

УДК [615.917:547.841]:616-053.2

## ИННОВАЦИОННЫЕ ЭКОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ДИОКСИНОВ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

© 2012 г. Б. А. Ревич, \*О. В. Сергеев, \*\*А. А. Шелепчиков

Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, г. Москва

\*Центральная городская больница, г. Чапаевск

\*\*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва

Одним из наиболее загрязненных диоксинами городов на протяжении многих лет являлся Чапаевск Самарской области. В городе с 2003 года в крови и грудном молоке жителей определяются диоксины и другие стойкие органические загрязнители (СОЗ), проводится лонгитудинальное исследование по оценке влияния диоксинов на физическое и половое развитие мальчиков. Выявлена зависимость накопления СОЗ в крови детей от дальности проживания от источника загрязнения. Содержание загрязнителей в крови детей, получавших грудное молоко, было выше, чем у детей на искусственном вскармливании. Выше оно было у мальчиков, употреблявших продукты питания с приусадебного участка. Ниже содержание СОЗ в крови мальчиков с более высоким индексом массы тела. Показатели физического развития мальчиков зависели от уровня содержания диоксинов в их организме. Содержание СОЗ в крови мальчиков варьировало достаточно широко, от низкого до высокого, с медианными значениями, существенно большими, чем наблюдались в США и европейских странах.

**Ключевые слова:** диоксины в крови и грудном молоке, физическое и половое развитие мальчиков.

Стойкие органические загрязнители (СОЗ), в том числе диоксины, полихлорированные бифенилы (ПХБ), хлорорганические пестициды, — приоритетные загрязняющие вещества, по которым осуществляется специальное международное регулирование, предусмотренное Стокгольмской конвенцией. Россия — одна из первых стран, подписавшая эту конвенцию в 2001 году и ратифицировавшая ее в 2011-м. Единственный город в стране, получивший в 1999 году официальный статус «зоны чрезвычайной экологической ситуации» из-за высокого уровня загрязнения окружающей среды диоксинами, — Чапаевск Самарской области, где на химическом заводе многие годы производились хлорсодержащие продукты [5, 6, 10, 26]. С 1996 года в городе проведен ряд эколого-эпидемиологических работ, доказавших, что диоксины — факторы риска развития рака молочной железы [7], врожденных пороков развития и морфогенетических вариантов развития [4]. Эколого-эпидемиологические работы в Чапаевске и обсуждение их результатов на международных конференциях, внимание к проблеме хронического воздействия диоксинов на здоровье заинтересовали и зарубежных коллег, с 1998 года длится сотрудничество с Гарвардской школой общественного здоровья (соуправляющие работы профессора Б. А. Ревич и Расс Хаузер) [8, 10]. Хроническое воздействие диоксинов на протяжении десятилетий и малая мобильность населения Чапаевска позволяют наиболее тщательно исследовать влияние этих супертоксиантов на эндокринную и репродуктивную системы детей.

Сотрудничество с ведущими американскими специалистами по экологической эпидемиологии, репродуктивной токсикологии, детской эндокринологии дало возможность апробировать и внедрить в Чапаевске современные эколого-эпидемиологические технологии на основе доказательной медицины, применяющиеся в развитых индустриальных странах, но мало используемые в России. Так, с 2003 года в Чапаевске продолжается лонгитудинальное когортное исследование по оценке влияния диоксинов и других СОЗ на физическое и половое развитие мальчиков. Для этого была сформирована когорта из 516 семей и организовано ежегодное наблюдение за комплексом показателей здоровья детей на протяжении длительного времени с использованием стандартизованных методов обследования. Обследование детей включало биомониторинг СОЗ в диагностических биосубстратах (цельная кровь, сыворотка, моча). В рамках сопутствующей программы биомониторинга был создан банк биообразцов (цельная кровь, сыворотка крови, сгустки крови — клеточные элементы крови, моча, грудное молоко). Наличие такого банка данных позволяет производить дополнительные исследования, оценивать влияние новых факторов риска на тот или иной показатель здоровья спустя длительное время после сбора образцов.

*Разработка и внедрение системы биомониторинга диоксинов и других СОЗ в диагностических биосубстратах.* Согласно рекомендациям ВОЗ одним из наиболее достоверных индикаторов воздействия диоксинов и других СОЗ на здоровье человека является определение их содержания в женском молоке и крови. Использован стандартный протокол ВОЗ по отбору образцов грудного молока. Биомониторинг является одним из основных объективных инструментов как оценки влияния загрязняющих веществ на здоровье, так и оценки эффективности проводимых природоохранных мероприятий. В таких экологически ориентированных странах, как Германия, Нидерланды, США, Япония и другие, ежегодно проводятся тысячи исследований диоксинов и других СОЗ в крови и грудном молоке, и результаты этих исследований включаются в национальные доклады по здоровью и окружающей среде.

**Грудное молоко.** Первое исследование СОЗ в образцах грудного молока было проведено в 1998 году лабораторией экотоксикологии Института экологии и эволюции им. А. Р. Северцева РАН. Образцы отбирались в соответствии с правилами ВОЗ, то есть у практически здоровых первородящих женщин в возрасте до 30 лет, кормящих только одного ребенка и не курящих [15]. Сорок индивидуальных образцов были объединены в 7 сборных образцов. Средний возраст обследованных матерей 22 года. Они охарактеризовали свое питание как смешанное, в рацион 90 % обследованных женщин входила рыба один раз в неделю или реже; 80 % — мясо более двух раз в неделю, а молочные продукты — каждый день. Определенное в результате анализа 7 объединенных образцов молока среднее содержание диоксинов (не включая диоксиноподобные ПХБ) составило 43,3 пг/г жира токсического эквивалента 1998 года ( $T\dot{E}_{1998}$ ) [5]. По сравнению с данными других городов России и некоторых стран в Чапаевске наблюдались значительно более высокие уровни содержания диоксинов в грудном молоке. Второй этап исследования СОЗ в грудном молоке проведен в 2007 году. Было собрано 73 индивидуальных образца, 21 из них были выбраны случайным образом для объединения в 2 смешанных образца в зависимости от места жительства рожениц — до 3 и более километров от химического завода. Содержание полихлордibenзодиоксинов/полихлордibenзофуранов (ПХДД/ПХДФ) в грудном молоке двух указанных групп женщин составило соответственно 15,3 и 6,0 пг/г жира  $T\dot{E}_{1998}$ , снизившись за 10 лет в 2,8 и 7,2 раза [28]. В то же время пестициды, производившиеся в Чапаевске, были обнаружены в молоке в достаточно больших концентрациях. Содержание гексахлорбензола (ГХБ) составило 82,9 нг/г липидов у проживающих до 3 км от завода и 69,5 нг/г липидов — далее 3 км. Содержание четырех изомеров гексахлорциклогексана составило 196 нг/г липидов у проживающих до 3 км от завода и 115,1 нг/г липидов далее 3 км. Снижение содержания СОЗ в грудном молоке также зафиксировано и описано среди жительниц Иркутской области [2], городов российской

