

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Лужецкий К.П.^{1,2}, Устинова О.Ю.^{1,2}, Вандышева А.Ю.¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, ПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПИТЬЕВУЮ ВОДУ С НЕНОРМАТИВНЫМ УРОВНЕМ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ХЛОРОФОРМ)

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь

Введение. Выполнен санитарно-гигиенический анализ и получена оценка качества среды обитания районов Пермского края с ненормативным содержанием в питьевой воде продуктов хлорирования.

Материал и методы. Проведено обследование 120 детей в возрасте от 4 до 15 лет (68 девочек и 52 мальчика), длительное время потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорированных органических соединений (ХОС) и имеющих нарушения жирового обмена, отклонения в физическом развитии (избыток массы тела – E67.8, ожирение – E66.0) и повышенное содержание хлороформа в крови.

Результаты. В условиях пероральной экспозиции ХОС у детей с повышенной концентрацией хлороформа в крови нарушения жирового обмена выявлены у 16,0%, что чаще в 2,4 раза, чем в группе сравнения (6,6%, $p = 0,02-0,15$). В ходе анализа эффективности программ коррекции нарушений жирового обмена, ассоциированных с воздействием ХОС, доказана высокая клиническая эффективность комплексного применения препаратов, обладающих мембраностабилизирующим, гепатопротекторным, антиоксидантным и ноотропным действием. Обобщение результатов сравнительной оценки после применения разработанной программы коррекции подтвердило значимое снижение интенсивности ранее установленной причинно-следственной связи ($OR = 2,74$; $DI = 1,16-7,14$; $p < 0,05$) формирования нарушений жирового обмена с потреблением питьевой воды с повышенным содержанием хлороформа на уровне $OR = 1,07$; $DI = 0,35-3,23$; $p < 0,05$. Полученные данные согласуются с ранее выполненными исследованиями и мнением ряда авторов, что использование патогенетически обоснованных подходов в коррекции экологически обусловленных нарушений здоровья позволяет добиться максимально высокой эффективности медико-профилактических мероприятий.

Выводы. В условиях экспозиции хлороформом выявлено снижение заболеваемости ожирением (E66.0) и избытком массы тела (E67.8) в 2,4–2,5 раза ($p = 0,042-0,047$) при использовании разработанной программы коррекции нарушений жирового обмена у детей относительно традиционных подходов.

Ключевые слова: питьевая вода; хлорорганические соединения (хлороформ); дети; нарушения жирового обмена; ожирение; избыточность питания; программы коррекции.

Для цитирования: Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Вандышева А.Ю. Оценка эффективности программ коррекции нарушений жирового обмена у детей, потребляющих питьевую воду с ненормативным уровнем хлорорганических соединений (хлороформ). Гигиена и санитария. 2019; 98(2): 171-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-171-177>

Для корреспонденции: Лужецкий Константин Петрович, доктор мед. наук, зам. директора по организационно-методической работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь. E-mail: nemo@fcrisk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.10.2018

Принята к печати 06.02.2019

Luzhetsky K.P.^{1,2}, Ustinova O.Y.^{1,2}, Vandisheva A.U.¹

EVALUATION OF THE EFFICIENCY PROGRAMS OF CORRECTION OF FATIAL EXCHANGE DISORDERS IN CHILDREN CONSUMING DRINKING WATER WITH NON-FORMAT LEVEL ORGANIC CHLORINE COMPOUNDS (CHLOROFORM)

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

²Perm State University, Perm, 614990, Russian Federation

Introduction. We performed a sanitary-hygienic analysis and assessed quality of the environment on Perm region territories the population of which permanently consumed water with increased contents of chlorinated organic compounds (COCs) from centralized drinking water supply systems.

Material and methods. We accomplished a profound clinical and laboratory examination of 120 children (52 boys and 68 girls) aged of 4-15 years who permanently lived on territories where drinking water quality was unsatisfactory as per sanitary-chemical parameters; the examined children had disorders in their lipid metabolism, deviations in their physical development (excessive body mass E67.8, obesity E66.0), and increased chloroform contents in their blood.

The results of the study. Under the oral exposure to COCs children who had increased chloroform concentrations in their blood suffered from lipid metabolism disorders 2.4 times (16%) more frequently than children from the reference group (6.5%, $p=0.02-0.15$). We analyzed an efficiency of technologies applied for correction of lipid metabolism disorders associated with exposure to COCs; the analysis proved a high (from 1.6 to 3.2 times) clinical efficiency of medications with membrane-stabilizing, hepatoprotective, antioxidant, and nootropic effects, when they were applied together with physiotherapy techniques (transcranial magnetotherapy, inductothermy), and therapeutic physical training.

The discussion of the results. An application of the developed correction technology resulted in a significant decrease in intensity of the previously detected cause-and-effect relation ($OR = 2.74$; $CI = 1.16-7.14$; $p < 0,05$) between lipid metabolism disorders and consumption of drinking water with increased chloroform contents ($OR=1.07$;

$CI=0.35-3.23$; $p < 0.05$). The obtained data are consistent with previous studies and the opinion of a number of authors that the use of pathogenetically substantiated approaches in the correction of environmentally caused health disorders allows achieving the highest possible efficiency of medical and preventive measures.

Conclusion. We revealed a newly developed technology to allow achieving a 2.4-2.5-fold decrease in the morbidity rate of the obesity (E66.0) and excessive body mass (E67.8) ($p=0.042-0.047$) as compared to conventional approaches.

Key words: drinking water; chlorinated organic compounds (chloroform); children; lipid metabolism disorders; obesity; excessive nutrition; correction technologies

For citation: Luzhetsky K.P., Ustinova O.Y., Vandsheva A.U. Evaluation of the efficiency programs of correction of fatial exchange disorders in children consuming drinking water with non-format level organic chlorine compounds (chloroform). *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(2): 171-177. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-171-177>

For correspondence: Konstantin P. Luzhetsky, MD, Ph.D., DSci., Deputy Director for Organizational and Methodical Work of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: nemo@fcrisk.ru

Information about the author: Luzhetsky K.P., <http://orcid.org/0000-0003-0998-7465>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: October 3, 2018

Accepted: February 6, 2019

Введение

Важнейшим базовым показателем благополучия граждан страны является продолжительность жизни. В обращении к Федеральному Собранию на 2018 год Президентом России поставлена важная задача по сохранению здоровья населения, снижению уровня смертности, увеличению продолжительности жизни и активного долголетия [1, 2]. Важным механизмом решения этой задачи является обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия [3–7]. В настоящее время наиболее важным и приоритетным фактором, оказывающим влияние на здоровье населения РФ, является состояние водисточников и питьевой воды [8–10].

