

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

УДК 616-006.04-07

**ЧАХОВСКИЙ  
ПАВЕЛ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДОМИНИРУЮЩЕГО ФАКТОРА  
РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ  
У НАСЕЛЕНИЯ В РЕГИОНЕ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА  
КАЛИЙНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ УДОБРЕНИЙ И УСТАНОВЛЕНИЕ  
ОСОБЕННОСТЕЙ ЕГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук  
по специальности 14.02.01 – гигиена

Минск, 2016

Работа выполнена в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены»

Научный руководитель: **Застенская Ирина Алексеевна**,  
кандидат медицинских наук, доцент,  
технический эксперт по химической  
безопасности Европейского центра ВОЗ  
по окружающей среде и охране здоровья  
Европейского регионального бюро ВОЗ

Официальные оппоненты: **Шевляков Виталий Васильевич**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры юридической психологии  
учреждения образования «Минский  
инновационный университет»

**Кужир Татьяна Дановна**,  
доктор биологических наук,  
главный научный сотрудник  
лаборатории молекулярных основ  
стабильности генома государственного  
научного учреждения «Институт  
генетики и цитологии НАН Беларуси»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гомельский  
государственный медицинский университет»

Защита состоится 15 марта 2017 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.01.01 при республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» по адресу: 220012, г. Минск, ул. Академическая, д. 8, e-mail: rspch@rspch.by, факс: (017) 284-03-45, телефон ученого секретаря: (017) 284-13-79.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

Автореферат разослан «    » февраля 2017 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат биологических наук

Т. Д. Гриценко

## ВВЕДЕНИЕ

Воздействие окружающей среды на человека в современных условиях характеризуется постоянным влиянием широкого спектра химических веществ, взаимодействие которых достаточно сложно оценить, тем более, что, как правило, они регистрируются в низких подпороговых концентрациях [P. U. Ziegelmayer, 2013; Г. Г. Онищенко, 2002; A. E. de Hollander et al., 1999]. Поэтому современные исследования направлены на выявление биологических маркеров ответа организма на многокомпонентное воздействие окружающей среды, в частности, с применением биомониторинга [L. Agier et al., 2016; O. Raaschou-Nielsen et al., 2013].

Ведущими антропогенными факторами, негативно воздействующими на окружающую среду и здоровье населения, являются выбросы токсичных веществ в атмосферный воздух, сбросы в сточные воды, накопление промышленных химических отходов [Н. А. Агаджанян, 2001; В. Н. Башкин, 2004; С. В. Алексеев, 2002]. По данным Всемирной организации здравоохранения, загрязнение окружающей среды определяет 15 % заболеваемости населения в Европейском регионе [L. Fewtrell, 2007; M. Öberg, 2010; Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, ВОЗ, 2015].

Учитывая выраженную многокомпонентность загрязнения окружающей среды химическими веществами, контроль всего спектра воздействующих на человека факторов практически не осуществим и экономически не оправдан [A. E. De Hollander et al., 1999; P. U. Ziegelmayer, 2013]. Тем не менее, оценка нарушений здоровья при многокомпонентном воздействии факторов окружающей среды является весьма актуальной. Поэтому поиск новых методических подходов к оценке комбинированного и сочетанного действия факторов окружающей среды на организм на ранних стадиях формирования патологии, в том числе с применением метаболомных исследований, которые, как правило, лежат в основе развития ранних реакций организма на внешнее воздействие [E. A. Meagner, G. A. Fitzgerald, 2000; R. C. Murphy, 2012], представляет особый интерес. Такие исследования наиболее актуальны в промышленных регионах, имеющих характерные особенности как в распространенности и динамике экологически обусловленной заболеваемости, так и в загрязнении окружающей среды.

