



Кряжев Д.А., Красиков С.И., Карманова Д.С., Боева Т.В., Боев В.М.

Гигиеническая оценка риска развития эндокринных нарушений, ассоциированных с загрязнением питьевой воды хлорорганическими соединениями

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Оренбург, Россия

Введение. Высокие показатели заболеваемости болезнями эндокринной системы и существующие особенности загрязнения питьевой воды хлорорганическими соединениями (ХОС) вызывают необходимость изучения механизмов влияния малых доз хлорорганических пестицидов на здоровье населения.

Цель исследования – изучить особенности формирования у населения неканцерогенного риска, ассоциированного с воздействием ХОС в питьевой воде, и эндокринных нарушений на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д) в условиях хронической пероральной экспозиции малыми дозами в эксперименте.

Материалы и методы. По результатам сравнительной гигиенической оценки более 10 тыс. проб питьевой воды централизованного водоснабжения в 41 муниципальном образовании Оренбургской области выявлена сельская территория с самым высоким содержанием ХОС и 2,4-Д, где проведён анализ заболеваемости населения болезнями эндокринной системы, пищеварительной системы и нарушениями обмена веществ (E00–E90). Экспериментальная часть работы выполнена на 2 группах крыс линии Вистар: 1-я группа – контрольная, 2-я группа потребляла воду, содержащую аммонийную соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-ДА) в концентрации 0,015 мг/л (0,5 ПДК).

У животных проведён анализ сыворотки крови для определения уровня гормонов (трийодтиронина (Т3) и тиреоидного гормона (Т4), тестостерона и инсулина), оценка массы тела и эпидидимального жира.

Результаты. Установлено, что территория наблюдения характеризуется высоким уровнем загрязнения питьевой воды ХОС (преимущественно 2,4-Д). Неканцерогенный риск для эндокринной системы (0,005), соответствующий приемлемому уровню, достоверно выше в 2–4 раза ($p < 0,05$) для взрослого и детского населения на территории наблюдения по сравнению с территорией сравнения. Первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы, пищеварительной системы и нарушениями обмена веществ (E00–E90) на территории наблюдения ($34,88 \pm 5,9$) в 2 раза выше среднеобластного значения и в 6 раз превышает аналогичный показатель территории сравнения, что свидетельствует о проявлении дизрапторных свойств 2,4-Д и ХОС. Эксперимент показал, что у животных опытной группы масса тела на 135-й день на 10% выше контрольной. Установлено повышение уровня инсулина у животных опытной группы: на 70% к 45-м суткам эксперимента, на 25% – к 90-м и 135-м суткам эксперимента. У опытной группы на 45-е, 90-е и 135-е сутки снижалась концентрация Т3 на 22; 5 и 6%, а концентрация Т4 – на 13; 12 и 38% соответственно. К моменту завершения эксперимента содержание тестостерона у опытной группы оказалось ниже на 36%.

Ограничения исследования связаны переносом результатов экспериментальных данных на изучаемую экспонируемую популяцию и оценкой в питьевой воде только ХОС и 2,4-Д без учёта действия других факторов окружающей среды.

Заключение. Проведённое исследование свидетельствует о проявлении дизрапторных свойств 2,4-Д в эксперименте на животных, выражающихся в нарушении механизмов регуляции обмена веществ. Результаты эксперимента показали, что поступление в организм малых доз (0,5 ПДК) 2,4-Д оказывало обесогенное действие, проявляющееся в увеличении общей массы тела и эпидидимального жира животных, сопровождалось снижением уровня тестостерона и гормонов щитовидной железы в сыворотке крови.

Ключевые слова: питьевая вода; неканцерогенный риск; малые дозы; дизраптор 2,4-Д; аммонийная соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты; эндокринные нарушения

Соблюдение этических стандартов. Решением бюро локального этического комитета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России № 45 от 09.09.2021 г. статья может быть одобрена с этических позиций.

Для цитирования: Кряжев Д.А., Красиков С.И., Карманова Д.С., Боева Т.В., Боев В.М. Гигиеническая оценка риска развития эндокринных нарушений, ассоциированных с загрязнением питьевой воды хлорорганическими соединениями. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(3): 255–261. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-3-255-261>

Для корреспонденции: Кряжев Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и коммунальной гигиены ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, 460000, Оренбург. E-mail: kryazhev.87@inbox.ru

Участие авторов: Кряжев Д.А. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение и анализ полученных данных, методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, концептуализация, получение финансирования, надзор, проверка, визуализация; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Красиков С.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Карманова Д.С. – получение данных для анализа, анализ полученных данных; методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение; Боева Т.В. – обзор публикаций по теме статьи, редактирование материала; Боев В.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 14.09.2021 / Принята к печати: 25.11.2021 / Опубликована: 08.04.2022

Dmitrii A. Kryazhev, Sergey I. Krasikov, Darya S. Karmanova, Tatyana V. Boeva, Viktor M. Boev

Hygienic assessment of the risk of development of metabolic disorders associated with pollution of drinking water with organic chlorinous compounds

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, 460000, Russian Federation

Introduction. High morbidity rates of diseases of the endocrine system and the existing features of drinking water pollution with organochlorine compounds (OCCs) make it necessary to study the mechanisms of the influence of low doses of organochlorine pesticides on public health.

