболеваний, степени доказанности патогенетической связи с экспозицией и выраженности клинико-лабораторной манифестации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛАТ	Аланинаминотрансфераза
АОА	Антиоксидантная активность сыворотки
АПУ	Алифатические предельные углеводороды
АСАТ	Аспартатаминотрансфераза
АТ к ТГ	Антитела к тиреоглобулину
АТ к ТПО	Антитела к тиреопероксидазе
ВВП	Валовой внутренний продукт
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГДП	Гигиена детей о подростков
ГДП	Гигиена детей и подростков
ГН	Гигиенические нормативы
ГПЛ	Гидроперекисей липидов
ГПО	Глутатионпироксидаза
ГСТ	Глутатион-S-трансферазы
ДГЭА-С	Дегидроэпиандростерон-сульфат
ДСД	Допустимая суточная доза
ДЧБ	Длительно и часто болеющие дети
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	Индекс массы тела
ИФР-1	Инсулиноподобный фактор роста -1
ЙДС	Йоддефицитные состояния
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МДА	Малоновый диальдегид плазмы
МКБ	Международный классификатор болезней
МУК	Методические указания
ОРИ	Острые респираторные инфекции
ПАУ	Полициклические углеводороды
ПДКм.р.	Предельно допустимые концентрации максимально разовые
ПДКс.с.	Предельно допустимые концентрации среднесуточные
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
СанПиН	Санитарные правила и нормы
СГМ	Социально-гигиенический мониторинг
ТЗ	Трийодтиронин
Т4 св.	Тироксин свободный
ТТГ	Тиреотропный гормон
ФИФ	Федеральный информационный фонд
ФНО	Фактор некроза опухоли
ФОМС	Фонд обязательного медицинского страхования
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХВНРЭС	Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы
ХОС	Хлорорганические соединения
ЦНС	Центральная нервная система
ЦХПВ	Централизованное хозяйственно-питьевое водоснабжение
ЩЖ	Щитовидная железа
ЮНЕП	Программа ООН по охране окружающей среды

Cu/Zn-СОД	Супероксиддисмутаза
EDCs	Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы
HI	Индекс опасности
HQ	Коэффициент опасности
Ig E,	Иммуноглобулин E
Ig G	Иммуноглобулин G
Ig A	Иммуноглобулин A
Ig M	Иммуноглобулин M
IL	Интерлейкин
RL	Референтный уровень
SDS	Система стандартных отклонений (standard deviation score)
THI	Суммарный индекс опасности
VEGF	Факторы роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Абрамова, Ж.И. Вредные вещества в промышленности: справочник для химиков, инженеров и врачей / Ж.И. Абрамова, А.Я. Бройтман, И.Д. Гадаскина. – Л.: Химия, 1976. – 592 с.
- 2 Авалиани, С.Л. Проблемы совершенствования системы управления качеством окружающей среды на основе анализа риска здоровью населения / С.Л. Авалиани, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Н.С. Додина, В.А. Кислицин, А.Л. Мишина // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 5–8.
- 3 Авалиани, С.Л. Роль оценки долевого вклада выбросов предприятий, находящихся за пределами исследуемой территории города, в различные виды рисков здоровью населения / С.Л. Авалиани, Б.А. Ревич, А.Л. Мишина // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 11. – С. 41–43.
- 4 Аверьянов, А.П. Ожирение у детей и подростков: клинικο-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.09 / А. П. Аверьянов. – Саратов, 2009. – 378 с.
- 5 Авцын, А.П. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонкова, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
- 6 Агаджанян, Н.А. Общественное и профессиональное здоровье и промышленная экология / Н.А. Агаджанян, П.С. Турзин, И.Б. Ушаков // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 1. – С. 1–9.
- 7 Ажипа, Я.И. Реакция эндокринных желез на нитратную интоксикацию / Я.И. Ажипа // Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды: Материалы 2-й Всесоюзной конференции. – Л., 1983. – С. 7.
- 8 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.
- 9 Алёшина, И.О. Клинико-генеалогические аспекты и особенности липидного обмена у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / И.О. Алёшина. – Свердловск, 1982. – 24с.
 - 10 Алимова, И.Л. Метаболический синдром у детей и подростков / И.Л. Алимова; под ред. Л.В.Козловой. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 96 с.
 - 11 Амедов, А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Амедов // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 3. – С. 31–37.
 - 12 Амедов, А.С. Ожирение-эпидемия XXI века / А.С. Амедов // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 5–7.
 - 13 Андреева, Б.И. Оздоровление детей раннего возраста, рожденных работницами химического производства и проживающих в экологически неблагоприятных условиях / Б.И. Андреева, Л.М. Уварова // Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России. – М., 1995. – С. 6–7.
 - 14 Арбузова, Т.П. Нейроэндокринный статус подростков как критерий экологического риска / Т.П. Арбузова, И.В. Терещенко, В.А. Демаков, О.М. Поварницына [и др.] // Гигиена и санитария. – 1993. – № 7. – С. 27.
 - 15 Артамонова, В.Г. Профессиональные болезни: учебник / В.Г. Артамонова, Н.А. Мухин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 480 с.
 - 16 Бабичев, В.Н. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии / В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 5. – С.33–35.
 - 17 Бабичев, В.Н. Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда? / В.Н. Бабичев // Проблемы

- эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 1. – С.32–38.
- 18 Бабушкина, Н.П. Влияние экологических факторов на развитие детского организма: монография / Н.П. Бабушкина, М.В. Черепанова. – Владивосток: Изд-во ВГУЭС, 2006. – 192 с.
- 19 Бадалян, Г.Е. Антиоксидантная роль лития и витамина Е при различных патологических состояниях / Г.Е. Бадалян, В.Г. Мхитарян, М.Г., Бадалян, М.Г. Амадян // Педиатрия. – 1993. – № 5. – С.82–85.
- 20 Бакиров, А.Б. Иммунный статус организма как критерий адаптации к техногенному загрязнению среды обитания (на примере производства полиметаллических катализаторов) / А.Б. Бакиров, Л.М. Масягутова, И.Д. Рыбаков, С.М. Иммис // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 5. – 23–29.
- 21 Бала, Ю.М. Микроэлементы в клинике внутренних болезней / Ю.М.Бала, В.М. Лифшин. – Воронеж, 1973. – 138 с.
- 22 Баранов, А.А. Детское здравоохранение: приоритеты развития / А.А. Баранов // Healthy Nation. – 2016. – № 3. – С. 12.
- 23 Баранов, А.А. Окружающая среда и здоровье детей / А.А. Баранов // Педиатрия. – 1994. – № 5. – С. 5–6.
- 24 Баранов, А.А. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей в российской федерации. Пути решения проблем / А.А. Баранов, А.Г. Ильин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 6. – С. 12–18.
- 25 Бастраков, С.И. Оценка риска качества питьевой воды для здоровья населения / С.И. Бастраков, А.П. Николаев // Санитарный врач. – 2013. – № 3. – С. 9–10.
- 26 Бахир, В.М. Дезинфекция питьевой воды: проблемы и решения / В.М. Бахир // Питьевая вода. – 2003. – № 1. – С. 25–28.
- 27 Березин, И.И. Региональные аспекты гигиенической оценки физического развития детей и подростков на примере г.о. Новокуйбышевск // И.И.

- Березин, О.В. Сазонова, М.Ю. Гаврюшин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук: социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2015. – Т.17, № 2-2. – С. 419–421.
- 28 Беляков, В.А. Влияние загрязненного атмосферного воздуха на физическое развитие детей / В.А. Беляков, А.В. Васильев // Гигиена и санитария. – 2003. – № 4. – С. 23–34.
- 29 Береснева, О.Ю. Биологическая профилактика комбинированного действия токсичных металлов и органических веществ / О.Ю. Береснева, Б.А. Кацнельсон, С.В. Брезгина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2007. – № 3. – С.37–40.
- 30 Биологическое действие бензапирена [Электронный ресурс] // ГИС-Атмосфера: информационный портал. – Режим доступа: <http://www.moreprom.ru/article.php?id=33> (дата обращения: 05.08.2016).
- 31 Васильева, Е.М. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей / Е.М. Васильева, М.И. Баканов, А.Е. Поддубная, Т.А. Шор // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 8–12.
- 32 Васюкова, О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.03 / О.В. Васюкова. – М., 2006. –132 с.
- 33 Велданова, М.В. Эндемический зоб у детей и подростков: эпидемиология, этиология, патогенез / М.В. Велданова // ВИНИТИ. Новости науки и техники. Сер. Мед. Вып. Клин. эндокринология. – 2001. – № 1. – С. 3–9.
- 34 Вельтищев, Ю.Е. Проблемы экопатологии детского возраста – иммунологические аспекты / Ю.Е. Вельтищев // Педиатрия. – 1991. – № 12. – С. 74–79.
- 35 Вельтищев, Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста / Ю.Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – № 2. – С. 5–12.

- 36 Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп: справочник / под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1989. – С. 405–422.
- 37 Выхристюк, О.Ф. Проблемы хронической патологии в детском возрасте и демографическая ситуация / О.Ф. Выхристюк, Г.А. Самсыгина // Лечащий врач. – 1998. – № 4. – С. 15–17.
- 38 Галимов, Ш.Н. Молекулярные механизмы нарушения мужской репродуктивной функции при экстремальных и средовых воздействиях / Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова // Андрология та сексуальна медицина. – 2011. – № 1. – С. 48.
- 39 Галимова, Э.Ф. Загрязнение окружающей среды и репродуктивное здоровье мужчин / Э.Ф. Галимова // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 2. – С. 127.
- 40 Галимова, Э.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы функционирования мужской репродуктивной системы в условиях экстремальных и фоновых воздействий различной природы и интенсивности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.Ф. Галимова. – М., 2016. – 48 с.
- 41 Аликбаева, Л.А. Гигиенические нормативы. Химические факторы окружающей среды / Л.А. Аликбаева, А.Г. Бойцов, Л.В. Воробьева [и др.]; под ред. Ю.А. Рахманина, В.В. Семеновой. – 6-е изд., перераб. и доп. – СПб: Профессионал, 2012. – 905 с.
- 42 Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; под ред. Н.Е. Бузикашвили. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
- 43 Гоженко, А.И. Методика определения нитрит-нитратной экологической нагрузки на организм человека / А.И. Гоженко, И.Г. Славина, С.Г. Катюжинская [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 3. – С. 38–39.
- 44 Голдовская, Л.Ф. Химия окружающей среды / Л.Ф. Голдовская. – М.:

- Мир, 2007. – 294 с.
- 45 Горбенко, П.П. Применение эфирных масел для оздоровления воздушной среды и человека / П.П. Горбенко, Г.П. Филимонова, М.Л. Егорова // Аспекты управления качеством воздуха «Воздух-95»: Сборник тезисов и докладов Международной научно-практической конференции. – СПб, 1995. – С.181–182.
 - 46 ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.tehbez.ru/Docum/DocumShow_Doc (дата обращения 12.02.2014).
 - 47 Государственные доклады. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014-2016 году: Государственный доклад». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015-2017.
 - 48 Гребнева, Н.Н. Эколого-физиологический портрет современных детей и подростков в условиях Тюменской области / Н.Н. Гребнева. – Тюмень: Изд-во ТюмГУ, 2006. – 240 с.
 - 49 Гульянц, Э.С. Реакция гипоталамической нейросекреторной системы при действии некоторых свинцово-силикатных соединений / Э.С. Гульянц, П.А. Хван // Гигиена труда и профзаболеваний. – 1974. – № 10. – С. 55–57.
 - 50 Гурвич, В.Б. О влиянии экологически обусловленной экспозиции к свинцу на здоровье и развитие детей в промышленных городах Среднего Урала / В.Б. Гурвич, Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, С.В.Кузьмин, [и др.] // Биосфера. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 554–565.
 - 51 Гурвич, В.Б. Гигиеническая характеристика питания населения российской федерации / В.Б. Гурвич, Т.В. Мажаева // Вопросы питания. –

2014. – Т. 83, № 3. – С. 91–92.
- 52 Дедов, И.И. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей в России: Национальный доклад / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина. – М., 2006. – 123 с.
 - 53 Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 6–13.
 - 54 Дедов, И.И. Ожирение у подростков в России / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 4. – С. 21–25.
 - 55 Дедов, И.И. Современная нейро-эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, А.К. Липатенкова // Вестник РАМН. – 2012. – № 8. – С. 7–13.
 - 56 Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М.: Гозтар-медиа, 2007. – 432 с.
 - 57 Дедов, И.И., Оценка йодной недостаточности в отдельных регионах России / И.И. Дедов, Н.Ю. Свириденко, Г.А. Герасимов, В.А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, №6. – С. 3–7.
 - 58 Демидова, Т.В. Влияние экологических условий на особенности морфофункционального развития детей школьного возраста республики Бурятия: автореф. дис. ... д-ра биол. Наук / Т.В. Демидова. – Барнаул, 2011. – 24 с.
 - 59 Демин, В.Ф. Значение определения микросомальных антител щитовидной железы у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / В.Ф. Демин, С.О. Ключников, Г.Н. Розанова, О.А. Смирнова [и др.] // Экопатология детского возраста: Сборник лекций и статей. – М., 1995.
 - 60 Доклад ВОЗ. Бытовое химическое воздействие на эндокринную систему / Полный текст нового доклада ВОЗ. Экология и жизнь, 2012.

