

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Зайцева Нина Владимировна**

Официальные оппоненты:

Милушкина Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены

Сетко Андрей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены детей и подростков с гигиеной питания и труда

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

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 28 ноября 2017 г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент



— **Землянова Марина Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы внимание международной науки приковано к неуклонному росту эндокринной патологии в мире, особенно в экономически развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 1,9 млрд взрослого населения Земли имеют избыточный вес (39,0 %), свыше 600 млн страдают ожирением (13,0 %), 422 млн – сахарным диабетом (8,5 %). В 2014 г. 41 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыток массы тела и ожирение. За последние три десятилетия число людей, страдающих ожирением, возросло в два раза, сахарным диабетом – в четыре раза [ВОЗ, 2016]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2012–2015 гг. произошло снижение числа случаев эндокринной патологии у детей, однако в ряде регионов наблюдается рост общей заболеваемости на 61 %, впервые выявленной на – 153 %. Более чем в 30 субъектах Российской Федерации распространенность общей эндокринной патологии превысила общероссийские показатели в 1,9 раза, а впервые выявленной – 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 и 4013,9 случая (сл.) на 100 тыс. детского населения соответственно. В 2013 г. в структуре заболеваний эндокринной системы у детей впервые на первое место вышли ожирение и другие виды избыточности питания (международный классификатор болезней 10-го пересмотра, МКБ: E65–E68) составив 48,5 %, опередив патологию щитовидной железы (E00–E07) – 46,1 %; третье ранговое место занимал сахарный диабет (E10–E14) – 4,3 %.

Наряду с наследственностью, образом жизни и питанием значимый вклад в нарушение здоровья населения вносят негативные изменения окружающей среды селитебных территорий, 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; Онищенко Г.Г., 2004–2016; Попова А.Ю., 2016; Потапов А.И., 2008; Рахманин Ю.А., 2007–2016; 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 J.P. et al., 2009]. Из числа факторов окружающей среды серьезную угрозу для здоровья населения представляют химические соединения (свинец, мышьяк, бенз(а)пирен, полихлорированные дибензодиоксины/фураны, полихлорбензол, гексахлорбензол, ДДТ/ДДЕ, 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; Сеницина О.О., Жолдакова З.И., 2016; Хамидулина Х.Х., 2013–2015; Bergman A., 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, негативно влияющих 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 A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C., 1971; Rao R.P., Kaliwal B.B., 2002; Zoeller R.T., Brown T.R., Doan L.L., Gore A.C., Skakkebaek N.E., Soto A.M., Woodruff T.J., Vom Saal F.S., 2012].

Таким образом, разработка единого системного профилактического подхода для снижения числа эндокринных заболеваний, обусловленных негативным воздействием химических факторов окружающей среды, является актуальной задачей и соответствует приоритетным направлениям инновационного совершенствования здравоохранения России, закрепленного 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 своем докладе обобщило научные знания о негативном воздействии химических веществ, 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 «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 ХВНРЭС [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) [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 [ICCM4, 2014], посвященные оценке негативного воздействия на организм человека типичных «эндокринных разрушителей» (диоксины, бисфенол-А, диэтилстильбэстрол, полихлорированные и полибромированные бифенилы, фталаты, органофосфаты, фторалканы, пестициды, гербициды, пластификаторы и др.), крайне недостаточно информации о патогенетических особенностях влияния распространенных химических соединений, тропных к эндокринной системе, на состояние здоровья детского населения. Совершенствование и конкретизация программ социально-гигиенического мониторинга, а также разработка системы профилактики требуют решения задач по гигиенической оценке, идентификации, количественной параметризации рисков. Важным является обоснование патогенетических механизмов развития у детей заболеваний эндокринной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды [Toppari J., Adamsson A., Voas M., Juu A., Main K., Skakkebaek N., Virtanen H., 2012]. Недостаточно изучены вопросы многосредового низкоуровневого многокомпонентного воздействия химических соединений на состояние гормонального 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]. Внимания заслуживают вопросы не только прямого, но и опосредованного воздействия химических соединений на другие, патогенетически связанные с эндокринной системой органы и системы организма (центральная

и вегетативная нервная системы, иммунная и гепатобилиарная системы и др.). Ограничены исследования причинно-следственных взаимосвязей развития отдельных нозологических форм эндокринной патологии у детей с воздействием химических факторов окружающей среды. Существующие 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 системы 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 ее 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 кластеров селитебных территорий Российской Федерации и выделены 2 типа с наиболее неблагоприятными показателями качества воздуха/питьевой воды 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 (*ТНН*) превышали допустимые значения для эндокринной (до 2,38 *ТНН*) и патогенетически связанных с ней центральной нервной (до 7,45 *ТНН*) и иммунной (до 22,1 *ТНН*) систем, а также печени (до 1,74 *ТНН*) и процессов развития (до 4,04 *ТНН*).

- 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), изменение 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 состоянием (AG) гена HTR2A (rs7997012); на фоне перорального воздействия азотистых соединений определена приоритетная дифференциация развития тиреоидных заболеваний (E01–07) 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: E34.3, E44–46, E67.8, E66); обоснованы маркеры экспозиции (содержание в биосредах свинца, кадмия, марганца, хрома, никеля, бензола, фенола, формальдегида, хлорорганических соединений и нитратов) и индикаторные показатели (ИП) негативных ответов в виде нарушений нейроэндокринной регуляции (уровень кортизола, серотонина, тиреотропного гормона, свободного тироксина), гомеостаза окислительно-восстановительных процессов (уровень гидроперекисей липидов, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы), нейромедиаторного обмена (уровень гамма-аминомасляной кислоты, глутамата) и метаболического баланса (уровень глюкозы, инсулина, холестерина, лептина, С-пептида, инсулиноподобного фактора роста 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 технологий.

- Рекомендованы новые подходы к снижению эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды, основанные на системном сочетании мероприятий по совершенствованию риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности и учету выявленных тропных факторов риска в региональных программах социально-гигиенического мониторинга, внедрении 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 г.); «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 г.); «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 г.); «Способ вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей в условиях повышенной контаминации биосредой фенолом, формальдегидом, метанолом» (№ 2478395 от 23.03.2012 г.); «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 г.); «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 г.); «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 г.); «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 г.).

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. 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 динамического наблюдения детей с эндокринной патологией, ассоциированной с качеством окружающей среды. Результаты выполненных исследований являются основой доказательств причиненного вреда здоровью детского населения, выявленного при проведении экспертиз, расследований, исследований и обусловленного негативным воздействием внешнесредовых химических соединений, тропных к эндокринной системе. Обосновано совершенствование методов и способов диагностики, алгоритмов оценки, необходимость контроля техногенной нагрузки, проведение плановых и внеплановых надзорных мероприятий, разработка гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий.

Методология и методы исследования. Используются 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-анамнестических, химико-аналитических и клинико-лабораторных (биохимических, иммунологических, иммуноферментных, генетических) 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 ее 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 в структуре и функции щитовидной железы (ЩЖ), нарушения обменных и метаболических процессов. Общими закономерностями развития у экспонированных детей эндокринной патологии является активация процессов свободнорадикального окисления, накопление продуктов перекисидации, 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 сенситизации, соподчинения и обратной связи гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-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 объема, 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 учет выявленных факторов риска в региональных программах социально-гигиенического мониторинга, раннюю диагностику и патогенетически обоснованные компоненты ноотропной, элиминационной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей и гепатопротекторной технологий, 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 (83 региона Российской Федерации, более 24 млн детского населения, 16 санитарно-гигиенических показателей, 11 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; III Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Екатеринбург, 2014; всероссийской конференции «Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика», Ангарск–Иркутск, 2014; VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды», Пермь, 2015; 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; 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, 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 г.).

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. 21.12.2010 г.), 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. 13.01.2016 г.), 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. 27.10.2008 г.), тема НИР «Разработка технологии гигиенической диагностики нарушений здоровья населения, вызванных ингаляционным воздействием тяжелых металлов

и ароматических углеводов» (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 14.07.2016 г.). Результаты работы внедрены и используются в деятельности управления Роспотребнадзора по Иркутской области (акт от 27.04.2017 г.), Красноярскому краю (акт от 02.05.2017 г.), Республике Алтай (акт от 10.05.2017 г.), Республике Бурятия (акт от 27.04.2017 г.).

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 04.10.2010 г., №2010617598 от 01.12.2010 г., №2013614763 от 11.06.2013 г. 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 08.12.2015 г.); ИМП «Профилактика переменного иммунодефицита у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом и ароматическими углеводородами (бензол)» (утв. приказом зам. руководителя № 97 от 26.04.2017 г.); 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 11.05.2017 г.). Применяются в учебном процессе по дисциплинам гигиенического профиля в ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации (акт внедрения от 28.04.2017 г.) 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 26.04.2017 г.). Материалы диссертации используются в деятельности управления Роспотребнадзора по Пермскому краю (акт от 04.05.2017 г.), в отделе гигиены детей и подростков ФБУН «Федеральный научный центр 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 26.04.2017); при реализации профилактических программ, разработанных для детей, на базе загородного оздоровительного лагеря «Новое поколение» (акт внедрения от 21.04.2017 г.).

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, семи глав собственных исследований, в том числе главы по методологии работы, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы содержит 405 источников, из них 183 в иностранной печати. Работа иллюстрирована 97 таблицами, 46 рисунками. Диссертация изложена на 371 листе машинописного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении приведена актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи работы, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и клиническая апробация результатов исследования, практический выход, личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

В первой главе работы представлено обобщение отечественной и зарубежной литературы, позволяющее оценить актуальность и современное состояние проблемы формирования эндокринной патологии, обусловленной качеством окружающей среды. Приводятся основные проявления негативного воздействия химических веществ на эндокринную систему и здоровье населения (патология щитовидной железы, заболевания нервной системы, онкопатология репродуктивной сферы, бесплодие, диабет, ожирение и др.). Отмечено, что, несмотря на медицинскую, демографическую и социально-экономическую значимость проблемы, отсутствует научно обоснованная система профилактических мероприятий по снижению у детей частоты и тяжести эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов риска окружающей среды. С учетом имеющихся способов коррекции экологически обусловленных состояний остаются недостаточно разработанными методы диагностики и профилактики эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях экспозиции распространенных химических соединений сельских территорий, имеющих тропность воздействия к эндокринной системе.

Во второй главе изложены материалы и методы исследований. Методология работы базируется на оценке патогенетической связи развития у детей эндокринных заболеваний с экспозицией химическими соединениями, имеющими тропность воздействия к эндокринной системе и разработке на ее основе современных высокоинформативных методов диагностики и профилактики.

Научное исследование основывалось на разработанной и обоснованной концептуальной схеме системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды, реализованной на примере деятельности ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В рамках указанной концептуальной 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 (Рисунок 1).

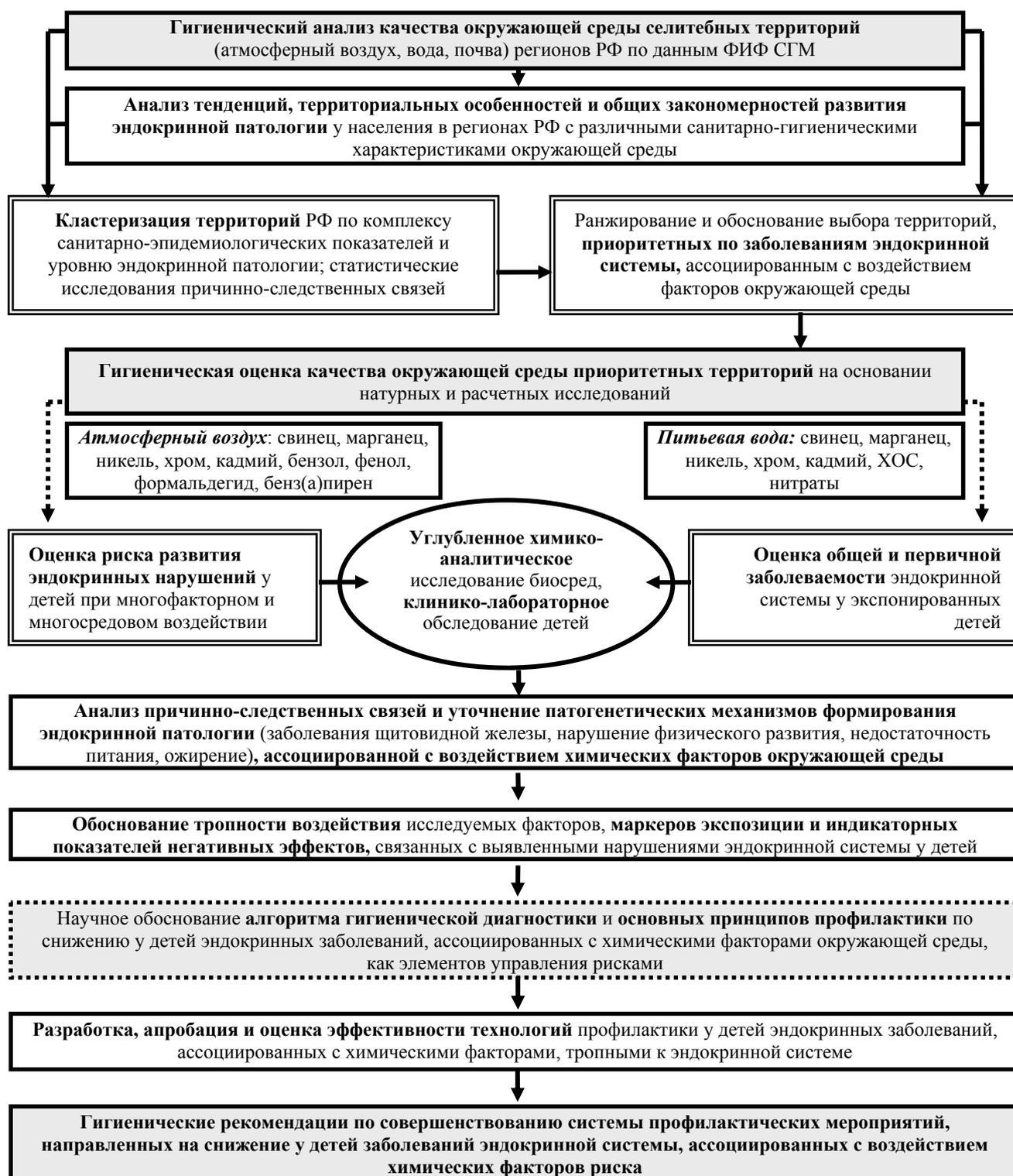


Рисунок 1 – Концептуальная схема обоснования у детей системы профилактики эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий

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 3187 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.