The purpose of the study is to study the features of the formation of non-carcinogenic risk in the population associated with exposure to OCCs in drinking water and endocrine disorders, using the example of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) under conditions of chronic oral exposure in small doses in the experiment.

Materials and methods. According to the results of a comparative hygienic assessment of more than 10 thousand samples of drinking water from centralized water supply in 41 municipalities of the Orenburg region, a rural area with the highest content of OCCs and 2,4-D was identified. There was executed an analysis of the incidence of diseases of the endocrine system, digestive system and metabolic disorders (E00-E90) in the population. The experimental part of the work was carried out on 2 groups of Wistar rats: the 1st group was control, the 2nd group consumed water containing 2,4-DA (ammonium salt of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid) at a concentration of 0.015 mg/l (0.5 MPC). In the blood serum of animals, an analysis was made of the level of hormones: triiodothyronine (T3) and thyroid hormone (T4), testosterone and insulin, with an assessment of body weight and epididymal fat.

Results. The observation area was established to be characterized by a high level of contamination of drinking water with OCCs and mainly with 2,4-D. Non-carcinogenic risk for the endocrine system (0.005), corresponding to an acceptable level, is significantly higher by 2–4 times ($p < 0.05$) for adults and children than in the comparison area. The primary incidence of diseases of the endocrine system, digestive system and metabolic disorders (E00-E90) in the observation area (34.88 ± 5.9) is by 2 times higher than the average regional value and 6 times in the comparison area, which indicates the manifestation of disruptive properties 2,4-D and OCCs. The experiment showed that in animals of the experimental group, body weight on day 135 is 10% higher than the control one. An increase in the level of insulin in animals of the experimental group by 70% on day 45 and by 25% on days 90 and 135 of the experiment was established. In the experimental group, on the 45th, 90th and 135th days, the concentrations of T3 decreased by 22%, 5% and 6%, and T4 – by 13%, 12% and 38%, respectively. By the end of the experiment, the testosterone content in the experimental group was lower by 36%.

Limitations. The limitations of the study are related to the transfer of the results of experimental data to the studied exposed population and the assessment of only OCCs and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in drinking water without taking into account other environmental factors.

Conclusion. The conducted study testifies to the manifestation of the disruptive properties of 2,4-D in an animal experiment, which is expressed by a violation of the mechanisms of metabolism regulation. The results of the experiment showed the intake of small doses (0.5 MPC) of 2,4-D into the body to have an obesogenic effect, manifested in a gain in total body weight and epididymal fat, accompanied by a decrease in the level of testosterone and thyroid hormones in the blood serum.

Keywords: drinking water; non-carcinogenic risk; low doses; disruptor 2,4-D; 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid ammonium salt; endocrine disorders

Compliance with ethical standards. By the decision of the bureau of the local ethics committee of the Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia No. 45 dated September 9, 2021, the article can be approved from an ethical standpoint.

For citation: Kryazhev D.A., Krasikov S.I., Karmanova D.S., Boeva T.V., Boev V.M. Hygienic assessment of the risk of endocrine disorders associated with contamination of drinking water with organochlorine compounds. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(3): 255–261. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-3-255-261> (In Russian)

For correspondence: Dmitry A. Kryazhev, MD, Ph.D. Associate Professor of the Department of General and Communal Hygiene Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation. E-mail: kryazhev.87@inbox.ru

Information about the authors:

Kryazhev D.A., <https://orcid.org/0000-0003-4592-3848>
Krasikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-4498-8631>

Boev V.M., <https://orcid.org/0000-0002-3684-1149>

Contribution: *Kryazhev D.A.* – the concept and design of the research, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, methodology, project management, resources, software, editing, writing the text of the manuscript, conceptualization, obtaining funding, supervision, check, visualization, review of publications on the topic of the article, editing of the material, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Boev V.M.* – the concept and design of the research, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Krasikov S.I.* – the concept and design of the research, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Karmanova D.S.* – obtaining data for analysis, analyzing the data obtained; methodology; project management; resources; software, writing the text of the manuscript, conceptualization, obtaining funding, supervision, check, visualization, review of publications on the topic of the article, editing of the material. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version; *Boeva T.V.* – review of publications on the topic of the article, editing of the material. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: September 14, 2021 / Accepted: November 25, 2021 / Published: April 08, 2022

Введение

Обеспечение населения доброкачественной питьевой водой является первостепенной задачей любого государства. В Российской Федерации федеральным проектом «Чистая вода» предусмотрено сохранение и снижение загрязнения водных ресурсов.

По данным Министерства природных ресурсов, приоритетными веществами, загрязняющими водоёмы Оренбургской области, являются соли тяжёлых металлов, азот аммонийный, нитритный и нитратный, сульфаты и хлорорганические соединения (ХОС). Существующие особенности загрязнения обусловлены тем, что Оренбургская область яв-

ляется аграрным регионом, и применение в прошлом в сельском хозяйстве хлорорганических ядохимикатов, а также присутствие неиспользуемых складов пестицидов создают предпосылки для возможного загрязнения ими поверхностных водоёмов. Также в местах, где существует гидравлическая связь с подземными водоисточниками, имеется высокая вероятность их загрязнения [1]. Помимо применения пестицидов хлорирование является дополнительным источником загрязнения хлорорганическими соединениями (ХОС) питьевой воды при организации хозяйственно-питьевого водоснабжения с применением обеззараживания [2].