- 61 Доклад. Американское агентство по охране окружающей среды "Endocrine Disruptor Research. Q&A," 2014
- 62 Долгих, О.В. Особенности иммунной и генетической дезадаптации у детей в условиях избыточной гаптенной нагрузки / О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, К.П. Лужецкий, Е.Е. Андреева // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8. – Т. 17, № 3. – С. 299–302.
- 63 Егорова, А.И. Здоровье детей разного возраста в зависимости от профессии матери и загрязненности атмосферного воздуха / А.И. Егорова // Актуальные вопросы охраны атмосферного воздуха в районах химических и нефтехимических предприятий: Тезисы докладов научно-теор. конф. – Пермь, 1979. – С. 35–39.
- 64 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.
- 65 Жукова, Г.Ф. Способы снижения воздействия нитросоединений на организм / Г.Ф. Жукова, В.П. Дерягина, Р.М. Киселева, С.А. Хотимченко // Гигиена и санитария. – 1994. – № 9. – С. 15–17.
- 66 Жумалина, А.К. Особенности полового развития девочек проживающих вблизи нефтегазоперерабатывающих заводов с различными показателями физического развития / А.К. Жумалина, Б.А. Курманалин // Акт. вопросы теор. и клинич. медицины. – 2002 с. 178–180.
- 67 Зайцева, Н.В. Методические подходы к проведению медико-экологической реабилитации детского населения зон повышенной экострессорности / Н.В. Зайцева, И.П. Корюкина, Н.И. Аверьянова [и др.] // Экопатология детского возраста. – 1995. – С. 341–344.
- 68 Зайцева, Н.В. Методические подходы к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью человека / Н.В.

- Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, О.В. Долгих, К.П. Лужецкий // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – № 3. – С. 5–11.
- 69 Зайцева, Н.В. Обоснование биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, К.П. Лужецкий, С.В. Клейн // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2016. – № 4. – С. 374–378.
- 70 Зайцева, Н.В. Особенности иммунореабилитации у детей с экодетерминированными дисфункциями иммунной системы / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.А. Аминова, К.П. Лужецкий // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12. – № 1. – С. 162.
- 71 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 РАН. – 2009. – Т.11, № 1-6. – С. 1139–1143.
- 72 Патент № 2513508 от 27.12.2012. Способ оценки негативного воздействия формальдегида, поступающего с атмосферным воздухом, на нарушение конъюгационной и элиминационной функции глутатионовой системы у детей / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова, В.Н. Звездин, Д.Л. Михайлова, Т.И. Акафьева. – Бюл. №11 от 20.04.2014
- 73 Патент РФ № 2368322 от 09.01.2008. Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, П.В. Трусов, М.П. Шевырева, Н.Н. Гончарук. – Бюл. № 27 от 27.09.2009.
- 74 Зайцева, Н.В. Социально-гигиенический мониторинг на современном этапе: состояние и перспективы развития в сопряжении с риск-

- ориентированным надзором / Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов, Д.В. Горяев, С.В. Клейн // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 4. – С. 4–16.
- 75 Зайцева, Н.В. Актуальные проблемы правовой и научно-методической поддержки обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения российской федерации как стратегической государственной задачи / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, Г.Г. Онищенко, И.В. Май // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 5–9.
- 76 Землянова, М.А. Активность окислительно-восстановительных процессов у детей при воздействии хлорорганических соединений воды централизованной системы хозяйственно-питьевого водоснабжения / М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова, О.В. Пустовалова // Проблемы и перспективы современной науки: Межвузовский сборник научных работ с материалами трудов участников 4-ой Международной телеконференции. – Томск, 2011. – Т. 3, № 1. – С. 62–63.
- 77 Землянова, М.А. Научное обоснование структурно-функциональной модели обеспечения гигиенической безопасности населения в условиях природно-техногенного воздействия химических факторов: автореф. дис.... д-ра. мед. наук: 14.00.07 / М.А. Землянова. – М., 2002. – 108 с.
- 78 Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (Заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010. – 256 с.
- 79 Иванова, А.С. Состояние эритроцитарной системы белых крыс при длительной нитратной интоксикации / А.С. Иванова, О.А. Пахрова, С.Б. Назаров // Гигиена и санитария. – 2004. – № 1. – С. 58–60.
- 80 Ивашкин, В.Т. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, И.В. Маев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 5. – С. 4–10.

- 81 Игрушки без токсичных веществ – гарантия безопасности здоровья детей. – М.: Эко-Согласие, МАМА-86, Центр экологических решений, 2009. – 62 с.
- 82 Извекова, Т.В. Хлорорганические поллютанты в природном источнике водоснабжения и в питьевой воде г. Иваново / Т.В. Извекова, В.И. Гриневич, В.В.Костров // Инженерная экология. – 2003. – № 3. – С. 49–52.
- 83 Иксанова, Т.И. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды / Т.И. Иксанова, А.Г. Малышева, Е.Г. Растянников [и др.] // Гигиена и санитария. – 2006. – № 2. – С. 8–12.
- 84 Ильницкий, А.П. Модифицирующее влияние фруктовых и овощных соков на образование канцерогенных N-нитрозосоединений в желудочном соке человека / А.П. Ильницкий, В.А. Юрченко // Вопросы человека. – 1993. – № 4. – С. 44–46.
- 85 Исаев, Л.И. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: В 2-х томах / под ред. Л.И. Исаева. – М.: ПАИМС, 1997. – 512 с.
- 86 Каримов, Ф.К. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений / Ф.К. Каримов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 76–80.
- 87 Картелищев, А.В. Актуальные проблемы ожирения у детей и подростков / А.А. Картелищев, А.Г. Румянцева, Н.С. Смирнов. – М: Медпрактика, 2010. – 280 с.
- 88 Касаткина, Э.П. Идиопатическая низкорослость: нозологическая структура, терминология, возможности терапии / Э.П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 4. – С. 54–56.
- 89 Касаткина, Э.П. Снижение интеллектуального потенциала населения в йоддефицитных регионах / Э. П. Касаткина // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 6–10.

- 90 Кацнельсон, Б.А. Дальнейшее развитие экспериментального обоснования и практического применения биологической профилактики вредных эффектов загрязнения среды обитания в городах Свердловской области / Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярёва, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин, С.А. Денисенко, О.Ю. Береснева, Ю.И. Солобоева, В.Б. Гурвич, О.Л. Малых, И.А. Минигалиева // Экологические проблемы промышленных регионов: Материалы Всероссийской конференции. – Екатеринбург, 2004. – С. 150.
- 91 Кацнельсон, Б.А. Биологическая профилактика экологически обусловленных нарушений здоровья: теоретические предпосылки, экспериментальные данные, оценка эффективности, практическая реализация / Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярева, Л.И. Привалова, Ю.И. Солобоева, Е.П. Киреева, И.А. Минигалиева, М.П. Сутункова, О.С. Еременко, О.Ю. Береснева, Н.И. Кочнева // Биосфера. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 375–385.
- 92 Кацнельсон, Б.А. О значимости накопления свинца и кадмия в съедобных грибах как фактора риска для здоровья населения / Б.А. Кацнельсон, Т.В. Мажаева, Л.И. Привалова, В.С. Безель, С.В. Мухачева, Е.Л. Воробейчик // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 33, № 1. – С. 12–16.
- 93 Келина, Н.Ю. Экология человека: учебное пособие / Н.Ю. Келина, Н.В. Безручко. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2009. – 395 с.
- 94 Кенжегалиев, А.К. О проблемах загрязнения Прикаспийской зоны нефтегазовым комплексом / А.К. Кенжегалиев // Перспективы устойчивого развития экосистем Прикаспийского региона: Материалы международной конференции. – Алматы, 2004. – С. 14–15.
- 95 Ким, А.М. Химическая экология человека: Метод. пособие / А.М. Ким. – Новосибирск: Изд-во НГПУ, 1997. – 198 с.
- 96 Коньшина, Л.Г. Оценка качества питьевой воды и риска для здоровья населения / Л.Г. Коньшина, В.Л. Лежнин // Гигиена и санитария. – 2014.

– № 3. – С. 5–10.

- 97 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.
- 98 Красовский, Г.Н. Хлорирование воды как фактор повышенной опасности для здоровья населения / Г.Н. Красовский, Н.А. Егорова // Гигиена и санитария. – 2003. – № 1. – С. 17–21.
- 99 Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб: Фолиант, 2004. – 720 с.
- 100 Кучма, В.Р. Гигиена детей и подростков как раздел профилактической медицины / В.Р. Кучма, А.Г. Сухарев // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 6. – С. 66–70.
- 101 Кучма, В.Р. Возрастно-половые особенности психофизиологического развития школьников / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, Д.С. Надеждин // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 367–373.
- 102 Кучма, В.Р. Гигиеническая оценка влияния средовых факторов на функциональные показатели школьников / В.Р. Кучма, О.Ю. Милушкина, Н.А. Бокарева, В.Ю. Детков, Д.М. Федотов // Гигиена и санитария. – 2013. – № 5. – С. 91–94.
- 103 Лебедева, Е.Н. Изменение адипокиновой регуляции под влиянием химических факторов окружающей среды / Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков // Вестник Уральской медицинской науки. – 2012. – № 2. – С. 118–119.
- 104 Лебедева, Е.Н. Токсичность окружающей среды и пандемия ожирения: лекция [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: <http://lsft.livejournal.com/16541.html> (дата обращения 02.03.2016).
- 105 Лисенкова, Л.А. Экология и состояние здоровья детей сельской местности, эндемичной по зобу / Л.А. Лисенкова, Ю.А. Князев, Л.И. Путякова [и др.] // Педиатрия. – 1991. – № 12. – С. 44–47.
- 106 Лужецкий, К.П. Интегральная оценка тиреоидных нарушений у детей,

- потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / К.П. Лужецкий, В.М. Чигвинцев, О.Ю. Устинова, С.А. Вековщина // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2016. – № 4. – С. 384–390.
- 107 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.
- 108 Лужецкий, К.П. Нарушения физического развития у детей, проживающих в условиях низкоуровневого загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами на примере Пермского края / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, А.Ю. Вандышева, С.А. Вековщина // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 70–75.
- 109 Лужецкий, К.П. Особенности заболеваний эндокринной системы у детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха бензолом, фенолом, бенз(а)пиреном / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, Л.Н. Палагина, О.А. Маклакова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-4. – С. 732–735.
- 110 Лужецкий, К.П. Особенности полиморфизма генов у детей с нарушением жирового обмена, потребляющих питьевую воду с содержанием хлороформа выше допустимого уровня / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, О.В. Долгих, А.В. Кривцов // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – Т. 273, № 12. – С. 33–35.
- 111 Лужецкий, К.П. Оценка индивидуального риска метаболических нарушений у детей при экспозиции хлороформом с питьевой водой / К.П. Лужецкий, П.З. Шур, О.Ю. Устинова, О.В. Долгих, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 4. – С. 28–35.

- 112 Лужецкий, К.П. Оценка эффективности профилактики нарушений физического развития и недостаточности питания (Е44-46), ассоциированных с воздействием металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром) у детей / И.В. Штина, К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 4 (288). – С. 38–42.
- 113 Лужецкий, К.П. Структура соматической патологии у детей, проживающих в условиях аэрогенной химической нагрузки органическими соединениями / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, О.А. Маклакова, О.А. Кобякова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2011. – № 2. – С. 61–65.
- 114 Лужецкий, К.П. Формирование нарушений жирового и углеводного обмена, обусловленных потреблением питьевой воды с повышенным содержанием хлорорганических соединений / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, О.В. Долгих, В.М. Чигвинцев, А.Я. Перевалов // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 12. – С. 29–32.
- 115 Лужецкий, К.П. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у детей с повышенным содержанием ароматических углеводородов в крови, как основа разработки технологий сохранения здоровья, построенных на принципах обратной биологической связи / О.Ю. Устинова, М.А. Землянова, К.П. Лужецкий, И.А. Пермяков, А.Н. Румянцева, В.Н. Звездин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12-1. – С. 146–149.
- 116 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.
- 117 Лужецкий, К.П. Йоддефицитные заболевания у детей. Природные и

- техногенные факторы риска, диагностика, коррекция, профилактика / К.П. Лужецкий, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова. – Издательство Берлин: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co, 2011. – 193 с.
- 118 Лужецкий, К.П. Тиреоидный профиль и антиоксидантный статус у детей в условиях природного дефицита эссенциальных микроэлементов и ингаляционного воздействия струмогенов / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, М.А. Землянова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 15, № 5(2). – С. 723–727.
 - 119 Лужецкий, К.П. 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.
 - 120 Лужецкий, К.П. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии у детей, проживающих в условиях воздействия химических техногенных факторов среды обитания (на примере Пермского края) / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, Л.Н. Палагина // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – Т. 248, № 11. – С. 32–35.
 - 121 Лужецкий, К.П. Особенности нарушений физического развития у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, А.Ю. Вандышева, В.М. Чигвинцев // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 42–50.
 - 122 Лужецкий, К.П. Методические подходы к управлению риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием внешнесредовых факторов селитебных территорий // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 2. – С. 47–55.
 - 123 Маклакова, О.А. Нейровегетативные дисфункции у детей, проживающих на территории с повышенным уровнем марганца в питьевой воде / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, А.С. Байдина, Д.Л.