Гигиенический анализ состояния окружающей среды 83 субъектов РФ 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, отобраным в соответствии с потенциальным воздействием на критические органы эндокринной системы. Объекты, материалы, методы, объемы, периоды исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Объекты, материалы и методы, объемы и периоды исследований

Объект исследования	Материалы и методы исследования	Объем 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 2010–2016 гг. 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 2010–2012 гг. 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, 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.
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: E00–E07; Болезни щитовидной железы; E10–E14. Сахарный диабет; E20–E35. Нарушения других эндокринных желез; E40–E46. Недостаточность питания; E65–E68. Ожирение), форма № 12	83 региона РФ за 1993–2014 гг. 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	10 территорий РФ по 11 нозологиям за 2012–2015 гг., всего более 440 ед. инф.

Окончание таблицы 1

Объект исследования	Материалы и методы исследования	Объем и период исследования
	Углубленный, выборочный статистический анализ заболеваемости детей (МКБ: 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	3187 детей за 2013–2015 гг. Более 9000 ед. инф.
	Социологический анализ с оценкой социального статуса семьи, наличия наследственных факторов у родственников, пищевого рациона, двигательной активности ребенка. Антропометрия, клинико-лабораторное обследование детей; биохимическое, иммунологическое, иммуноферментное, генетическое, функциональное тестирование	3187 детей углубленно (1103 с заболеваниями ЭС), 3187 анкет (34 вопроса), 8 показателей физического развития, 42 функциональных и 47 лабораторных показателей – за 2013–2015 гг. 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)	1103 детей, 12 показателей за 2013–2015 гг. Более 13 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 профилактических программ)	182 человека, 26 показателей, 4 схемы технологии профилактики, 2 года наблюдения (2013–2015 гг.). Более 18 тыс. ед. инф.
В целом		338 240 единиц информации

На основании полученных данных методами факторного и кластерного анализа выполнена кластеризация территорий РФ 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; доля источников и проб, не соответствующих 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 РФ выделены 4 приоритетные территории с наиболее неблагоприятными санитарно-гигиеническими показателями качества атмосферного воздуха по содержанию свинца, марганца, никеля, хрома, кадмия (Пермский край, г. Пермь, Кунгур), бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена (Свердловская область, г. Нижний Тагил), питьевой воды по содержанию ХОС (Пермский край, г. Краснокамск, Нытва), нитратов (Пермский край, пгт. Сытва) и высоким уровнем заболеваний эндокринной системы у детей.

Оценка качества атмосферного воздуха на уровне селитебных зон приоритетных территорий проводилась по данным мониторинговых наблюдений ГУ «Пермский и Свердловский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды», данных аккредитованных лабораторий ФБУЗ «ЦГиЭ в Пермском крае и в Свердловской области», ФГБОУ ВО «Уральский государственный лесотехнический университет», испытательный лабораторный центр (ИЛЦ) ФБУН «Федеральный научный центр 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 (С2-С10) в воздухе»), бенз(а)пирена (ВЖХ с флуориметрическим детектированием).

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 «Федеральный научный центр 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» и МУК 4.1.646-4.1.660-96 «Методические указания по определению концентраций химических веществ в воде централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения».

Оценка качества почвы проводилась по данным мониторинговых и натуральных 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 Р 2.1.10.1920-04. «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

Статистический анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости взрослого населения, детей и подростков по классу приоритетных болезней эндокринной системы в РФ (МКБ: 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 углубленный 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 *углубленного обследования* выбраны дети в возрасте 4–10 лет ($6,1 \pm 1,9$ г.) как наиболее чувствительный к факторам окружающей среды контингент, проживающие на 4 селитебных территориях РФ в условиях ненадлежащего

качества атмосферного воздуха по содержанию металлов (625 человек), органических соединений (564), питьевой воды по содержанию ХОС (976) и нитратов (238). Всего углубленно обследовано 3187 человек, в том числе с эндокринной патологией – 1103 (группы наблюдения – 831 человек, группы сравнения – 272, из них девочек – 47,4 %, мальчиков – 52,6 %). В группы сравнения вошли 784 человека (с эндокринной патологией – 272, средний возраст $6,2 \pm 1,8$ г.), проживавшие в селах Сива и Карагай Пермского края (508/178 чел.) и Гальяно-Горбуновского р-на г. Нижний Тагил (Н. 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 Хельсинкской декларации (1975 г. с дополнениями 1983 г.) и Национальным стандартом РФ 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 «Федеральный научный центр 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 климат 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.).

Углубленное обследование детей включало: осмотр врачами-специалистами (детским эндокринологом, педиатром, неврологом, гастроэнтерологом); 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, выполненное по стандартной методике с использованием линейного матричного датчика (5–15 МГц) и конвексных мультислотных датчиков (2,0–6,0 МГц и 1,8–6,0 МГц); оценку состояния различных звеньев вегетативной нервной системы (ВНС) с помощью кардиоритмографической программы «Поли-Спектр-8» [Баевский Р.М., 1979; Жемайтите Д., 1989]; электроэнцефалографическое исследование для анализа параметров биоритмики головного мозга, осуществленное по стандартной методике «10–20»; рентгенологическое исследование кистей с целью определения костного возраста, проведенное по стандартной методике с оценкой степени зрелости по таблице «Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков» [Жуковский М.А., 1995].

Объем клинико-лабораторных исследований выполнен унифицированными общеклиническими, биохимическими, иммуноферментными, генетическими методами. Анализ маркеров нейроэндокринной регуляции включал оценку симпатoadреналовой системы (адреналин, норадреналин), определение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), исследование гипофизарно-надпочечниковой (кортизол), гипофизарно-гонадной (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), 17-ОН-прогестерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), тестостерон) и гипофизарно-тиреоидной осей регуляции (антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и тиреоглобулину

(АТ к ТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (T_3), общий и свободный тироксин (T_4 общ., T_4 св.). Активность оксидантных процессов оценена по содержанию гидроперекиси липидов в сыворотке крови, малонового диальдегида (МДА) – в плазме крови и 8-гидрокси-2-деоксигуанозина – в моче. Состояние антиоксидантной системы изучено по уровню активности глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД), глутатион-S-трансферазы (ГСТ) в сыворотке крови, общему антиоксидантному статусу сыворотки крови (АОА). Исследование функционального состояния центральной нервной системы включало определение уровня дофамина, глутамата, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и содержания нейротрансмиттеров (серотонина) в сыворотке крови. Активность цитолиза и выделительно-концентрационной функции гепатобилиарной 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, инсулина (индекс НОМА), α -амилазы, С-пептида в сыворотке крови. Лабораторная диагностика выполнена в аккредитованной лаборатории на сертифицированном оборудовании с помощью автоматических гематологического и биохимического анализаторов.

Исследование иммунного статуса у детей включало CD-фенотипирование (проточная цитометрия), определение фагоцитарной активности лейкоцитов, концентрации иммуноглобулинов (Ig) А, G, М, Е. Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, G, М изучали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию IgE и цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, ФНО, VEGF, IFN γ) определяли с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование показателей гиперчувствительности (содержание IgE общего, IgE специфического к формальдегиду, IgG специфического к кадмию, свинцу, хлороформу) осуществлялось методом ИФА. В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей использованы возрастные физиологические уровни и уровни лабораторных показателей детей группы сравнения.

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» (Reference data, ALS Skandinavia, АВ©2014). Уровни *хлороформа и тетрахлорметана* в крови детей определяли 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)». *Фенол* в крови определяли 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 осуществляли с применением системы капиллярного электрофореза «Капель». Анализ концентрации *формальдегида и бенз(а)пирена* 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. На индивидуальном уровне на базе отдела гигиены детей и подростков (ГДП) ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» выполнено катаристическое исследование 62 детей в возрасте от 4 до 15 лет, постоянно проживающих на территориях с ненадлежащим качеством атмосферного воздуха и питьевой воды по санитарно-химическим показателям, тропных к эндокринной системе и имеющих повышенное содержание в крови свинца, марганца, никеля, кадмия и хрома (г. Пермь, Чусовой, Кунгур). Были сформированы группа наблюдения и группа сравнения, по 31 человеку, с нарушением физического развития (недостаточность питания, задержка физического развития – E44–46) в каждой. Схему первой группы (группа «В») составляли патогенетически обоснованные препараты элиминационной, мембраностабилизирующей, гепатопротекторной, антиоксидантной, корригирующей иммунитет, восполняющей потребность в витаминах и микроэлементах и ноотропной технологии, дополненные методами физиолечения, массажа и ЛФК. Группа сравнения (группа «Г») получала стандартный комплекс мероприятий, включающих диетотерапию, поливитамины с микроэлементами и лечебную физкультуру. Технология профилактики проводилась курсом в 21 день 2 раза в год. Эффективность мероприятий оценивалась через 12 месяцев катаристическим методом по динамике 26 клинико-лабораторных и функциональных показателей (изменение массо-ростовых характеристик, восстановление адаптационных резервов органов и систем, гормонального гомеостаза, улучшение мембранно-клеточных и органных механизмов биотрансформации и элиминации химических веществ). 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 ВВП рассчитывался с использованием «Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (Приказ Минэкономразвития, Минздравсоцразвития, Минфина и Росстата № 192/323н/45н/113 от 10 апреля 2012 г.).

Статистическую обработку результатов углубленных исследований осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента. Выявление и оценку связи между изменением исследуемых показателей выполняли на основании расчета показателя отношения шансов (*OR*) и его доверительного интервала (*DI*). Оценку зависимостей между признаками проводили методом однофакторного дисперсионного анализа для качественных признаков и методами корреляционно-регрессионного анализа для количественных переменных. Вклад показателей в изменения зависимой переменных оценивали по коэффициенту детерминации (R^2). Для проведения групповых и популяционных сравнительных оценок по раннему выявлению донозологических нарушений функций щитовидной железы был использован *интегральный индекс тиреоидных нарушений* (заявка на изобретение № 2016142976, приоритет от 31.10.2016 г.). Анализ показателей *индивидуальной чувствительности* и моделирование влияния хлороформа на вероятность развития эндокринных нарушений выполнены в соответствии с МР 2.1.10.0062–12. «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей». Для задач прогнозирования формирования нарушений физического развития (недостаточность

питания, низкорослость) у детей в условиях экспозиции металлов (хром, никель, кадмий, свинец) с тропным воздействием к эндокринной системе была построена математическая эволюционная модель в соответствии МР 2.1.10.0062–12. Оценка риска выполнялась на основании расчетов дополнительного риска и специального оценочного индекса – приведенного индекса риска.

В третьей главе «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» при оценке состояния атмосферного воздуха селитебных территорий РФ, проведенной по материалам ФИФ СГМ за 2012–2016 гг., выявлено в целом снижение в 1,6 раза доли проб с превышением ПДК_{мр} с 1,37 до 0,87 %. Вместе с тем на ряде городских территорий доля проб атмосферного воздуха с содержанием загрязняющих веществ более 5 ПДК_{мр} превышает среднероссийские уровни (0,02–0,03 %) от 4,6 до 29,0 раза (Хабаровский – 0,87 % и Красноярский край – 0,32 %, Пензенская – 0,16 %, Калужская – 0,16 % и Челябинская области – 0,14 %, 2016 г.). Кроме того, за последние 3 года выявлено увеличение от 3,5 до 48,0 % доли проб атмосферного воздуха химических соединений, потенциально способных оказывать негативное воздействие на эндокринную и патогенетически связанные с ней критические органы и системы (ароматические углеводороды, бенз(а)пирен, металлы, хлор и его органические соединения), превышающих ПДК_{мр}. 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 ПДК_{сс}) в 2016 г. наблюдались на территории 14 субъектов РФ, в том числе в Рязанской, Ленинградской, Мурманской и Свердловской областях, Красноярском крае, республиках Татарстан и Башкирия.