За последние 5 лет реализации Федерального закона № 416 «О водоснабжении и водоотведении» обеспеченность населения водой, соответствующей требованиям безопасности, выросла на 4% и составила в 2017 году 91,5% населения страны, что на 1,3 млн человек (на 0,74%) больше, чем в 2016 году. Доля населения, обеспеченного питьевой водой, соответствующей требованиям безопасности, проживающего в городских поселениях, увеличилась на 0,6% и составила в 2017 году 96,0%, в сельских увеличилась на 0,8% и составила 78,3% в 2017 г. Улучшение безопасности и качества питьевого водоснабжения привело к снижению с 2012 года более чем на 5,0% дополнительных случаев смерти, а также на 10% заболеваний, связанных с химическим и микробным загрязнением вод. По данным за 2017 год качественной питьевой

водой из систем централизованного водоснабжения обеспечено 87,5% населения Российской Федерации (в том числе 94,5% городского и 67,1% сельского населения).¹

Вместе с тем в 2017 году в РФ выявлено 14 885 источников централизованной подачи воды (ЦПВ), не отвечающих нормативным санитарно-эпидемиологическим требованиям. Более половины водопроводов, находящихся в Мурманской (58,0%) и Томской областях (76,7%), Чеченской (75,4%) и Карачаево-Черкесской Республиках (62,5%), Ненецком автономном округе (57,1%), Республиках Хакасия (74,0%) и Дагестан (53,1%), не соответствовали требованиям санитарного законодательства.

По данным федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ), в 2017 году одними из наиболее важных химических соединений, концентрации которых в отобранных пробах воды источников ЦПВ превышали гигиенические нормативы, являлись хлорорганические соединения (ХОС) и, в частности, хлороформ. По уровню загрязнения питьевой воды остаточными количествами ХОС Пермский край входит в число приоритетных субъектов России, при этом доля ненормативных проб (превышение ПДК от 2 до 5 раз) составляет более 12% (табл. 1).

На этом фоне в ряде регионов страны, несмотря на снижение за последние три года общего числа случаев эндокринной патологии у детей, отмечается увеличение общей заболеваемости более чем на 60%, впервые установленной более чем на 150%, преимущественно за счёт ожирения, патологии щитовидной железы и сахарного диабета [11–15].

На основании анализа литературных данных ненормативное содержание в питьевой воде хлорорганических соединений, в первую очередь хлороформа, выступает фактором риска здоровью населения, потенцирующим рост общей и детской заболеваемости, способствующим формированию дополнительных случаев патологии эндокринной системы [16, 17]. Общетоксическое и эндокринологическое действие хлорпроизводных углеводородов связано с активацией перекисного окисления липидных комплексов внутриклеточных мембран, снижением биологической активности ряда активных веществ

Таблица 1

Доля проб питьевой воды систем ЦПВ с превышением содержания хлороформа по приоритетным субъектам Российской Федерации за 2017 год

Субъекты РФ	Ранг	Доля проб питьевой воды с превышением ПДК, %		
		от 1,0 до 2,0 раз	от 2,0 до 5,0 раз	более 5,0 раз
Волгоградская область	1	49,3	36,2	0,01
Кировская область	2	42,7	8,3	–
Архангельская область	3	19,7	8,2	0,37
Пермский край	4	13,9	12,1	0,20
Российская Федерация		5,2	3,62	0,14

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf (дата обращения 01.06.2018).

и ферментных систем, нарушением синтеза белков и β -липопротеидов, развитием жировой инфильтрации печени и реактивных изменений поджелудочной железы, понижением тиреоидного обеспечения с последующим нарушением углеводного, жирового и других видов обмена [18–24].

В этой связи большое значение приобретают разработки новых профилактических программ коррекции, направленных на уменьшение негативных последствий, связанных с воздействием ХОС. Для наиболее эффективного управления рисками формирования у детей эндокринных заболеваний, обусловленных негативным воздействием факторов среды обитания, требуется системное сочетание мероприятий:

- по развитию риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности,
- по учёту патогенетически обоснованных факторов риска в региональных программах СГМ, 3),
- по совершенствованию программ диспансерного контроля за экспонированным детским населением с использованием современных профилактических программ коррекции [25].

На основании анализа литературных данных, крайне недостаточно информации об оценке эффективности программы коррекции эндокринных нарушений и патологии физического развития у детей, которые потребляют питьевую воду, не отвечающую гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, что позволяет обосновать актуальность настоящей работы [26, 27].

Цель исследования – оценить эффективность программ коррекции нарушений жирового обмена у детей, потребляющих питьевую воду с ненормативным уровнем хлороформных соединений (хлороформ).

Материал и методы

В 2015–2017 гг. ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» выполнено обследование и реализована программа коррекции 120 детям в возрасте от 4 до 15 лет ($8,4 \pm 2,2$ года), длительное время потребляющих питьевую воду с ненормативным уровнем ХОС, среди которых 68 девочек и 52 мальчика, имеющих нарушения жирового обмена (Е66.0 – ожирение; Е67.8 – избыток массы тела) и повышенный уровень хлороформа в крови.

На территориях исследования питьевое водоснабжение выполняется из поверхностных водозаборов с использованием в водоподготовке гипохлорита натрия (жидкого хлора). Для гигиенического анализа территорий использованы данные мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» и результаты натурных наблюдений ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» за 2015–2017 гг. Полученные концентрации ХОС в питьевой воде оценивались в сравнении с ГН 2.1.5.1315–03 (с изменениями на 13 мая 2017 года с учётом ПДК хлороформа 0,06 мг/л). При оценке риска на территории исследования индексы опасности у детей (*HI*) превышали допустимые значения со стороны эндокринной (до 1,47 *HI*) и центральной нервной (до 1,7 *HI*) системы.