- Мазунина, И.А. Пермяков, Л.В. Ошева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Т. 15, № 3-6. – С. 1845–1849.
- 124 Маклакова, О.А. Особенности вегетативных нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом и толуолом / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, А.Н. Румянцева, А.С. Байдина, И.А. Пермяков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11-1. – С. 74–78.
- 125 Макотченко, В.М. Эндокринная система при профессиональных заболеваниях / В.М. Макотченко, И.С. Сонкин, З.И. Цюхно. – Киев, 1985. – 160 с.
- 126 Мамчик, Н.П. Вероятностные факторы риска среды обитания в формировании заболеваемости болезнями эндокринной системы у детей Воронежской области / Н.П. Мамчик, Н.В. Габбасова, Н.П. Куприна, И.В. Колнет // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 141–145.
- 127 Марин, С.В. Стоит ли бояться нитратов? / С.В. Марин, П.И. Сидоров // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 6. – С. 23–24.
- 128 Милушкина, О.Ю. Ведущие факторы риска нарушения морфофункционального состояния организма детей и подростков / О.Ю. Милушкина, Ю.П. Пивоваров, Н.А. Скоблина, Н.А. Бокарева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – Т.51, № 2. – С. 26–31.
- 129 Минигалиева, И.А. Экспериментальное обоснование подходов к биологической профилактике вредных эффектов органических загрязнителей среды обитания и их комбинаций с токсичными металлами: дис. ... канд. биол. наук: 14.00.07 / И.А. Минигалиева. – Мытищи, 2009. – 175 с.
- 130 Минигалиева, И.А. Подходы к комплексной биологической профилактике вредных эффектов некоторых органических загрязнителей среды обитания / И.А. Минигалиева, Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярёва,

- Л.И. Привалова, Е.П. Киреева, О.Ю. Береснева, Т.А. Береснева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – Т. 23, № 3. – С. 44–44.
- 131 Михайлец, Н.Д. Функциональное состояние щитовидной железы при длительном воздействии фторидов / Н.Д. Михайлец, М.И. Балаболкин, В.А. Ракитин, И.П. Данилов // Проблемы эндокринологии. – 1996. – Т. 42, № 1. – С. 6–9.
- 132 Мосийчук, Л.В. Комплексное гигиеническое обоснование нутриционно-метаболической коррекции избыточной массы тела и ожирения: автореф. дис. ... д-ра медицинских наук / Л.В. Мосийчук. – СПб., 2013. – 38 с.
- 133 Никитин, А.И. Гормоноподобные загрязнители биосферы и их влияние на репродуктивную функцию человека / А.И. Никитин // Биосфера. – 2009. – № 2. – С. 218–229.
- 134 Нурмагамбетов, Е.К. Распределение липидов и кетостероидов в коре надпочечников при свинцовой интоксикации / Е.К. Нурмагамбетов // Труды Института краевой патологии. – Алма-Ата, 1962. – 121 с.
- 135 О дополнительных мерах по профилактике йоддефицитных состояний: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 03.04.98, № 11 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/58821915> (дата обращения 22.04.2016).
- 136 Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
- 137 Овнанян, А.А. Организация оздоровительных и закаливающих мероприятий для детей в условиях санатория – профилактория: информационное письмо / А.А. Овнанян, Е.В. Владимирский. – Пятигорск, 1989. – 22 с.
- 138 Ожирение и избыточный вес: Информационный бюллетень [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2016. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

(дата обращения 30.10.2016).

- 139 Ожирение и нарушения липидного обмена / М. Генри, Кроненберг, Шломо Мелмед [и др.]; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 264 с.
- 140 Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: Методические рекомендации МР 2.1.10.0062-12 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200095225> (дата обращения 22.05.2015)
- 141 Онищенко, Г.Г. Проблемы качества питьевой воды в Российской Федерации и пути их решения / Г.Г. Онищенко // Водоснабжение и санитарная техника. – 2010. – № 12. – С. 5–8.
- 142 Онищенко, Г.Г. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.
- 143 Пальчикова, Н.А. Функциональное состояние щитовидной железы при действии на организм экологических факторов разной природы: автореф. дис. ...д-ра биол. наук: 14.00.16 / Н.А. Пальчикова. – Новосибирск, 2004. – 207 с.
- 144 Панов, В.И. Влияние экологически неблагоприятной среды на интеллектуальное развитие детей / В.И. Панов, Н.М. Сараева, А.А. Суханов. – М.: URSS, 2007. – 224 с.
- 145 Петеркова, В.А. Ожирение в детском возрасте / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 17–23.
- 146 Подобед, В.М. Современная антиоксидантная терапия / В.М. Подобед // Новости экспертизы и регистрации. – 2007. – № 10. – С. 20.
- 147 Письмо заместителя Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О несоответствии СанПин игрушек из пластмзоля» № 0100/960-04-32 от

19.08.2004 г.

- 148 Поздняк, А.О. Роль некоторых факторов внешней среды в развитии эндемического зоба / А.О. Поздняк // Гигиена и санитария. – 2002.– № 4.– С.13–15.
- 149 Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) [Электронный ресурс] // Fox: Информационный портал. – Режим доступа: <http://fox-rpc.com/catalogue/feed-additive-alvisorb/toxins-in-plants/82-pah> (дата обращения: 05.08.2016).
- 150 Попова, А.Ю. Стратегические критерии в анализе эффективности деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения России / А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – 2016. – С. 6–8.
- 151 Потапов, А.И. Проблемы охраны здоровья детского населения России / А.И. Потапов, В.Н. Ракитский, Н.И. Новичкова, Е.А. Романова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 3. – С. 3–5.
- 152 Прохоров, Б.Б. Здоровье детей и загрязнение окружающей среды / Б.Б. Прохоров // Проблемы прогнозирования. – 1997. – № 1. – С. 109–118.
- 153 Ракитский, В.Н. Проблемы и перспективы профилактической токсикологии / В.Н. Ракитский // Сборник трудов IV Съезда токсикологов России / под редакцией Г.Г.Онищенко, Б.А.Курляндского. – 2013. – С. 30–32.
- 154 Ракитский, В.Н. Методические подходы к оценке мутагенной активности пестицидов и их комбинаций / В.Н. Ракитский, Н.А. Илюшина, Ю.А. Ревазова, Л.П. Терешкова // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: Материалы Международного Форума

- Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ «Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава России. – 2016. – С. 136–139.
- 155 Ракитский, В.Н. Пестициды: мутагенность, канцерогенность, опасность для здоровья человека / В.Н. Ракитский, Ю.А. Ревазова, Н.А. Илюшина // Здоровье нации – основа процветания России: Материалы X Всероссийского форума. – М.: Общероссийская общественная организация «ЛИГА ЗДОРОВЬЯ НАЦИИ», 2016. – С. 252–258.
- 156 Оценка риска воздействия остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах на население: Методические указания МУ 1.2.3216-14. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 19 с.
- 157 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.
- 158 Рахманин, Ю.А. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействие на здоровье населения / Ю.А. Рахманин, С.И. Иванов, С.М. Новиков // Гигиена и санитария. – 2007. – №5. – С.5–7.
- 159 Рахманин, Ю.А. Опасность разрушителей эндокринной системы, загрязняющих окружающую среду, для здоровья человека / Ю.А. Рахманин, О.О. Сеницына, З.И. Жолдакова // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России. – 2016. – С. 7–10.

- 160 Ревазова, А.А. Оздоровление часто болеющих детей, посещающих дошкольные учреждения в промышленном районном городе / А.А. Ревазова, Д.В. Албегова, В.А. Соколинская // Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эпидемиологии: Тезисы Международной конференции. – М.-Пермь, 1993. – С.214.
- 161 Ревич, Б.А. Загрязнение атмосферного воздуха городов России как причина изменений состояния здоровья людей / Б.А. Ревич // Бюллетень Центра экологической политики России. – 1999. – № 6. – С. 19–21.
- 162 Ревич, Б.А. Изменение здоровья населения России в условиях меняющегося климата / Б.А. Ревич // Проблемы прогнозирования. – 2008. – №3. – С.140–150.
- 163 Ревич, Б.А. Опасность токсикантов для здоровья / Б.А. Ревич // Экологический Атлас России. – М.:Карта, 2002. – С. 104–105.
- 164 Ревич, Б.А. Экологическая эпидемиология: учебник для студентов вузов / Б.А. Ревич, С.Л. Авалиани, Г.И. Тихонова; под ред. Б.А. Ревича. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 384 с.
- 165 Ревич, Б.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в городах России: первые результаты, проблемы качества данных / Б.А. Ревич, А.А. Быков // Окружающая среда. Оценка риска для здоровья. Опыт применения методологии оценки риска в России. –1998 (вып. 5). – С.29–37.
- 166 Ремезов, О.В. Инсулинорезистентность у детей. Гормонально-метаболические аспекты патогенеза, профилактика и лечение сахарного диабета у детей: дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.03 / О.В. Ремезов. – М., 2005. – 239 с.
- 167 Реутов, В.П. Изучения механизмов восстановления нитритных ионов в окись азота в крови и митохондриях печени млекопитающих: автореф. дис. ... канд. биол. наук / В.П. Реутов. – М., 1988. – 245 с.
- 168 Риггс, Б.Л. Остеопороз / Б.Л. Риггс, Л.Д. III Мелтон. – М.: Медицина,

2000. – 560 с.

- 169 Рожинская, Л.Я. Системный остеопороз: практическое руководство для врачей / Л.Я. Рожинская. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 195 с.
- 170 Романов, В.И. Выбросы вредных веществ и их опасности для живых организмов / В.И. Романов, Р.Л. Романова. – М.: Физматкнига, 2009. – 376 с.
- 171 Рослякова, Е.В. Роль факторов среды обитания в формировании риска йоддефицитных заболеваний / Е.В. Рослякова // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2009. – № 3 – С. 30–34.
- 172 Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ Р 2.1.10.1920-04. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
- 173 Сазонова, О.В. Йододефицитные состояния среди детей школьного возраста города Самара / О.В. Сазонова, И.И. Березин, Л.М. Бородина, Е.М. Якунова, А.В. Галицкая, Д.О. Горбачёв // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 170–173.
- 174 Сабирова, З.Ф. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха и состояния здоровья детского населения / З.Ф. Сабирова // Гигиена и санитария. – 2001. – № 2. – С. 7–9.
- 175 Сборник «Заболеваемость детского населения России (0 – 14 лет) в 2010-2014 году» ФГБУ «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ.
- 176 Сейц, И.Ф. Молекулярная онкология: Руководство для врачей / И.Ф. Сейц, П.Г. Князев. – Л.: Медицина, 1986. – 352 с.
- 177 Селятицкая, В.Г. Мониторинг йодной обеспеченности у школьников пубертатного возраста в мирнинском улусе Республики Саха (Якутия) / В.Г. Селятицкая, Н.А. Пальчикова, С.В. Одинцов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 3. – С. 24–26.

- 178 Сергеев, О.В. Персонализированный подход к оценке гормонального и экспозиционного паспорта по данным когортного исследования: russian children's study / О.В. Сергеев, Л.В. Смигулина, Т.А. Денисова, Ю.Ю. Диков, Б.А. Ревич // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: Материалы 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Курск, 2016. – С. 93–94.
- 179 Сергеев, О.В. Вещества, нарушающие работу эндокринной системы: состояние проблемы и возможные направления работы / О.В. Сергеев, О.А. Сперанская. – Самара: ООО «Издательство Ас Гард». – 2014. – 35 с.
- 180 Сергеева, С.В. Гигиеническое обоснование системы управления рисками йоддефицитных состояний у детского населения Саратовской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01 / С.В. Сергеева. – Волгоград, 2013. – 25 с.
- 181 Сетко, А.Г. Комплексная оценка окружающей среды как фактора риска заболеваемости детей промышленного города / А.Г. Сетко, Ж.К. Мрясова, Е.А. Терехова // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ "Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина" Минздрава России. – 2016. – С. 210–213.
- 182 Сетко, А.Г. Воздействие факторов среды обитания на детское население урбанизированных и сельских территорий оренбургской области / А.Г. Сетко, Н.Е. Вяльцина // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 58–60.
- 183 Сеницына, О.О. Региональное нормирование химических веществ как стадия принятия решений в системе социально-гигиенического мониторинга и оценки риска для здоровья населения / О.О. Сеницына //

- Биомедицина XXI века: достижения и перспективы развития РАЕН. – М., 2016. – С. 319–323.
- 184 Скальный, А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Оникс 21 век: Мир, 2004. – 216 с.
 - 185 Смирнова, Л.М. Физическое развитие и заболеваемость населения г. Чапаевска, проживающего на территории контаминированной диоксинами: Депонированная рукопись № 498-B2007 от 03.05.2007 / Л.М. Смирнова, И.И. Березин // ВИНТИ РАН. – 2007. – 6 с.
 - 186 Сорокина, А.А. Влияние комплексообразователей на поведение марганца, меди, железа и свинца в организме при хронической свинцовой интоксикации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Сорокина. – Донецк, 1972. – 28 с.
 - 187 Стадницкий, Г.В. Экология / Г.В. Стадницкий. – СПб.: Химиздат. – 2001. – 283 с.
 - 188 Старков, Н.Т. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) / под ред. Старкова Н.Т. – СПб: Питер, 2002. – 576 с.
 - 189 Тетиор, А.Н. Городская экология: учебное пособие для студентов вузов / А.Н. Тетиор. – М.: Академия, 2008. – 336 с.
 - 190 Транковская, Л.В. Состояние органов пищеварения у детей с гипермикроэлементозами / Л.В. Транковская, В.Н. Лучанипова, Н.Г. Садова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 5. – С. 230–231.
 - 191 Трошина, В.В. Эпидемиологические исследования в практике экологической педиатрии / В.В. Трошина, Л.С. Намазова-Баранова, С.Ю. Тараканова, Н.З. Зокиров, В.Д. Гладких, С.П. Лось // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16, № 5-2. – С. 745–749.

- 192 Тульская, Е.А. Обоснование показателей безопасности для контроля за применением химических средств обеззараживания воды и необходимости гармонизации их с международными требованиями / Е.А. Тульская, Ю.А. Рахманин, З.И. Жолдакова // Гигиена и санитария. – 2012. – № 6. – С. 88–91.
- 193 Тулякова, О.В. Влияние аэротехногенного загрязнения на физическое развитие, двигательные качества и навыки первоклассников / О.В. Тулякова, М.С. Авдеева // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 116–118.
- 194 Тутельян, В.А. Химическая безопасность как токсиколого-эпидемиологическая проблема медицинской науки и практики / В.А. Тутельян // Токсикологический вестник. – 2014. – № 6. – С. 2–7.
- 195 Тутельян, В.Л. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование / В.Л. Тутельян, А.К. Батурин, И.Я. Конь [и др.] // Педиатрия. – 2014. – № 5. – С. 28–31.
- 196 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.
- 197 Устинова, О.Ю. Особенности антропометрического и морфофункционального статуса детей дошкольного возраста, проживающих на территории с неблагоприятным состоянием сети хозяйственно-питьевого водоснабжения / О.Ю. Устинова, А.Ю. Вандышева, А.И. Аминова // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения: Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2011. – С. 45–49.