Максимальная доля проб воды систем централизованного питьевого водоснабжения, не соответствующих 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, доля нестандартных проб тяжелых металлов достигала 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 %) областях.

На этом фоне за 5 лет (2010–2014 гг.) среди взрослого населения РФ наблюдались негативные тенденции роста эндокринных заболеваний на 21,5 %, с 6243,5 до 7586,3 сл. на 100 тыс. населения (в том числе впервые выявленной – на 16,4 %, с 849,7 до 988,8 сл. на 100 тыс. населения). При анализе динамики эндокринной патологии среди детского населения с 2008 по 2014 г. наблюдалось снижение регистрации заболеваний на 13,1 % (в том числе установленных впервые в жизни – на 17,5 %), с 4312,0 до 3746,4 и с 1809,2 до 1492,8 сл. на 100 тыс. детского населения соответственно. Вместе с тем на ряде территорий РФ наблюдался рост общей заболеваемости у взрослых и детей на 81–61 % соответственно (впервые установленной – на 215–153 %). Более чем на 30 территориях

РФ отмечалось превышение у взрослых и детей общероссийских показателей распространенности общей и впервые выявленной эндокринной патологии (в 2,7–1,9 и в 2,9–2,7 раза соответственно), показатели первичной заболеваемости достигали 2909,6 и 4104,0 сл. на 100 тыс. населения соответственно. Высокий уровень заболеваемости и темпы прироста эндокринных нарушений у детей (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.

В структуре общей и первичной эндокринной заболеваемости у детей в 2014 г. преобладали ожирение – 48,5 % (1108,4 и 356,5 сл. на 100 тыс. детского населения соответственно) и патология щитовидной железы – 46,1 % (1051,8 и 370,9 сл. на 100 тыс. соответственно), третье место занимал сахарный диабет – 4,3 % (98,7 и 18,5 сл. на 100 тыс. соответственно). С возрастом данная структура претерпевала значимые изменения: в качестве приоритетной патологии у взрослого населения диагностировался сахарный диабет – у 51,3 % (3520,0 и 286,4 сл. на 100 тыс. взрослого населения соответственно), заметно опережавший 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 2).

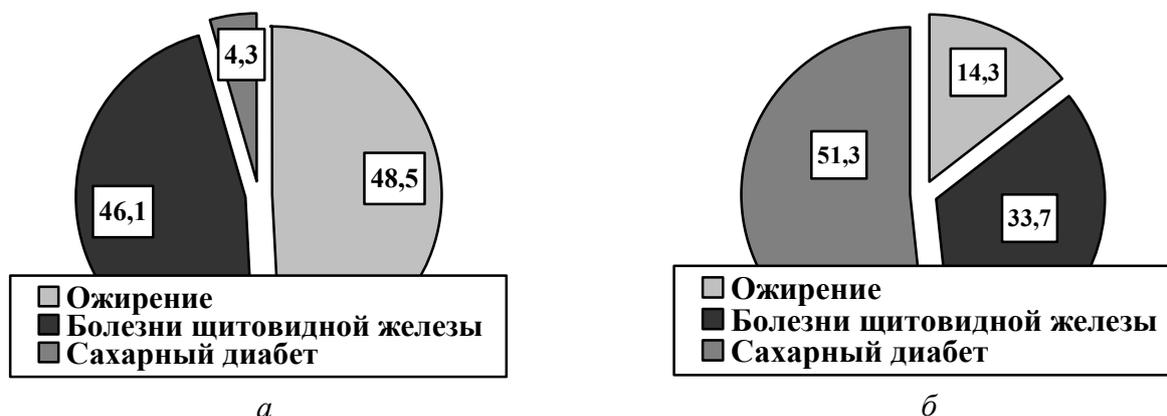


Рисунок 2 – Структура общей эндокринной заболеваемости населения РФ за 2014 г., %:
а – дети; б – взрослые

Гипопитуитаризм (0,4 %), аденогенитальные расстройства (0,4 %), гиперфункция гипофиза (0,2 %) и несхарный 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 г. темпы прироста ожирения у детей составляли – 15,5 %, сахарного диабета – 21,6 %, аденогенитальных расстройств – 4,9 %. Заболеваемость детей тиреоидной патологией снижалась на 3,9 %.

На основании проведенной оценки регионов РФ методами факторного и кластерного анализа по комплексу санитарно-гигиенических критериев выделены два типа территорий: кластеры 1 и 2, характеризующиеся наиболее высоким уровнем эндокринной патологии (болезни щитовидной железы и ожирение) и высоким процентом проб воды, не соответствующих 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 %) (F4), и кластеры 3 и 4, имеющие значимый уровень эндокринных заболеваний (болезни щитовидной железы) и неблагоприятные санитарно-гигиенические показатели качества атмосферного воздуха (F3, F6, F7) по содержанию органических соединений: бензола (0,9–0,11 %), ароматических углеводородов (до 5,2 %), формальдегида (9,1–11,4 %) (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты факторного и кластерного анализа территорий РФ, выделенных по комплексу санитарно-гигиенических показателей, оказывающих негативное влияние на эндокринную систему

Тип территории	I		II	
	1	2	3	4
Номер кластера				
Доля проб атмосферного воздуха, превышающих ПДК_{сс}, %				
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, не соответствующих санитарным требованиям, %				
Доля источников и водопроводов	15,3	18,8	4,5	18,7
Доля проб питьевой воды, не соответствующих 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. показателям).	2,7	1,77	-	-
Доля проб почвы, не соответствующих гигиеническим нормативам по сан.-хим. показателям, %				
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), случаев 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), случаев 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

Примечание: * – 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, в том числе 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 ПЦВ, 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 ($R^2=0,02-0,04$; $11,5 \leq F \leq 23,2$; $p=0,001$).

На территориях, объединенных 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). В кластере 2 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 кластера 3 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).

Таким образом, на основании статистического, факторного и кластерного анализов для дальнейшего углубленного исследования в качестве репрезентативных для кластеров типа I и II 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 II, кластер 4).

В четвертой главе «Гигиенический анализ качества окружающей среды селитебных территорий и оценка риска формирования у детей заболеваний эндокринной и патогенетически связанных с ней систем» на примере четырех приоритетных территорий с наиболее неблагоприятными характеристиками выполнена оценка риска здоровью экспонированных детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды химическими соединениями, оказывающими воздействие на эндокринную систему.

Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью и особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами – свинцом, марганцем, никелем, кадмием, хромом (на примере г. Пермь, Кунгур). Кировский район является одним из семи районов города Перми, крупного многоотраслевого, промышленного и логистического центра Урала. В районе работают более тридцати предприятий, относящихся к оборонной, химической, фармацевтической, судостроительной и другим отраслям. Промышленная зона расположена в непосредственной близости от селитебных территорий. Установлено, что в атмосферу района от стационарных и передвижных источников выбросов ежегодно поступает более 2 тыс. тонн порядка 237 химических веществ (в том числе марганец, хром, никель и др.), уровень загрязнения воздуха характеризуется как «высокий». Питьевое водоснабжение населения осуществляется из поверхностного водозабора. Оценка качества питьевой воды показала, что содержание железа и марганца превышают ПДК в 1,10–4,73 раза. Кунгур – город в Пермском крае, крупный транспортный узел и индустриально развитый центр, в котором насчитывается около 20 предприятий пищевой, легкой и машиностроительной промышленности. Ежегодно в атмосферу города поступает около 1 тыс. тонн загрязняющих веществ более 100 наименований. Основным источником водоснабжения Кунгура является водозабор из открытого источника на реке Сылва, на котором регулярно регистрируются превышения гигиенических нормативов на уровне 1,67–2,30 раза по содержанию железа и никеля.

Содержание в атмосферном воздухе свинца составляло до 0,17 ПДК_{сс} (до 0,000052 ± 0,000004 мг/м³), марганца – до 0,16 ПДК_{сс} (до 0,00014 ± 0,00002 мг/м³), никеля – до 0,18 ПДК_{сс} (до 0,000032 ± 0,000004 мг/м³), хрома – до 0,04 ПДК_{сс} (VI) (до 0,000064 ± 0,000008 мг/м³) и кадмия – до 0,04 ПДК_{сс} (до 0,000013 ± 0,000002 мг/м³), что соответствовало требованиям СанПиН 2.1.6.1032-01. На территории сравнения выявлено содержание в атмосферном воздухе свинца в концентрации менее 0,06 ПДК_{сс} (менее 0,00002 ± 0,000001 мг/м³), марганца – менее 0,012 ПДК_{сс} (0,000012 ± 0,000001 мг/м³), никеля – менее 0,01 ПДК_{сс} (менее 0,00001 ± 0,000001 мг/м³), хрома – менее 0,007 ПДК_{сс} (менее 0,00001 ± 0,000001 мг/м³) и кадмия – менее 0,007 ПДК_{сс} (менее 0,000002 ± 0,0000001 мг/м³), что также соответствовало гигиеническим нормативам

($p \leq 0,05$). При этом содержание в атмосферном воздухе Кировского района и Кунгура свинца до 2,8 раза, марганца до 13,3 раза, никеля до 18,0 раз, хрома и кадмия до 5,7 раза превышало концентрации этих металлов в воздухе территории сравнения.

Гигиеническая оценка качества питьевой воды исследуемой территории, показала, что качество питьевой воды систем ЦХПВ соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01. Гигиенические нормативы содержания в питьевой воде: свинца – до 0,15 ПДК (в концентрации до $0,0015 \pm 0,0001$ мг/л), марганца – до 0,42 ПДК (до $0,042 \pm 0,00025$ мг/л), никеля – до 0,4 ПДК (до $0,008 \pm 0,001$ мг/л), хрома – до 0,2 ПДК (до $0,01 \pm 0,001$ мг/л) и кадмия – до 0,25 ПДК (до $0,00025 \pm 0,001$ мг/л) – во всех пробах не имели достоверных превышений. 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) и марганца – менее 0,067 ПДК (менее $0,0057 \pm 0,001$ мг/л) ($p \leq 0,05$), что также соответствовало санитарным требованиям. При этом содержание в питьевой воде территории исследования свинца – до 5,5 раза, никеля – до 2,6 раза, марганца – до 6,2 раза превышало концентрации на территории сравнения.

На основании проведенной оценки риска установлено, что при многосредовом поступлении (с атмосферным воздухом и питьевой водой) химических веществ суммарные индексы опасности для здоровья детского населения территорий исследования превысили допустимые значения в отношении эндокринной (до 1,13 *ТН*), центральной нервной (до 4,93 *ТН*), иммунной (до 2,64 *ТН*) систем и процессов развития (до 2,82 *ТН*). Приоритетным путем поступления, вклад которого в формирование хронического неканцерогенного риска возникновения нарушений со стороны эндокринной системы составлял 84,1 %, ЦНС – 61,9 %, иммунной системы – 100,0 % и процессов развития – 100,0 %, является атмосферный воздух, что преимущественно связано с воздействием марганца и никеля.

Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием ХОС – хлороформа и тетрахлорметана (на примере г. Краснокамска, Нытвы). Город Краснокамск с населением более 53 тыс. человек является административным центром Краснокамского муниципального района Пермского края. На территории Краснокамска функционируют более 25 предприятий целлюлозно-бумажной, машиностроительной и пищевой промышленности, а также по производству строительных материалов. Питьевое водоснабжение осуществляется из поверхностного водозабора – река Чусовая. На водозаборе действуют сооружения очистки воды и обеззараживания питьевой воды (хлорирование). В технологии очистки воды используются дезинфектанты (жидкий хлор или гипохлорит натрия). Централизованное хозяйственно-питьевое водоснабжение Нытвы осуществляется из поверхностного водоисточника (Нытвенский пруд), а также из двух артезианских скважин. Водозаборы оснащены очистными сооружениями и обеззараживающими устройствами (хлорирование). Краснокамск и Нытва отнесены к территориям с низким качеством питьевой воды по санитарно-химическим показателям: превышения содержания хлороформа в питьевой воде достигает 12,3 ПДК.

Концентрация хлороформа в питьевой воде превышала гигиенический норматив до 2,8 раза (в концентрации 0,15–0,17 мг/л), тетрахлорметана – до 3,7 раза (0,0044–0,0074 мг/л), доля нестандартных проб по содержанию хлороформа составляла 78,0–100,0 %, тетрахлорметана – 12,5–14,3 %. На территории сравнения питьевая вода соответствовала гигиеническим нормативам (содержание хлороформа – 0,0003–0,0004 мг/л, тетрахлорметана – 0,0003–0,0004 мг/л). Выявлено, что у экспонированного детского населения формировался неприемлемый неканцерогенный риск развития патологии эндокринной системы (*НИ* от 1,28 до 1,47), печени (*НИ* от 1,45 до 1,74) и центральной нервной системы (*НИ* от 1,33 до 1,47), на 84,6–100,0 % обусловленный влиянием хлороформа,

поступающего с питьевой водой. По данным обращаемости (ФОМС, 2013) 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, $p=0,001–0,041$).

Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов (на примере пгт. Сылва). Сылвенское сельское поселение – это 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 течение 2012–2014 гг. в Сылвенском сельском поселении наблюдались превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды по содержанию нитратов от 1,1 до 3,14 ПДК (до 141 мг/л, в дозе до 5,7 мг/кг), в отдельных поселениях доля нестандартных проб питьевой воды составляла 50 % и более. На территории сравнения качество питьевой воды соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01.

Гигиенический анализ качества окружающей среды и оценка риска здоровью детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями – бензолом, фенолом, формальдегидом, бенз(а)пиреном (на примере Свердловской области, г. Н. Тагил). Нижний Тагил – город в Свердловской области, важнейший промышленный центр Урала, на территории которого расположены предприятия металлургической, горно-обогатительной, машиностроительной, химической и других отраслей промышленности. Уровень загрязнения воздуха города оценивается как «очень высокий». Основными показателями, по которым среднегодовые концентрации загрязняющих веществ превышали ПДК_{сс} в 1,4–5,4 раза, являлись толуол, формальдегид, аммиак, бенз(а)пирен, фенол, азота диоксид. По результатам сопряжения натуральных и расчетных данных среднесуточное загрязнение атмосферного воздуха территорий наблюдения №1 и №2 («Техпоселок» и «Центр») в 1,5–4,6 раза превышало уровни территории сравнения за счет приоритетных загрязнителей: формальдегида (до 28,01 ПДК_{сс}), бензола (до 0,7 ПДК_{сс}), фенола (до 0,54 ПДК_{сс}), бенз(а)пирена (до 3,32 ПДК_{сс}). Воздействие исследуемых веществ формировало индексы опасности для эндокринной системы на уровне $HI=2,25–2,38$, нарушений процессов развития ($HI=3,2–4,04$), патологии ЦНС ($HI=7,34–7,45$) и иммунной системы ($HI=15,6–22,1$), в 1,6–3,9 раза превышавшие соответствующие показатели района сравнения.

В пятой главе «Основные территориальные особенности и общие закономерности развития эндокринной патологии у экспонированных детей приоритетных селитебных территорий» по результатам углубленных исследований выполнено изучение особенностей формирования заболеваний эндокринной системы в условиях воздействия химических факторов окружающей среды селитебных территорий.

В результате проведенных химико-аналитических исследований установлено, что у детей в условиях *многосредовой экспозиции металлами* содержание в крови свинца ($0,037 \pm 0,012$ мг/л), марганца ($0,013 \pm 0,001$ мг/л), никеля ($0,0073 \pm 0,0013$ мг/л), кадмия ($0,00027 \pm 0,001$ мг/л) и хрома ($0,0048 \pm 0,0009$ мг/л) 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 ($p=0,001–0,003$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследования содержания металлов в крови детей, мг/л

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	p^1	p^2
Свинец	0,004–0,047	0,037 ± 0,012	0,017 ± 0,012	0,041	0,68
Марганец	0,003–0,0084	0,013 ± 0,001	0,01 ± 0,002	0,0083	0,003
Никель	0,0003–0,00077	0,0073 ± 0,0013	0,0037 ± 0,0015	0,0004	0,001
Кадмий	0,00009–0,00054	0,00027 ± 0,00001	0,00017 ± 0,00003	0,006	0,08
Хром	0,0004–0,0012	0,0048 ± 0,0009	0,0035 ± 0,0012	0,0001	0,002

Примечание: p^1 – значимость различия с группой сравнения; p^2 – различия с референтным уровнем (RL).

Оценка структуры нарушений физического развития выявила у 16,5 % детей группы наблюдения дефицит массы тела, который наблюдался в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения (7,2 %, $p=0,05$). У половины детей отмечались жалобы диспепсического характера, боли в эпигастрии, околопупочной области и правом подреберье (23,08 относительно 9,3 % в группе сравнения, $p=0,046$).

При рентгенологическом исследовании у 44,5 % детей группы наблюдения в 1,6–2,5 раза чаще установлено отставание костного возраста от паспортного и снижение темпов окостенения ($p=0,03–0,05$). У 71,4 % детей выявлено снижение минеральной плотности костной ткани относительно возрастного норматива, в основном в виде остеопении (46,1 % в группе сравнения, $p=0,05$). Нарушения ультразвуковых характеристик ЩЖ (повышение объема, наличие кистозно-расширенных фолликулов и мелкоочаговых образований) выявлены у 62,5 % обследованных детей, что в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,01$). Содержание ИФР-1 ($107,6 \pm 22,4$ нг/мл) в крови детей группы наблюдения находилось в пределах нормативных значений. Вместе с тем у 64,3 % обследованных ИФР-1 был снижен в 1,2 раза относительно данных группы сравнения ($129,8 \pm 11,8$ нг/мл, $p=0,029$). У 32,4 % детей группы наблюдения выявлено повышение АСАТ ($42,4 \pm 6,8$ Е/дм³), что в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения – $34,2 \pm 4,9$ ($p=0,047$). Содержание ТТГ и гормонов щитовидной железы находилось в пределах референтного уровня, при этом у 67,6 % детей группы наблюдения выявлен сниженный в 1,2 раза уровень Т₄ св. ($15,6 \pm 0,8$ пкмоль/л), у 48,6 % – повышенный в 1,5 раза 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, $p=0,01–0,05$). На дисрегуляцию нейромедиаторного обмена указывает тот факт, что в 35,5 % проб детей группы наблюдения увеличено содержание в сыворотке крови возбуждающей аминокислоты – глутамата ($126,32 \pm 7,01$ мкмоль/дм³). У 22,2 % – снижение уровня тормозного нейромедиатора ГАМК ($0,155 \pm 0,042$ мкмоль/дм³), при отсутствии таковых изменений в пробах детей группы сравнения ($p=0,011–0,048$). У 23,1–54,7 % детей группы наблюдения выявлены признаки вторичного иммунодефицитного состояния (угнетение фагоцитоза, снижение IgA, IgG, CD25+отн., CD95+, цитокинов IL-17 и VEGF, $p<0,05$).

В условиях пероральной экспозиции ХОС содержание хлороформа в крови детей группы наблюдения составляло $0,75 \pm 0,2$ мкг/л (RL – 0 мкг/л, $p<0,01$), тетрахлорметана – $0,02 \pm 0,001$ мкг/л (RL – 0 мкг/л, $p<0,01$), что в 1,9–5,0 раза выше показателей группы сравнения ($0,42 \pm 0,1$ и $0,004 \pm 0,001$ мкг/л соответственно $p<0,05$) и референтного уровня (Рисунок 3).

При анкетировании 28,3 % родителей детей группы наблюдения отмечали опережение физического развития детей над сверстниками (высокорослость – 12,5 и 5,8 % – в группе сравнения, $p=0,049$; избыточность питания и ожирение – 15,8 против 4,3 % соответственно, $p=0,041$). У 35,9 % детей группы наблюдения диагностирован резко дисгармонический тип физического развития, который у мальчиков проявлялся высоким ростом (32,1 %) и избытком массы тела I–II степени (18,8 %), а у девочек – макросомией (41,0 %), избытком массы тела I–II степени (28,2 %) и увеличением окружности грудной клетки (25,7 %). Индекс массы тела (ИМТ) у девочек группы

наблюдения ($15,9 \pm 0,74$) был достоверно выше такого в группе сравнения ($15,1 \pm 0,54$, $p=0,045$). В качестве основных нозологических форм в группе наблюдения преобладали: избыточное питание – 16,2 % и ожирение – 6,6 %, что отмечалось в 2,6 раза чаще, чем в группе сравнения (3,9 и 4,9 % соответственно, $p=0,021-0,14$).

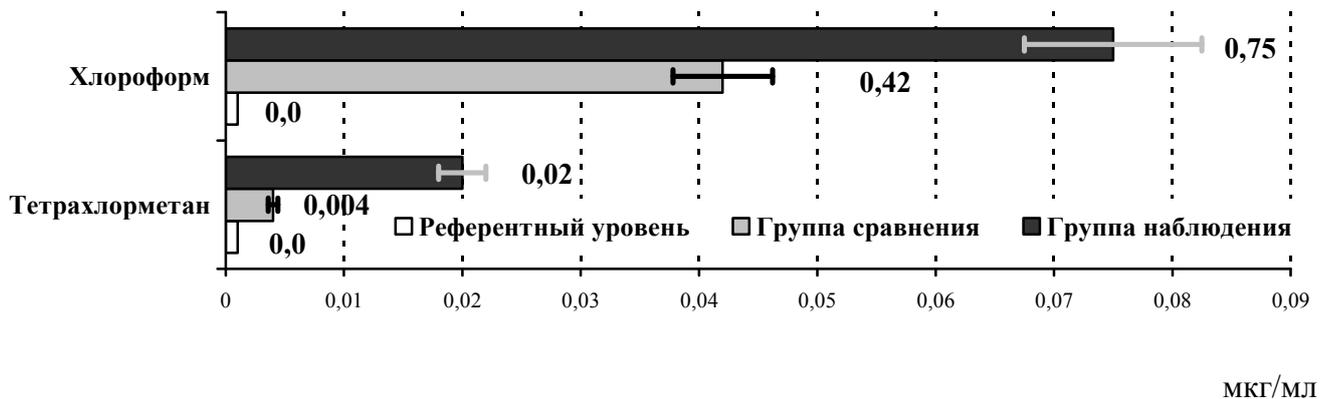


Рисунок 3 – Результаты химико-аналитического исследования содержания хлороформа и тетрахлорметана в крови детей, мкг/л

В качестве индикаторных показателей, подтверждающих нарушения жирового и углеводного обмена у 22,5–48,0 % 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), в 1,4–1,6 раза превышающий показатели группы сравнения ($6,04 \pm 0,7$ 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 % обследованных в 1,4 раза превышал таковой в группе сравнения ($0,79 \pm 0,12$, $p=0,001$).

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 уровня глутамата, при этом его среднегрупповое содержание ($126,89 \pm 6,8$ мкмоль/дм³) в 1,4 раза превышало таковое в группе сравнения ($91,6 \pm 5,7$ мкмоль/дм³). У 42,2–81,0 % детей группы наблюдения имело место повышение 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) в 1,3–1,7 раза относительно группы сравнения ($30,4 \pm 12,2$; $288,8 \pm 63,6$ и $295,982 \pm 22,45$ нм/мл соответственно, $p=0,01-0,049$). У 50 % обследованных отмечено снижение уровня серотонина ($216,0 \pm 105,8$ нг/мл) в 1,3 раза относительно группы сравнения ($282,8 \pm 136,3$ нг/мл; $p=0,01-0,05$). Выявлена значимая активизация процессов свободнорадикального 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 в 1,7 раза превышало уровень в группе сравнения ($194,14 \pm 56,1$ мкмоль/дм³) ($p=0,001$). В ответ на активацию свободнорадикального окисления у детей группы наблюдения обнаружено перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной защиты: повышение в 89,6% проб в 3 раза уровня ГПО в сыворотке ($122,8 \pm 13,9$ нг/мл) относительно группы сравнения ($40,9 \pm 13,9$ нг/мл, $p=0,001$).

В условиях пероральной экспозиции азотистыми соединениями 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 %) диагностировались 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, что в целом в 1,5–1,7 раза реже, чем в группе сравнения (65,8–73,1 %, $p=0,001-0,045$).

Концентрация метгемоглобина в крови детей дошкольного возраста группы наблюдения ($0,174 \pm 0,011$ г/дл) в 1,2 раза превышала 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). У 62,3 % детей группы наблюдения зафиксировано нарушение детоксикационной функции печени, снижение содержания ГСТ в сыворотке крови ($72,8 \pm 8,5$ нг/мл) в 1,5 раза относительно физиологического норматива ($110 \pm 9,3$ нг/мл) и в 2,3 раза относительно группы сравнения ($170,5 \pm 27,4$, $p=0,0001$). У 25,7 % детей группы наблюдения выявлен повышенный уровень АСАТ ($44,67 \pm 7,7$ Е/л), что в 1,2 раза выше 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 содержание ТТГ в 34,0 % случаев ($2,3 \pm 0,1$ 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 Т_{4св} ($11,2 \pm 0,3$ пкмоль/л), что в 1,2 раза ниже данных относительно группы сравнения ($13,6 \pm 0,5$, $p=0,05$). 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 группы сравнения ($18,5 \pm 4,2$ и $1,82 \pm 0,6$ МЕ/см³ соответственно, $p=0,04-0,05$). Одновременно у 20,9 % детей установлено повышенное содержания 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 диагностировано снижение физиологического уровня серотонина ($49,97 \pm 8,5$ нг/мл), что в 1,8 раза ниже данных группы сравнения ($91,47 \pm 12,5$, $p=0,01$). Кроме того, у 42,9 % детей группы наблюдения имело место существенное (в 1,7–1,3 раза) повышение уровня инсулина ($13,1 \pm 1,2$ мкМЕ/см³) относительно группы сравнения ($7,72 \pm 2,9$ мкМЕ/см³) и физиологической нормы ($10,0 \pm 1,7$ мкМЕ/см³) ($p=0,01-0,05$).