При оценке эффективности программ коррекции из общего количества детей, находящихся в условиях экспозиции ХОС, выполнено сопоставление групп исследования и сравнения (по 60 человек в каждой) с нарушением жирового обмена (Е67.8 – избыток массы тела, Е66.0 – ожирение). Дети группы наблюдения «А» получали препараты, характеризующиеся гепатопротекторным и мембраностабилизирующим эффектами («Фосфоглив», «Хофитол»

на 21 день), ноотропным («Пантогам», «Пикамилон» на 21 день) и антиоксидантным действием («Реамберин», «Мульти-табс® Юниор» на 21 день). Медикаментозное воздействие сочеталось с методами физиотерапии (индуктотермия области желчного пузыря и печени № 10, транскраниальная магнитотерапия № 10), лечебной физкультуры и массажа № 8–10. Программа коррекции проводилась 2 раза в год курсами по 21 дню. Дети группы сравнения «Б» получали общепринятый комплекс мероприятий, направленный на изменение пищевого поведения, а также диету, поливитамины и дозированную физическую нагрузку. Дети обеих групп посещали «Школу профилактики ожирения», основанную на мотивационном обучении, с привлечением семьи и родителей. Схемы назначались в дозировках предписанных инструкций по применению согласно возрасту. По индивидуальным показаниям детям было назначено лечение, устраняющее гормональные отклонения (препараты щитовидной железы, йода и др.), коррегирующее иммунные сдвиги («Полиоксидоний»), адаптогены («Иммунал»). На межпрограммный интервал родителям и детям обеих групп исследования предписывалось соблюдение режима дня и диеты, поддержание двигательной активности, приём поливитаминов и антиоксидантов.

Для оценки эффективности программ коррекции через 12 мес использован катamnестический метод. Критериями эффективности являлось улучшение клинических и лабораторных показателей:

- нормализация физического развития, снижение не менее чем на 1 стандартный интервал массы тела (*SDS*) и индекса массы тела (*ИМТ*)²;
- купирование жалоб диспепсического, вегетативного и астено-невротического характера;
- нормализация жирового обмена (общий холестерин, глюкоза, лептин, С-пептид, инсулин, индекс НОМА, апополипротеин А1, ЛПНП, ЛПВП, апополипротеин В-100);
- нормализация показателей нейроэндокринной и вегетативной регуляции (серотонин, кортизол, ГАМК, тироксин (Т4 св.), инсулиновый фактор роста (ИФР-1), тиреотропный гормон (ТТГ),
- восстановление антиоксидантной защиты (общая антиоксидантная активность сыворотки (АОС), глутатионпероксидаза (ГПЛ), супероксиддисмутаза (Cu/Zn-СОД), гидроперекиси липидов (ГПЛ), малоновый диальдегид (МДА));
- снижение концентрации хлороформа в биосредах (кровь, моча);
- нормализация работы щитовидной железы (УЗИ с анализом кровотока) и нервной системы (электроэнцефалография (ЭЭГ), рентгенография черепа).
- клинико-лабораторные исследования, выполненные стандартными методами [28].

Оценка риска здоровью детского населения в условиях экспозиции ХОС с питьевой водой выполнена в соответствии с руководством по оценке риска Р 2.1.10.1920–04.

Содержание хлороформа в биосредах детей выполнено на газовом хроматографе «Кристалл-5000» методом равновесной паровой фазы согласно МУК 4.1.2115–06.

Для статистической обработки полученных результатов предварительно исследовано распределение случай-

² МР 01-19/31–17. Оценка физического развития и состояния здоровья детей и подростков, изучение медико-социальных причин формирования отклонений в здоровье: Методические рекомендации. Утв. Госкомсанэпиднадзором РФ 17 марта 1996 г. № 01-19/31–17. Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=440580#019160812427151797> (дата обращения: 16.05.2018).

Таблица 2

Динамика нарушений жирового обмена у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа, до и после (12 мес) программ коррекции, %

Структура нарушений жирового обмена	Группа наблюдения «А»		p_1	Группа сравнения «Б»		p_2
	до	после		до	после	
Нормальный масса тела	0,0	57,4	0,01	0,0	23,3	0,01
Избыток массы тела (Е67.8)	67,4	31,9	0,01	68,8	52,7	0,57
Ожирение (Е66.0)	32,6	10,7	0,01	31,2	23,9	0,39

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: p_1 – статистическая значимость различий до и после коррекции в группе наблюдения «А»; p_2 – статистическая значимость различий до и после коррекции в группе сравнения «Б».

ных величин, соответствующих анализируемым показателям, что позволило согласовать их в соответствии с законом нормального распределения [29, 30].

Программа работ в 2016 году согласована Этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 2); на проведения клинико-лабораторного обследования получены добровольные информированные согласия.

Результаты

В ходе оценки особенностей соматического статуса до начала проведения медико-профилактических мероприятий у 35,9% детей, находящихся в условиях пероральной экспозиции ХОС, выявлен резко дисгармонический тип физического развития. У 32,2% мальчиков диагностирован высокий рост, у 18,9% – избыток массы I–II степени, у 41,1% девочек – макросомия, у 28,3% – избыток массы тела I–II степени. У девочек группы наблюдения ИМТ составил $15,8 \pm 0,73$, что достоверно выше, чем в группе сравнения (ИМТ $15,2 \pm 0,53$, $p = 0,044$). В группе наблюдения отношение шансов дисгармонического развития детей в 1,6 раза превышало данный показатель в группе сравнения (ОШ = 1,62; ДИ = 1,08–3,56; $p < 0,05$). В общей структуре выявленных заболеваний нарушения работы эндокринной системы занимали третье ранговое место и выявлялись в 2 раза чаще (23,9 и 10,8%, $p = 0,12$, соответственно), чем в группе сравнения. В группе наблюдения основными нозологическими формами являлись: ожирение – 5,4% и избыточное питание – 10,6%, что в 2,4 раза чаще, чем в группе сравнения (2,2 и 4,3%, соответственно, $p = 0,021–0,16$), отношение шансов развития нарушений жирового и углеводного обмена в 2,7 раза было выше показателя группы сравнения (ОШ = 2,75; ДИ = 1,17–7,15; $p < 0,05$). Таким образом, у детей, потребляющих питьевую воду с ненормативным уровнем хлороформных соединений, выявлена достоверная причинно-следственная связь формирования нарушений жирового обмена с повышенным содержанием хлороформа в крови, доля объясненной дисперсии составила $R^2 = 0,57–0,6$; $289,5 \leq F \leq 708,9$; $p < 0,001$.