- 198 Устинова, О.Ю. Влияние марганца на костный метаболизм у детей, проживающих в условиях воздействия химических факторов среды обитания / О.Ю. Устинова, Н.В. Зайцева, И.А. Пермяков, А.Ю. Вандышева, Б.В. Верихов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9 – С. 314–317.
- 199 Фадеев, В.В. Зобогенные вещества и факторы / В.В. Фадеев, Н.А. Абрамова, Г.А. Герасимов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – № 1. – С. 10–28.
- 200 Фролова, Н.В. Экологическая оценка содержания нитратов и нитритов в пищевых продуктах растительного и животного происхождения и методы их снижения: автореф. дис.... канд. биол. наук: 03.00.16 / Н.В. Фролова. – Брянск, 2007 – 24 с.
- 201 Хамидулина, Х.Х., Дорофеева Е.В. Эндокринные разрушители – проблема населения Земли в 21 веке / Х.Х. Хамидулина, Е.В. Дорофеева // Токсикологический вестник. – 2013. – Т. 219, № 2. – С.50–54.
- 202 Хамидулина, Х.Х. Химическая безопасность и задачи профилактической токсикологии / Х.Х. Хамидулина // Medline.ru: Биомедицинский журнал. – 2015. – Т.16, № 2. – С. 344–349.
- 203 Хамидулина, Х.Х. Эндокринные разрушители (endocrine disruptors). Современное состояние проблемы / Х.Х. Хамидулина, Е.В. Дорофеева // Токсикологический вестник. – 2013. – № 2. – С. 51–54.
- 204 Хамидулина, Х.Х. Современные подходы к формированию национального перечня химических веществ, обладающих воздействием на репродуктивную функцию и развитие потомства / Х.Х. Хамидулина, Е.В. Дорофеева, М.А. Фесенко // Токсикологический вестник. – 2014. – № 4. – С. 2–17.
- 205 Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы (ХВНРЭС): введение. Руководство для организаций, защищающих общественные интересы, и для политических руководителей

- [Электронный ресурс] // Эндокринное общество. – 2014. – Режим доступа: ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-intro-edc-v1_9d-ru-web.pdf (дата обращения: 01.01.2016).
- 206 Чарторижская, Н.Н. Морфологические особенности щитовидной железы в антропогенно измененных и естественных микроэлементных провинциях (на примере Читинской области): автореф. дис. ...канд. мед. наук / Н.Н. Чарторижская. – Иркутск, 1998. – 24 с.
 - 207 Черныш, Л.П. Гигиенические аспекты профилактики йоддефицитных состояний / Л.П. Черныш, А.М. Черенцов, Э.А. Экизьян [и др.] // Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: Материалы IX Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2001. – Т. 1. – С. 815–817.
 - 208 Черняк, И.Ю. Эпидемиологические и экологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Краснодарского края / И.Ю. Черняк, В.А. Шашель // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С.30–34.
 - 209 Чикенева, И.В. Последствия влияния тяжелых металлов на окружающую среду в зоне воздействия промышленных предприятий / И.В. Чикенева / Концепт: научно-методический журнал. – 2013. – № 14. – С. 66–70.
 - 210 Чубирко, М.И. Оценка эффективности мероприятий по профилактике алиментарно-зависимых заболеваний / М.И. Чубирко, Е.В. Рослякова // Здоровье нации – основа процветания России: Материалы научно-практических конгрессов IV Всероссийского форума. – М., 2008. – Т. 1. – С.154–155.
 - 211 Шабанова, Л.Ф. Иммунокоррекция при интоксикации тяжелыми металлами / Л.Ф. Шабанова, В.Д. Жарская, И.В. Дворко, И.И. Гринцевич, З.Г. Григорьева // Материалы международного симпозиума. – СПб., 1994. – С. 158.
 - 212 Шадлинский, В.Б. Влияние внешних струмогенных факторов на морфологию щитовидной железы в различные возрастные периоды / В.Б.

- Шадлинский // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 5. – С. 16–18.
- 213 Ширяева, Л.В. Эндокринная патология и ее последствия в детском возрасте / Л.В. Ширяева, Д.И. Зелинская // Детская больница. – 2011. – № 3. – С. 50–55.
- 214 Щеплягина, Л.А. Проблемы йодной профилактики в современных условиях / Л.А. Щеплягина // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 49–51.
- 215 Щеплягина, Л.А. Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин: проблемы и решения / Л.А. Щеплягина, Н.А. Курмачева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 4. – С. 29–33.
- 216 Щеплягина, Л.А. Антропометрические показатели детей в зависимости от обеспеченности цинком / Л.А. Щеплягина, Т.И. Легонькова, А.Е. Лаврова // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 40.
- 217 Щеплягина, Л.А. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция) / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, Т.Ю. Коваленко [и др.]. – Москва. – 2005. – 40с.
- 218 Щеплягина, Л.А. Рост у детей с сахарным диабетом 1 типа: факторы влияния / Л.А. Щеплягина, Е.Ю. Полякова // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 5–10.
- 219 Эвенштейн, З. Нитраты, нитриты, нитрозамины / З. Эвенштейн // Общественное питание. – 1989. – №3. ISBN 1-34560-456-0.
- 220 Яглова, Н.В. Возмущения тиреоидного статуса крыс при длительном воздействии низких доз дихлордифенилтрихлорэтана / Н.В. Яглова, В.В. Яглов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 12. – С.720–722.
- 221 Яглова, Н.В. Эндокринные разрушители – новое направление исследований в эндокринологии / Н.В. Яглова, В.В. Яглов // Вестник РАМН. – 2012. – № 3. – 56–61.

- 222 Ямбулатов, А.М. Нарушение гомеостаза основных видов обмена и состояния иммунорезистентности у детей с субклиническим гиповитаминозом в условиях воздействия химических факторов среды обитания / А.М. Ямбулатов, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 1. – С. 77–86.
- 223 2012. Exposure to Toxic Environmental Agents // The American College of Obstetricians and Gynecologists. – Washington, 2013. – 17 p.
- 224 2013. Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health: Scientific Impact Paper 37 // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2013. – 7 p.
- 225 Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2004. Toxicological Profile for Strontium. – Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2004. – 445 p.
- 226 Akmaev, I.G. Strukturnye osnovy mekhanizmov gipotalamicheskoi regulyatsii endokrinnykh funktsii / I.G. Akmaev. – M.: Nauka. 1979. – 227 p.
- 227 Andersen, M.E. Pharmacokinetic data needs to support risk assessment for inhaled and ingested manganese / M.E. Andersen, J.M. Gearhart, H.J. Clewell // NeuroToxicol. – 1999. – № 20. – P. 161–171.
- 228 Archibong, Anthony E. Endocrine disruptive actions of inhaled benzo(a)pyrene on ovarian function and survival in shw F-344 adult rats fetal / Anthony E. Archibong, Aramandla Ramesh, Frank Inyang, Mohammad S. Niaz, Darry B. Hood, Prapaporn Kopsombut // Reprod Toxicol. – 2012. – Vol. 34, № 4. – P. 635–643.
- 229 Archibald, F.S. Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines / F.S. Archibald, C. Tyree // Arch Biochem Biophys. – 1987. – Vol. 256. – P. 638–650.
- 230 Aschengrau, A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes / A. Aschengrau, S. Zierler, A. Cohen // Arch Environ Health. – 1993. – Vol. 48, № 2. – P.105–113.

- 231 Aschner, M., Aschner J.L. Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport / M. Aschner, J.L. Aschner // *Neurosci Biobehav.* – 1991. – Vol.15. – P. 333–340.
- 232 Aschner, M. Manganese neurotoxicity and oxidative damage / M. Aschner // *Metals and Oxidative Damage in Neurologic Disorders*. In: J.R. Connor, ed. – New York: Plenum Press, 1997. – P. 77–93.
- 233 Aschner, M. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity / M. Aschner, T.R. Guilarte, J.S. Schneider [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2007. – Vol. 221, № 2. – P. 131–147.
- 234 ATSDR, 2015; Radikova, Z. Possible effects of environmental nitrates and toxic organochlorines on human thyroid in highly polluted areas in Slovakia / Z. Radikova, M. Tajtakova, A. Kocan, [et al.] // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 353–362.
- 235 ATSDR. 2000. Toxicological Profile for Manganese. – Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2012. – 556 p.
- 236 Baillie-Hamilton, P.F. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic / P.F. Baillie-Hamilton // *J Altern Complement Med.* – 2002. – Vol. 8, P. 185-192.
- 237 Baliarsingh, S. The therapeutic impacts of tocotrienols in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia / S. Baliarsingh, Z.H Beg., J. Ahmad // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol.182, № 2, P. 367–374.
- 238 Barrett, J.R. POPs vs. fat: persistent organic pollutant toxicity targets and is modulated by adipose tissue / J.R. Barrett // *Environ Health Perspect.* – 2013. – Vol. 121, № 2. – P.61.
- 239 Bellinger, D. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead / D. Bellinger, A. Leviton, M. Rabinowitz, E. Allerd, H. Needleman, S. Schoenbaym // *Environ Res.* – 1991. – Vol.52. – P.151–158.
- 240 Benker, G. // *Tiroid. Russia.* – Dormshtadt, 1997. – P. 13–42.

- 241 Bhatt, H.S. Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism / H.S. Bhatt, S.B. Lober, B. Combes // *Biochemical pharmacology*. – 1988. – Vol. 37. – P. 1581–1589.
- 242 Boas, M. Environmental chemicals and thyroid function: an update / M. Boas, K.M. Main, U. Feldt-Rasmussen // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2009. – № 16. – P. 385–391.
- 243 Boje, V.H. Untersuchungen zur leukopoese im Knochenmark der ratte nach chronischer benzol-inhalation / V.H. Boje, W. Benkel, H.J. Heiniger // *Blut*. – 1970. – Vol. 21. – P. 250–257.
- 244 Bowler, R.M. Manganese exposure: Neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders / R.M. Bowler, Gysens S., Diamond E. [et al.] // *NeuroToxicology*. – 2006 – Vol. 27. – P. 315–326.
- 245 Boyle, C.A. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008 / C.A. Boyle, S. Boulet, L.A. Schieve, R.A. Cohen, S.J. Blumberg, M. Yeargin-Allsopp, S. Visser, M.D. Kogan // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127. – P. 1034–1042.
- 246 Brender, J.D. Prenatal nitrate intake from drinking water and selected birth defects in offspring of participants in the National Birth Defects Prevention Study / J.D. Brender, P.J. Weyer, P.A. Romitti, [et al.] // *Environ Health Perspect*. – 2013. – Vol.121, № 9. – P. 1083–1089.
- 247 Brouwers, M.M. Hypospadias: a trans generational effect of diethylstilbestrol? / M.M. Brouwers, W.F. Feitz, L.A. Roelofs, L.A. Kiemeney, R.P. de Gier, N. Roeleveld // *Human Reproduction*. – 2006. – № 21. – P. 666–669.
- 248 Brown, B.R. Jr. Mechanisms of acute hepatic toxicity: chloroform, halothane, and glutathione / B.R. Jr Brown, I.G. Sipes, M.A. Sagalyn // *Anesthesiology*. – 1974. – Vol. 41. – P.554–561.
- 249 Burns, J.S. Predictors of serum dioxins and PCBs among peripubertal Russian boys / J.S. Burns, Williams P.L., Sergeyev O., Korrick S., Lee M.M., B. Revich, L. Altshul, D.G. Patterson Jr., W.E. Turner, L.L. Needham, I.

- Saharov, R. Hauser // *Environmental Health*. – 2009. – Vol. 117, № 10. – P. 1593–1599.
- 250 Bvila, D.S. Involvement of striatal lipid perox- idation and inhibition of calcium influx into brain slices in neurobehavioral altera- tions in a rat model of short-term oral exposure to manganese / D.S. Bvila, P. Gubert, R. Fachinetto [et al.] // *NeuroToxicology*. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P.1062–1068.
- 251 Casals-Casas, C. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption / C. Casals-Casas, B. Desvergne // *Annu Rev Physiol*. – 2011. – Vol. 73. – P. 135–162.
- 252 Cavani, A. Breaking tolerance to nickel / A. Cavani // *Toxicology*. – 2005. – Vol. 209. – P. 119–121.
- 253 CDC Recommendations in Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention: Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. – Atlanta, 2012. – 65 p.
- 254 Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. – Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2010. – 302 p.
- 255 Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Lead Poisoning in Young Children. – Atlanta, 2005. – 137 p.
- 256 Chaldakov, G.N. Toxicology of adipose tissue (adipotoxicology) or adipose tissue as a «toxicrine» organ / G.N. Chaldakov, V. Georgiev, S. Yanev // *NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology*. In: G. Pierce, V. Mizin, A. Omelchenko, eds. – 2013. DOI: 10.1007/978-94-007-6513-9_22.
- 257 Chen, C.-J. Manganese modulates pro-inflammatory gene expression in activated glia / C.-J. Chen, Y.-C. Ou, S.-Y. Lin // *Neurochemistry International* – 2006. – Vol. 49. – P. 62–71.

- 258 Chronic: Alessio, 1989
- 259 Colborn, T. Development effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans / T. Colborn, F.S. von Saal, A.M. Soto // *Environ. Health Perspect.* – 1993. – Vol. 101, № 5. – P. 378–384
- 260 Colomina, M.T. [et al.]. Effect of day of exposure on the developmental toxicity of manganese in mice / M.T. Colomina, [et al.] // *Vet.Hum.Toxicol.* – 1996. – Vol.38, № 1. P. 7–9.
- 261 Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles: OJ L26/11, January 29, 2011.
- 262 Comporti, M. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury / M. Comporti // *Lab Invest.* – 1985. – Vol. 53. – P. 599–623.
- 263 Cullen, M.R. Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication / M.R. Cullen, R.D. Kayne, J.M. Robins // *Arch Environ Health.* – 1984. – Vol. 39. – P.431–440.
- 264 Curtis, A. The effects of nickel and chromium on human keratinocytes: Differences in viability, cell associated metal and IL-1 α re-lease / A. Curtis, J. Morton, C. Balafa [et al.] // *Toxicology in vitro.* – 2007. – Vol. 21. – P. 809–819.
- 265 De Groot, H. Halomethane hepatotoxicity: Induction of lipid peroxidation and inactivation of cytochrome P-450 in rat liver microsomes under low oxygen partial pressure / H. De Groot, T. Noll // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 97. – P. 530–537.
- 266 Decreased thyroidal: Bloomfield, R.A. Effect of dietary nitrate on thyroid function / R.A. Bloomfield, C.W. Welsch, G.B. Garner, [et al.] // *Science.* – 1961. – Vol.134, № 3491. – P. 1690.
- 267 Dedov, I.I. Sexual development of children: norm and pathology (pathologies) / I. I. Dedov, T. V. Semicheva, V. A. Peterkova // *Problemy jendokrinologii.* – 2002. – P. 52–55.