У детей школьного возраста установлена активация процессов свободнорадикального окисления с накоплением продуктов перекисаации. Показатель 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, $p=0,05$). У 81,0 % детей обнаружено снижение интегрального показателя АОА до уровня $28,9 \pm 1,3$ %, что в 1,2 раза ниже, чем в группе сравнения – $33,9 \pm 1,6$ %, $p=0,001$. Ультразвуковые нарушения (размеров, структуры, эхогенности) щитовидной железы, надпочечников и печени выявлены у 34,5–38,9 % обследованных детей школьного возраста, это в 1,2–2,6 раза чаще, чем в группе сравнения (13,0–28,7 %, $p=0,02$). Отклонения объемных и структурных показателей щитовидной железы коррелировали с экскрецией нитратов с мочой ($r = 0,14-0,15$, $p \leq 0,05$).

У детей в условиях аэрогенной экспозиции органическими соединениями среднее содержание бензола ($0,003 \pm 0,001$ мг/л) в крови в 2,1 раза превышало показатель группы сравнения ($0,0014 \pm 0,0006$ мг/л) ($p < 0,05$). Концентрация фенола ($0,056 \pm 0,02-0,07 \pm 0,01$ мг/л) в крови детей групп наблюдения зоны 1 и 2 в 1,5–1,8 раза превышала показатель группы сравнения ($0,038 \pm 0,008$ мг/л) ($p < 0,05$), в 5,6–7,0 раза – референтный уровень ($0,01 \pm 0,037$ мг/л) ($p < 0,05$). Уровень бенз(а)пирена ($0,00001$ нг/л) в группе наблюдения № 2 достоверно превышал референтный предел (0,0 мг/л), в 1,6 раза – среднегрупповые значения группы сравнения ($0,0000061$ нг/л) ($p < 0,05$). Концентрация формальдегида ($0,0071 \pm 0,0009-0,0096 \pm 0,0012$ мг/л) в крови детей групп наблюдения №1, 2 в 1,3–1,7 раза превышала показатель группы сравнения ($0,0056 \pm 0,007$ мг/л) ($p < 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты химико-аналитического исследования содержания бензола, фенола, формальдегида и бенз(а)пирена в крови детей, мг/л

Вещество	Референтный уровень, <i>RL</i>	Группы наблюдения		Группа сравнения
		Зона 1	Зона 2	
Бензол	0	0,0007 ± 0,0006	0,003 ± 0,001^{*,**}	0,0014 ± 0,0006
Фенол	0,01±0,0037	0,056 ± 0,02^{***}	0,07 ± 0,01^{***}	0,038 ± 0,008
Формальдегид	0,005±0,0014	0,0071 ± 0,0009^{***}	0,0096 ± 0,0012^{***}	0,0056 ± 0,0007
Бенз(а)пирен	0	0,0000012	0,00001^{*,**}	0,0000061

Примечание: * – уровень значимости различий с референтным уровнем, ** – с группой сравнения, $p \leq 0,05$.

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 соответственно, что в 1,3–1,8 раза чаще, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило в группах наблюдения увеличение ее объема у 27,6–33,4 % обследованных детей, диффузные изменения структуры органа у 28,7–36,7 %, что в 1,5–2,0 раза чаще, чем в группе сравнения (21,8–17,9 %, $p = 0,01–0,079$).

При лабораторном исследовании более чем у половины детей выявлена дисфункция нейроэндокринной регуляции. У 45,8–74,1 % имело место снижение в 1,6 раза уровня дофамина ($41,63 \pm 13,5$ пг/см³) и в 1,2–1,4 – 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, $p = 0,02–0,049$). Со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы у 55–69 % детей обнаружено понижение уровня кортизола ($312,5 \pm 35,7–295,9 \pm 31,5$ нмоль/см³), что в 1,2 раза ниже показателя в группе сравнения ($375,1 \pm 33,0$ пг/см³) ($p = 0,05$). Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (Т₄ св. – $16,4 \pm 1,1–16,6 \pm 0,5$ 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 Т₄св. в группах наблюдения в 1,13 раза был достоверно ниже, чем в группе сравнения – $18,6 \pm 0,5$ пмоль/л ($p \leq 0,05$). В группе наблюдения выявлен недостаточный уровень йодного обеспечения ($8,47 \pm 2,2$ мкг/100 см³), экскреция йода с мочой снижена в 1,5 раза относительно группы сравнения ($12,4 \pm 3,5$ мкг/100 см³) и в 1,2 раза относительно физиологической нормы. При оценке уровня йодного дефицита пониженное содержание йода в моче зафиксировано у 75,0–90,0 % обследованных, при 44,4 % в группе сравнения ($p = 0,016–0,027$).

В группе наблюдения, максимально приближенной к источникам выбросов, обнаружено снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, активация цитокинов – ИЛ-10, ФНО, ИЛ-17 ($OR = 1,7–3,4$; $DI = 1,21–2,74$), нарушение функциональной активности В-лимфоцитов, разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М и G с преимущественным дефицитом Ig M, Ig G (у 59,2 и 46,5 % детей соответственно) и гиперпродукцией Ig A (у 46,3 %) 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) было достоверным по отношению к референтному уровню (*RL*) ($p < 0,05$).

Таким образом, основными территориальными 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). В качестве общих закономерностей развития эндокринной патологии выступают активация процессов свободнорадикального окисления, накопление продуктов перекисидации, 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 веществ и нарушением физического развития.

В шестой главе «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» раскрываются основные патогенетические звенья развития эндокринных заболеваний, ассоциированных с химическими факторами окружающей среды.

У детей, проживающих в условиях хронического многосредового низкоуровневого воздействия металлов с атмосферным воздухом и питьевой водой, установлена статистически достоверная связь развития нарушений физического развития ($OR=3,75$; $DI=1,07-17,4$): недостаточности питания (E44.1, E46) с повышенным содержанием свинца, марганца и хрома в крови ($R^2=0,37-0,54$; $481,13 \leq F \leq 785,8$; $p < 0,001$) и низкорослости (E34.3) с повышенным содержанием никеля и кадмия в крови ($R^2=0,42-0,78$; $578,3 \leq F \leq 1905,6$; $p < 0,001$). Повышенное содержание марганца и свинца в биосредах детей оказывает негативное влияние на центральную и периферическую нервную систему, что проявляется дисрегуляцией нейромедиаторного обмена (индикаторные показатели (ИП): повышение глутамата, норадреналина, серотонина, снижение ГАМК, нарушение биоритмики головного мозга, связанные с повышенным содержанием марганца и свинца в крови, $R^2=0,27-0,56$; $p < 0,001$). Через механизмы вегетативной регуляции оказывается влияние на моторную и секреторную функцию ЖКТ с развитием атрофических процессов в слизистой желудка и ДПК, с нарушением всасывания основных пищевых компонентов ($p=0,028-0,047$) (ИП: нарушение моторики желчного пузыря по гиперкинетическому типу, атрофическая трансформация слизистой желудка), связанные с повышенным содержанием марганца и свинца в крови ($R^2=0,24-0,58$; $p < 0,001$). Соединения хрома оказывают негативное влияние на печень, нарушая белковосинтетические процессы, в том числе белков из семейства инсулиноподобных факторов роста, отвечающих за эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма (ИП: понижение уровня ИФР-1, $R^2=0,36$; $p < 0,001$)

На фоне активации свободнорадикального окисления, снижения активности антиоксидантной и иммунной защиты (ИП: повышение МДА и АОА сыворотки крови, снижение ГПО и Cu/Zn-СОД; снижение показателей фагоцитоза, уровня иммуноглобулинов – IgA и JgG, $CD25^+$ отн., $CD95^+$, цитокинов IL-17 и VEGF, связанные с повышенным содержанием в крови марганца и никеля, $R^2=0,34-0,42$; $p < 0,001$) формируются ранние сдвиги: гипофизарно-тиреоидной оси с нарушением тиреоидного обеспечения основных видов обмена (ИП: снижение T_{4cb} , повышение АТ к ТПО, изменение эхоструктуры и объема ЩЖ, связанные с повышенным содержанием в крови марганца, свинца, никеля, $R^2=0,29-0,90$; $p < 0,001$), гипофизарно-адреналовой оси – снижение глюкокортикоидной активности (ИП: повышение уровня серотонина, уменьшение линейных размеров надпочечников, связанные с марганцем, хромом, никелем, $R^2=0,11-0,82$; $p < 0,001$), гипофизарно-гонадной оси – снижение ФСГ, ДГЭА-С, 17-ОН-прогестерона, снижение уровня соматомединов (ИП: понижение уровня ИФР-1,

отставание костного возраста от паспортного, снижение темпов окостенения и минеральной плотности кости, связанные с марганцем и свинцом, $R^2=0,42-0,48$, $p<0,001$), с последующим нарушением показателей физического развития (ИП: недостаточность питания, дефицит массы, низкорослость – E44.1, E46, E34.3).

Для подтверждения тропности воздействия исследуемых металлов выполнено моделирование эволюции риска здоровью экспонированного детского населения. При определенном уровне маркера экспозиции (концентрация 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) вероятность формирования нарушений физического развития у детей (недостаточность питания – E44.1, E46 и низкорослость – E34.3) в целом по выборке характеризуется как допустимая (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, величина вероятности 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 5).

Таблица 5 – 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 – E44.1, E46		Хром – E44.1, E46		Никель – E34.3		Кадмий – E34.3	
С.	Риск	С.	Риск	С.	Риск	С.	Риск
0,011	$7,00 \cdot 10^{-05}$	0,003	$9,81 \cdot 10^{-05}$	0,002	$9,73 \cdot 10^{-05}$	0,00017	$8,30 \cdot 10^{-05}$
0,021	$1,05 \cdot 10^{-04}$	0,004	$1,11 \cdot 10^{-04}$	0,003	$1,06 \cdot 10^{-04}$	0,00022	$9,16 \cdot 10^{-05}$
0,031	$1,57 \cdot 10^{-04}$	0,005	$1,25 \cdot 10^{-04}$	0,004	$1,16 \cdot 10^{-04}$	0,00027	$1,01 \cdot 10^{-04}$
0,041	$2,33 \cdot 10^{-04}$	0,006	$1,40 \cdot 10^{-04}$	0,005	$1,27 \cdot 10^{-04}$	0,00032	$1,11 \cdot 10^{-04}$

Результаты моделирования эволюции риска здоровью при долговременной многосредовой экспозиции металлов (свинец, хром, кадмий, никель) позволили установить, что интегральный показатель приведенного индекса (R) превышал верхнюю границу пренебрежимо малого уровня риска (0,05) для формирования нарушений физического развития (недостаточность питания, МКБ: E44.1, E46) у детского населения в возрасте 6 лет, высокого риска (0,35) – в 16 лет и очень высокого (0,6) – в 20 лет. Основной вклад в интегральный показатель приведенного индекса риска представлен негативным воздействием свинца и хрома на формирование недостаточности питания (МКБ: E44.1, E46).

У детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием ХОС, установлена статистически достоверная связь с развитием метаболических нарушений ($OR=2,39$; $DI=1,04-6,82$): превышенного содержания хлороформа в крови и в моче с развитием избыточности питания и ожирения ($E67.7-66.0$, $R^2=0,29-0,32$; $85,3 \leq F \leq 112,6$; $p<0,001$). Праймиризирующими факторами формирования эндокринных нарушений у детей в условиях пероральной экспозиции хлороформа и тетрахлорметана выступали выявленные функциональные отклонения нейроэндокринной системы: дисрегуляция гипофизарно-адреналовой (ИП: повышение кортизола, норадреналина, снижение серотонина, $R^2=0,11-0,94$; $26,8 \leq F \leq 263,9$; $p<0,001$) и гипофизарно-тиреоидных осей (ИП: повышение ТТГ, снижение T_3 , $T_{4св.}$, объемные и структурные изменения щитовидной железы, связанные с хлороформом и тетрахлорметаном, $R^2=0,64-0,81$; $112,8 \leq F \leq 158,4$; $p<0,001$), обусловленные нарушением механизмов сенситизации, соподчинения и обратной связи между гипоталамо-аденогипофизом и периферическими отделами эндокринной системы. С последующим повышением глюкокортикоидных гормонов ($R^2=0,38-0,82$; $30,75 \leq F \leq 189,19$; $p<0,001$), уменьшением липолиза и повышением активности глюкогенеза (ИП: повышение лептина, С-пептида, инсулина, связанное

с хлороформом и тетрахлорметаном; $R^2=0,27-0,51$, $41,5 \leq F \leq 105,8$; $p < 0,001$), активацией процессов свободнорадикального окисления, накоплением продуктов перекисидации, перенапряжением и истощением ресурсов антиоксидантной защиты (ИП: повышение в сыворотке крови гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, в моче 8-гидрокси-2-деоксигуанозина, снижение АОА сыворотки крови, ГПО, Cu/Zn-СОД; $R^2=0,06-0,85$, $8,1 \leq F \leq 270,4$; $p < 0,001$), снижением метаболизма в тканях, повышением транспорта глюкозы в адипоцит, повышением уровня лептина и С-пептида ($R^2=0,19-0,70$, $20,4 \leq F \leq 72,5$; $p < 0,001$), уменьшением энергозатрат, нарушением баланса голода и аппетита, формированием избыточного энергетического баланса организма с последующим развитием избытка массы тела и ожирения (Е66–67.8).