На основании выполненных исследований, оценки причинно-следственных связей и определения тропности ХОС для детей, проживающих в условиях пероральной экспозиции хлороформа с питьевой водой, разработана и обоснована профилактическая программа коррекции нарушений жирового обмена. Программа основывалась не столько на способности к ускоренной элиминации поступающих ХОС, сколько на возможности купирования воз-

никающих основных патофизиологических нарушениях в критических органах и системах. Базовыми направлениями являлось: восстановление нейровегетативной регуляции, улучшение функциональных и метаболических процессов в ЦНС (антиагрегантное и антиоксидантное воздействие, в т. ч. ноотропное, с использованием средств гамма-аминомасляной и гопантеновой кислот); гепатопротекторное и мембраностабилизирующее действие (препараты глицирризиновой кислоты, фосфолипидов и фитохолеретиков); нормализация основных видов обмена, коррекция антиоксидантных процессов; улучшение органных и мембранно-клеточных механизмов элиминации и биотрансформации ХОС и их метаболитов.

При оценке эффективности профилактических программ коррекции, выполненной через 12 мес, в ходе сравнительного анализа выявлено, что в группе детей, получавших патогенетически обоснованную схему «А», наблюдалась более значимая положительная динамика показателей физического развития детей, уменьшение жалоб, улучшение соматического статуса, снижение содержания хлороформа в биосредах, нормализация лабораторных показателей.

Число детей с ранее установленным нарушением жирового обмена (32,6–67,4%) уменьшилось в 2,1–3,0 раза (до 10,7–31,9%, $p = 0,01$), в отличие от группы сравнения «Б», где количество детей с избытком массы тела (Е67,8) и ожирением (Е66,0) после проведенной коррекции не имело статистически значимых различий с исходными уровнями (23,9–52,7%, $p = 0,39–0,57$). В группе наблюдения «А» у 57,4% детей достигнута нормализация масса-весовых характеристик, что больше в 2,4 раза, чем в группе сравнения «Б» – 23,3% ($p = 0,01$) (табл. 2).

В группе наблюдения «А» снижение ИМТ за 12 мес составило $1,9 \pm 0,5$ единиц, т. е. в среднем на $2,8 \pm 0,8$ кг, в отличие от группы сравнения «Б», в которой ИМТ снизился лишь на $1,1 \pm 0,3$ единиц (на $1,6 \pm 0,4$ кг) ($p = 0,001$).

При использовании предложенной программы коррекции у детей группы наблюдения «А» наблюдались выраженные положительные изменения соматического статуса: у 38,8–64,7% купированы жалобы астенно-вегетативного характера (в группе сравнения «Б» это отмечено у 15,5–31,2%, $p = 0,04–0,05$), у 23,1–56,7% снизились проявления дерматитов, фолликулярного кератоза, жирной себореи и акне (в группе сравнения «Б» – у 10,7–24,9%, $p = 0,04–0,05$), у 17,4–47,8% уменьшились проявления гепатоцеллюлярной недостаточности, признаки гепато-панкреатита и билиарных дисфункций (в группе сравнения «Б» – у 6,2–24,7%, $p = 0,038–0,049$), а также уменьшились симптомы эндогенной интоксикации (у 46,6% и 23,8% детей, соответственно $p = 0,04$).

По истечении 12 мес. на фоне проведенных медико-профилактических мероприятий в крови детей группы наблюдения «А» среднегрупповая концентрация хлороформа снизилась в 3,2 раза, содержание хлороформа в моче не было выявлено ($p = 0,0015–0,023$) (табл. 3).

В группе сравнения «Б» содержание хлороформа в биосредах (кровь, моча) достоверно не изменилось и осталось на прежних уровнях ($p = 0,73–1,0$).

У 39,1–47,6% детей группы наблюдения «А» в качестве индикаторных показателей, демонстрирующих положительные сдвиги со стороны углеводного и жирового обмена, отмечены: нормализация индекса НОМА (до $1,4 \pm 0,24$) и инсулина (до $7,0 \pm 1,7$ ммоль/дм³), уровня С-пептида (до $1,7 \pm 0,2$ нг/мл) и лептина (до $8,4 \pm 1,9$ нг/мл) ($p = 0,017–0,032$) (табл. 4).

Со стороны биохимических тестов также фиксируются положительные сдвиги: у 33,7–41,8% детей группы

Таблица 3

Содержание химических веществ в крови и моче детей групп исследования до и после проведения программы коррекции, мг/дм³

Показатель	Группа наблюдения «А»		P_1	Группа сравнения «Б»		P_2
	до	после		до	после	
Содержание хлороформа в:						
крови	0,00039 ± 0,0001	0,00012 ± 0,0001	0,02	0,00036 ± 0,0001	0,00038 ± 0,0001	0,89
мочае	0,0013 ± 0,001	0,0 ± 0,0	0,001	0,0013 ± 0,001	0,001 ± 0,001	0,84

наблюдения «А» уровень глюкозы составил $4,68 \pm 0,11$ ммоль/дм³, ЛПВП – $1,5 \pm 0,07$ ммоль/дм³, ЛПНП – $2,0 \pm 0,18$ ммоль/дм³, холестерин общий – $3,6 \pm 0,21$ ммоль/дм³, а аполипопротеин В-100 – $0,5 \pm 0,02$ ммоль/дм³ и аполипопротеин А1 – $1,8 \pm 0,17$ ммоль/дм³ вернулись в пределы физиологической нормы ($p = 0,015-0,17$). В группе наблюдения «Б» динамика биохимических показателей не имела статистической значимости различий ($p = 0,42-1,0$).