Арктики [25] и Московской области [19], что подтверждает общую тенденцию постепенного очищения окружающей среды от СОЗ.

**Кровь.** Первое изучение диоксинов и других СОЗ относится к 1997 году. Анализ образцов крови 14 взрослых жителей города показал, что уровень диоксинов, особенно 2, 3, 7, 8-ТХДД и 1, 2, 3, 7, 8-ПeХДД, значительно выше в группе женщин — работниц химического завода. Обнаружены явные отличия уровня диоксинов в крови женщин, живущих в двух разных районах города. Содержание диоксинов в 4 образцах крови женщин-работниц составило 412,4 пг  $T\dot{E}_{1998}$ /г жира; в 6 образцах женщин, проживающих на расстоянии 1–3 км от химического завода, — 75,2 пг  $T\dot{E}_{1998}$ /г жира; в 4 образцах женщин, проживающих в 5–8 км от завода, — 24,5 пг  $T\dot{E}_{1998}$ /г жира [5]. В исследовании 1998 года содержание диоксинов в крови проводилось в Центре контроля и предотвращения заболеваний (CDC) США и были получены схожие результаты. Летом 1998 года у 24 добровольцев взяты образцы крови и получены заполненные анкеты со сведениями об их месте жительства, работе, семье, медицинской истории и питании. В образцах сыворотки крови измерено содержание некоторых ПХДД, ПХДФ и копланарных бифенилов (ко-ПХБ). Средняя концентрация диоксинов составила 61,2 (от 16,4 до 168,1) пг/г  $T\dot{E}_{2005}$ . Уровень диоксинов в крови людей, живущих в непосредственной близости (менее 5 км) к заводу (среднее значение  $T\dot{E}_{2005}$  75,7 пг/г) значительно выше, чем у живущих на большем расстоянии (среднее значение  $T\dot{E}_{2005}$  44,1 пг/г) ( $p = 0,04$ ) [8]. Сравнение полученных результатов с опубликованными данными других исследований продемонстрировало, что для жителей Чапаевска характерно более высокое содержание диоксинов в крови, чем для населения других областей России, Европы и Северной Америки. Исследование показало, что жители Чапаевска в зависимости от их профессиональной принадлежности подвергаются значительному воздействию диоксинов, которое может привести к ухудшению здоровья [11]. Определение диоксинов и ПХБ в крови группы из 8 матерей мальчиков, вошедших в изучаемую когорту лонгитудинального исследования, выявило положительный факт постепенного снижения содержания этих загрязняющих веществ, что подтверждает уменьшение негативного воздействия СОЗ [18]. Однако и эти уровни содержания диоксинов и ПХБ в крови женщин можно считать довольно высокими. В России отсутствуют национальные исследования содержания диоксинов и ПХБ в крови больших групп населения, поэтому для сравнения используем данные CDC США [23]. В крови американских женщин в возрасте 20–39 лет средний уровень содержания диоксинов составил в 2003–2004 годах 16,2 пг/г липидов  $T\dot{E}_{2005}$  при 24 пг/г липидов  $T\dot{E}_{2005}$  у женщин Чапаевска. Содержание ПХБ составило соответственно 157,8 и 211,0 пг/г липидов.

Систематическое определение содержания широкого спектра СОЗ в крови мальчиков было начато в

1998 году в рамках совместного с Гарвардской школой общественного здоровья российско-американского проекта «Детское здоровье». Опубликованы результаты исследования 30 образцов подростков 14–16 лет [8, 16], когорты мальчиков 8–9 лет ( $n=482$ ) [13] и их матерей [17], а также рассмотрены зависимости накопления СОЗ в крови пар данной когорты «мать — сын» [12]. Установлено, что у детей основную долю суммарного коэффициента токсичности диоксинов, фуранов и ко-ПХБ составляли те же соединения, что и у взрослых в предыдущих исследованиях взрослого населения. По результатам анализа сыворотки когорты 8–9-летних мальчиков медианные (25-я; 75-я процентиля) концентрации ПХДД, ПХДФ и ко-ПХБ составили 136,0 (93,3; 189,0), 38,9 (26,7; 57,3) и 181,0 (126,0; 249,0) пг/г липидов соответственно. Медианные значения суммарного  $T\dot{E}_{2005}$  (25-я; 75-я процентиля) для ПХДД, ПХДФ и ко-ПХБ составили 8,2 (4,5; 13,5), 4,2 (3,0; 6,9) и 6,4 (4,5; 9,4) соответственно. Медианное значение (25-я; 75-я процентиля) суммарного  $T\dot{E}_{2005}$  для всех конгенеров, включая все диоксины, фураны и диоксиноподобные ПХБ, составило 21,1 (14,4; 33,2) [13]. Данные анкетирования матерей и результаты обследования детей были сопоставлены с концентрациями диоксинов в их крови, что позволило определить основные факторы их накопления как предикторов. Несмотря на малую вариабельность возраста (с 8 до 9 лет), выявлено статистически значимое увеличение содержания диоксинов/ПХБ в крови с увеличением возраста мальчиков. При грудном кормлении до 26 недель содержание диоксинов/ПХБ в крови мальчиков было больше на 28 % по сравнению с мальчиками, не получавшими грудного молока (суммарный  $T\dot{E}_{2005}$  составил 24,5 (95 % ДИ: 20,5–28,6) и 19,1 (95 % ДИ: 16,5–22,1) соответственно. Более низкое содержание диоксинов/ПХБ в крови мальчиков характерно для группы с более высоким индексом массы тела (ИМТ). У мальчиков из семей, имевших частный сад, наблюдалось более высокое содержание диоксинов в крови (суммарный  $T\dot{E}_{2005}$  составил 25,4 (95% ДИ: 23,6–27,3) по сравнению с теми, у кого не было своего частного хозяйства (20,6 (95% ДИ: 18,9–22,4). У детей, мать которых работала на химическом заводе, наблюдались более высокие уровни диоксинов/ПХБ в крови. Если родители были более образованны, то у их сыновей меньше накапливались диоксины в крови (с ПХБ такой зависимости не было выявлено). Более длительное проживание в Чапаевске связано с накоплением ПХБ и более высоким суммарным токсическим эквивалентом, но не было выявлено значимой зависимости от концентраций ПХДД, ПХДФ и ко-ПХБ. Сохранялась разница в накоплении диоксинов в зависимости от удаленности места проживания от завода.