Для верификации установленных патогенетических связей по данным генетического тестирования у детей, длительное время потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием ХОС (хлороформ), выполнена оценка индивидуального риска формирования эндокринных нарушений. Выявлен полиморфизм кандидатных генов *HTR2A* и *SOD2*, который характеризовался увеличением частоты встречаемости гомозиготного и гетерозиготного генотипа в 1,7–2,0 раза относительно группы сравнения ($p=0,001-0,005$). Для выборки в целом установлены коэффициенты, характеризующие зависимость вероятности формирования метаболических нарушений – избыточного питания ($b_0=-2,13$, $b_1=238,4$) и ожирения от экспозиции хлороформа ($b_0=-3,25$, $b_1=294,6$).

Результаты оценки индивидуального риска здоровью свидетельствуют о различии в индивидуальной чувствительности к экспозиции хлороформа у детей с вариациями гена *HTR2A* (rs7997012), определяющего передачу сигнала к рецептору серотонина и патогенетически связанного с формированием нарушений жирового и углеводного обмена. 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 гетерозиготным (AG) генотипом *HTR2A* 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) (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки индивидуального риска формирования метаболических нарушений (Е66–67.8) у детей с вариацией 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	Е67.8		Е66.0	
		Нормальный гомозиготный генотип (AA)	Гетерозиготный генотип (AG)	Нормальный гомозиготный генотип (AA)	Гетерозиготный генотип (AG)
0,01	$2,26 \cdot 10^{-05}$	$1,07 \cdot 10^{-05}$	$1,29 \cdot 10^{-05}$	$5,95 \cdot 10^{-06}$	$6,66 \cdot 10^{-06}$
1,24	$3,11 \cdot 10^{-05}$	$1,67 \cdot 10^{-05}$	$2,19 \cdot 10^{-05}$	$6,27 \cdot 10^{-06}$	$1,26 \cdot 10^{-05}$
2,07	$3,82 \cdot 10^{-05}$	$2,22 \cdot 10^{-05}$	$3,10 \cdot 10^{-05}$	$6,49 \cdot 10^{-06}$	$1,90 \cdot 10^{-05}$
3,93	$6,00 \cdot 10^{-05}$	$4,18 \cdot 10^{-05}$	$6,49 \cdot 10^{-05}$	$7,02 \cdot 10^{-06}$	$4,67 \cdot 10^{-05}$
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	$9,50 \cdot 10^{-05}$	$7,97 \cdot 10^{-05}$	$1,32 \cdot 10^{-04}$	$7,65 \cdot 10^{-06}$	$1,12 \cdot 10^{-04}$

Генетические исследования подтверждаются результатами ИФА (оценка уровня серотонина в сыворотке крови, функционально связанного с геном *HTR2A*, отвечающего за пищевую мотивацию и кодирующего серотониновые рецепторы). У детей с гетерозиготным генотипом в условиях пероральной экспозиции хлороформа отмечается тенденция к снижению содержания серотонина в сыворотке 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 обмена. Детей с вариацией AG гена *HTR2A* целесообразно рассматривать как контингенты, наиболее чувствительные к воздействию хлороформа, а данную вариацию генов – как индивидуальный индикаторный показатель.

У детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием азотистых соединений, установлена статистически достоверная связь с эндокринными заболеваниями ($OR=4,27$; $DI=1,49-12,27$): экскреции нитратов с мочой – с нарушениями физического развития ($R^2=0,42-0,75$; $64,9 \leq F \leq 162,3$; $p < 0,001$) и заболеваниями щитовидной железы ($R^2=0,52$; $F=173,3$; $p < 0,001$). В основе механизмов формирования нарушений физического развития у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, лежат функциональные отклонения со стороны системы крови (ИП у детей дошкольного возраста: повышение метгемоглобина в крови, снижение среднего содержания гемоглобина внутри эритроцита) и нейроэндокринной регуляции, обусловленные нарушением механизмов соподчинения и обратной связи (ИП у детей школьного возраста: повышение уровня кортизола и инсулина, снижение серотонина и линейных размеров надпочечников, достоверно связанные с повышенной экскрецией нитратов с мочой, $R^2=0,25-0,52$; $44,42 \leq F \leq 137,8$; $p < 0,001$).

Выявленные изменения развиваются на фоне активация процессов свободнорадикального окисления с накоплением продуктов пероксидации, перенапряжением и истощением ресурсов антиоксидантной защиты (ИП: повышение уровня МДА, гидроперекисей липидов, антиоксидантной активности сыворотки, достоверно связанное с повышенной экскрецией нитратов с мочой, $R^2=0,13-0,29$; $9,9 \leq F \leq 51,1$; $p < 0,001$). В последующем обнаруживается снижение уровня тиреоидных гормонов и развитие субклинического гипотиреоидного состояния (ИП у детей школьного возраста: снижение экскреции йода с мочой и T_{4cv} в крови, повышение ТТГ, достоверно связанные 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 (ИП у детей школьного возраста: снижение содержания ГСТ, повышение общего холестерина, АСАТ и ЛПНП), формирование тиреоидной патологии (ИП у детей школьного возраста: объемные и структурные изменения щитовидной железы) и нарушений физического развития (ИП у детей дошкольного возраста: белково-энергетическая недостаточность; у детей школьного возраста: избыточное питание и опережающее физическое развитие, достоверно связанные с повышенной экскрецией нитратов с мочой, $R^2=0,42-0,75$; $64,9 \leq F \leq 162,3$; $p=0,001-0,04$).

Полученные в ходе клинико-лабораторного обследования результаты послужили основанием для проведения интегральной оценки формирования тиреоидных нарушений у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов. В условиях пероральной экспозиции нитратами интегральный индекс тиреоидных нарушений в 1,2 раза превышал показатель на территории сравнения и в 1,13 раза средний уровень по Пермскому краю ($p=0,016-0,05$); основной вклад в интегральный индекс тиреоидных нарушений обеспечен за счет снижения T_{4cv} (доля в индексе – 0,28), изменений ультразвуковой структуры ЩЖ (0,23) и наличия АТ к ТПО (0,02), что в 5,7–7,0 раза выше, чем на территории сравнения, и в 1,6–2,1 – чем в среднем по территориям ПК ($p=0,001-0,013$).

У детей, проживающих в условиях длительного аэрогенного сочетанного воздействия органических соединений с атмосферным воздухом, установлена статистически достоверная связь с формированием эндокринных заболеваний ($OR=1,77$; $DI=1,11-3,47$): нарушения гармоничности созревания и развития

избыточности питания с повышенным содержанием бензола, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена в крови ($R^2=0,13-0,64$; $297,4 \leq F \leq 509,7$; $p < 0,001$).

Иммунные нарушения, развивающиеся у детей в условиях хронической экспозиции формальдегидом и ароматическими углеводородами (бензол, фенол), на первом этапе характеризуются снижением функциональной активности показателей неспецифической резистентности (ИП: процент фагоцитоза, фагоцитарное число) и относительного содержания факторов гуморального иммунитета (ИП: иммуноглобулинов А, D, G, M; $R^2=0,19-0,42$; $38,7 \leq F \leq 157,2$; $p < 0,001$). В последующем, на фоне продолжающегося воздействия формальдегида и бензола, развиваются более значимые иммунные нарушения (ИП: снижение абсолютного фагоцитоза, нарушение нормативного соотношения Т- и В-лимфоцитов, повышение общей и специфической сенсibilизации; $R^2=0,11-0,94$; $26,8 \leq F \leq 263,9$; $p < 0,001$). Совокупность патофункциональных и патоморфологических сдвигов в иммунной системе уменьшает адаптационные резервы и эффективность функционирования естественных защитных барьеров, что в последующем приводит к нарушениям ферментных систем биотрансформации в печени и обменных процессов в ЦНС.

В основе патогенетических механизмов развития дополнительных случаев эндокринной патологии у детей в условиях аэрогенной экспозиции бензола, фенола, формальдегида и бенз(а)пирена лежат нарушения функций центральной нервной, гепатобилиарной и иммунной систем, обусловленные активацией процессов свободнорадикального окисления ($R^2=0,22-0,47$; $p < 0,001$). Ароматические соединения повышают активность гидролитических и окислительных ферментов в печени, что ведет к снижению функциональной активности систем биотрансформации, разрушению белково-липидных комплексов клеточных мембран, жировой инфильтрации и дистрофии, к нарушению липидного обмена (ИП: повышение общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, 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, ведет к депрессии дыхательных ферментов и развитию метаболического ацидоза с последующим нарушением нейромедиаторного обмена, баланса голода и аппетита, избыточного пищевого насыщения (ИП: повышение глутамата, снижение ГАМК, $R^2=0,27-0,64$; $p < 0,001$). 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 глюкогенеза (ИП: снижение $T_{4\text{св.}}$, T_3 , повышение ТТГ; $R^2=0,18-0,58$; $p < 0,001$), развитию патологии щитовидной железы (E01–07) и нарушений физического развития у детей (E44–46, E67.8, E66).

Таким образом, установлено, что исследуемые химические соединения (свинец, марганец, никель, кадмий, хром, хлороформ, тетрахлорметан, бензол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен, нитраты) имеют доказанную тропность воздействия к эндокринной системе.

На основании анализа патогенетических взаимосвязей в качестве основных звеньев негативного воздействия приоритетных химических факторов окружающей среды выступают отклонения со стороны центральной и вегетативной нервной системы, проявляющиеся дисрегуляцией нейромедиаторного обмена, вызывающие дисфункцию нейроэндокринной регуляции с нарушением механизмов сенситизации, соподчинения и обратной связи между центральными и периферическими отделами

эндокринной системы. На фоне снижения функциональной активности ферментных систем биотрансформации продуктов метаболизма в печени, активации процессов свободнорадикального окисления и накопления продуктов перекисаации наблюдается истощение ресурсов антиоксидантной защиты, потенцирующее ранние сдвиги гипоталамо-гипофизарной регуляции: со стороны гипофизарно-надпочечникового звена – в виде нарушения глюкокортикоидной активности, со стороны симпатoadреналового звена – в виде повышения уровня катехоламинов, со стороны гипофизарно-тиреоидного звена – снижения тиреоидного обеспечения, с последующим нарушением основных видов обмена и формированием эндокринной патологии у детей (МКБ: E01.0–07, E67.8–66.0, E44.1–E46) (Рисунок 4).

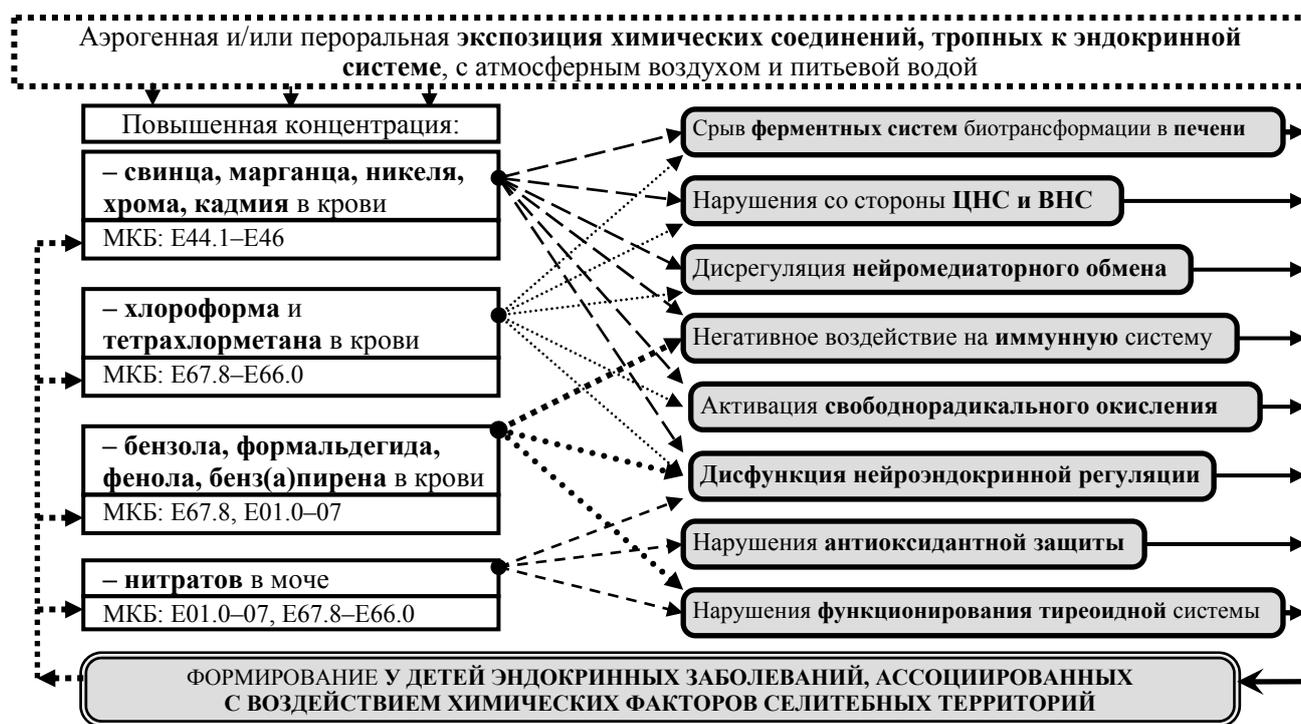


Рисунок 4 – Основные патогенетические звенья эндокринных нарушений (МКБ: E01.0–07, E67.8–66.0, E44.1–E46), ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды

В седьмой главе «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» разработана организационно-функциональная модель системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринной патологии, ассоциированной с воздействием химических веществ (Рисунок 5).