У детей группы наблюдения «А» в ходе лабораторного исследования с 19 до 7% уменьшилось число детей с низким уровнем ГАМК в сыворотке крови, концентрация нейромедиатора увеличилась с $0,071 \pm 0,008$ до $0,137 \pm 0,016$ мкмоль/дм³ ($p = 0,01$). Со стороны гормонального гомеостаза наблюдалась наибольшая положительная динамика. У 38,8–51,3% детей, получавших программу коррекции, выявлена нормализация уровня серотонина ($143,5 \pm 22,4$ нг/мл) и кортизола ($272,7 \pm 48,5$ нм/см³) ($p = 0,01-0,02$). В группе сравнения «Б» положительной динамики отмечено не было ($p = 0,64-0,67$) (см. табл. 4).

Исследование тиреоидного обмена (содержания ТТГ и Т4 свободного) не выявило статистически значимых различий, показатели находились в пределах физиологической нормы. Однако в группе наблюдения «А» отмечена значимая активация функциональной активности щитовидной железы: с $14,5 \pm 0,4$ до $17,5 \pm 0,4$ пкмоль/л увеличилось содержание Т4 свободного в крови ($p \leq 0,01$), с 27,7 до 13,1% уменьшилось число детей с низким уровнем этого гормона ($p \leq 0,05$). В 1,4 раза, с $1,8 \pm 0,26$ до $1,3 \pm 0,27$ мкМЕ/см³ понижалась концентрация ТТГ ($p \leq 0,01$).

У 56,6–64,1% детей группы наблюдения «А» среднegrupповые значения, характеризующие антиокислительную защиту организма, в целом достигли нормативных уровней (отмечено повышение Cu/Zn-СОД до $58,8 \pm 4,0$

нг/см³ и снижение ГПО до $32,6 \pm 3,1$ нг/мл, $p = 0,03-0,05$). Показатели антиоксидантной активности сыворотки крови пришли в норму ($37,3 \pm 0,6\%$) в отличие от группы сравнения «Б», где исследуемые величины находились на уровне исходных значений ($p = 0,093-0,75$) (табл. 5).

В группе наблюдения «А» у 42,4% детей понизился первоначально повышенный уровень ГППЛ в сыворотке крови (до $216,3 \pm 23,0$ мкмоль/дм³) ($p = 0,05$), содержание МДА достигло нормативных значений ($2,0 \pm 0,19$ мкмоль/см³) ($p = 0,01$).

Методами ультразвуковой диагностики в группе наблюдения «А» у 56,8% детей зафиксировано восстановление до физиологических нормативов изначально повышенного объёма щитовидной железы, у 51,4% выявлено восстановление индексов периферического сопротивления сосудов (пульсационный индекс и индекс резистентности), у 32,5% нормализовалась эхоструктура ($p = 0,04-0,05$). Рентгенографические признаки внутричерепной гипертензии наблюдались лишь у 13% детей, общемозговые отклонения биоритмики головного мозга на электроэнцефалографии отмечены у 12%, нарушения скорости окостенения и минеральной плотности кости выявлены у 15% обследованных ($p = 0,04-0,05$), что в 1,1–1,8 раз меньше, чем в группе сравнения «Б» (26,5, 19,1 и 21,1%, соответственно, $p = 0,06-0,39$).

Обсуждение

Обобщение результатов сравнительной оценки эффективности программы коррекции нарушений жирового обмена (Е66.0 – ожирение, Е67.8 – избыток массы тела), обусловленных воздействием хлорорганических соединений, свидетельствует о более значимой положительной динамике катamnестических показателей (клинических,

Таблица 4

Клинико-лабораторные показатели детей групп исследования до и после проведения программы коррекции, мг/дм³

Показатель	Группа наблюдения «А»		P_1	Группа сравнения «Б»		P_2
	до	после		до	после	
Глюкоза, ммоль/дм ³	4,92 ± 0,12	4,68 ± 0,11	0,01	4,97 ± 0,12	5,06 ± 0,2	0,44
Холестерин общий, ммоль/дм ³	3,9 ± 0,17	3,6 ± 0,21	0,17	3,9 ± 0,17	3,8 ± 0,22	0,44
ЛПНП, ммоль/дм ³	2,4 ± 0,15	2,0 ± 0,18	0,09	2,4 ± 0,16	2,3 ± 0,18	0,45
ЛПВП, ммоль/дм ³	1,4 ± 0,05	1,5 ± 0,07	0,01	1,4 ± 0,06	1,5 ± 0,08	0,05
Инсулин, ммоль/дм ³	10,2 ± 2,6	7,0 ± 1,7	0,03	10,6 ± 2,7	9,8 ± 2,2	0,64
Индекса НОМА, мг/дм ³	2,4 ± 0,26	1,4 ± 0,24	0,01	2,3 ± 0,29	2,2 ± 0,21	0,57
С-пептид, нг/мл	3,3 ± 0,4	1,7 ± 0,2	0,01	3,4 ± 0,5	3,1 ± 0,6	0,44
Лептин, нг/мл	13,3 ± 3,0	8,4 ± 1,9	0,01	13,5 ± 3,2	11,7 ± 3,1	0,42
Аполипопротеин А1, ммоль/дм ³	1,5 ± 0,11	1,8 ± 0,17	0,06	1,5 ± 0,12	1,5 ± 0,18	1,0
Аполипопротеин В-100, ммоль/дм ³	0,6 ± 0,03	0,5 ± 0,02	0,01	0,6 ± 0,04	0,7 ± 0,05	0,01
ГАМК, мкмоль/дм ³	0,071 ± 0,008	0,137 ± 0,016	0,01	0,071 ± 0,008	0,088 ± 0,012	0,02
Кортизол, нм/см ³	412,3 ± 43,4	272,7 ± 48,5	0,01	412,3 ± 43,4	398,6 ± 51,2	0,67
Серотонин, нг/мл	101,2 ± 27,1	143,5 ± 22,4	0,02	105,6 ± 21,8	112,7 ± 22,5	0,64