В крови мальчиков, проживающих на загрязненных территориях (менее 2 км от цехов завода), суммарное содержание диоксинов и ПХБ составило 30,6 (95 % ДИ: 26,8–35,0) при 18,8 (95 % ДИ: 17,2–20,6) в крови мальчиков, проживающих в отдалении от заво-

да. Суммарная концентрация ПХДД, ПХДФ и ко-ПХБ при сравнении этих двух групп различалась на 33 % ( $p < 0,001$ ), а всех ПХБ — на 25 % ( $p = 0,007$ ).

Потребление в пищу продуктов питания, полученных на территории Чапаевска, являлось статистически значимым предиктором накопления диоксинов/ПХБ в крови мальчиков.  $T\dot{E}_{2005}$  был выше на 64 % у мальчиков, потреблявших местные куриные яйца, на 42 % — у потреблявших местную свинину/говядину, на 42 % — потреблявших мясо местных домашних птиц и на 22 % — потреблявших местные молочные продукты. В местных куриных яйцах содержание практически всех СОЗ было значительно выше (по ПХБ в 24–42 раза), чем в яйцах, поступивших из птицефабрик, расположенных в других регионах России. Среди метаболитов ДДТ наибольшие различия обнаружены по п,п'-ДДЕ. Так, содержание линдана и ГХБ было выше соответственно в 54,2 и 69,6 раза в куриных яйцах, полученных из индивидуальных хозяйств в районе Чапаевска, чем из поступивших на рынок с птицефабрик других районов страны [9]. Местная рыба и местные фрукты/овощи также явились статистически значимыми факторами повышения суммарного  $T\dot{E}_{2005}$ . Факт, что местные загрязненные продукты питания являются факторами риска для здоровья, подтвержден и в другом эпидемиологическом исследовании рака молочной железы у женщин в Чапаевске [7].

При сравнении результатов в парах «мать — сын» установлено [12], что содержание диоксинов и их  $T\dot{E}_{2005}$  выше у матерей (средний возраст 25 лет), чем у их 8–9-летних сыновей, но разница не настолько выражена, как первоначально предполагалось. Большинство (58 %) матерей кормили грудью своих детей от 1 до 6 месяцев, 30 % — дольше 7 месяцев, и 12 % женщин не кормили грудью. Содержание диоксинов и их  $T\dot{E}_{2005}$  у женщин снижалось при увеличении длительности кормления, а у мальчиков, наоборот, увеличивалось. Корреляции содержания диоксинов в крови пар «мать — сын» были более выражены в семьях, где детей кормили грудью ( $r = 0,37$  и  $r = 0,19$  соответственно). Несмотря на доказательства перехода СОЗ с грудным молоком, грудное вскармливание должно оставаться приоритетным с учетом его хорошо известных преимуществ (развитие иммунитета, контакт матери с ребенком и пр.).

*Опыт организации и проведения лонгитудинального исследования по оценке влияния диоксинов и других СОЗ на физическое и половое развитие мальчиков.* В 1998–2000 годах в Чапаевске был осуществлен пилотный проект «случай-контроль» — первый этап перекрестного эпидемиологического исследования. Из 3 041 учащихся общеобразовательных школ Чапаевска, родившихся с 1 октября 1982 года по 1 октября 1988-го, были осмотрены 2 580 подростков (84,8 %). При осмотре особое внимание уделялось выявлению крипторхизма, гипоспадии и клинических задержек полового развития. Последние диагностировались, если наблюдался один из нижеперечисленных критериев:

отсутствие второй стадии пубархе в 14 лет, третьей стадии — в 15 или четвертой стадии — в 16 лет; объём яичек, определяемый при помощи орхидометра Прадера, меньше 4 мл в возрасте старше 13,5 года, меньше 8 мл в возрасте старше 14,5, меньше 10 мл — старше 15,5 или меньше 12 мл — старше 16,5 года; размеры полового члена меньше первой перцентиля в возрастной группе до 13,5 или меньше третьей в возрастной группе после 13,5 года.

На втором этапе в 1999–2000 годах были выделены 112 подростков-“случаев” в возрасте 14–16 лет с нарушениями полового развития (крипторхизм, гипоспадия, задержка), к которым были подобраны 134 подростка-“контроля” в соответствии с дизайном исследования “случай-контроль”. Число подростков в контрольной группе было пропорционально средней доле “случаев” в каждой из подовой возрастной группе (14, 15 и 16 лет). Было взято 220 образцов сыворотки (89 %) для её анализа на диоксины, фураны, ПХБ и половые гормоны. Опросник 208 матерей (85 %) включал вопросы о профессиональной вредности, образу жизни, диете и социально-экономическом статусе, в том числе об удалённости места жительства семей от химического производства во время исследования и во время беременности; работе родителей на химическом производстве; контакте с различными химическими и другими потенциально опасными агентами; потреблении подростками местных продуктов питания.