По данным многочисленных исследований, ХОС играют важнейшую роль в регуляции метаболических процессов и

представляют опасность для организма человека и животных [3–5]. При этом основными последствиями токсического воздействия выступают нарушения регуляции метаболических и гормональных процессов, заключающиеся в асинергии энергетического обмена, синтеза белка и нуклеиновых кислот, активации свободнорадикального окисления, дисфункции иммунной системы [6–8]. Кроме того, рядом исследователей представлены данные об имеющихся гормоноподобных свойствах ХОС, в связи с чем последние получили название гормоноподобных ксенобиотиков, или дизрапторов [9–12]. Таким образом, поступление даже малых доз ХОС способно вызывать нарушения со стороны эндокринной системы и метаболических процессов [13, 14].

По данным Федеральной службы государственной статистики, в Оренбургской области заболеваемость болезнями эндокринной системы выше, чем в Российской Федерации и Приволжском федеральном округе. В целом для области характерны высокие показатели заболеваемости болезнями эндокринной системы, которые в общей структуре первичной заболеваемости у взрослых составляют 3,9%, у подростков – 9,4%. С 2014 по 2018 г. отмечается рост первичной заболеваемости взрослого населения в 1,8 раза и детского населения в 2,1 раза. В структуре заболеваний, ставших причиной инвалидности у детей от 0 до 17 лет, четвертое ранговое место в Оренбургской области занимают болезни эндокринной системы (7,8%) [15, 16].

Высокие показатели заболеваемости болезнями эндокринной системы, неуклонный рост заболеваемости, существующие особенности загрязнения поверхностных и подземных водисточников и, как следствие, питьевой воды обуславливают необходимость регулярного мониторинга с оценкой риска для здоровья и дополнительного изучения механизмов влияния малых доз хлорорганических пестицидов на здоровье населения [17, 18]. В связи с этим особую актуальность приобретают экспериментальные работы, направленные на моделирование условий воздействия ксенобиотиков в малых подпороговых дозах с экстраполяцией результатов на население.

Цель исследования – изучить особенности формирования у населения неканцерогенного риска, ассоциированного с воздействием ХОС питьевой воды, и эндокринных нарушений на примере 2,4-Д в условиях хронической пероральной экспозиции малыми дозами в модельном эксперименте.

Материалы и методы

В научном исследовании проведена сравнительная гигиеническая оценка более 10 тыс. проб питьевой воды централизованного водоснабжения для определения соответствия требованиям СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» в 41 муниципальном образовании Оренбургской области, в результате чего выявлены 2 сельские территории наблюдения и сравнения. Соль-Илецкий район, располагающийся на юге области и граничащий с Республикой Казахстан, определен как территория наблюдения, поскольку содержание ХОС и вклад 2,4-Д в структуру суммарного загрязнения питьевой воды ХОС на этой территории максимальны среди всех изученных. Кваркенский район, располагающийся на востоке области, определен территорией сравнения, поскольку имеет минимальное содержание ХОС и 2,4-Д в питьевой воде. На исследуемых территориях не применяются методы водоподготовки и обеззараживания. На территориях проведена сравнительная гигиеническая оценка неканцерогенного риска от ХОС, содержащихся в питьевой воде, в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания»* [19] для взрослого и детского населения.

* Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 5 марта 2004 г.).

Анализ заболеваемости болезнями эндокринной системы, пищеварительной системы и нарушениями обмена веществ (Е00–Е90) проведен по данным ежегодной статистической отчетности. Были использованы сборники «Города и районы Оренбургской области», составленные на основании официальных статистических форм территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Оренбургской области, за 2015–2020 гг.

Эксперимент выполнен на 56 крысах-самцах линии Вистар, масса тела которых в начале опыта составляла 160–170 г, с соблюдением всех этических норм. Животные были разделены на 2 группы: первая группа служила контролем, вторая группа потребляла воду, содержащую 2,4-Д в концентрации 0,015 мг/л, что составляет 0,5 ПДК. Содержание животных и все манипуляции с ними выполняли в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, Франция, 1986 .од) и согласно правилам лабораторной практики, регламентированным Минздравом России (приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н). Через 45, 90 и 135 сут животных выводили из эксперимента, подвергая эвтаназии путём декапитации. Измерение концентрации гормонов щитовидной железы трийодтиронина (Т3) и тиреоидного гормона (Т4), а также тестостерона и инсулина методом ИФА проводилось на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 с использованием набора реагентов Roche (Switzerland).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 10.0. Изученные количественные признаки соответствовали нормальному распределению (критерий хи-квадрат), в связи с чем описание полученных количественных признаков проводили в виде средней (M) и стандартной ошибки среднего (m) с оценкой статистической значимости различий независимых групп по параметрическому t -критерию Стьюдента.