- 268 Devenyi, A.G. Dystonia, hyperintense basal ganglia, and high whole blood manganese levels in Alagille's syndrome / A.G. Devenyi., [et al.] // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106, № 4. – P. 1068–1071.
- 269 Diamanti-Kandarakis, E. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement / E. Diamanti-Kandarakis, J-P Bourguignon., L. Giudice [et al.] // Endocrine Reviews. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 293–342.
- 270 Dorner, K. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas / K. Dorner, [et al.] // Br.J.Nutr. – 1989. – Vol. 61, № 3. – P. 559–572.
- 271 Dorsch, M.M. Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: A case-control study / M.M. Dorsch, R.K. Scragg, A.J. McMichael, [et al.] // Am J. Epidemiol. – 1984. – Vol. 119, № 4. – P. 473–486.
- 272 Water sanitation hygiene [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Geneva, 1998. – Режим доступа: http://www.who.int/water_sanitation_health/ (дата обращения 23.10.2016).
- 273 Costa, E.M. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract / E.M. Costa, P.M. Spritzer, A. Hohl, T.A. Bachega // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2014. – Vol. 58, № 2. – P. 153–161.
- 274 El-Wakf, A.M. Hypothyroidism in male rats of different ages exposed to nitrate polluted drinking water / A.M. El-Wakf, H.A. Hassan, F.G. El-said, [et al.] // Mansoura J Forensic Med Clin Toxicol. – 2008. – Vol.15, № 2. – P. 77–89.
- 275 Elbetieha, A. Effects of long-term exposure to manganese chloride on fertility of male and female mice / A. Elbetieha [et al.] // Toxicol. Lett. – 2001. – Vol. 119, № 3. – P. 193–201.
- 276 Elevated levels: Smargiassi, A. Peripheral biomarkers and exposure to manganese / A. Smargiassi, A. Mutti // Neurotoxicology. – 1999. – Vol. 20. – P. 401–406.

- 277 Endocrine disrupters and child health: Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health // World Health Organization. – 2012. – 83 p.
- 278 Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP), 2014.
- 279 Endocrine Disruptors. Современное состояние проблемы, 2014.
- 280 Lanphear, B. Environmental exposures to lead and urban children's blood lead levels / B. Lanphear, D. Burgoon, S. Rust [et al.] // Environ. Res. A. – 1998. – Vol. 76, № 2 – P. 120–130.
- 281 Environmental toxicants: human exposures and their health effects / ed. by M. Lippmann, 3rd ed. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2009. – 1167 p.
- 282 Erfurth, E.M. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? / E.M. Erfurth, B. Bulow, Z. Mikoczy [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2001. – Vol. 55. – P. 613–616.
- 283 Ericson, A. Environmental factors in the etiology of neural tube defects: A negative study / A. Ericson, B. Kallen, E. Lofkvist. / Environ Res. – 1988. – Vol. 45, № 1. – P. 38–47.
- 284 Eskiocak, S. The effects of taking chronic nitrate by drinking water on thyroid functions and morphology / S. Eskiocak, C. Dundar, T. Basoglu, [et al.] // Clin Exp Med. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 66–71.
- 285 Jeng, H.A. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health / H.A. Jeng // Front Public Health. – 2014. – № 2. – P. 55. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00055.
- 286 Findings of the EFSA Data Collection on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food // EFSA/DATEX/002 (revision 1). – 2008. doi: 10.2903/j.efsa.2007.33r
- 287 de Cock, M. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors – a Dutch prospective cohort study / M. de Cock, M.R. de Boer, M. Lamoree, J. Legler, M. van de Bor // Int J Environ Res Public Health. – 2014. – Vol. 11, № 7. – P. 7001–7021. doi: 10.3390/ijerph11070

- 288 Fiziologiya e`ndokrinnoi` sistemy` / per. s angl. pod red. Dzh. Griffina, S. Okhedy`. – M.: Binom. Laboratoriia znaniy`. – 2010. – 496 p.
- 289 Fukai, T. Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases / T Fukai, M. Ushio-Fukai // Antioxidants & Redox Signaling. – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 1583–1606. doi:10.1089/ars.2011.3999.
- 290 Gatseva, P.D., Argirova M.D. Iodine status and goitre prevalence in nitrate-exposed schoolchildren living in rural Bulgaria / P.D. Gatseva, M.D. Argirova // Public Health. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 458–461.
- 291 Glaser, U. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium(VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats / U. Glaser, D. Hochrainer, H. Kloppel, [et al.] // Toxicology. – 1986. – Vol. 42. P. 219–232.
- 292 Gollenberg, A.L. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal US girls / A.L. Gollenberg, M.L. Hediger, P.A. Lee, J.H. Himes, G.M.B Louis // Environmental Health Perspectives. – 2010. – Vol.118. – P. 1782.
- 293 Gore, A.C. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals / V.A. Chappell, S.E. Fenton, J.A. Flaws, A. Nadal, G.S. Prins, J. Toppari, R.T. Zoeller // Endocr Rev. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. E1–E150.
- 294 Graziano, J.H. Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance / J.H. Graziano // Clin Chem. – 1994. – Vol. 40. – P. 1387–1390.
- 295 Greger, J.L. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of potential biomarkers / J.L. Greger // NeuroToxicol. – 1999. – Vol. 20, P. 205–212.
- 296 Grun, F. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis / F. Grun, B. Blumberg // Rev Endocr Metab Disord. – 2007. – Vol.8. – P. 161–171.
- 297 Grun, F. Minireview: The Case for Obesogens / F. Grun, B. Blumberg // Mol

- Endocrinol. – 2009. – Vol. 23, № 8. – P.1127–1134.
- 298 Gruver-Yates, A.L. Analysis of glucocorticoid receptors and their apoptotic response to dexamethasone in male murine B cells during development / A.L. Gruver-Yates, M.A. Quinn, J.A. Cidlowski // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155. – P. 463–474.
- 299 Gustafson, A. Occupational lead exposure and pituitary function / A. Gustafson, P. Hedner, A. Schutz, [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health*. – 1989. – Vol. 61. – P. 277–281.
- 300 Hakkola, J. Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in the human fetoplacental unit: role in intrauterine toxicity / J. Hakkola, O. Pelkonen, M. Pasanen, [et al.] // *Crit Rev Toxicol*. – 1998. – Vol. 28. – P. 35–72.
- 301 Hauser, R. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys / R. Hauser, O. Sergeyev, S. Korrick, M.M. Lee, B. Revich, E. Gitin, J.S. Burns, P.L. Williams // *Environmental Health Perspectives*. – 2008. – Vol. 116, № 7. – P. 976–980.
- 302 Haynes, E.N. Environmental manganese exposure in residents living near a ferromanganese refinery in Southeast Ohio: a pilot study / E.N. Haynes, P. Heckel, P. Ryan, [et al.] // *Neurotoxicology*. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 468–474.
- 303 Herbst, A.L. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women / A.L. Herbst, H. Ulfelder, D.C. Poskanzer // *N Engl J Med* – 1971. – Vol. 284. – P. 878–881.
- 304 Ghadieh, H.E. Chlorogenic acid/chromium supplement rescues diet-induced insulin resistance and obesity in mice / H.E. Ghadieh, Z.N. Smiley, M.W. Kopfman, M.G. Najjar, M.J. Hake, S.M. Najjar // *Nutrition & Metabolism*. – 2015. – Vol. 12. – P. 19.
- 305 Hu, H. Bone lead as a new biologic marker of lead dose: recent findings and implications for public health / H. Hu // *Environmental Health Perspectives*. – 1998. – Vol.106. – P. 961.

- 306 Hua, Y. Nutr Biochem / Y. Hua, S. Clark, J. Ren, N.J. Sreejayan // Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 313–319.
- 307 Humblet, O. Temporal trends in serum concentrations of polychlorinated dioxins, furans, and PCBs among adult women living in Chapaevsk, Russia: A longitudinal study from 2000 to 2009 / O. Humblet, O. Sergeyev, L. Altshul, S.A. Korrick, P.L. Williams, C. Emond, L.S. Birnbaum, J.S. Burns, M.M. Lee, B. Revich, A. Shelepchikov, D. Feshin, R. Hauser // Environmental Health: A Global Access Science Source. – 2011. – №. 10 (1). doi: 10.1186/1476-069X-10-62.
- 308 Hokfelt, T. Are there somatostatin-contatning nerves in the rat gut? Immunohistochemical evidence for a new type of peripheral nerves / T. Hokfelt, O. Johansson, S. Efendic [et al.] // Experientia. – 1975.
- 309 Iaglov, V.V. Osnovy` tciologii, e`mbriologii i obshchei`gistologii / V.V. Iaglov, N.V. Iaglova. – M.: Izdatel`stvo Koloss. 2008. – 276 p.
- 310 Iavicoli, I. The effects of metals as endocrine disruptors / I. Iavicoli, L. Fontana, A. Bergamaschi // Journal of Toxicology and Environmental Health. – 2009. – Part B. – P. 206–223.
- 311 Ilett, K.F. Chloroform toxicity in mice: Correlation of renal andhepatic necrosis with covalent binding of metabolites to tissue macromolecules / K.F. Ilett, W.D. Reid, I.G. Sipes, [et al.] // ExpMolPathol. – 1973. – Vol.19. – P. 215–229.
- 312 ILSI (International Life Sciences Institute). An evaluation of EPA's proposed guidelines for carcinogen risk assessment using chloroform and dichloroacetate as case studies: Report of an expert panel. ILSI Health and Environmental Institute. – Washing, 1997.
- 313 Inagaki, S. Peptides in the peripheral nervous system / S. Inagaki, S. Kitos // Progr Brain Res. – 1986. – Vol.66. – P. 269–316.
- 314 International Programme on Chemical Safety (IPCS). Chloroform.

- Poisons Information Monograph. PIM 121 // World Health Organization. – Geneva.
- 315 IPCS (International Programme on Chemical Safety) Cadmium–Environmental Health Criteria 134 [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Geneva, 1992. – Режим доступа: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc135.htm> (дата обращения 08.10.2015)
- 316 Ismail-Beigi, F. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult / F. Ismail-Beigi, P.M. Catalano, R.W. Hanson // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 291. – P. 439-440.
- 317 Johannsen, F.R. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure / F.R. Johannsen, G.J. Levinskas, A.S. Tegeris // *Toxicol Lett.* – 1986. – Vol. 30. – P.1–6.
- 318 Jurchuk, O.A. Negative influence of the technogenic factors on physical and sexual development of 8-17 years old schoolgirls / O. A. Jurchuk, O.V. Tuljakova, V.I. Tsirkin, S.I. Trukhina // *European J. Natural History.* – 2006. – № 3. – P. 81–82.
- 319 Kelley, S.T. Effect of chronic dietary nitrates on canine thyroid function / S.T. Kelley, F.W. Oehme, S.B. Hoffman // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 1974. – Vol. 27, № 1. – P. 200–203.
- 320 Kennedy, C.J. Disruption of the rainbow trout reproductive endocrine axis by the polycyclic aromatic hydrocarbon benzo[a]pyrene / C.J. Kennedy, K.R. Smyth // *Gen Comp Endocrinol.* – 2015. – Vol. 219. – P. 102–111.
- 321 Kies, C. Nutritional Bioavailability of Manganese. Editor: Klimis-Tavantzis, DJ. *Manganese Health Dis.* – 1994. – P. 39–58.
- 322 Kirchner, S. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes / S. Kirchner, T. Kieu, C. Chow, S. Casey, B. Blumberg // *Mol Endocrinol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 526–539.

- 323 Klip, H. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study / H. Klip, J. Verloop, J.D. Van Gool [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 1102–1107.
- 324 Krishna murthy, R.B. Effect of chromium (VI) exposure on serum amylase activity in chromium plating workers / R.B. Krishna murthy, [et al.] // *Environ Sci Indian J*. – 2007. – Vol. 2, №1. – P. 1–6.
- 325 Lam, T. Predictors of Serum Chlorinated Pesticide Concentrations among Prepubertal Russian Boys / T. Lam, P.L. Williams, J.S. Burns, O. Sergeyev, S.A. Korrick, M.M. Lee, L.S. Birnbaum, B. Revich, L.M. Altshul, D.G. Patterson, W.E. Turner, R. Hauser // *Environ Health Perspect*. – 2013. – Vol. 121, № 11-12. – P. 1372–1377.
- 326 Lee, K.P. Inhalation toxicity of chromium dioxide dust to rats after two years exposure / K.P. Lee, C.E. Ulrich, R.G. Geil, [et al.] // *Sci Total Environ*. – 1989. – Vol. 86. – P. 83–108.
- 327 Lönnerdal, B. Manganese uptake and retention: Experimental animal and human studies / B. Lönnerdal, C.L. Keen, J.G. Bell, B. Sandström; In: Kies, C., ed. *Nutritional Bioavailability of Manganese*. American Chemical Society. – Washington, 1987. – P. 9–20.
- 328 Lown, B.A. Effects on the postnatal development of the mouse of preconception, postconception and/or suckling exposure to manganese via maternal inhalation exposure to MnO₂ dust / B.A. Lown, [et al.] // *Neurotoxicology*. – 1984. – Vol. 5, № 1. – P. 119–129.
- 329 Focazio, M.J. A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States – II) untreated drinking water sources / M.J. Focazio, D.W. Kolpin, K.K. Barnes, E.T. Furlong, M.T. Meyer, S.D. Zaugg, [et al.] // *Sci Total Environ*. – 2008. – P. 201–216.
- 330 Maisello, D. Shomo melmed pituitary tumorogenesis /D. Maisello // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabolisma*. – 2005. – Vol. 49, № 5. – P. 12–14.