*Половое и физическое развитие мальчиков по данным перекрестного пилотного исследования.* У мальчиков Чапаевска при сравнении с данными других городов и стран были выявлены признаки некоторой задержки полового развития. Первые показатели половой зрелости (2 стадия развития половых органов) у них проявляются в среднем к 11,9 года, что несколько позже, чем в других странах. Вместе с тенденцией более позднего начала полового созревания и достижения половой зрелости меньший рост по сравнению с американскими мальчиками, особенно в возрасте 12–14 лет, может являться свидетельством задержки пубертатного ростового спурта [16, 20, 27]. У мальчиков Чапаевска в среднем на 1,15 см больше длина тела ( $p = 0,01$ ) и на 1,28 кг меньше ( $p = 0,06$ ) масса тела, чем средние показатели по России [3]. Нарушения становления репродуктивного потенциала подростков характерно и для таких промышленных центров Восточной Сибири с повышенным уровнем загрязнения окружающей среды, как Ангарск и Братск [1].

*Физическое и половое развитие мальчиков по данным лонгитудинального исследования.* Результаты пилотного проекта послужили основой для нового лонгитудинального исследования, рассчитанного на 10 лет (по 2013). В 2003–2005 годах была сформирована когорта 516 семей с мальчиками 8–9 лет (90 % от числа всех мальчиков этого возраста в городе). В стадии проекта входят ежегодные осмотры детей с проведением детальной антропометрии, определением степени полового развития,

измерением артериального давления, выявлением признаков метаболического синдрома, оценкой эндокринологического статуса. Каждые два года семьям предлагалось заполнить детальный частотный вопросник питания, разработанный НИИ питания РАМН и адаптированный для использования в данном исследовании. Также каждые два года осуществлялся забор крови у мальчиков, далее готовились образцы цельной крови, сыворотки и клеточной массы для последующего анализа. Ежегодно собирались образцы мочи. Планируется наблюдение когорты мальчиков до 18 лет, когда в большинстве случаев физическое и половое развитие заканчивается. Обследование семей проводилось с соблюдением правил биоэтики. Перед отбором крови родители давали письменное согласие на проводимый осмотр, отбор образцов крови и мочи и интервьюирование.

*Физическое развитие мальчиков и содержание диоксинов/фуранов/ПХБ в крови.* Показатели физического развития мальчиков зависят от уровня содержания диоксинов/ПХБ в их организме, что продемонстрировали результаты изучения сыворотки крови 468 мальчиков 8–9 лет, проведенные в лаборатории CDC США [14]. Во время ежегодного наблюдения мальчиков до 11–12 лет производилось измерение длины и массы тела, определение ИМТ и годового изменения длины тела (ежегодной скорости роста). Антропометрические показатели сопоставлены со стандартами ВОЗ (<http://www.who.int/childgrowth/>) [24] и стандартами CDC США для массы тела ([http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)) с помощью Z-оценки. Z-оценка может принимать отрицательные значения при уменьшенных и положительные — при увеличенных показателях по сравнению со стандартами.

Информация о других факторах риска, влияющих на физическое и половое развитие детей, — об образовании родителей, их профессии, доходах, образе жизни и питании детей, наличии приусадебного участка на загрязненной территории — получена в результате анкетирования семей. С учетом повторяющихся значений была использована линейная регрессия с применением смешанных многофакторных моделей для статистического анализа взаимосвязей диоксинов/ПХБ и других факторов с показателями физического развития. При этом значения содержания токсических веществ в крови были разделены на 5 квинтилей, с 1-й, наименьшей, по 5-ю, наибольшую. Масса тела мальчиков при рождении и срок беременности не отличались от норм, описанных в стандартах ВОЗ (<http://www.who.int/childgrowth/standards/>) [24]. Наблюдалось соответствующее для данного возраста и пола распределение калоража от потребления белков (среднее 11,6 %), жиров (среднее 34,1 %) и углеводов (среднее 54,3 %) [3], 86 % мальчиков вскармливались грудью при средней продолжительности кормления 28 недель, 37 % матерей имели избыточную массу тела во время начала исследования, 12 % употребляли алкоголь и 7 % курили. Пассивное курение мальчиков наблюдалось в 47 % семей.

В 8 % семей максимальное образование родителей было на уровне среднего или неполного среднего, в 33 % семей один из родителей закончил институт. Среди обследованной когорты детей наблюдалась средняя распространенность артериальной гипертензии (13,5 %) при сравнении с популяциями других стран и регионов России. Вероятность сохранения гипертензии через год в рассматриваемой популяции составляла 29,3 %.

Содержание диоксинов/фуранов, ПХБ и суммарный  $T\bar{E}_{2005}$  в крови мальчиков Чапаевска широко варьировало — от низкого до высокого, с медианными значениями, существенно большими, чем наблюдались в США и европейских странах [21, 22]. На момент начала исследования длина, масса тела и ИМТ 8–9-летних мальчиков были сопоставимы со стандартами ВОЗ и CDC США: 18 % мальчиков имели избыточную массу тела (определяемую при  $ИМТ > 1$  стандартного отклонения 6 % — пониженное питание (определяемое при  $ИМТ < 2$  стандартного отклонения), а у 3 % была длина тела меньше 2 стандартных отклонений. Наблюдались схожие Z-оценки длины, массы тела и ИМТ в течение всего периода наблюдения мальчиков (до 11–12 лет), при этом сохранялось высокое участие семей в исследовании (88 % от исходного). Более 50 % мальчиков имели показатели длины тела и ИМТ в пределах одного стандартного отклонения предложенных ВОЗ норм по всем возрастам (8–12 лет). Средняя ежегодная скорость роста была похожей: с 8 до 12 лет — 5,3 см/год (0,8), с 8 до 9 — 5,3 см/год (0,9), с 9 до 10 — 5,1 см/год (1,0), с 10 до 11 лет — 5,1 см/год и с 11 до 12 лет — 1,4 см, что подтверждало отсутствие спуртовой прибавки роста, связанной с пубертатом, в данных возрастных группах. Использование многофакторной регрессионной модели позволило выявить влияние нескольких факторов на физическое развитие мальчиков. Так, дети с большей массой тела при рождении имели статистически значимо большую Z-оценку ИМТ и роста в течение всего периода наблюдения до 12 лет. Преждевременно родившиеся (до 37 недель) имели также большую Z-оценку роста. Низкий совокупный семейный доход по сравнению с высоким (относительно высоким для Чапаевска — более 7 200 рублей в месяц) был связан с пониженной Z-оценкой как для ИМТ, так и для роста и ежегодной скорости роста на протяжении всего четырехлетнего периода наблюдения. ИМТ отца был положительно связан с ИМТ сына (при повышении на 1 кг/м<sup>2</sup> ИМТ отца средняя Z-оценка ИМТ сына увеличивалась на 0,09 кг/м<sup>2</sup>).