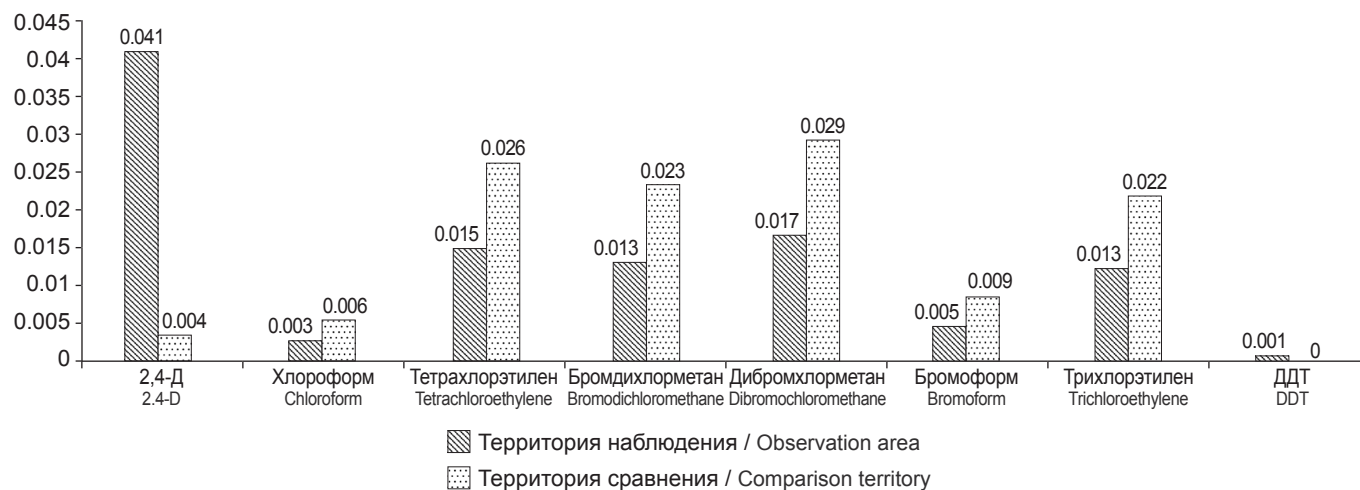
Различия между показателями считали статистически значимыми при значении для $p < 0,05$ и вычисляли с помощью Fisher's exact test.

Результаты

Гигиеническая оценка показала, что в последние пять лет доля проб воды из распределительной сети, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, превышала среднеобластной показатель в 2 и более раз на территории наблюдения (Соль-Илецкий район). При этом доля проб питьевой воды, не соответствующих гигиеническим нормативам, на территории наблюдения составила в 2014 г. 12,9% против 4,7% (среднеобластной показатель) и 12,6% против 10,7% в 2018 г. Таким образом, установлено, что территория наблюдения характеризуется стабильно высоким уровнем загрязнения питьевой воды, в том числе ХОС. Установлено, что в суммарной структуре загрязнения ХОС (Ксумм. ХОС) содержание 2,4-Д составляет 38% (0,04 ПДК), что в 10 раз выше, чем на территории сравнения (0,004 ПДК). Кроме того, для территории наблюдения 2,4-Д является приоритетным хлорорганическим ксенобиотиком, в то время как на территории сравнения приоритетными являются дибромхлорметан (25% вклада), тетрахлоэтилен (22% вклада), бромоформ (20% вклада), при этом превышения ПДК не установлены (см. рисунок).

Анализ неканцерогенного риска для критических органов и систем показал, что коэффициенты опасности при хроническом пероральном воздействии не превышают гигиенических нормативов, но для детского населения суммарный индекс неканцерогенной опасности для органов и систем в 2 раза выше, чем для взрослых, как на территории наблюдения, так и на территории сравнения (табл. 1).

Установлено, что коэффициент опасности при воздействии 2,4-Д на территории наблюдения в 10–12 раз достоверно выше для взрослого и детского населения.



Содержание хлорорганических соединений в питьевой воде централизованного водоснабжения сравниваемых территорий (доли ПДК).
The content of organochlorine compounds in drinking water of centralized water supply (percentage of MPC).

Таблица 1 / Table 1

Индивидуальный неканцерогенный риск (НҚ) от хлорорганических соединений, поступающих с питьевой водой
Individual non-carcinogenic risk (HQ) from organochlorine compounds supplied with drinking water

Показатель Indicators	Территория наблюдения / Observation area		Территория сравнения / Comparison territory	
	Население / Population			
	взрослое / adult	детское / children	взрослое / adult	детское / children
2,4-Д / 2,4-D	0.003 ± 0.0001*	0.012 ± 0.0002*	0.0003 ± 0.00004	0.001 ± 0.0001
Хлороформ / Chloroform	0.002 ± 0.0001	0.003 ± 0.0001*	0.001 ± 0.0001	0.01 ± 0.001
Тетрахлорметан / Carbon tetrachloride	0.021 ± 0.00004*	0.043 ± 0.0001	0.012 ± 0.00002	0.1 ± 0.0002
1,2-дихлорэтан / 1,2-Dichloroethane	0.025 ± 0.001*	0.086 ± 0.002	0.043 ± 0.0003	0.15 ± 0.001
Тетрахлорэтилен / Tetrachloroethylene	0.001 ± 0.00002	0.003 ± 0.0001	0.0015 ± 0.00001	0.01 ± 0.0001
Бромдихлорметан / Bromodichloromethane	0.0011 ± 0.0001	0.0021 ± 0.0001	0.00010 ± 0.0001	0.0012 ± 0.0003
Дибромхлорметан / Dibromochloromethane	0.0011 ± 0.00002	0.0034 ± 0.0001*	0.0009 ± 0.0001	0.0021 ± 0.0002
Бромформ / Bromoform	0.0008 ± 0.0001	0.0031 ± 0.0002	0.0005 ± 0.0001	0.0019 ± 0.0003
Трихлорэтилен / Trichloroethylene	0.125 ± 0.01*	0.25 ± 0.02*	0.071 ± 0.002	0.44 ± 0.01
НІ	0.18	0.41	0.13	0.72