- 331 Mehlmed, S. Williams Textbook of Endocrinology, 12 ed / S. Mehlmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen, H.M. Kronenberg Eds. – 2011. – P. 8.
- 332 Molekuliarnaia e`ndokrinologiiia. Fundamental`ny`e issledovaniia i ikh otrazhenie v klinike / per. s angl. pod red. B.D. Vai`ntrauba. – M.: Meditsina. 2003. – 496 p.
- 333 Montonen, J. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes / J. Montonen, P. Knekt, R. Järvinen, A. Reunanen // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 362–366.
- 334 Mukhopadhyay, S. Evaluation of possible goitrogenic and anti-thyroidal effect of nitrate, a potential environmental pollutant / S. Mukhopadhyay, D. Ghosh, A. Chatterjee, [et al] // Indian J Physiol Pharmacol. – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 284–288.
- 335 Nabarro, J.D. Acromegaly /J.D. Nabarro // Clin Endocrinol (Oxf). – 1987. – Vol. 26, № 4. – P. 481–512.
- 336 Nie, X. Blood cadmium in Chinese adults and its relationships with diabetes and obesity / X. Nie, N. Wang, Y. Chen, C. Chen // Environ Sci Pollut Res Int. – 2016. – Vol. 23, № 18. – P. 18714–18723. doi: 10.1007/s11356-016-7078-2.
- 337 Nitrate levels: Aschebrook-Kilfoy, B. Modeled nitrate levels in well water supplies and prevalence of abnormal thyroid conditions among the Old Order Amish in Pennsylvania / B. Aschebrook-Kilfoy, S.L. Heltshe, J.R. Nuckols, [et al.] // Environ Health (Lond). – 2012. – Vol.11. – P. 6–16.
- 338 Ogden, C.L. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004/ C.L. Ogden, M.D. Carroll, L.R. Curtin, M.A McDowell., C.J. Tabak, K.M. Flegal // JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 13. – P. 1549–1555.
- 339 Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food // EC, SCF/CS/CNTM/PAH/29. – 2002. – 84 p.
- 340 Palmer, I. Managing Organizational Change / I. Palmer, G. Akin, R. Dunford. – Singapore: McGraw Hill, 2009. – 413 p.

- 341 Patisaul, H.B. Accumulation and endocrine-disrupting effects of the flame retardant mixture firemaster((R)) 550 in rats: an exploratory assessment / H.B. Patisaul, S.C. Roberts, N. Mabrey, K.A. McCaffrey, R.B. Gear, J. Braun, S.M. Belcher, H.M. Stapleton // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2013. – Vol. 27. – P.124–136.
- 342 Pelletier, G. Hypothalamus and endocrine functions / G. Pelletier. – N-Y: Plenum Press. – 1976. – P. 433–450.
- 343 Phthalate exposure and childhood obesity Kim, S.H. Phthalate exposure and childhood obesity / S.H. Kim, M.J. Park // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 69–75. doi: 10.6065/apem.2014.19.2.69
- 344 Schroeder, H.G. Acute and delayed chloroform poisoning / H.G. Schroeder // *Br J Anaesth.* – 1965. – Vol. 37. – P. 972–975.
- 345 Plasma thyroid hormone: Hunault, C.C. Effects of sub-chronic nitrate exposure on the thyroidal function in humans / C.C. Hunault, A.C. Lambers, T.T. Mensinga, [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2007. – Vol. 175, № 1-3. – P. 64–70.
- 346 Pohl, L.R. Mechanism of metabolic activation of chloroform by rat liver microsomes / L.R Pohl., J.L. Martin, J.W. George // *Biochem Pharmacol.* – 1980. – Vol. 29. – P. 3271–3276.
- 347 Pollack, A.Z. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women / A.Z. Pollack, E.F. Schisterman, L.R. Goldman, S.L. Mumford, P.S. Albert, R.L. Jones, J. Wactawski-Wende // *Environmental Health Perspectives.* – 2011. – Vol. 119. – P. 1156.
- 348 Pollak, Dzh.M. Peptidergichesqaia innervatciia zheludochno-qishechnogo traqta / Dzh.M. Pollak, S.R. Blum // *Zheludochno-kishechny`e gormony` i patologiiia pishchevaritel`noi` sistemy` / per. s angl. In: M. Grossmana [et al.] eds. – M.: Meditcina, 1981. – P. 31–53.*
- 349 Prophete, C. Effects of elevated temperature and nickel pollution on the immune status of Japanese medaka / C. Prophete, E.A. Carlson, Y. Li [et al.] //

- Fish & Shellfish Immunology. – 2006. – Vol. 21. – P. 325–334.
- 350 Rao, R.P. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice / R.P. Rao, B.B. Kaliwal // Industrial health. – 2002. – Vol. 40. – P. 237–244.
- 351 Recknagel, R.O. Lipid peroxidation: Biochemistry, measurement, and significance in liver cell injury / R.O. Recknagel, E.A. Glende, R.L. Waller, [et al]; In: G.L. Plaa, W.R. Hewitt, eds. – New York: Raven Press, 1982. – P. 213–241.
- 352 Rovetta, F. Organ-specific manganese toxicity: a comparative *in vitro* study on five cellular models exposed to MnCl₂ / F. Rovetta, S. Catalani, N. Steimberg [et al.] // Toxicology *in vitro*. – 2007. – Vol. 21. – P. 284–292.
- 353 Sanchez, D.J. Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse / D.J. Sanchez // Toxicol. Lett. – 1993. – Vol. 69, № 1. – P. 45–52.
- 354 Satarug, S. Kidney Cadmium Toxicity, Diabetes and High Blood Pressure: The Perfect Storm / S. Satarug, D.A. Vesey, G.C. Gobe // Tohoku J Exp Med. – 2017. – Vol. 241, № 1. – P. 65–87. doi: 10.1620/tjem.241.65.
- 355 Savino, A. Pelliccia P., Chiarelli F., Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood / A. Savino, P. Pelliccia, F. Chiarelli, A. Mohn // Horm Res Paediatr. – 2010. – Vol. 73, № 5. – P. 303–311.
- 356 Schneider, J.E. Our stolen figures: The interface of sexual differentiation, endocrine disruptors, maternal programming, and energy balance / J.E. Schneider, J.M. Brozek, E. Keen-Rhinehart // Hormones and Behavior. – 2014. – Vol. 66, №1. – P. 104–119. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.03.011.
- 357 Schroeder, H.G. Acute and delayed chloroform poisoning / H.G. Schroeder // Br J Anaesth. – 1965. – Vol. 37. – P. 972–975.
- 358 Shaywitz, B.A. CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: evidence for alteration of brain dopamine / B.A. Shaywitz, D.J. Cohen, M.B. Bowers // J Pediatr. – 1977. – Vol. 90. – P. 67–71.
- 359 Shaywitz, B.A. An experimental model of minimal brain dysfunction in

- developing rats: 'threshold' brain dopamine concentrations after 6-hydroxydopamine / B.A. Shaywitz, R. Yager // *Pediatr Res.* – 1975. – Vol. 9. – P. 385.
- 360 Shelby, M.D. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A / M.D. Shelby // *NTP CERHR MON* – 2008. – v, vii-ix. – 1-64 passim.
- 361 Shen, R. Demonstration of 20 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) as nitrosamine precursors during chloramine disinfection / R. Shen, S.A. Andrews // *Water Res.* – 2011. – Vol. 45. – P. 944–952.
- 362 Svechnikov, K. Similar causes of various reproductive disorders in early life / K. Svechnikov, J.B. Stukenborg, I. Savchuck, O. Söder // *Asian J Androl.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 50–59. doi: 10.4103/1008-682X.122199.
- 363 Study predicts BPA in babies 11 times higher than adults [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.environmentalhealthnews.org/ehs/newscience/BPA-11-times-higher-in-babies#edginton2006a> (дата обращения: 28.04.2015).
- 364 Tajtakova, M. Increased thyroid volume and frequency of thyroid disorders signs in schoolchildren from nitrate polluted area / M. Tajtakova, Z. Semanova, Z. Tomkova, [et al.] // *Chemosphere.* – 2006. – Vol. 62, № 4. – P. 559–564.
- 365 Takiguchi, M. New aspects of cadmium as endocrine disruptor / M. Takiguchi, S. Yoshihara // *Environ Sci.* – 2006. – vol. 13, №2. – P. 107–116.
- 366 TEDX List of Potential Endocrine Disruptors, 2014.
- 367 Thayer, K.A. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review / K.A. Thayer, J.J. Heindel, J.R. Bucher., M.A. Gallo // *Environ Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120. – P. 779–789.
- 368 Hui, T. The Effects of Glycine on Breakpoint Chlorination and Chlorine Dosage Control Methods for Chlorination and Chloramination Processes in

- Drinking Water / T. Hui, X.Feng, C. Wei [et al.] // Water Air Soil Pollut. – 2013. – Vol. 224. – P. 1686–1696.
- 369 Thompson, D.J. Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit / D.J. Thompson, S.D. Warner, V.B. Robinson // Toxicol Appl Pharmacol. – 1974. – Vol. 29. – P. 348–357.
- 370 Tian, Y.H. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice / Y.H. Tian, J.H. Baek, S.Y. Lee, C.G. Jang // Synapse. – 2010. – Vol. 64. – P. 432–439.
- 371 Til, H.P. Evaluation of the oral toxicity of potassium nitrite in a 13-week drinking-water study in rats / H.P. Til, H.E. Falke, C.F. Kuper, [et al.] // Food Chem Toxicol. – 1988. – Vol. 26, № 10. – P. 851–859.
- 372 Til, H.P. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats / H.P. Til, R.A. Woutersen, V.J. Feron, [et al.] // Food Chem Toxicol. – 1988. – Vol. 26. – P. 447–452.
- 373 Tjälve, H. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats / H. Tjälve, J. Henriksson, J. Tallkvist, B.S. Larsson, N.G. Lindquist // Pharmacol. Toxicol. – 1996. – Vol. 79. – P. 347–356.
- 374 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.
- 375 Tryfiates, G.P. Effect of benzene on rat liver polyribosomes / G.P. Tryfiates // Biochem. Pharmacol. – 1971. – Vol. 20. – P. 1669–1677.
- 376 Tyson, C.A. Correlations of in vitro and in vivo hepatotoxicity for five haloalkanes / C.A. Tyson, K.H. Prather, D.L. Story [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 1983. – Vol. 70. – P. 289–302.
- 377 The International Diabetes Federation (IDF) consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and adolescents. International Diabetes

- Federation. – 2007. – 22 p.
- 378 U.S. EPA. (1994d) Final draft for the drinking water criteria document on trihalomethanes. Prepared for Health and Ecological and Ecological Criteria Division, Office of Science and Technology, Washington, DC 20460. EPA Contract No.68-C2-0139.
- 379 U.S. EPA. (1998c) Health risk assessment/characterization of the drinking water disinfection byproduct chloroform. Prepared for Health and Ecological Criteria Division, Office of Science and Technology, Washington, DC 20460. Under Purchase Order No. 8W-0767-NTLX.
- 380 U.S. EPA. 1993. Drinking Water Criteria Document for Manganese. Final Draft.U.S. Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment. ECAO-CIN-D008.
- 381 U.S. EPA. 1993. Drinking Water Criteria Document for Manganese. Final Draft.U.S. Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment.ECAO-CIN-D008.
- 382 U.S. EPA. 2003a. Health Effects Support Document for Manganese. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water. EPA-822-R-03-003.Washington.
- 383 U.S. EPA. Air Quality Criteria for Lead. Final report, Washington, DC. EPA/600/R-05/144aF-bF, 2006.
- 384 U.S.EPA. 1986a. Reference Values for Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office.Cincinnati, OH.
- 385 Scinicariello, F. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood obesity: NHANES (2001–2006) / F. Scinicariello, M.C. Buser // Environ Health Perspect. – 2014. – Vol. 122, №3. – P. 299–303. doi: 10.1289/ehp.1307234.

- 386 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.
- 387 Ward, M.H. Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease / M.H. Ward, B.A. Kilfoy, P.J. Weyer, [et al.] // *Epidemiology*. –2010. – Vol. 21, № 3. – P. 389–395.
- 388 Wassermann, D.M. The ultrastructure of the liver cell in subacute manganese administration / D. Wassermann, M. Wassermann // *Environ. Res.* – 1977. – Vol. 14, № 3. – P. 379–390.
- 389 Webster, W.S. Reproductive toxicology of manganese in rodents, including exposure during the postnatal period / W.S. Webster, A.A. Valois // *Neurotoxicology*. – 1987. – Vol. 8, № 3. – P. 437–444.
- 390 The State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012 // World Health Organization) / United Nations Environment Programme / In: Å. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling, K.A. Kidd, R.T. Zoeller, eds. – Geneva: UNEP/WHO, 2013.
- 391 Willhite, C.C. Derivation of a Bisphenol A Oral Reference Dose (RfD) and Drinking-Water Equivalent Concentration / C.C. Willhite, G.L. Ball, C.J. McLellan // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. – 2008. – Part B. – P. 69–146.
- 392 Williams, P.L. Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys / P.L. Williams, O. Sergeyev, M.M. Lee, S.A. Korrick, J.S. Burns, O. Humblet, J. DelPrato, B. Revich, R. Hauser // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. e1088–e1096.
- 393 Winslow, S.G. Health Aspects of chloroform – a review / S.G. Winslow, H.B. Gerstner // *Drug Chem Toxicol*. – 1978. – Vol. 1. – P. 259.