Многофакторные модели зависимости содержания токсических веществ в крови мальчиков с их физическим развитием были стандартизированы по всем выявленным ранее однофакторным показателям, включая массу тела детей при рождении, совокупный семейный доход и другие. Выявлено, что мальчики с содержанием диоксинов в сыворотке крови, соответствующим их максимальному квинтилю, определенным по суммарной концентрации и токсическому

эквиваленту, имели значимо меньший ИМТ (средняя Z-оценка =  $-0,67$  кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с группой детей с наименьшей квинтилью (наименьшая квинтиль является референтной, где Z-оценка по рассматриваемым показателям равна 0). Зависимость между суммарными концентрациями ПХБ в сыворотке крови мальчиков и снижением их ИМТ была еще более выражена и постоянна (средняя Z-оценка для максимальной квинтили =  $-1,04$  кг/м<sup>2</sup>). Средний ИМТ для мальчиков 11 лет с максимальной и минимальной квинтилями содержания ПХБ в крови составил 16,1 и 18,2 кг/м<sup>2</sup> соответственно.

Высокий уровень ПХБ в сыворотке крови был статистически значимо отрицательно связан с ростом мальчиков (средняя Z-оценка для максимальной квинтили ПХБ =  $-0,41$  см) и ежегодным увеличением длины тела в течение четырех лет наблюдения (средняя Z-оценка максимальной квинтили =  $-0,19$  см/год), однако связь не носила дозозависимого линейного характера. Наименьшая Z-оценка,  $-0,46$  см, наблюдалась во 2-й квинтили содержания ПХБ в сыворотке крови. При анализе абсолютных значений роста средняя длина тела для мальчиков 11 лет с максимальной и минимальной квинтилями содержания ПХБ в крови составила 143,5 и 146,2 см соответственно. Несмотря на то, что в группе мальчиков с максимальной квинтилью содержания диоксинов и их суммарного токсического эквивалента значения Z-оценки для длины тела и скорости роста были меньше, чем в группе с минимальной квинтилью, статистически значимой зависимости содержания диоксинов и  $T\bar{E}_{2005}$  от роста и ежегодной прибавки длины тела выявлено не было. Таким образом, установлена зависимость между содержанием в сыворотке крови мальчиков 8–9 лет диоксинов/фуранов и ПХБ и показателями их физического развития в течение четырехлетнего периода до 12 лет. Эти токсические вещества являются факторами риска снижения длины тела и ИМТ мальчиков, проживающих в Чапаевске.

В дальнейшем для оценки влияния СОЗ на биохимический и гормональный статус мальчиков планируется анализ сыворотки крови детей с определением в ней глюкозы, липидного спектра (холестерин, триглицериды, ЛВП, ЛНП, ЛОНП), половых гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон, дигидротестостерон, секссвязывающий глобулин, эстрон, прогестерон), тиреоидных гормонов и гормонов гипофиза (связанный Т4, ТТГ, пролактин), стероидных гормонов (кортизол, кортизон, дегидроэпиандростерона сульфат, андростерон, прегненолон), соматомедина, инсулина и лептина.

**Банк биологических образцов.** В ходе эпидемиологических работ создан банк образцов цельной крови, сыворотки, клеточных элементов, мочи и грудного молока. Он насчитывает около 400 образцов грудного молока 73 женщин, 1 000 образцов сыворотки и мочи почти 500 здоровых женщин, 6 000 — сыворотки, 1 350 — цельной крови и клеточных элементов и 8 100 образцов мочи 516 мальчиков перипубертатного возраста. Все биологические образцы хранятся в морозильниках при  $-35...-75$  °С. Часть этих образцов

проанализирована на полихлорированные диоксины, фураны, бифенилы, хлорорганические пестициды и большой спектр гормонов. Создание банка биологических образцов позволит проверять гипотезы о влиянии СОЗ на те или иные компоненты состава биологических образцов.

*Внедрение результатов проекта в практическую деятельность органов здравоохранения.* Результаты анализов 850 образцов сыворотки на широкий спектр липидов и гормонов, включая тиреоидные, половые, метаболические, гормоны гипофиза и надпочечников были переданы специалистам Центральной городской больницы Чапаевска, организовано лечение детей с выявленной при проведении эпидемиологических исследований эндокринологической и иной патологией. Свыше 100 детей прооперированы по поводу фимоза, варикоцеле и крипторхизма. Все 139 мальчиков с замедленным половым развитием дополнительно обследованы эндокринологом, андрологом и урологом и получают необходимое лечение, начато скрининговое ультразвуковое обследование экскреторной системы новорожденных.

*Заключение.* Длительное воздействие окружающей среды, загрязненной стойкими органическими загрязнителями (диоксины, ПХБ и другие) привело к значительным изменениям состояния здоровья населения г. Чапаевска. Содержание диоксинов в грудном молоке и крови было значительно выше, чем в других регионах страны, но в последние годы наметилась тенденция к их снижению. Диоксины переходят из грудного молока в организм ребенка, что доказано при их определении в крови пар «мать — сын». Использование местных загрязненных СОЗ продуктов питания — фактор риска развития рака молочной железы и статистически значимый предиктор накопления диоксинов/ПХБ в крови мальчиков. Установлена зависимость между содержанием в сыворотке крови мальчиков 8–9 лет диоксинов/фуранов/ПХБ и показателями их физического развития.

Исследования по оценке влияния СОЗ на физическое и половое развитие детей и практические мероприятия, проводимые в Чапаевске, отмечены специальной премией Европейского бюро ВОЗ в 2007 году.