Таблица 5

Показатели антиоксидантной защиты у детей групп исследования до и после проведения программ коррекции, мг/дм³

Показатель	Группа наблюдения «А»		p_1	Группа сравнения «Б»		p_2
	до	после		до	после	
АОС, %	28,5±0,9	37,3±0,6	0,01	28,8±1,1	30,5±2,4	0,2
ГПО, нг/мл	37,3±3,0	32,6±3,1	0,04	37,8±2,6	41,3±3,1	0,09
Cu/Zn-СОД, нг/см ³	36,6±3,1	58,8±4,0	0,01	36,1±3,5	37,1±3,2	0,73
ГПЛ, мкмоль/дм ³	249,5±25,5	216,3±23,0	0,05	251,8±28,4	245,2±28,6	0,75
МДА, мкмоль/см ³	3,5±0,2	2,0±0,2	0,01	3,3±0,1	3,2±0,1	0,07

функциональных, лабораторных, химико-аналитических), при внедрении разработанной программы коррекции. Включение патогенетически обоснованных компонентов гепатопротекторной и мембраностабилизирующей («Фосфоглив», «Хофитол»), ноотропной («Пантогам», «Пикамилон») и антиоксидантной терапии («Реамберин», «Мульти-табс® Юниор»), с элементами физиотерапевтического воздействия (индуктотермия на область желчного пузыря и печени № 10, транскраниальная магнитотерапия № 10), лечебной физкультуры и массажа № 8–10, учитывает критические органы и системы негативного воздействия ХОС и базируется на установленных в ходе углублённого обследования экспонированных детей патофизиологических сдвигах.

Полученные данные согласуются с ранее выполненными исследованиями и мнением ряда авторов (О.Ю. Устинова, И.Е. Штина [26], О.Ю. Береснева, Т.Д. Дегтярева, О.С. Еременко, Б.А. Качнельсон, Е.П. Киреева, Н.И. Кочнева, Минигалиева, Л.И. Привалова, Ю.И. Солобова, И.А. М.П. Сутунков [27]), что использование патогенетически обоснованных подходов в коррекции экологически обусловленных нарушений здоровья позволяет добиться максимально высокой эффективности медико-профилактических мероприятий.

При анализе структуры нарушений жирового обмена у детей групп исследования до и после применения разработанных программ коррекции заболеваемость ожирением (Е66.0) и избытком массы тела (Е67.8) уменьшилась

Таблица 6

Структура и отношения шансов формирования нарушений жирового обмена у детей групп исследования до и после проведения программы коррекции, %

Структура выявленной патологии	Группа исследования				p
	до применения программы коррекции, %		после применения программы коррекции, %		
	до	фоновый уровень	после	фоновый уровень	
Избыток массы тела (Е67.8)	10,7	4,3	5,2	4,3	0,042
Ожирение (Е66.0)	5,3	2,2	1,7	2,2	0,047
Нарушения жирового обмена (Е67.8+Е66.0)	16,0	6,5	6,9	6,5	0,005
Отношение шансов формирования нарушений жирового обмена (Е67.8+Е66.0)	$OR = 2,74;$ $DI = 1,16-7,14;$ $p < 0,05$		$OR = 1,07;$ $DI = 0,35-3,23;$ $p < 0,05$		

Примечание. p – статистическая значимость различий до и после применения программы коррекции.

в 2,4–2,5 раза ($p = 0,042-0,047$) преимущественно за счёт риск-ассоциированного компонента, связанного с воздействием ХОС. При этом достигнуто снижение интенсивности причинно-следственной связи формирования нарушений жирового обмена с потреблением питьевой воды с повышенным содержанием хлороформа, ранее установленная связь стала недостоверной (нижняя граница доверительного интервала (DI) определяется на уровне менее 1,0) (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что отношение шансов (OR) сохраняется на уровне 1,07 (выше 1,0), что диктует необходимость сохранения контроля и дальнейшего проведения медико-профилактических мероприятий в динамике.

Выводы

Результаты сравнительной оценки эффективности программ коррекции нарушений жирового обмена у детей, потребляющих питьевую воду с ненормативным уровнем хлорорганических соединений (хлороформ), свидетельствуют о том, что:

- заболеваемость ожирением (Е66.0) и избытком массы тела (Е67.8) снижается в 2,4–2,5 раза ($p = 0,042-0,047$) при использовании разработанных программ относительно традиционных подходов (преимущественно за счёт снижения в 1,6 раз повышенного ИМТ и снижения в 3,2 раза уровня хлороформа в биосредах детей);
- наблюдается более выраженная положительная динамика (в 2,4–3,2 раза относительно группы сравнения) клинико-лабораторных, функциональных и химико-аналитических показателей при использовании предложенных методических подходов (преимущественно за счёт снижения в 1,6 раз повышенного ИМТ и снижения в 3,2 раза уровня хлороформа в биосредах детей);
- интенсивность ранее установленной причинно-следственной связи ($OR = 2,74; DI = 1,16-7,14; p < 0,05$) формирования нарушений жирового обмена с потреблением питьевой воды с повышенным содержанием хлороформа снижается после применения разработанной программы коррекции ($OR = 1,07; DI = 0,35-3,23; p < 0,05$);
- сочетание базовых основ, рекомендованных министерством здравоохранения РФ (диета, режим), с обоснованными патогенетическими компонентами гепатопротекторной и мембраностабилизирующей («Фосфоглив», «Хофитол»), ноотропной («Пантогам», «Пикамилон») и антиоксидантной терапии («Реамберин», «Мульти-табс® Юниор») с элементами физиотерапевтического воздействия (индуктотермия на область желчного пузыря и печени, транскраниальная магнитотерапия), лечебной физкультуры и массажа, позволяет добиться максимально высокой эффективности медико-профилактических мероприятий.