- 394 Wohlfahrt-Veje, C. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study / C. Wohlfahrt-Veje, K.M. Main, I.M. Schmidt [et al.] // Environ. Health. – 2011. – Vol.10. – P. 79.
- 395 World Health Organization, Childhood Lead Poisoning," Geneva, 2010.
- 396 World health statistics editors 2008 // World Health Organization. – 2015. – 8 p.
- 397 Wright, R.O. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site / R.O Wright, C. Amarasiriwardena, A.D. Woolf, [et al.] // Neurotoxicology. – 2006. – Vol. 27. – P. 210–216.
- 398 Yanev, S. Adipose tissue: a master in toxicology / S. Yanev, G. Chaldakov // Adipobiology. – 2012. – № 1. – P. 4–6.
- 399 Zaki, A. Impact of nitrate intake in drinking water on the thyroid gland activity in male rat / A. Zaki, A. Ait Chaoui, A. Talibi, [et al.] // Toxicol Lett. – 2004. – Vol. 147, № 1. – P. 27–33.
- 400 Zetler, G. The peptidiergic neuron – a working hepothesis / G. Zetler // Biochem.Pharmacol. – 1978. – Vol. 25. – P. 1817–1818.
- 401 Zhang, B.Y. Effect of manganese on heat stress protein synthesis of new-born rats / B.Y Zhang., [et al.] // World J.Gastroenterol. – 2002. – Vol. 8, №1. – 114–118.
- 402 Zheng, W. Manganese inhibits mitochondrial aconitase: a mechanism of manganese neurotoxicity / W. Zheng, Ren S., J.H. Graziano // Brain Res. – 1998. – 799. – P. 334–342.
- 403 Zoeller, R.T. Endocrine- Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society / R.T. Zoeller, T.R. Brown, L.L. Doan, A.C. Gore, N.E. Skakkebaek, A.M. Soto, T.J. Woodruff, F.S. Vom Saal // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153. – P. 4097–4110.
- 404 Zoeller, R.T. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and

consequences / R.T. Zoeller // Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. – 2007. – Vol. 17. – P. 811–817.

- 405 Zoeller, R.T. Regulation of endocrine-disrupting chemicals insufficient to safeguard public health / R.T. Zoeller // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, № 6. – P. 1993–1994.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1 – Гигиенические и медико-биологические показатели отбора детей нуждающихся в проведении специализированных программ профилактики эндокринной патологии, ассоциированной с воздействием химических факторов риска окружающей среды

Показатели для отбора детей			
Нозологические формы:		Недостаточность питания и задержки ФР (МКБ-10 – E44-46), ассоциированные с воздействием металлов (свинец, марганец, хром, никель, кадмий)	Избыточное питание и ожирение (МКБ-10 – E67.8, E66.0), ассоциированные с воздействием ХОС (хлороформ)
Гигиенические показатели	1. Наличие на территории источника негативного воздействия		
	Результаты санитарно-гигиенической оценки*	Содержание металлов (свинец, марганец, хром, никель, кадмий) в атмосферном воздухе выше 1 ПДК (более 0,0003-0,001 мг/л); в питьевой воде выше 1 ПДК (более 0,001-0,1 мг/м ³)	Содержание хлорорганических соединений в питьевой воде (хлороформ) выше 1 ПДК (более 0,06 мг/л); доля нестандартных проб по содержанию хлороформа составляет более 50%
	2. Проживание (пребывание) в условиях экспозиции		
	Результаты санитарно-гигиенической оценки*	Наличие детского населения проживающего на территории с содержанием металлов в атмосферном воздухе и воде (свинец, марганец, хром, никель, кадмий) выше 1ПДК	Наличие детского населения потребляющего питьевую воду с содержанием хлорорганических соединений (хлороформ) выше 1 ПДК
	3. Содержание химического вещества в биосредах детей		
	Результаты химико-аналитических исследований*	Превышение металлов (свинец, марганец, хром, никель, кадмий) в биосредах детей более 1RL или фонового уровня	Превышение хлорорганических соединений (хлороформ) в биосредах детей более 1RL или фонового уровня
	4. Уровень риска для здоровья		
	Результаты оценки риска*	Неприемлемый уровень риска развития патологии эндокринной системы (НІ>1,0), потенцирующей нарушения обменных процессов на 80% и более определяемый хронической многосредовой экспозицией металлов (свинец, марганец, хром, никель, кадмий)	Неприемлемый уровень риска развития патологии эндокринной системы (НІ>1,0), потенцирующей нарушения обменных процессов на 80% и более определяемый хронической экспозицией хлорорганических соединений (хлороформ) с питьевой водой
	5. Распространенность нарушений здоровья на территории		
	Результаты эпидемиологических исследований*	Показатель общей и впервые выявленной заболеваемости детского населения недостаточностью питания (E44.1-E46) территории выше среднекраевого /среднероссийского уровня; Темпы роста и/или прироста нарушений физического развития (МКБ-10: E44.1-E46) у детского населения за 5 лет на территории выше среднекраевого/среднероссийского уровня;	Показатель общей и впервые выявленной заболеваемости детского населения избыточностью питания (E66.0-E67.8) на территории выше среднекраевого /среднероссийского уровня; Темпы роста и/или прироста нарушений физического развития (МКБ-10: E66.0-E67.8) у детского населения за 5 лет на территории выше среднекраевого/среднероссийского уровня;

Показатели для отбора детей			
Нозологические формы:		Недостаточность питания и задержки ФР (МКБ-10 – E44-46), ассоциированные с воздействием металлов (свинец, марганец, хром, никель, кадмий)	Избыточное питание и ожирение (МКБ-10 – E67.8, E66.0), ассоциированные с воздействием ХОС (хлороформ)
Медико-биологические показатели	6. Результаты клинического обследования		
	1) Возраст формирования риск-ассоциированной патологии*	Дети до 3-6 лет	Дети от 3 до 10 лет
	2) Данные анамнеза	Отягощенный перинатальный анамнез, недоношенность, сниженная масса при рождении, задержка темпов физического развития, наличие жалоб диспепсического характера – тошнота, боли и тяжесть в эпигастрии, сниженный аппетит	Отягощенный перинатальный анамнез, повышенная масса при рождении, опережающие темпы физического развития, ранний, в 3-5 лет дебют ожирения, нарушение режима и возрастной структуры питания, низкая физическая активность
	3) Клинические особенности манифестации патологического процесса	Снижение физического развития относительно нормы, его дисгармоничность, дефицит питания, наличие функциональной патологии ЖКТ и печени	Проявления субклинического гипотиреоза – сниженный аппетит, вялость, ощущение быстрой утомляемости, рассеянность, сонливость, гипотермия, ускоренная динамика прибавки длины тела и массы, увеличение окружности талии, распределения подкожной жировой клетчатки по абдоминальному типу, возможно наличие стрий, гепатоцеллюлярной недостаточности, билиарной дисфункции
	4) Оценка физического развития*	Масса на 1-2 сигмы ниже нормативного	ИМТ 85-95 перцентиль и более
	5) Гармоничность физического развития	Дисгармоничный и резко дисгармоничный тип физического развития	
	6) Формы нарушения физического развития*	дефицит массы тела I-II степени	избыток массы тела I-II степени, несоответствие физиологической норме окружностей грудной клетки и головы
	7) Нозологические формы эндокринных нарушений	белково-энергетическая недостаточность (E44.1-E46)	избыток массы тела (E67.8, E66.0)
	7. Результаты функционального обследования		
	1) Нарушения объема щитовидной железы при УЗИ*	уменьшение объема на 10% и более, увеличение объема на 10-20% и более	уменьшение объема на 10% и более, увеличение объема на 10-20% и более
	2) Нарушения структуры щитовидной железы при УЗИ*	диффузные изменения эхоструктуры, наличие мелкоочаговых образований	диффузные изменения эхоструктуры, наличие мелкоочаговых образований
	3) Нарушение размеров надпочечников при УЗИ	-	увеличение толщины надпочечников по данным УЗИ на 10% и более
	4). УЗИ печени	признаки гепатоцеллюлярной недостаточности	признаки гепатоцеллюлярной недостаточности со стеатогепатозом, билиарная дисфункция по гипотонически-гиперкинетическому варианту

Показатели для отбора детей			
Нозологические формы:		Недостаточность питания и задержки ФР (МКБ-10 – E44-46), ассоциированные с воздействием металлов (свинец, марганец, хром, никель, кадмий)	Избыточное питание и ожирение (МКБ-10 – E67.8, E66.0), ассоциированные с воздействием ХОС (хлороформ)
	5). R графию кистей рук	Задержка костного возраста	-
Медико-биологические показатели	8. Результаты лабораторного обследования		
	1) Дисфункция нейроэндокринной регуляции (4 и более показателей)*	снижение уровня ИФР-1 на 15% и более	повышение уровня кортизола на 20% и более
		-	снижение уровня серотонина на 20% и более
		снижение Т4 свободного на 10% и более	снижение Т4 свободного на 10% и более
		повышение ТТГ на 10% и более	повышение ТТГ на 10% и более
		повышение АТ к ТПО на 10% и более	повышение АТ к ТПО на 10% и более
		повышение АТ к ТГ на 10% и более	повышение АТ к ТГ на 10% и более
		-	повышение уровня инсулина на 20% и более
		-	повышение общего холестерина и ЛПНП на 20% и более
	2) Активизация процессов свободно-радикального окисления, с последующим накоплением продуктов пероксидации	повышение уровня ГПЛ на 20% и более	повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови на 20% и более
	3) Перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной защиты	снижение уровня ГПО на 20% и более	снижение уровня ГСТ на 20% и более
		снижение Cu/Zn-СОД на 20% и более	повышение АОА на 10% и более
	4) Нарушением неромедиаторного обмена	повышение глутамата и снижение ГАМК на 15% и более	повышение глутамата и снижение ГАМК на 15% и более
Примечание		1. При оценке связи, в ходе выбора контингента детей, имеющих эндокринные нарушения, из гигиенических и медико-биологических исследований необходимо исключать: детей с нарушением питания элементарного генеза, детей из асоциальных семей, родители которых страдали наркоманией или алкоголизмом, детей с наследственными заболеваниями, (в т.ч. эндокринными), с органической патологией нервной системы (в т.ч. перинатальной), а также имеющих IV-V группы здоровья по соматической патологии. 2. Наличие эндемического йодного дефицита на территории не является противопоказанием к проведению медико-биологических исследований, т.к. является потенцирующим фактором в формировании эндокринных нарушений, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды.	

* основные показатели, характеризующие негативное воздействие химических факторов окружающей среды

Таблица 2 – Специализированные технологии профилактики избытка массы тела и ожирения, ассоциированных с воздействием химических веществ тропных к эндокринной системе (**хлороформ**). Макет оценки эффективности.

Основные направления патогенетического воздействия	Модифицированная схема (схема «А»)		Базисная схема (схема «Б»)
	Технология 1	Технология 2	Избыток массы тела E67.8, Ожирение E66.0
	E67.8 Избыток массы тела	Ожирение E66.0	
Препараты, оказывающие мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие	«Хофитол» с 7 до 12 лет по 1 таб. 2-3 раза в день. Код: ATX A05AX С 1 по 21 день.	«Фосфоглив» с 12 лет по 1 кап. 3 раза в день Код: ATX A05BA «Хофитол» с 7 до 12 лет по 1 таб. 2-3 раза в день. Код: ATX A05AX С 1 по 21 день.	-
Препараты, улучшающие метаболические процессы в ЦНС , оказывающие ноотропное, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие	«Пикамилон 0,02» по 1 таб. 2-3 раза в день. Код ATX: N06BX С 1 по 21 день.		-
Препараты, снижающие активность процессов перекисного окисления липидов , повышающие антиокислительную защиту клеток	«Мульти-табс® Юниор» 1 таб. 1 раз в день. Код ATX: ATX A11AA04, ATX C01EB С 1 по 21 день.		-
Препарат оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток.	-	«Реамберин ®» по 200,0 мл. в/в кап. № 6-8. Код ATX: B05BB	-
Коррекция пищевого поведения	Мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи (Школа ожирения)		Мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи («Школа ожирения»)
Диетотерапия	Стол №8 по Певзнеру		Стол №8 по Певзнеру
Дозированная физическая нагрузка	Поддержание регулярной физической активности не менее 4-6 ч в неделю.		Поддержание регулярной физической активности не менее 4-6 ч в неделю.
Физиотерапевтические методы	Транскраниальная магнитотерапия с помощью аппарата "АМО-АТОС" с приставкой "Оголовье" № 10-12.	1. Транскраниальная магнитотерапия с помощью аппарата "АМО-АТОС" с приставкой "Оголовье" № 10-12. 2. Индуктотермия на область печени и желчного пузыря с помощью аппарата "ИКВ – 4" № 6-8.	-
Коррекция гормональных нарушений (препараты йода, щитовидной железы и др.)	«Эутирокс», «L тироксин», «Тиреотом», «Тиреокомб», «Йодомарин» Код: ATX H03AA01		

Восстановление функционального улучшения неспецифической иммунной защиты, стимуляция активации резервных и адаптационных возможностей, повышение эффективности фармпрепаратов.	оптимального состояния, показатели	Консультация врача ЛФК. Занятия с инструктором ЛФК (малогрупповые – 2-3 чел. и групповые по 10-15 чел.). Обтирание, обливание, купание, контрастный душ. Массаж головы и воротниковой зоны №8. С 3 дня
Препараты назначаются в возрастных дозировках		Вся схема повторяется два раза с интервалом в 6 мес., курсом по 21 день
		-

Таблица 3 – Специализированные технологии профилактики недостаточности питания и задержки физического развития, ассоциированных с воздействием химических веществ тропных к эндокринной системе (**свинец, марганец, никель, кадмий, хром**). Макет оценки эффективности.