Проведение большого комплекса эколого-эпидемиологических работ в Чапаевске стало возможным исключительно благодаря постоянной поддержке городских властей — бывших руководителей администрации города Ю. Н. Липченко и Н. П. Малахова, Главы городского округа Чапаевск в настоящее время Д. В. Блинского, их заместителей, главных врачей Центральной городской больницы В. Ю. Зейлерта и А. В. Кочкарева, руководителей управления охраны окружающей среды города, врачей и медсестер ЦГБ, Ассоциации медицинских работников Чапаевска и других медицинских учреждений города. Выражаем особую благодарность жителям Чапаевска. В проекте были объединены усилия исследователей Рассы Хаузера, Мэри Ли, Сьюзан Коррик, Пэйдж Уильямс, Ларисы Альтшуль, Джейн Бернс, Оливьера Хамблета

— Гарвардская школа общественного здоровья; Дэвиса Дж. Оверстрита и Чарлин Брэзил — Калифорнийский институт токсикологии и экологии Дэвиса; Вэймана Тернера, Ларри Нидхама и Дональда Паттерсона мл. — Центр контроля и предотвращения заболеваний США; Шанны Сван — Университет Миссури; М. Л. Старовойтова и А. М. Сафроновой — Институт питания РАМН; Ю. П. Сотскова и И. В. Сахарова — Эколого-аналитический центр, Москва; С. А. Аполоновой — Антидопинговый центр, Москва.

Проект выполняется при финансовой поддержке Агентства по охране окружающей среды США (EPA), Национального института здоровья (NIH), Национального института гигиены окружающей среды (NIEHS), Национального института рака (NCI) и Фонда гражданских исследований и развития (CRDF).

#### Список литературы

1. Загарских Е. Ю. Формирование нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2011. 42 с.
2. Мамонтова Е. А., Тарасова Е. Н., Кузьмин М. И., Макдахан М. С., Папке О., Мамонтов А. А. Содержание стойких органических загрязнителей в грудном молоке жительниц Иркутской области // Гигиена и санитария. 2010. № 1. С. 35–38.
3. Мартынич А., Батулин А. К. Рост и масса тела российских детей по данным различных исследований 1994–1995 гг. // Гигиена и санитария. 2000. № 1. С. 68–71.
4. Ревазова Ю. А., Журков В. С., Жученко Н. А., Иванова И. А., Катосова Л. Д., Платонова В. И., Ревич Б. А., Сычева Л. П., Юрченко В. В. Диоксины в окружающей среде г. Чапаевска и их влияние на здоровье населения. Диоксины и медико-генетические показатели здоровья населения // Гигиена и санитария. 2001. № 6. С. 11–16.
5. Ревич Б. А., Сотсков Ю. П., Клюев Н. А., Бродский Е. С., Липченко Ю. Н., Музуров И. В., Зейлерт В. Ю. Диоксины в окружающей среде и биосредах населения г. Чапаевска // Гигиена и санитария. 2001. № 6. С. 6–10.
6. Ревич Б. А., Аксель Е. М., Ушакова Т. И., Сергеев О. В., Зейлерт В. Ю., Сергеева Л. Б. Диоксины в окружающей среде г. Чапаевска и их влияние на здоровье населения. Злокачественные новообразования и нарушения репродуктивного здоровья // Гигиена и санитария. 2002. № 1. С. 8–13.
7. Ревич Б. А., Ушакова Т. И., Сергеев О. В., Зейлерт В. Ю. Рак молочной железы в г. Чапаевске с высоким уровнем загрязнения окружающей среды диоксинами // Гигиена и санитария. 2005. № 1. С. 18–21.
8. Ревич Б. А., Сергеев О. В., Хаузер Р. Диоксины, фураны и ПХБ в крови подростков Чапаевска — первые результаты проспективного эпидемиологического исследования // Токсикологический вестник. 2006. № 6. С. 2–8.
9. Ревич Б. А., Шелепчиков А., Сергеев О. В. Содержание полихлорированных бифенилов и хлорорганических пестицидов в куриных яйцах, полученных в различных регионах России // Вопросы питания. 2007. № 4. С. 58–64.
10. Экология Чапаевска. Окружающая среда и здоровье населения / Сотсков Ю. П., Липченко Ю. Н., Музуров И. В., Ревич Б. А. и др. Чапаевск ; М., 1999, 105 с.