Литература (пп. 22, 24 см. References)

1. Путин В.В. Послание к Федеральному Собранию Российской Федерации на 2018 год. Российская газета: Федеральный выпуск №7509 (46). Available at: <https://rg.ru/2018/03/01/stenogramma-vystupleniia-vladimira-putina-pered-federalnym-sobranie.html> (дата обращения: 18.06.2018).
2. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В., Кирьянов Д.А. Методические аспекты и результаты оценки демографических потерь, ассоциированных с вредным воздействием факторов среды обитания и предотвращаемых действиями Роспотребнадзора, в регионах Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018; 4 (301): 15–20.
3. Попова А.Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014; 2 (251): 4–7.
4. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Попова А.Ю., Алексеев В.Б. и др. *Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография*. Под общ. ред. Они-

- щенко Г.Г., Зайцевой Н.В. М., Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. поли-техн. ун-та, 2014: 783.
5. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В., Кирьянов Д.А. Нормативно-правовые и методические аспекты интеграции социально-гигиенического мониторинга и риск-ориентированной модели надзора. *Анализ риска здоровью*. 2018; 1: 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.01
 6. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания. *Анализ риска здоровью*. 2013; 2: 14–26.
 7. Авалиани С.Л., Новиков С.М., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицин В.А., Мишина А.Л. Проблемы совершенствования системы управления качеством окружающей среды на основе анализа риска здоровью населения. *Гигиена и санитария*. 2014; 93 (6): 5–8.
 8. Рахманин Ю.А., Доронина О.Д. Стратегические подходы управления рисками для снижения уязвимости человека вследствие изменения водного фактора. *Гигиена и санитария*. 2010; 2: 8–13.
 9. Тульская Е.А., Рахманин Ю.А., Жолдакова З.И. Обоснование показателей безопасности для контроля за применением химических средств обеззараживания воды и необходимости гармонизации их с международными требованиями. *Гигиена и санитария*. 2012; 6: 88–91.
 10. Кузубова Л.И., Кобрина В.Н. *Химические методы подготовки воды (хлорирование, озонирование, фторирование): Аналит. Обзор*. СО РАН, ГННТБ, НИОХ. Новосибирск, 1996: 132.
 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 (290): 7–11.
 12. Сергеев О.В., Сперанская О.А. *Вещества, нарушающие работу эндокринной системы: состояние проблемы и возможные направления работы*. Самара: ООО «Издательство Ас Гард»; 2014: 35.
 13. Лужецкий К.П. Йоддефицитные заболевания природно-обусловленного происхождения у детей Пермского края. *Здоровье населения и среда обитания*. 2010; 3: 25–29.
 14. Картелишчев А.В., Румянцева А.Г., Смирнов Н.С. *Актуальные проблемы ожирения у детей и подростков*. М.: Медпрактика; 2010: 280.
 15. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Маклакова О.А., Палагина Л.Н. Особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях высокого риска ингаляционного воздействия бензола, фенола и без(а) пирена. *Анализ риска здоровью*. 2014; 2: 97–103.
 16. Красовский Г.Н., Егорова Н.А. Хлорирование воды как фактор повышенной опасности для здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2003; 1: 17–21.
 17. Михайлова Д.Л., Кольдибекова Ю.В. Оценка воздействия хлороформа при поступлении в организм с питьевой водой на состояние здоровья детей. *Вестник Пермского университета*. 2012; 2: 85–8.
 18. Ходарева Н.К. Новые технологии в клинике внутренних болезней. *Успехи современного естествознания*. 2004; 4: 123–4.
 19. Лужецкий К.П., Маклакова О.А., Палагина Л.Н. Нарушения жирового и углеводного обмена у детей, потребляющих питьевую воду ненормативного качества. *Гигиена и санитария*. 2016; 95; 1: 66–70.
 20. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска. *Анализ риска здоровью*. 2013; 1: 73–81.
 21. Каримов Ф.К. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2007; 6; 2: 76–80.
 22. Иксанова Т.И., Малышева А.Г., Растянный Е.Г., Егорова Н.А., Красовский Г.Н., Николаев М.Г. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2006; 2: 8–12.
 23. Лужецкий К.П. Методические подходы к управлению риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием внешнесредовых факторов селитровых территорий. *Анализ риска здоровью*. 2017; 2: 47–56.
 24. Штина И.Е., Лужецкий К.П., Устинова О.Ю. Оценка эффективности технологии профилактики нарушений физического развития и недостаточности питания (Е44-46), ассоциированных с воздействием металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром), у детей. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; 4 (289): 38–42.
 25. Кацнельсон Б.А. Биологическая профилактика экологически обусловленных нарушений здоровья: теоретические предпосылки, экспериментальные данные, оценка эффективности, практическая реализация. Б.А. Кацнельсон, Г.Д. Дегтярева, Л.И. Привалова, Ю.И. Солобова, Е.П. Киреева, И.А. Минигалиева, М.П. Сутункова, О.С. Еременко, О.Ю. Береснева, Н.И. Кочнева. *Биосфера*. 2010; 2; 3: 375–85.
 26. Тит Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: ЮНИ-МЕД-пресс; 2003: 960.
 27. Гланн С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998: 459.
 28. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера, 1998 352.
 29. the regions of the Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2018; 4 (301): 15–20 (in Russian).
 30. Popova A.Yu. Strategic priorities of the Russian Federation in the field of ecology from the perspective of preserving the health of the nation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2014. 251. 2: 4–7 (in Russian).
 4. Onishchenko G.G., Zautseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Popova A.Yu., Alekseev V.B. et al. Health risk analysis in the strategy of state social and economic development: monograph. Ed by G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva. Moscow, Perm': Izd-vo Perm. nats. issled. politekh. un-ta, 2014: 783 (in Russian).
 5. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., May I.V., Kiryanov D.A. Regulatory-legal and methodical aspects of social-hygienic monitoring and risk-oriented surveillance model integration. *Health Risk Analysis*. 2018; 1: 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.01.eng