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – достоверность различия с территорией сравнения ($p < 0,05$).

Note. Here and in tabl 2, 3: * – the significance of the difference with the comparison territory ($p < 0.05$).

Таким образом, установлено достоверное ($p < 0,05$) превышение коэффициентов опасности на территории наблюдения по следующим веществам: 2,4-Д, хлороформ (в 10 раз), тетрачлорэтан, 1,2-дихлорэтан (в 2 раза) и трихлорэтилен (в 2 раза).

Гигиеническая оценка неканцерогенного риска для критических органов и систем показала, что на территории наблюдения риск для эндокринной системы достоверно выше ($p < 0,05$) для взрослого населения в четыре раза, для печени и поджелудочной железы достоверно выше в два раза как для взрослого, так и для детского населения. Стоит отметить, что рассчитанный риск на органы и системы соответствует гигиеническим требованиям (табл. 2).

При оценке заболеваемости болезнями эндокринной системы установлено, что в целом в Оренбургской области заболеваемость выше, чем Российской Федерации и Приволжском федеральном округе. В Оренбургской области болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена в общей структуре заболеваемости занимают 6-е место (5,8%), в структуре первичной заболеваемости –

Таблица 2 / Table 2

Неканцерогенный риск для критических органов и систем (ТНІ)

Non-carcinogenic risk for critical organs and systems (THI)

Органы и системы Organs and systems	Территория наблюдения Observation area		Территория сравнения Comparison territory	
	Взрослые adults	Дети children	Взрослые adults	Дети children
Эндокринная система The endocrine system	0.005*	0.015	0.0013	0.011
Печень Liver	0.155*	0.537*	0.089	0.319
Поджелудочная железа The pancreas	0.021	0.043	0.012	0.1

Таблица 3 / Table 3

Первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ (случаев на 1000 населения)**Primary incidence of diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders (cases per 1000 population)**

Группа населения Population group	Среднеобластное значение Regional average value	Территория наблюдения Observation area	Территория сравнения Comparison territory
Всё население / The entire population	18.88 ± 3.2	34.88 ± 5.9*	5.65 ± 1.2
Взрослое население / Adult population	20.2 ± 4.1	41.59 ± 2.7*	6.03 ± 2.3
Подростки / Adolescents	39.6 ± 5.3	73.1 ± 6.8*	11.8 ± 3.6
Детское население / Children population	20.7 ± 3.4	38.2 ± 3.8*	6.19 ± 1.8

10-е место (2,64%). Отмечается рост первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы в 2 раза (с 12,7 случая на 1000 человек до 23,1 случая на 1000 человек) среди взрослого населения и общей заболеваемости среди детского населения (с 1490,5 до 3105,3 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста).

Установлено, что на территории наблюдения первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы, пищеварительной системы и нарушениями обмена веществ статистически значимо выше среди всех групп населения, при этом наиболее значительные различия отмечаются в подростковом возрасте (табл. 3).

Стоит отметить, что на сельских территориях (как наблюдения, так и сравнения) отсутствуют крупные стационарные источники загрязнения атмосферного воздуха и поверхностных водоёмов, при этом концентрации ХОС не превышают гигиенических нормативов, в том числе по 2,4-Д. Тем не менее высокий уровень первичной и общей заболеваемости болезнями эндокринной системы на территории наблюдения, приемлемый уровень неканцерогенного риска для критических органов и систем (эндокринная система, поджелудочная железа, печень), отсутствие превышения гигиенических нормативов и особенности структуры загрязнения питьевой воды позволяют сделать предположение о проявлении дизрапторных свойств ХОС в общем и 2,4-Д в частности, так как его концентрация на территории наблюдения в 10 раз выше.

В связи с этим проведено исследование в условиях экспериментальной биологической модели на животных по качественной и количественной оценке возникновений эндокринных нарушений при экспозиции подпороговыми дозами 2,4-Д (табл. 4).

Как видно из представленных материалов, масса тела контрольных животных, находящихся на стандартном рационе и потребляющих чистую воду, увеличивалась на протяжении всех сроков эксперимента. Отмечается, что у животных опытной группы, потреблявших воду, содержащую малую дозу 2,4-Д, также происходило увеличение массы тела, при этом оно имело более выраженную динамику и к завершению опытов превысило контрольные значения на 10%. Кроме того, установлено, что на 135-е сутки масса эпидидимального жира у животных, получавших гербицид, на 17% выше, чем в контроле.