11. Akhmedkhanov A., Revich B., Adibi J., et al. Characterization of Dioxin Exposure in Residents of Chapaevsk, Russia // *J. of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2002. Vol. 12, issue 6. P. 409–417.
12. Altshul L., Sergeyev O., Burns J., et al. Serum concentrations of dioxins and dioxin-like compounds among Russian boys and their mothers: the role of breastfeeding // *Organohalogen Compounds*. 2010. Vol. 72. P. 997–1000.
13. Burns J. S., Williams P. L., Sergeyev O., et al. Predictors of Serum Dioxins and PCBs among Peri-Pubertal Russian Boys // *Environ Health Perspect.* 2009. Vol. 117. P.1593–1599.
14. Burns J. S., Williams P. L., Sergeyev O., Korrick S., Lee M. M., Revich B., Altshul L., Delprato J., Humblet O., Patterson D. G. Jr., Turner W. E., Needham L. L., Starovoytov M., Hauser R. Serum Dioxins and Polychlorinated Biphenyls Are Associated With Growth Among Russian Boys // *Pediatrics*. 2011. Vol. 127, N 1. P. e59–e68.
15. Fourth WHO-Coordinated survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants in Cooperation with UNEP - Guidelines for Developing a National Protocol. 2007. <http://www.who.int/foodsafety/chem/POPprotocol.pdf>
16. Hauser R., Williams P., Altshul L. et al. Predictors of serum dioxin levels among adolescent boys in Chapaevsk, Russia: a cross-sectional pilot study // *Environ Health*. 2005. Vol. 4(1). P. 8. <http://www.ehjournal.net/content/pdf/1476-069X-4-8.pdf>
17. Humblet O., Williams P. L., Korrick S. A., et al. Predictors of Serum Dioxin, Furan and PCB Concentrations among Women from Chapaevsk, Russia // *Environmental Science & Technology*. 2010. Vol. 44, N 14. P. 5633–5640.
18. Humblet O., Sergeyev O., Altshul L., et al. Temporal trends in serum concentrations of polychlorinated dioxins, furans, and PCBs among adult women living in Chapaevsk, Russia: a longitudinal study from 2000 to 2009 // *Environmental Health*. 2011. Vol. 10. P. 62.
19. Konoplev A., Gavrilenko O., Kochetkov A., et al. // *Organohalogen Compounds*. 2006. Vol. 68. P. 1611–1614.
20. Lee M., Sergeyev O., Williams P., et al. Physical Growth and Sexual Maturation of Boys in Chapaevsk, Russia // *J. Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2002. Vol. 16. P. 169–178.
21. Link B., Gabrio T., Zoellner I., Piechowski I., Paepke O., Herrmann T., et al. Biomonitoring of persistent organochlorine pesticides, PCDD/PCDFs and dioxin-like PCBs in blood of children from South West Germany (Baden-Wuerttemberg) from 1993 to 2003 // *Chemosphere*. 2005. Vol. 58(9). P. 1185–1201.
22. Patterson D. G. Jr., Turner W. E., Caudill S. P., Needham L. L. Total TEQ reference range (PCDDs, PCDFs, cPCBs, mono-PCBs) for the US population 2001-2002 // *Chemosphere*. 2008. Vol. 73(1 Suppl). P. S261–S277.
23. Patterson D. G., Wong, L. Y., Turner W. E., et al. Levels in the U.S. population of those persistent organic pollutants (2003-2004) included in the Stockholm Convention or in other long range transboundary air pollution agreements // *Environ Sci Technol*. 2009. Vol. 43(4). P. 1211–1218.
24. de Onis M., Garza C., Onyango A. W., Rolland-Cachera M. F. WHO growth standards for infants and young children // *Arch Pediatr*. 2009. Vol. 16(1). P. 47–53.
25. Polder A., Savinova T. N., Becher G., Skaare J. U. // *Organohalogen Compounds*. 2004. Vol. 66. P. 2761–2765.
26. Revich B., Aksel E., Ushakova T., Ivanova I., Zhuchenko N., Klyuev N., et al. Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia // *Chemosphere*. 2001. Vol. 43. P. 951–966.
27. Sergeyev O., Revich B., Williams P., Korrick S., Zeilert V., Lee M. M., Ushakova T., Saharov I., Altshul L., Hauser R. (2002). A Case-Cohort Study of Cryptorchidism, Hypospadias and Delayed Sexual Maturation in a Dioxin Contaminated Region: Chapaevsk, Russia // *Organohalogen Compounds*. 2002. Vol. 59. P. 385–388.
28. Sergeyev O., Shelepchikov A., Denisova T., Revich B., Saharov I., Sotskov Y., Brodsky E., Teplova S., Sarayeva N., Zeilert V. POPs in human milk in Chapaevsk, Russia, five years following cessation of chemical manufacturing and decade of remediation program, pilot study // *Organohalogen Compounds*. 2008. Vol. 70. P. 1946–1949.

## References

1. Zagarskikh E. Yu. *Formirovanie narushenii reproduktivnogo potentsiala u mal'chikov podrostkovogo vozrasta, prozhivayushchikh v promyshlennyykh tsentrakh* [Formation of reproductive potential disorders in boys - adolescents living in industrial centers (Doc. Dis. Thesis)]. Irkutsk, 2011, 42 p. [in Russian]
2. Mamontova E. A., Tarasova E. N., Kuz'min M. I., Makdakh M. S., Papke O., Mamontov A. A. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary]. 2010, no. 1, pp. 35-38. [in Russian]
3. Martynchik A., Baturin A. K. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary]. 2000, no. 1, pp. 68-71. [in Russian]
4. Revazova Yu. A., Zhurkov V. S., Zhuchenko N. A., Ivanova I. A., Katosova L. D., Platonova V. I., Revich B. A., Sycheva L. P., Yurchenko V. V. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary]. 2001, no. 6, pp. 11-16. [in Russian]
5. Revich B. A., Sotskov Yu. P., Klyuev N. A., Brodskii E. S., Lipchenko Yu. N., Muzurov I. V., Zeilert V. Yu. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary]. 2001, no. 6, pp. 6-10. [in Russian]
6. Revich B. A., Aksel E. M., Ushakova T. I., Sergeyev O. V., Zeilert V. Yu., Sergeyeva L. B. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary]. 2002, no. 1, pp. 8-13. [in Russian]
7. Revich B. A., Ushakova T. I., Sergeyev O. V., Zeilert V. Yu. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary]. 2005, no. 1, pp. 18-21. [in Russian]
8. Revich B. A., Sergeyev O. V., Khauzer R. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological Newsletter]. 2006, no. 6, pp. 2-8. [in Russian]
9. Revich B. A., Shelepchikov A., Sergeyev O. V. *Voprosy pitaniya* [Nutrition problems]. 2007, no. 4, pp. 58-64. [in Russian]
10. *Ekologiya Chapaevska. Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya* [Ecology in Chapaevsk. Environment and Human Health]. Sotskov Yu. P., Lipchenko Yu. N., Muzurov I. V., Revich B. A. i dr. Chapaevsk, Moscow, 1999, 105 s. [in Russian]
11. Akhmedkhanov A., Revich B., Adibi J. et al. Characterization of Dioxin Exposure in Residents of Chapaevsk, Russia. *J. of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2002, vol. 12, issue 6, pp. 409-417.
12. Altshul L., Sergeyev O., Burns J., et al. Serum concentrations of dioxins and dioxin-like compounds among Russian boys and their mothers: the role of breastfeeding. *Organohalogen Compounds*. 2010, vol. 72, pp. 997-1000.
13. Burns J. S., Williams P. L., Sergeyev O., et al. Predictors of Serum Dioxins and PCBs among Peri-Pubertal Russian Boys. *Environ Health Perspect.* 2009, vol. 117, pp. 1593-1599.

14. Burns J. S., Williams P. L., Sergeyev O., Korrick S., Lee M. M., Revich B., Altshul L., Delprato J., Humblet O., Patterson D. G. Jr., Turner W. E., Needham L. L., Starovoytov M., Hauser R. Serum Dioxins and Polychlorinated Biphenyls Are Associated With Growth Among Russian Boys. *Pediatrics*. 2011, vol. 127, no. 1, pp. e59-e68.