Модель основана на системном сочетании мероприятий по совершенствованию риск-ориентированной и контрольно-надзорной деятельности и учету 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. 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.

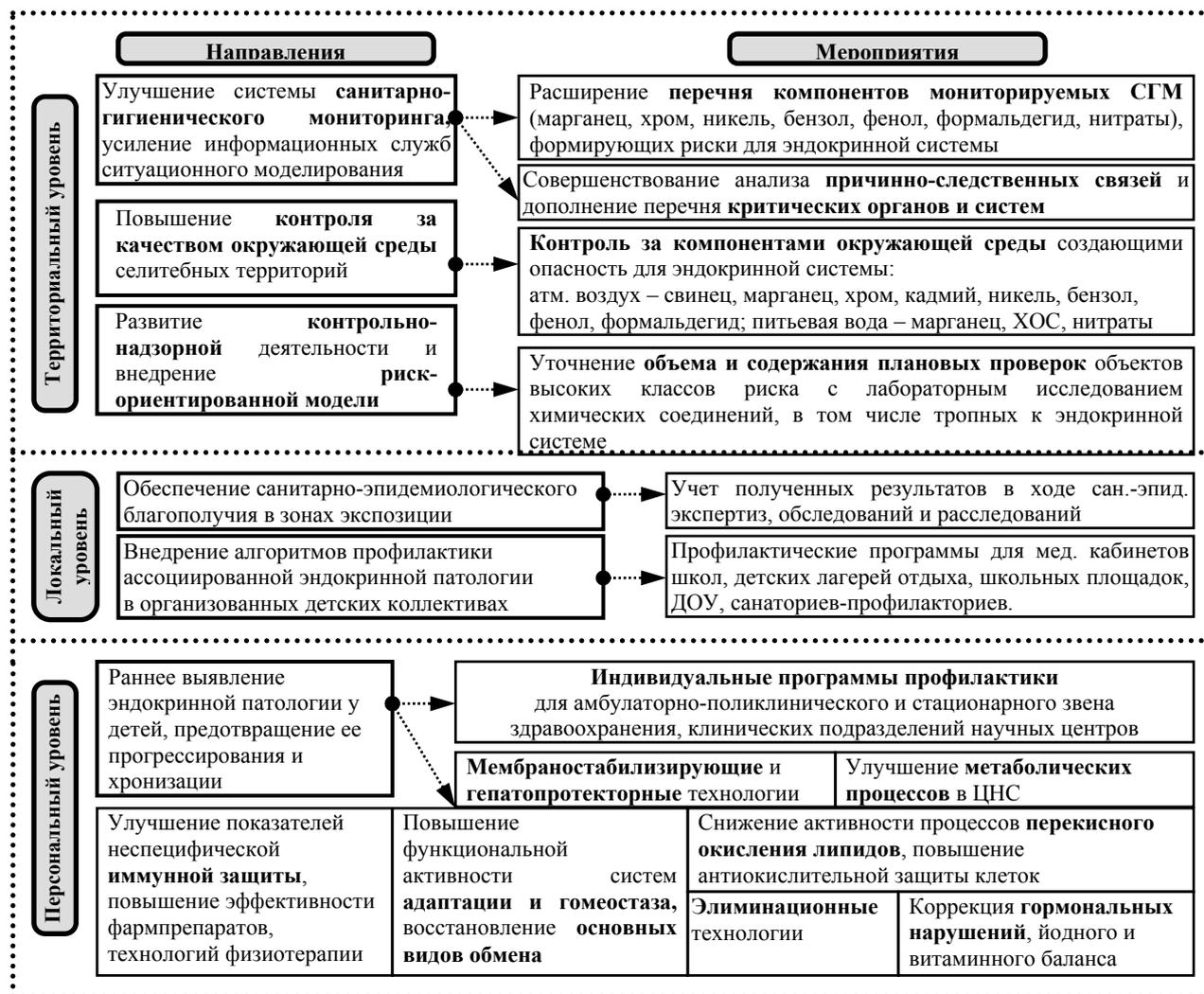


Рисунок 5 – Система профилактики эндокринных нарушений, ассоциированных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе

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 объема и содержания плановых проверок объектов высоких классов риска и лабораторным исследованием химических веществ, в том числе тропных к эндокринной системе. 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. 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 способствуют снижению ассоциированной эндокринной патологии.

Данный уровень также содержит алгоритмы профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление эндокринных нарушений, ассоциированных с воздействием химических веществ, которые включают (в качестве примера): 1) на территориях с неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха (марганец, свинец,

никель, хром, кадмий), питьевого водоснабжения (хлороформ) по санитарно-химическим показателям и наличием умеренного/высокого риска развития патологии эндокринной системы у детей в ходе обследования диагностируют наличие/отсутствие признаков недостаточности питания, задержки физического развития, избытка массы тела и ожирения; 2) у детей с признаками нарушения физического развития, недостатком/избытком массы тела проводят химико-аналитическое исследование биосред (кровь, моча) для определения содержания марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия, хлороформа; 3) при установлении повышенных концентраций марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия, хлороформа в крови (более 1 *RL*) проводят функциональные исследования: детям с недостаточностью питания – электрокардиографию, УЗИ щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, рентгенографию кистей рук, комплекс лабораторной диагностики – определение уровня (ИП): T_{4cb} , ТТГ, ИФР-1, глутамата, ГАМК; детям с избыточным питанием и ожирением – кардиоинтервалографию, УЗИ щитовидной железы, надпочечников, комплекс лабораторной диагностики – определение уровня (ИП): общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, С-пептида, лептина, T_{4cb} , ТТГ, АТ к ТПО, кортизола, серотонина, глутамата, ГАМК. При соответствии полученных результатов на 80 % и более критериям ассоциированности недостаточности питания, задержки ФР, избытке массы тела и ожирения с воздействием марганца, свинца, никеля, хрома, кадмия, хлороформа, показано проведение специализированных медико-профилактических мероприятий на индивидуальном и групповом уровне в условиях медицинских организаций, оздоровительных центров, санаториев-профилакториев и др.

При обосновании персонализированных 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: улучшение нейровегетативной регуляции, функциональных и метаболических процессов в ЦНС (в том числе ноотропное, антиагрегантное и антиоксидантное воздействие препаратов гопантеновой и гамма-аминомасляной кислот); мембраностабилизирующие и гепатопротекторные технологии (с использованием фосфолипидов, глицирризиновой кислоты и фитохолеретиков); нормализацию 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); стимуляцию факторов иммунологической защиты и неспецифической реактивности; восстановление адаптационных резервов органов и систем, гормонального гомеостаза; улучшение мембранно-клеточных и органных механизмов биотрансформации и элиминации химических веществ и их метаболитов (сорбционные технологии с использованием препаратов полиметилсилоксана полигидрата, лигнина и лактулозы). Раннее выявление и профилактирование ассоциированной эндокринной патологии у детей ведет к предотвращению ее прогрессирования и хронизации, позволяет снижать уровень опосредованной патологии у взрослого населения (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь).

В качестве примера представлена технология профилактики недостаточности питания и задержки физического развития (МКБ: E44–46), связанных с воздействием химических веществ, тропных к эндокринной системе (свинец, марганец, никель, кадмий, хром). В основе предложенной специализированной программы лежит разработанная схема профилактических мероприятий, сочетающая базовые основы рекомендаций Министерства здравоохранения РФ с патогенетически обоснованными

элементами ноотропной («Пантогам»), элиминационной («Энтеросгель»), мембраностабилизирующей и гепатопротекторной («Эслидин»), антиоксидантной («Мульти-табс® Юниор», «Реамберин») терапии, физиотерапии и ЛФК.

В ходе сравнительной оценки эффективности профилактических мероприятий выявлено, что у экспонированных детей, получивших предложенную схему (группа наблюдения «В»), через 12 месяцев отмечалась положительная динамика антропометрических показателей. Увеличение массы тела составило от 1,2 до 3,8 кг, в среднем – $2,2 \pm 0,5$ кг (SDS ИМТ увеличился с $-1,25$ до $-0,75$), у детей группы наблюдения «Г» масса тела повысилась лишь на $1,2 \pm 0,3$ кг (до $-1,0$ SDS ИМТ, $p=0,001$). После завершения курса профилактических мероприятий у 35,8 % детей группы наблюдения «В» был снят диагноз недостаточности питания (E44–46), у 28,8 % – задержки физического развития (E45), что в 2,4–3,1 раза больше, чем в группе наблюдения «Г» (14,7 и 9,3 % соответственно, $p=0,049–0,05$). Одновременно при оценке физического развития установлено увеличение роста от 2,5 до 5,5 см ($3,7 \pm 1,3$ см в среднем по группе), SDS роста выросло с $-1,25$ до $-0,75$ ($2,1 \pm 1,1$ см, $-1,0$ SDS роста в группе наблюдения «Г», $p=0,05$)

При оценке общей резистентности у экспонированных детей по результатам катамнеза выявлено, что после применения разработанной схемы «В» частота сопутствующих заболеваний достоверно снизилась, в 2,4 раза в среднем по группе до $1,97 \pm 0,26$ случая в год, в группе сравнения кратность снижения составила 1,2 раза (до $3,74 \pm 0,51$ случая в год). Общая длительность ОРИ в группе наблюдения «В» уменьшилась в 3,6 раза и составила $14,85 \pm 2,31$ дня в год, в группе наблюдения «Г» данный показатель снизился в 1,4 раза до $40,99 \pm 3,76$ дня ($p=0,01$), средняя длительность одного случая сократилась до $7,54 \pm 0,78$ дня против $10,96 \pm 0,97$ дня в базисной схеме «Г» ($p=0,01$).

Полученные результаты сравнительной оценки эффективности свидетельствуют о более выраженной положительной динамике (в 1,2–3,9 раза относительно группы сравнения) клинико-лабораторных показателей нейроэндокринной регуляции и тиреоидного гомеостаза (повышение $T_{4\text{св.}}$, снижение повышенного уровня ТТГ, повышение уровня ИФР-1, снижение повышенного кортизола и серотонина, нормализация уровня мочевой кислоты и мочевины, повышение ГАМК), антиоксидантной защиты (снижение ГПЛ, АОА и МДП, повышение Cu/Zn-СОД) и результатов функциональных исследований (УЗИ ЩЖ). Среднегрупповое содержание химических соединений (свинца, никеля, кадмия, марганца, хрома) в крови детей группы наблюдения «В» уменьшилось в 1,6–3,9 раза, при этом содержание кадмия и марганца у всех детей достигло референтных значений ($p=0,01–0,05$). Концентрация в крови исследуемых химических веществ в группе наблюдения «Г» практически не изменилась и оставалась на прежнем уровне ($p=0,31–1,0$). Риск формирования эндокринных нарушений у детей группы наблюдения «В» снизился до уровня допустимых значений (от $7,00 \cdot 10^{-05}$ до $9,81 \cdot 10^{-05}$).

При оценке экономической эффективности расходы на профилактику и лечение по предложенной программе (5512,0/5668,0 руб.) сопоставимы с традиционными подходами (5264,0/5576,0 руб.) как на уровне семьи (разница 248 руб.), так и на уровне государства (92 руб.), при этом у детей, получавших схему «В», достигнуто значимое улучшение физического развития, в 1,9–2,7 раза сократилась частота и длительность сопутствующей респираторной патологии ($p=0,03–0,04$), снижены косвенные затраты (недополученная выгода) у родителей, вынужденных оформлять лист нетрудоспособности и не имеющих стажа более 8 лет.