Проявление дизрапторных свойств 2,4-Д характеризовалось повышением на 70% уровня инсулина у животных опытной группы на 45-е сутки эксперимента и на 25% на 90-е и 135-е сутки. Таким образом, хроническое поступление с питьевой водой 2,4-Д приводило к выраженной гиперинсулинемии на протяжении всего эксперимента.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, поступление с питьевой водой 2,4-Д на 45-е, 90-е и 135-е сутки сопровождалось снижением концентрации в сыворотке крови животных гормонов трийодтиронина (Т3) на 22; 5 и 6% соответственно и тироксина (Т4) на 13; 12% и 38% соответственно. Таким образом, установлено снижение выработки гормонов щитовидной железы, которое приводит к наруше-

нию основного обмена, увеличению массы жировой ткани и проявлению струмогенных эффектов 2,4-Д [20, 21].

Показано также, что на протяжении эксперимента у опытной группы животных понижен уровень тестостерона на 36% (в 1,5 раза) относительно контрольной, при этом отмечался незначительный физиологический рост в обеих группах. Таким образом, поступление с питьевой водой 2,4-Д способствовало формированию у животных гипоандрогении.

Таблица 4 / Table 4

Показатели гормональной регуляции в условиях хронической экспозиции 2,4-Д ($M \pm m$)**Indicators of hormonal regulation in conditions of chronic exposure of 2,4-D ($M \pm m$)**

Показатель Indicators	Сутки Day	Группа	
		1 интактная (контроль) intact (control) <i>n</i> = 28	2 опыт (животные, получавшие 2,4-Д) experience (animals that received 2,4-D) <i>n</i> = 28
Масса тела, г Body weight, g	45	304.6 ± 5.92	335.1 ± 6.10
	90	311.3 ± 4.97	366.0 ± 5.37*
	135	326.5 ± 4.37	384.3 ± 5.53*..**
Масса эпидидимального жира, г Mass of epididymal fat, g	45	4.56 ± 0.22	5.40 ± 0.26
	90	5.19 ± 0.24	6.05 ± 0.31
	135	5.45 ± 0.25	6.35 ± 0.33*
Инсулин, мкЕД/мл Insulin, mcUnits/ml	45	1.30 ± 0.16	2.20 ± 0.29
	90	9.13 ± 0.61	11.39 ± 0.31*
	135	9.23 ± 0.58	11.51 ± 0.26*
Т3, пмоль/л T3, pmol/L	45	5.62 ± 0.24	4.37 ± 0.35
	90	4.90 ± 0.38	4.61 ± 0.21
	135	5.15 ± 0.43	4.84 ± 0.23
Т4, пмоль/л T4, pmol/L	45	19.97 ± 1.65	17.40 ± 0.88
	90	20.97 ± 0.28	18.27 ± 0.24
	135	30.11 ± 0.31	18.67 ± 0.25
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/L	45	7.33 ± 1.07	4.63 ± 0.68
	90	7.69 ± 1.07	4.86 ± 0.38
	135	7.83 ± 0.87	5.01 ± 0.41

Примечание. Достоверные отличия ($p < 0,05$): полужирным шрифтом – по отношению к контролю; * – 45 и 90, 45 и 135 дней; ** – 90 и 135 дней.

Note. Significant differences are indicated ($p < 0.05$), bold – compared to the control, * – 45 and 90; 45 and 135 days; ** – 90 and 135 days.

В результате эксперимента установлено, что поступление с питьевой водой гербицида в подпороговых концентрациях приводит к достоверному снижению содержания в крови тестостерона на всех сроках эксперимента на 30–35% относительно контроля.

Обсуждение

Результаты экспериментального исследования показали, что хроническое поступление с питьевой водой малых доз 2,4-Д (0,5 ПДК) приводило к развитию обесогенного эффекта у животных. Этот эффект проявился, во-первых, в большем, чем в контроле, увеличении массы животных и, во-вторых, в большем накоплении эпидидимального жира, масса которого отражает содержание жировой ткани в организме [22, 23]. Согласно литературным данным, проявления обесогенного эффекта хлороорганического гербицида 2,4-Д могут быть обусловлены его дизрапторным действием [9], которое характеризовалось снижением уровня андрогенного гормона тестостерона и гормонов щитовидной железы. Поскольку известно, что эти гормоны влияют на основной обмен и активируют расщепление триацилглицеринов, можно заключить, что наблюдаемые изменения выступают одной из причин более значительного накопления жировой ткани при поступлении в организм животных с питьевой водой малых доз 2,4-Д [24, 25].

Наконец, одним из важных результатов эксперимента явилось развитие у животных гиперинсулинемии, что может свидетельствовать о формировании на фоне ожирения инсулинорезистентности [26], которая в свою очередь будет усугублять депонирование жира в организме [27–29].

В целом результаты модельного эксперимента свидетельствуют о том, что присутствие в питьевой воде 2,4-Д опасно для здоровья населения вне зависимости от концентрации и отличается лишь по времени наступления негативных последствий.

Гигиенические исследования по оценке маркеров экспозиции в биологических средах у населения, проживающего на территории с высоким уровнем экспозиции 2,4-Д, не проведены, это можно считать ограничением настоящей работы.