Основные направления патогенетического воздействия	Модифицированная схема (схема «В»)		Базисная схема (схема «Г»)
	Недостаточность питания Е44-46	Задержка физического развития Е45	Недостаточность питания, задержка физического развития Е44, Е45,46
	Технология 3	Технология 4	
Препараты улучшающие метаболические процессы в ЦНС, оказывающие ноотропное, транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие	«Пантогам» по 1-2 таб. 2-3 раза в день. Код АТХ: N06BX С 1 по 21 день.	«Аминалон» по 1-2 таб. 2-3 раза в день. Код АТХ:N03AG03 С 1 по 21 день.	-
Препараты, обладающие сорбционными и детоксикационными свойствами, при наличии повышенного содержание металлов – марганца, свинца, никеля, кадмия, хрома в крови (в 1,2 RL и более)	«Лактофилтрум» по 1-2 табл. 2-3 раза в день Код АТХ: A07B С 1 по 21 день.	«Энтеросгель®» по 1 дес.л. 2-3 раза в день. Код АТХ:A07B. С 1 по 21 день.	-
Препарат оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток.	-	«Реамберин ®» по 200,0 мл. в/в кап. № 6-8. Код АТХ:B05BB	-
Препараты, снижающие активность процессов перекисного окисления липидов, повышающие антиокислительную защиту клеток, корректирующие иммунитет, восполняющие потребность в витаминах и микроэлементах	«Джунгли» по 1 таб. 1 раз в день. Код АТХ: A11BA С 1 по 21 день.	«Мульти-табс® Юниор» 1 таб. 1 раз в день. Код АТХ: АТХ A11AA04, АТХ C01EB С 1 по 21 день.	«Джунгли» по 1 таб. 1 раз в день. Код АТХ: A11BA С 1 по 21 день.
Препараты, оказывающие мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие	«Хофитол» с 7 до 12 лет по 1 таб. 2-3 раза в день. Код: АТХ A05AX С 1 по 21 день.	«Эслидин» по 1 капсуле 2-3 раза в день Код АТХ: A05C.	-

Диетотерапия	Стол №1 по Певзнеру. Диета, сбалансированная по содержанию жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, обогащённая белком, клетчаткой и пектинами, а также продуктами с выраженными антиоксидантными и цитопротекторными свойствами		Стол №1 по Певзнеру. Диета, сбалансированная по содержанию жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, обогащённая белком, клетчаткой и пектинами, а также продуктами с выраженными антиоксидантными и цитопротекторными свойствами
Режим	Рациональный режим дня Увеличение физической активности		Рациональный режим дня Увеличение физической активности
Физиотерапевтические методы	1. ТНЧ на волосистую часть головы №8-10	1. ТНЧ на волосистую часть головы №8-10 2. Оказывающие комплексное общестимулирующее и модулирующее действие (ЦЭАН и Электросон № 8-10).	-
Коррекция гормональных нарушений (препараты йода, щитовидной железы и др.)	«Эутирокс», «L тироксин», «Тиреотом», «Тиреокомб», «Йодомарин» Код: АТХ Н03АА01		
Восстановление оптимального функционального состояния, улучшение показатели неспецифической иммунной защиты, стимуляция активации резервных и адаптационных возможностей, повышение эффективности фармпрепаратов.	Консультация врача ЛФК. Занятия с инструктором ЛФК (малогрупповые – 2-3 чел. и групповые по 10-15 чел.). Обтирание, обливание, купание, контрастный душ. Массаж головы и воротниковой зоны №8. С 3 дня		
<i>Препараты назначаются в возрастных дозировках</i>	<i>Вся схема повторяется два раза с интервалом в 6 мес., курсом по 21 день</i>		-

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Управления Роспотребнадзора
по Республике Алтай,
Главный государственный санитарный врач по
Республике Алтай

Л.В. Щучинов

«10»

мая 2017 г.

АКТ

внедрения в деятельность Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты
прав потребителей и благополучия человека по Республике Алтай результатов
диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы
профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием
химических факторов окружающей среды селитебных территорий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заместителя
руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Алтай Л.С. Борисовой и
членов комиссии: начальника отдела санитарного надзора Г.В. Логиновой, заместителя
начальника отдела санитарного отдела Е.Н. Кичинковой удостоверяем, что результаты
диссертационной работы Лужецкого Константина Петровича «Гигиенические основы
системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с
воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий»
используются при разработке программ мониторинга здоровья детского населения
проживающего вблизи районов падения отделившихся частей ракет-носителей.

Председатель комиссии

Л.С. Борисова

Члены комиссии

Г.В. Логинова

Е.Н. Кичинкова

Подписи заверяю



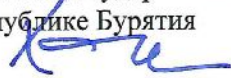


**УПРАВЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ**

(УПРАВЛЕНИЕ РОСПОТРЕБНАДЗОРА ПО РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ)

У Т В Е Р Ж Д А Ю

Руководитель Управления Роспотребнадзора
по Республике Бурятия,
Главный государственный санитарный врач по
Республике Бурятия

 С.С. Ханхареев

«27» 04 2017 г.

А К Т

**внедрения в практическую деятельность Управления Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике
Бурятия результатов докторской диссертации
К.П. Лужецкого**

**«ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ
ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заместителя
руководителя И.Н. Скосырской и членов комиссии: начальника отдела санитарного
надзора О.Г. Богдановой, заместителя начальника отдела санитарного надзора И.П.
Хандаровой, и.о. заместителя начальника отдела социально-гигиенического мониторинга
Е.В. Мадеевой удостоверяем, что результаты диссертационной работы Лужецкого
Константина Петровича «Гигиенические основы системы профилактики у детей
эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов
окружающей среды селитебных территорий» используются для оценки негативного
влияния химических соединений на состояние здоровья детского населения г. Закаменск
Закаменского района Республики Бурятия, проживающего вблизи территорий
складирования отходов бывшего Джидинского вольфрамо-молибденового комбината.

Председатель комиссии

Комиссия

Подписи заверяю





И.Н. Скосырская

О.Г. Богданова

И.П. Хандарова

Е.В. Мадеева





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области
(Управление Роспотребнадзора по Иркутской области)

Карла Маркса ул., д. 8, г. Иркутск, 664003
Телефоны: (3952) 24-33-67, факс (3952) 24-34-81, канцелярия (3952) 24-26-86
E-mail: mail@38.rospotrebnadzor.ru http://www.38.rospotrebnadzor.ru/
ОКПО 75080821, ОГРН 1053811066308, ИНН/КПП 3811087738/380801001

27.04.2017 № 05-85/7580
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Управления
Роспотребнадзора по Иркутской области,
Главный государственный санитарный врач
по Иркутской области

А.Н. Пережогин

2017 г.

АКТ

внедрения в практическую деятельность Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области результатов докторской диссертации К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – начальника отдела организации деятельности Управления Роспотребнадзора по Иркутской области Ждановой-Заплесвичко И.Г., членов комиссии: начальника отдела надзора за средой обитания и условиями проживания Управления Роспотребнадзора по Иркутской области Д.А.Золотаева, начальника отдела надзора за условиями воспитания и обучения Управления Роспотребнадзора по Иркутской области И.В.Сгибневой, удостоверяем, что результаты диссертационной работы Лужецкого Константина Петровича «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий» используются при планировании и реализации программ в целях профилактики заболеваемости детского населения, проживающего в условиях длительного воздействия химических производственных факторов.

Председатель комиссии

И.Г. Жданова-Заплесвичко

Члены комиссии

Д.А. Золотаев

И.В. Сгибнева

Подписи заверяю:



Начальник отдела государственной службы и кадров
Л.Н. Апошкова

Вход. № 515/16-08
«15» 05. 2017 г.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

Управление
Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по
Красноярскому краю

Каратанова ул., д. 21, г. Красноярск, 660097
тел. (8-391) 226-89-50 (многоканальный),
(8-495) 380-28-43, факс (8-391) 226-90-49
E-mail: office@24.rospotrebnadzor.ru,
Web-сайт: http://24.rospotrebnadzor.ru
ОКПО 76736519, ОГРН 1052466033608,
ИНН / КПП 2466127415 / 246601001

02 МАЙ 2017 № 26-28992

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Управления Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
по Красноярскому краю,
Главный государственный санитарный
врач по Красноярскому краю



Д.В. Горяев

«02» мая 2017 г.

АКТ

внедрения в деятельность Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю
результатов докторской диссертационной работы

К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных
заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей
среды селитебных территорий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заместителя председателя – заместитель руководителя М.Р. Аккерта и членов комиссии: начальника отдела надзора по коммунальной гигиене С.В. Солощенко, начальника отдела социально-гигиенического мониторинга И.В. Тихоновой удостоверяем, что результаты диссертационной работы Лужецкого Константина Петровича «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий» используются для определения реализации риска здоровью экспонированного детского населения в зоне влияния промышленных предприятий.

Председатель комиссии

М.Р. Аккерт

Члены комиссии

С.В. Солощенко

И.В. Тихонова

УТВЕРЖДАЮ
 Руководитель Управления Федеральной
 службы по надзору в сфере защиты прав
 потребителей и благополучия человека по
 Пермскому краю, Главный
 государственный санитарный врач по
 Пермскому краю

В.Г. Костарев

2017 г.



АКТ

внедрения в практическую деятельность Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю результатов диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – начальника отдела надзора по гигиене детей и подростков А.А. Сорокиной, и членов комиссии: начальника отдела надзора по коммунальной гигиене А.А. Никулина, специалист-эксперта отдела по коммунальной гигиене В.С. Евдошенко удостоверяем, что результаты диссертационной работы Лужецкого Константина Петровича «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий» используются при проведении санитарно-эпидемиологических исследований по установлению причинно-следственных связей между санитарно-гигиеническими факторами окружающей среды и здоровьем детского населения, при планировании и проведении контрольно-надзорной деятельности, организации системы социально-гигиенического мониторинга.

Председатель комиссии

А.А. Сорокина

Члены комиссии

А.А. Никулин

В.С. Евдошенко

Подписи заверяю

26.04.2017 № 186-3/1658

На № _____ от _____



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО "Пермский
государственный национальный
исследовательский университет "

С.О. Макаров

«апрель» 2017

А К Т

внедрения в учебную деятельность результатов диссертационной работы К.П. Лужецкого
**«ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ЭНДОКРИННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ СЕЛИТЕБНЫХ ТЕРРИТОРИЙ»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – декана биологического факультета, профессора Литвиненко Николая Ивановича, членов комиссии: д.м.н., профессора кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности Долгих Олега Владимировича, д.м.н., профессора кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности Шура Павла Залмановича, удостоверяем, что результаты диссертационной работы Лужецкого Константина Петровича «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий» используются в учебном процессе при подготовке студентов биологического факультета ФГБОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет" по программе бакалавриата «Экология человека», программам магистратуры «Окружающая среда и здоровье», «Медико-биологические науки»

Председатель:

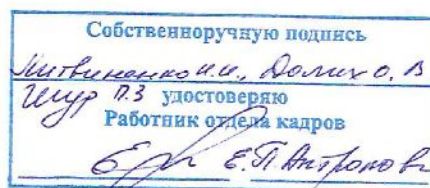
Литвиненко Н.И.

Члены комиссии:

Долгих О.В.

Шур П.З.

Подписи заверяю





УТВЕРЖДАЮ

Начальник управления по непрерывному
медицинскому образованию ГБОУ ВО ПГМУ
им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

М.Ф. Заривчацкий
«28» апреля 2017 г.

М.П.

АКТ

внедрения в учебную деятельность ГБОУ ВО Пермский государственный
медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России результатов
диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы
профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием
химических факторов окружающей среды селитебных территорий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заведующего
кафедрой гигиены питания и гигиены детей и подростков, д.м.н., профессора А.Я.
Перевалова, профессора кафедры общественного здоровья и здравоохранения,
д.м.н. Т.М. Лебедевой, доцента кафедры общественного здоровья и
здравоохранения, к.м.н. Говязиной Т.Н, удостоверяем, что результаты
диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы
профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием
химических факторов окружающей среды селитебных территорий» используются в
учебной деятельности кафедр при преподавании вопросов связанных с гигиеной
детей и подростков, питанием детского населения и общественным здоровьем.

Председатель

А.Я Перевалов

Члены комиссии

Т.М. Лебедева

Т.Н. Говязина

Подпись, заверенная печатью.



УТВЕРЖДАЮ

Директор загородного детского
оздоровительно-
образовательного лагеря
круглогодичного действия
"Ребячий лагерь" Новое
поколение"



В.Н. Долгих

МП

2017

А К Т

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – начальника ДОЛ Широковой Н.В., заместителя директора ДОЛ Пепеляевой Т.А., старшего воспитателя Ушаковой Е.А., удостоверяем, что результаты диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий» используются при реализации профилактических программ детскому населению крупных городских агломераций, в части проводимых диагностических и оздоровительных мероприятия в условиях детского оздоровительного лагеря.

Председатель:

Широкова Н.В.

Члены комиссии:

Пепеляева Т.А.

Ушакова Е.А.



Подписи заверяю

МП

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

(ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»)

Монастырская ул., д. 82, Пермь, 614045; тел/факс: (342) 237 25 34, E-mail: root@ferisk.ru,

<http://www.ferisk.ru>, ОКПО 40899186, ОГРН 1025900507269, ИНН/КПП 5902291452/590201001

26.04.2017 № 302/16-08

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора ФБУН
«Федеральный научный центр медико-
профилактических технологий
управления рисками здоровью
населения» профессор, д.м.н.



Алексеев В.Б.

А К Т

внедрения результатов диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – зам. директора по клинической работе, д.м.н., профессора О.Ю. Устиновой, членов комиссии: зав. поликлинико-консультативным отделением, к.м.н. О.А. Маклаковой, зав. приёмным отделением, к.м.н., О.А. Кобяковой, удостоверяем, что результаты диссертационной работы К.П. Лужецкого «Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий» используются при разработке и апробации программ специализированной помощи детскому населению, проживающему на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, что реализовано в части профилактики ассоциированной эндокринной патологии у детей.

Председатель

О.Ю. Устинова

Члены комиссии:

О.А. Маклакова

О.А. Кобякова

Подписи заверяю:

Начальник ОК

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»



Д.Н. Гельфенбуйм