 6. Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V. On the determination and proof of damage to human health due to an unacceptable health risk caused by environmental factors. *Health Risk Analysis*. 2013; 2: 14–26 (in Russian).
 7. Avaliani S.L., Novikov S.M., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislicin V.A., Mishina A.L. Problems of improving the quality management system of the environment based on the analysis of the health risk of the population. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93(6): 5–8 (in Russian).
 8. Rahmanin YU.A., Doronina O.D. Strategic approaches to risk management to reduce human vulnerability due to water factor changes. *Gigiena i sanitariya*. 2010; 2: 8–13 (in Russian).
 9. Tu'skaya E.A., Rahmanin YU.A., Zholdakova Z.I. Justification of both safety indices for control over the use of chemicals for water disinfection and need to harmonize them with international requirements. *Gigiena i sanitariya*. 2012; 6: 88–91 (in Russian).
 10. Kuzubova L.I., Kobrina V.N. Chemical methods for water treatment (chlorination, ozone treatment, fluorination): Analytical review [Khimicheskie metody podgotovki vody (khlorirovaniye, ozonirovaniye, fluorirovaniye): Analit. Obzor] SO RAN, GNNTB, NIOKH. Novosibirsk, 1996:132 (in Russian).
 11. Luzhetsky 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 (290): 7–11 (in Russian).
 12. Sergeev O.V., Speranskaya O.A. Substances which cause disorders in endocrine system functioning: current state, problems, and possible trends in future work [Veshchestva, narushayushchie rabotu endokrinnoi sistemy: sostoyaniye problemy i vozmozhnyye napravleniya raboty]. Samara: ООО «Izdatel'stvo As Gard»; 2014: 35 (in Russian).
 13. Luzhetsky K.P. Iodine the scarce diseases of the prirodno-technogenic origin at children of the Perm region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2010; 3: 25–9 (in Russian).
 14. Kartelishchev A.B., Rumiyanseva A.G., Smirnov N.S. Vital issues of children and teenagers obesity [Aktual'nye problemy ozhireniya u detei i podrostkov]. Moscow, Medpraktika Publ.; 2010: 280 (in Russian).
 15. Luzhetsky K.P., Ustinova O.Yu., Maklakova O.A., Palagina L.N. Characteristics of endocrine disorders in children, living in conditions of high level risk of inhalation exposure to benzene, phenol, benzo(a) pyrene. *Health Risk Analysis*. 2014; 2: 97–103 (in Russian).
 16. Krasovskii G.N., Egorova N.A. Chlorination of water as a high hazard to human health. *Gigiena i sanitariya*. 2003; 1: 17–21 (in Russian).
 17. Mikhaylova D.L., Kol'dibekova Yu.V. Assessment of the impact of chloroform when ingested with drinking water on the health of children. *Vestnik Permskogo universiteta*. 2012; 2: 85–8 (in Russian).
 18. Khodareva N.K. New technologies in the clinic of internal diseases [Novye tekhnologii v klinike vnutrennikh bolezney. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya]. 2004; 4: 123–4 (in Russian).
 19. Luzhetsky K.P., Maklakova O.A., Palagina L.N. Disorders of lipid and carbohydrate metabolism in children consuming drinking water of a non-normative quality. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95; 1: 66–70 (in Russian).
 20. Lanin D.V. The analysis of the co-regulation between the immune and neuroendocrine systems under exposure to risk factors. *Health Risk Analysis*. 2013; 1: 73–81.
 21. Karimov F.K. Pathochemistry of toxic effects of chlororganic and aromatic compounds. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2007; 6 (2): 76–80 (in Russian).
 22. Fukai T., Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011; 15 (6): 1583–606. DOI:10.1089/ars.2011.3999.
 23. Iksanova T.I., Malysheva A.G., Rastyannikov Ye. G., Yegorova N.A., Krasovskiy G.N., Nikolayev M.G. Hygienic evaluation of the combined effect of portable water chloroform. *Gigiena i sanitariya*. 2006; 2: 8–12 (in Russian).
 24. White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants, 5th Ed. ILS: Black & Veatch Corp.; 2010: 1062.
 25. Luzhetskiy K.P. Methodical approaches to managing risks for endocrine diseases involvement in children related to impacts of environmental factors occurring on areas aimed for development. *Health Risk Analysis*, 2017; 2: 47–56. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.05.eng
 26. Shina I.E., Luzhetskii K.P., Ustinova O.Yu. Evaluation of the effectiveness of technology for the prevention of disorders of physical development and malnutrition (E44-46) associated with the effects of metals (lead, manganese, nickel, cadmium, chromium) in children. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017; 4 (289): 38–42.
 27. Kacnel'son, B.A. Biological prevention of environmental health disorders: theoretical background, experimental data, evaluation of effectiveness, practical implementation. B.A. Kacnel'son, T.D. Degtyareva, L.I. Privalova, YU.I. Soloboeva, E.P. Kireeva, I.A. Minigalieva, M.P. Sutunkova, O.S. Eremenko, O.YU. Beresneva, N.I. Kochneva. *Биосфера*. 2010; 2; 3: 375–85 (in Russian).
 28. Tits N.U. Clinical guide on laboratory testing [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam]. Moscow, YUNIMED-press Publ.; 2003: 960 (in Russian).
 29. Glants S. Medical and biological statistics [Mediko-biologicheskaya statistika]. Moscow, Praktika Publ.; 1998: 459 (in Russian).
 30. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E.H. *Clinical epidemiology. Basics of Evidence-Based Medicine*. Moscow: Media Sfera, 1998: 352 (in Russian).

References

1. Putin V.V. The Message to the Federal Assembly of the Russian Federation for 2018 [Poslanie k Federal'nomu Sobraniyu Rossiiskoi Federatsii na 2018 god]. *Rossiiskaya gazeta: Federal'nyi vypusk №7509* (46). Available at: <https://rg.ru/2018/03/01/stenogramma-vystupleniia-vladimira-putina-pered-federalnym-sobranie.html> (18.06.2018).
2. Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Kir'yanov D.A. Methodological aspects and results of estimating the demographic losses associated with the harmful effects of habitat factors and prevented by the actions of Rospotrebnadzor in