15. Fourth WHO-Coordinated survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants in Cooperation with UNEP - *Guidelines for Developing a National Protocol*. 2007. <http://www.who.int/foodsafety/chem/POPprotocol.pdf>

16. Hauser R., Williams P., Altshul L., et al. Predictors of serum dioxin levels among adolescent boys in Chapaevsk, Russia: a cross-sectional pilot study. *Environ Health*. 2005 May 26, vol. 4(1), pp. 8. <http://www.ehjournal.net/content/pdf/1476-069X-4-8.pdf>

17. Humblet O., Williams P. L., Korrick S. A., et al. Predictors of Serum Dioxin, Furan and PCB Concentrations among Women from Chapaevsk, Russia. *Environmental Science & Technology*. 2010, vol. 44, no. 14, pp. 5633-5640.

18. Humblet O., Sergeyev O., Altshul L., et al. Temporal trends in serum concentrations of polychlorinated dioxins, furans, and PCBs among adult women living in Chapaevsk, Russia: a longitudinal study from 2000 to 2009. *Environmental Health*. 2011, vol. 10, pp. 62.

19. Konoplev A., Gavrilenko O., Kochetkov A., et al. *Organohalogen Compounds*. 2006, vol. 68, pp. 1611-1614.

20. Lee M., Sergeyev O., Williams P., et al. Physical Growth and Sexual Maturation of Boys in Chapaevsk, Russia. *J. Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2002, vol. 16, pp. 169-178.

21. Link B., Gabrio T., Zoellner I., Piechotowski I., Paepke O., Herrmann T., et al. Biomonitoring of persistent organochlorine pesticides, PCDD/PCDFs and dioxin-like PCBs in blood of children from South West Germany (Baden-Wuerttemberg) from 1993 to 2003. *Chemosphere*. 2005, vol. 58(9), pp. 1185-1201.

22. Patterson D. G. Jr., Turner W. E., Caudill S. P., Needham L. L. Total TEQ reference range (PCDDs, PCDFs, cPCBs, mono-PCBs) for the US population 2001-2002. *Chemosphere*. 2008, vol. 73(1 suppl.), pp. 261-277.

23. Patterson D. G., Wong L. Y., Turner W. E., et al. Levels in the U.S. population of those persistent organic pollutants (2003-2004) included in the Stockholm Convention or in other long range transboundary air pollution agreements. *Environ Sci Technol*. 2009, vol. 43(4), pp. 1211-1218.

24. de Onis M., Garza C., Onyango A. W., Rolland-Cachera M. F. WHO growth standards for infants and young children. *Arch Pediatr*. 2009, vol. 16(1), pp. 47-53.

25. Polder A., Savinova T. N., Becher G., Skaare J. U. *Organohalogen Compounds*. 2004, vol. 66, pp. 2761-2765.

26. Revich B., Aksel E., Ushakova T., Ivanova I., Zhuchenko N., Klyuev N., et al. Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia. *Chemosphere*. 2001, vol. 43, pp. 951-966.

27. Sergeyev O., Revich B., Williams P., Korrick S., Zeilert V., Lee M. M., Ushakova T., Saharov I., Altshul L., Hauser R. A Case-Cohort Study of Cryptorchidism, Hypospadias and Delayed Sexual Maturation in a Dioxin

Contaminated Region: Chapaevsk, Russia. *Organohalogen Compounds*. 2002, vol. 59, pp. 385-388.

28. Sergeyev O., Shelepchikov A., Denisova T., Revich B., Saharov I., Sotskov Y., Brodsky E., Teplova S., Sarayeva N., Zeilert V. POPs in human milk in Chapaevsk, Russia, five years following cessation of chemical manufacturing and decade of remediation program, pilot study. *Organohalogen Compounds*. 2008, vol. 70, pp. 1946-1949.

## INNOVATIVE ENVIRONMENTAL AND EPIDEMIOLOGIC TECHNOLOGIES OF ASSESSMENT OF DIOXINS IMPACTS ON CHILDREN'S HEALTH

Revich B. A., \*Sergeyev O. V., \*\*Shelepchikov A. A.

*Institute of Forecasting of Russian Academy of Sciences, Moscow*

*\*Chapaevsk Town Central Hospital, Chapaevsk*

*\*\*Severtsov Institute of Ecology and Evolution of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

The town of Chapaevsk in the Samara region remained one of the most notorious hotspots of dioxin pollution in Russia for many years. The levels of dioxins and other persistent organic pollutants (POPs) content in blood and breast milk of the town residents have been monitored since 2003. A longitudinal study of effects of dioxin pollution on physical and sexual development of boys has also begun in 2003. Levels of dioxins and POPs content in blood were measured annually in a cohort of 516 boys. This study documented a relationship between the POP levels in blood and the distance between the residence of the subjects and the source of the dioxin pollution. The POP content levels in blood were higher for the children who received breast milk (TEQ<sub>2005</sub> = 24.5; 95 % CI 20.5 - 28.6) than for the children who received artificial feeding (TEQ<sub>2005</sub> = 19.1; 16.5 - 22.1). The lower levels of dioxins and PCBs content were observed in the blood of the boys with higher BMI. The higher levels of POPs content in blood were observed among the boys whose families had vegetable gardens (TEQ<sub>2005</sub> = 24.5; 23.6 - 27.3) compared to those whose families did not have gardens (TEQ<sub>2005</sub> = 20.6; 18.9 - 22.4). The researchers observed correlations between the indicators of the boys' physical development and the levels of dioxins and PCB content in their organisms. The levels of POPs content in the blood of the boys varied greatly from very low to very high, but the median levels were considerably higher than those observed in Europe and the USA.

**Keywords:** dioxins in blood and breast milk, physical and sexual development of boys

### Контактная информация:

Ревич Борис Александрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения Института народнохозяйственного прогнозирования РАН, член Межправительственной группы экспертов по изменению климата, раздел «Здоровье»

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр., д. 47

Тел. (8499) 129-18-00

E-mail: revich@ecfor.ru