Заключение

Структурно-динамический анализ заболеваемости болезнями эндокринной системы установил сельскую территорию с высоким уровнем первичной и общей заболеваемости эндокринной патологией среди всех возрастных групп. Для этой территории характерен самый высокий уровень экспозиции хлороорганическими соединениями и максимальный долевой вклад 2,4-Д в структуру суммарного загрязнения питьевой воды ХОС. Установлены приемлемые уровни неканцерогенного риска для эндокринной системы взрослого и детского населения, проживающего в условиях воздействия малых доз (в пределах ПДК) хлороорганических соединений.

Таким образом, установленные причинно-следственные связи между воздействием малых (подпороговых) доз ХОС и повышенным уровнем заболеваемости болезнями эндокринной системы свидетельствуют о проявлении дизрапторных свойств ксенобиотиков, в частности 2,4-Д.

Результаты эксперимента на животных показали, что поступление в организм малых доз (0,5 ПДК) 2,4-Д оказывало обесогенное действие, в основе которого лежит активация процессов биосинтеза липидов. Такое развитие процессов может быть связано со снижением функции гормонов щитовидной железы и тестостерона, функционирующим под воздействием подпороговых доз 2,4-Д, а также быть следствием инсулинорезистентности. Таким образом, уровень гормонов (инсулин, тестостерон, тироксин, трийодтиронин) способен служить индикаторным показателем ксенобиальной нагрузки ХОС, в том числе 2,4-Д. Это может применяться при проведении медицинских обследований, а также для определения групп и территорий риска возникновения эндокринной патологии у населения.

Литература

(п.п. 9–12, 14, 20–29 см. References)

1. Жолдакова З.И., Лебедь-Шарлевич Я.И., Мамонов Р.А., Синицына О.О. Совершенствование требований к контролю безопасности питьевой воды при хлорировании. *Водоснабжение и санитарная техника*. 2019; (7): 4–9.
2. Жолдакова З.И., Синицына О.О., Мамонов Р.А., Лебедь-Шарлевич Я.И., Печникова И.А. Совершенствование требований к контролю за применением хлорсодержащих веществ. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019; (12): 30–5. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-30-35>
3. Землянова М.А., Федорова Н.Е., Кольдибекова Ю.В. Биохимические маркеры негативных эффектов у детей при воздействии хлороорганических соединений, поступающих в организм с питьевой водой. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011; (9): 33–7.
4. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Шур П.З., Кирьянова Д.А., Долгих О.В., Чигвинцев В.М. и др. Формирование нарушений жирового и углеводного обмена, обусловленных потреблением питьевой воды с повышенным содержанием хлороорганических соединений. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (12): 29–2.
5. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Долгих О.В., Кривцов А.В. Особенности полиморфизма генов у детей с нарушением жирового обмена, потребляющих питьевую воду с содержанием хлороформа выше допустимого уровня. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015; (12): 33–5.
6. Лыхина Т.С., Харахорина Р.А. Цитокиновый профиль детей в условиях поступления хлороорганических соединений с питьевой водой. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011; (2–2): 95–6.
7. Камилев Ф.Х., Галимов Ш.Н., Аглетдинов Э.Ф., Галимова Э.Ф., Хабиров Р.Э. Гормонально-метаболические нарушения репродуктивной функции в условиях отравления хлороорганическими соединениями. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2007; 2(3–4): 42–6.
8. Богданова В.Д., Кику П.Ф., Кислицына Л.В. Влияние хлороорганических соединений питьевой воды на здоровье населения. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020; (2): 55–60. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-55-60>
9. Цыганков В.Ю., Ярыгина М.В., Лукьянова О.Н., Боярова М.Д., Ерофеева Н.И., Гамова С.В. и др. Следовые концентрации хлороорганических соединений в биологических жидкостях жителей Дальнего Востока России. *Экология человека*. 2019; (1): 15–9.
10. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «Здравоохранение» Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; (3): 358–71. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10072>
11. Лужецкий К.П., Цинкер М.Ю., Вековшинина С.А. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии на территориях Российской Федерации с различным уровнем и спектром загрязнения среды обитания. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; (5): 7–11. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2017-290-5-7-11>
12. Лужецкий К.П., Шур П.З., Устинова О.Ю., Долгих О.В., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М. Оценка индивидуального риска метаболических нарушений у детей при экспозиции хлороформом питьевой воды. *Анализ риска здоровью*. 2015; (4): 28–35.
13. Прокопов В.А., Липовецкая Е.Б., Кулиш Т.В. Неканцерогенный риск для здоровья населения при комплексном воздействии хлороорганических соединений. *Здоровье и окружающая среда*. 2017; (27): 48–50.
14. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: 2004.