На макроуровне экономические потери по ВВП по группам исследования и сравнения в 2,8–3,7 раза были ниже, а предотвращенные экономические потери

(13 246,0 руб. чел./год) в 3,3 раза выше, чем при отсутствии профилактических мероприятий или использовании традиционных подходов (4034,00 руб.) (Таблица 9).

Таблица 9 – Оценка экономической эффективности технологий профилактики по уровню потерь ВВП, руб. (по данным за 2015 г.)

Показатель	Без мероприятий	Схема «В»	Схема «Г»
Среднестатистические экономические потери по ВВП на 1 случай (оформления листов нетрудоспособности в 10 % случаев)	3 626,0	2 442,0	3 524,0
Экономические потери по ВВП по группам исследования и сравнения	18 130,0	4 884,0	14 096,0
Предотвращенные экономические потери по ВВП по группам исследования и сравнения	–	13 246,0	4 034,0

Расходы на лечение 1 ребенка с диагнозом (Е44–46) в Пермском крае (ПК) в 2015 г. составляли 1372 руб. (по данным ФОМС выявлено 3198 случаев, затраты на обследование и лечение составили 4 387 000 руб.). При использовании предложенных технологий 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 применении традиционных подходов.

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; доля нестандартных проб свинца, кадмия и других тяжелых металлов в почве достигала 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 раза. 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 ПДК_{cc}), 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 ПДК_{cc}).

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 раза 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, связанные 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 (Е67.8, Е66.0). 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 (Е66.0–67.8). У детей с повышенным в 1,3–2,1 раза уровнем органических соединений в крови (маркеры экспозиции) до 1,3–1,4 раза чаще ($p \leq 0,05$) выявлялся дисгармоничный и резко дисгармоничный тип физического развития, наличие проявлений переменного иммунного дефицита отмечено у 59,2 %. Обнаруженные 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, формальдегида, 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 нейроэндокринной регуляции (кортизол, серотонин, ТТГ, $T_{4св.}$), гомеостаза окислительно-восстановительных процессов (ГПЛ, ГПО, Cu/Zn-СОД), 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; недопустимого риска ($1,32 \cdot 10^{-4}$) формирования нарушений жирового и углеводного обменов у лиц с гетерозиготным (AG) генотипом *HTR2A* (rs7997012), потребляющих питьевую воду с ХОС; 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 объема 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

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. 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 том числе 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 нейроэндокринной регуляции (уровни в биосредах кортизола, серотонина, ТТГ, T_{4cb}), гомеостаза окислительно-восстановительных процессов (ГПЛ, ГПО, Cu/Zn-СОД, ГСТ, АОА, МДП), нейромедиаторного обмена (ГАМК, глутамата) и метаболизма (уровни глюкозы, инсулина, холестерина, лептина, С-пептида, ИФР-1).

4. Для организаций и учреждений высшего профессионального образования. Необходимо осуществлять 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 методов 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 в части расширения перечня общераспространенных химических соединений, способных оказывать негативное воздействие на здоровье детского населения и формирование эндокринной патологии, и дальнейшего развития организационно-функциональной модели системы профилактики и управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, обусловленных влиянием химических факторов окружающей среды.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. 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.
2. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у детей с повышенным содержанием ароматических углеводов 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.
3. 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.
4. **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. – № 11 (248). – С. 32–35.
5. 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.
6. 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, № 3 (17). – С. 299–302.
7. Особенности заболеваний эндокринной системы у детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха бензолом, фенолом, бенз(а)пиреном / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–4. – С. 732–735.
8. **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. 16, № 5–2. – С. 723–727.
9. Оценка индивидуального риска метаболических нарушений у детей при экспозиции хлороформом с питьевой водой / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 4 (12). – С. 28–35.
10. 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.

11. Формирование нарушений жирового и углеводного обмена, обусловленных потреблением питьевой воды с повышенным содержанием хлорорганических соединений / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 12. – С. 29–32.

12. Генетически детерминированные нарушения жирового обмена, обусловленные пероральной экспозицией продуктов гиперхлорирования техногенного происхождения / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 8. – С. 24–28.

13. Особенности полиморфизма генов у детей с нарушением жирового обмена, потребляющих питьевую воду с содержанием хлороформа выше допустимого уровня / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 12 (273). – С. 33–35.

14. 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 (13). – С. 77–86.

15. **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.

16. Интегральная оценка тиреоидных нарушений у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2016. – № 4. – С. 384–390.

17. 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.

18. Нарушения физического развития у детей, проживающих в условиях низкоуровневого загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами на примере Пермского края / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 70–75.

19. Штина, И.Е. Оценка эффективности профилактики нарушений физического развития и недостаточности питания (Е44–46), ассоциированных с воздействием металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром) у детей / И.Е. Штина, **К.П. Лужецкий**, О.Ю. Устинова // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 4 (288). – С. 38–42.

20. **Лужецкий, К.П.** Структурно-динамический анализ эндокринной патологии на территориях Российской Федерации с различным уровнем и спектром загрязнения среды обитания / К.П. Лужецкий, М.Ю. Цинкер, С.А. Вековщина // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 5 (290). – С. 7–11.

21. **Лужецкий, К.П.** Методические подходы к управлению риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием внешнесредовых факторов селитебных территорий / К.П. Лужецкий // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 2. – С. 47–55.

22. Особенности нарушений физического развития у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Вопросы питания. – Т. 86, № 3. – 2017. – С. 40–48.

Публикации в других изданиях

23. Структура соматической патологии у детей, проживающих в условиях аэрогенной химической нагрузки органическими соединениями / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2011. – № 2. – С. 61–65.

24. Особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях высокого риска ингаляционного воздействия бензола, фенола и без(а)пирена / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 2. – С. 97–103.
25. **Лужецкий, К.П.** Особенности формирования эндокринных нарушений у детей на территориях с загрязнением атмосферного воздуха веществами, оказывающими воздействие на гормоногенез (бензол, фенол, бенз(а)пирен) / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, О.А. Маклакова // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: матер. V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2014. – С. 625–630.
26. Научно-методические обоснование способов профилактики эндокринных нарушений у детей на территориях с загрязнением атмосферного воздуха веществами с доказанным воздействием на гормоногенез / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, **К.П. Лужецкий** и др.; НИОКТР № 01201461941, дата регистрации 22.04.2014.
27. Научно-методические обоснование методов диагностики, профилактики и коррекции у детей нарушений физического развития, ассоциированных с химическими техногенными факторами, тропными к эндокринной системе / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, **К.П. Лужецкий** и др.; НИОКТР № 115050610155, дата регистрации 06.05.2015.
28. Риск-ассоциированные механизмы формирования избытка массы тела и ожирения в условиях пероральной экспозиции остаточными количествами продуктов гиперхлорирования питьевой воды (хлороформ, тетрахлорметан) / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды: матер. VI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2015. – С. 540–545.
29. Ивашова, Ю.А. Особенности тиреоидного профиля и ультразвуковых изменений щитовидной железы у детей в условиях природного йоддефицита и пероральной экспозиции продуктами гиперхлорирования (хлороформ, тетрахлорметан) / Ю.А. Ивашова, В.Э. Белицкая, **К.П. Лужецкий** // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: матер. VI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2015. – С. 524–258.
30. **Лужецкий, К.П.** Механизмы формирования нарушений физического развития и патологии щитовидной железы у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / К.П. Лужецкий // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: матер. VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2016. – Т. 1. – С. 301–309.
31. Определение биологических признаков чувствительности к экспозиции факторов среды обитания в оценке риска, связанного с воздействием факторов среды обитания / П.З. Шур, О.В. Долгих, **К.П. Лужецкий**, Д.М. Шляпников // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: матер. VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2016. – Т. 1. – С. 200–204.
32. Особенности нарушений нейроэндокринной регуляции у детей, проживающих в условиях многосредовой экспозиции кадмия и мышьяка / И.Е. Штина, **К.П. Лужецкий**, О.Ю. Устинова, С.А. Вековщина, Ю.А. Ивашова // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: матер. VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2016. – Т. 1. – С. 193–200.
33. Особенности нарушений физического развития у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, хром) / А.Ю. Вандышева, **К.П. Лужецкий**, О.Ю. Устинова,

Ю.А. Ивашова // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: матер. VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2016. – Т. 1. – С. 239–246.

34. Интегральная оценка тиреоидных нарушений у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Научно-технологические биомедицинские технологии: от фундаментальных исследований до внедрения: матер. всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2016. – С. 80–82.

35. Особенности тиреоидных нарушений у детей, проживающих в условиях экспозиции нитратов с питьевой водой / **К.П. Лужецкий** [и др.] // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: матер. междунар. форума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды. – М., 2016. – Т. 2. – С. 25–27.

36. Методические подходы к применению вариаций генов как показателей чувствительности при оценке риска здоровью / П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, О.В. Долгих, **К.П. Лужецкий**, Д.М. Шляпников // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: матер. междунар. форума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды. – М., 2016. – Т. 2. – С. 338–340.

37. **Лужецкий, К.П.** Йоддефицитные заболевания у детей. Природные и техногенные факторы риска, диагностика, коррекция, профилактика: монография / К.П. Лужецкий, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова. – Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2011. – 193 с. (ISBN 978-3-8433-7684-6).

38. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания: монография / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, **К.П. Лужецкий** [и др.]; ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – Пермь, 2011.

39. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, И.В. Май, ... **К.П. Лужецкий** [и др.]; Российская академия наук; Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – Пермь, 2014.

40. Формирование выписки из истории болезни («Эпикриз»): программа для ЭВМ / Кирьянов Д.А., Клабуков А.О., **Лужецкий К.П.**; Свид-во № 2010617769, заявка № 2010616048, приоритет от 04.10.2010.

41. Электронная карта пациента: программа для ЭВМ / Кирьянов Д.А., Бабина С.В., **Лужецкий К.П.**; Свид-во № 2011610928, заявка № 2010617598, приоритет от 01.12.2010.

42. Статистическая обработка медико-биологической информации: программа для ЭВМ / Кирьянов Д.А., Бабина С.В., Клабуков А.О., Цинкер М.Ю., Чигвинцев В.М., Камалдинов М.Р., **Лужецкий К.П.**; свид-во № 2013617068, заявка № 2013614763, приоритет от 11.06.2013.

43. 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: патент № 2568853 от 30.09.2014 / Зайцева, Н.В., Устинова О.Ю., **Лужецкий К.П.**, Маклакова О.А., Долгих О.В., Ивашова Ю.А. – М., 2014.

44. Способ профилактики переменного иммунодефицита, с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток, у детей старше 3 лет, потребляющих

питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования: патент № 2564938 от 31.07.2014 / Зайцева, Н.В., Устинова О.Ю., **Лужецкий К.П.**, Маклакова О.А., Долгих О.В., Ивашова Ю.А. – М., 2014.

45. 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: патент № 2574003 от 24.10.2014 / Зайцева, Н.В., Устинова О.Ю., **Лужецкий К.П.**, Маклакова О.А., Долгих О.В., Ивашова Ю.А. – М., 2014.

46. Способ вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей в условиях повышенной контаминации биосред фенолом, формальдегидом, метанолом: патент № 2478395 от 23.03.2012 / Зайцева, Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И., **Лужецкий К.П.**, Маклакова О.А. – М., 2012.

47. Способ оценки индивидуального риска формирования избыточной массы тела и ожирения у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа и тетрахлорметана: заявка на изобретение № 2016146448; приоритет от 25.11.2016 / Зайцева, Н.В., **Лужецкий К.П.**, Устинова О.Ю., Шур П.З.

48. Способ сравнительной интегральной оценки на популяционном уровне формирования тиреоидных нарушений у населения в условиях воздействия различных факторов производственного процесса и/или среды обитания: заявка на изобретение № 2016142976; приоритет от 31.10.2016 / Зайцева Н.В., **Лужецкий К.П.**, Чигвинцев В.М., Устинова О.Ю., Вековщина С.А.

49. Способ диагностики нарушения физического развития у детей, проживающих в условиях комплексного низкоуровневого загрязнения среды обитания свинцом, марганцем, никелем, хромом и кадмием: заявка на изобретение № 2017108585; приоритет от 14.03.2017 / **Лужецкий, К.П.**, Устинова О.Ю., Маклакова О.А., Кобякова О.А. [и др.].

50. Способ профилактики и лечения у детей нарушения физического развития, ассоциированного с комплексным низкоуровневым загрязнением среды обитания свинцом, марганцем, никелем, хромом и кадмием: заявка на изобретение № 2017108547, приоритет от 28.03.2017 / **Лужецкий, К.П.**, Устинова О.Ю., Маклакова О.А. [и др.].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГПЛ – гидроперекись липидов
- ГПО – глутатионпероксидаза
- ГСТ – глутатион-S-трансфераза
- ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат
- ИП – индикаторный показатель
- ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МДА – малоновый диальдегид плазмы
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ХОС – хлорорганические соединения
- Cu/Zn-СОД – супероксиддисмутаза
- R² – коэффициент детерминации
- SDS – система стандартных отклонений (standard deviation score)
- ТНІ – суммарный индекс опасности

Подписано в печать 04.08.2017. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ № 48/2017.

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.