References

- Zholdakova Z.I., Lebed'-Sharlevich Ya.I., Mamonov R.A., Sinitsyna O.O. Enhancement of the requirements to monitoring the safety of drinking water during chlorination. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*. 2019; (7): 4–9. (in Russian)
- Zholdakova Z.I., Sinitsyna O.O., Mamonov R.A., Lebed'-Sharlevich Ya.I., Pechnikova I.A. Improvement of monitoring requirements over the application of chlorine-containing agents for water decontamination. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2019; (12): 30–5. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-30-35> (in Russian)
- Zemlyanova M.A., Fedorova N.E., Kol'dibekova Yu.V. Biochemical markers of adverse effects in children exposed to chlororganic compounds through drinking water. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2011; (9): 33–7. (in Russian)
- Luzhetskiy K.P., Ustinova O.Yu., Shur P.Z., Kir'yanova D.A., Dolgikh O.V., Chigvintsev V.M., et al. Development of lipids and carbohydrates metabolism disorders caused by drinkable water with high content of chlorine organic compounds. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (12): 29–2. (in Russian)
- Luzhetskiy K.P., Ustinova O.Yu., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V. Features of genes polymorphisms in children with lipid metabolism disorders induced by consuming of drinking water with excessive chloroform content. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2015; (12): 33–5. (in Russian)
- Lykhina T.S., Kharakhorina R.A. Cytokine profile in children exposed to industrial chemical stress. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2011; (2-2): 95–6. (in Russian)
- Kamilov F.Kh., Galimov Sh.N., Agletdinov E.F., Galimova E.F., Khabirov R.E. The hormonal and metabolic disorders of he-rat's reproductive system induced by chlorinated organic substances. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2007; 2(3-4): 42–6. (in Russian)
- Bogdanova V.D., Kiku P.F., Kislitsyna L.V. Effect of chlororganic compounds in drinking water on population health. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (2): 55–60. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-55-60> (in Russian)
- Casals-Casas C., Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu. Rev. Physiol.* 2011; 73: 135–62. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200>
- Zoeller R.T., Brown T.R., Doan L.L., Gore A.C., Skakkebaek N.E., Soto A.M., et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012; 153(9): 4097–110. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>
- Heindel J.J., Blumberg B., Cave M., Machtinger R., Mantovani A., Mendez M., et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Repr. Toxicol.* 2017; 68: 3–33. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>
- Magueresse-Battistoni B.L., Labaronne E., Vidal H., Naville D. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World J. Biol. Chem.* 2017; 8(2): 108–19. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v8.i2.108>
- Tsygankov V.Yu., Yarygina M.V., Lukyanova O.N., Boyarova M.D., Erofeeva N.I., Gamova S.V., et al. Trace concentrations of organochlorine compounds in biological fluids of residents of the Russian Far East. *Ekologiya cheloveka*. 2019; (1): 15–9. (in Russian)
- Lee D.H., Steffes M., Sjödin A., Jones R., Needham L., Jacobs D. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One*. 2011; 6(1): e15977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015977>
- Golubev N.A., Ogryzko E.V., Shelepova E.A., Zalevskaya O.V. Morbidity of children by diseases of the endocrine system, itania's diseases substance exchange within the national project of "health" of the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdavoookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2019; (3): 358–71. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10072> (in Russian)
- Luzhetskiy K.P., Tsinker M.Yu., Vekovshina S.A. Structural and dynamic analysis of endocrine pathology in the russian federation with different levels of spectrum and environmental pollution. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017; (5): 7–11. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2017-290-5-7-11> (in Russian)
- Luzhetskiy K.P., Shur P.Z., Ustinova O.Yu., Dolgikh O.V., Kir'yanov D.A., Chigvintsev V.M. Individual risk assessment of metabolic disorders in children at exposure to chloroform in drinking water. *Analiz riska zdorov'yu*. 2015; (4): 28–35. (in Russian)
- Prokopov V.A., Lipovetskaya E.B., Kulish T.V. Non-carcinogenic risk for public health at complex impact of organochlorine compounds of drinking water. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2017; (27): 48–50. (in Russian)
- Guidance on Public Health Risk Assessment for Exposure Chemicals Polluting the Environment [Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu]*. Moscow; 2004. (in Russian)
- Webb P. Thyroid hormone receptor and lipid regulation. *Curr. Opin. Invest. Drugs*. 2010; 11(10): 1135–42.
- Kim H.J., Kabir E., Jahan S. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci. Total Environ.* 2017; 575: 525–35. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>
- Joosten H.F. Enlargement of epididymal adipocytes in relation to hyperinsulinemia in obese hyperglycemic mice (ob/ob). *Metabolism*. 1974; 23(1): 59–66. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(74\)90104-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(74)90104-8)
- Zuo H. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054615>
- Hays S.M. 2,4-D Exposure and risk assessment: Comparison of external dose and biomonitoring based approaches. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2012; 64(3): 481–9. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.09.001>
- Simescu M. Multiple pesticides exposure of greenhouse workers and thyroid parameters. *Int. J. Sustainable Devel. Planning*. 2014; 9(1): 15–28.
- Lee D.H. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One*. 2011; 6(1): 1–10.
- Robertson R., Zhou H., Zhang T., Harmon J.S. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell. Biochem. Biophys*. 2007; 48(2-3): 139–46. <https://doi.org/10.1007/s12013-007-0026-5>
- Iken I. P50: Fatal poisoning by 2-4 dichlorophenoxyacetic acid: About two cases. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2014; 26(2): 50–1.
- Bukowska B. Effects of 2,4-D and its Metabolite 2,4-Dichlorophenol on antioxidant enzymes and level of glutathione in human erythrocytes. *Comp. Biochem. Physiol. Part C*. 2003; 135(4): 435–41.