Хорошо известным примером экологически обусловленной патологии, имеющей выраженную мультифакторную природу, является онкологическая заболеваемость, рост которой наблюдается в последние десятилетия повсеместно. Научные данные свидетельствуют о том, что около 90-95 % всех случаев онкопатологии так или иначе связаны с воздействием факторов окружающей среды, и выявление этих факторов с точки зрения их профилактики чрезвычайно актуально, однако соответствующая методология определения этиологического фактора недостаточно обоснована [ВОЗ, 2012, 2015; Л. П. Волкотруб и соав., 2001; Л. А. Михайлова, Т. В. Елизарова, 2008; R. Luengo-Fernandez, 2013]. Резолюцией Ассамблеи ВОЗ 58.22 «Профилактика рака и

борьба с ним» [2005], наряду с экологическими, определены другие факторы риска онкологической патологии, в частности, пол, возраст и профессиональная деятельность.

С этих позиций особое внимание гигиенистов привлекает проблема неуклонного роста онкологической заболеваемости в последние три десятилетия у населения г. Солигорска. Причины и возможные факторы риска развития онкопатологии у населения Солигорского региона мало изучены, хотя в этом районе расположено одно из крупнейших в мире промышленных производств калийных минеральных удобрений (далее – ППКМУ), использующее в промышленном процессе различные химические вещества и формирующее специфическое загрязнение окружающей среды.

Вышеизложенное определяет актуальность изучения и выявления фактора риска формирования онкологической заболеваемости населения региона ППКМУ, установления в модельных экспериментах особенностей, механизмов и маркеров биологического действия доминантного фактора риска, что позволит обосновать алгоритм гигиенических исследований по выявлению и оценке факторов этиологического риска развития онкопатологии, разработать методы донозологической и ранней диагностики характерных нарушений в организме как маркеров комбинированного действия химических загрязнителей среды обитания человека.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Исследования выполнялись в рамках задания 01.01 «Выявить ведущие факторы, детерминирующие формирование онкологической заболеваемости населения в регионе промышленного производства калийных удобрений. Обосновать комплекс мер по первичной профилактике онкологической заболеваемости (на примере г. Солигорска)» отраслевой научно-технической программы «Здоровье и окружающая среда» (№ госрегистрации 20100763, 2010-2012 гг.); Государственной комплексной программы профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2010-2014 гг. (постановление Совета министров Республики Беларусь от 01.02.2010 № 141).

**Цель исследования:** обосновать предполагаемый доминирующий фактор риска формирования онкологической заболеваемости у населения региона промышленного производства калийных минеральных удобрений и установить особенности его биологического действия.

Достижение цели потребовало решения следующих **задач:**

1. Дать гигиеническую оценку состояния окружающей среды, канцерогенных веществ, производственных процессов и отходов в регионе ППКМУ для выявления потенциального этиологического фактора, обуславливающего повышенный уровень онкологической заболеваемости населения г. Солигорска.

2. Определить особенности и ведущие механизмы биологического дей-

ствия комплекса химических веществ твердых галитовых отходов ППКМУ в модельном эксперименте на лабораторных животных.

3. Разработанной методикой определить метаболомный профиль липидов крови в модельном и натурном экспериментах как возможного маркера биологического действия специфического загрязнения окружающей среды в регионе ППКМУ.

4. Разработать подходы и требования к формированию регистра канцерогенов и технологию эпидемиологической оценки риска развития профессионально и экологически обусловленных злокачественных новообразований.

**Объекты исследования:** факторы окружающей среды в регионе ППКМУ; население г. Солигорска и экспериментальные животные; твердые галитовые отходы (ТГО) ППКМУ.

**Предметы исследования:** химическое загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы; технологии ППКМУ и его отходы; онкологическая заболеваемость населения; метаболомные профили, липиды, ферменты, система перекисного окисления липидов и белков, иммунная система.

**Научная новизна.** Впервые – на основе гигиенического анализа состояния окружающей среды, данных мониторинга здоровья и окружающей среды дана оценка потенциальной этиологической роли демографических, профессиональных и экологических факторов в установленном повышенном приросте уровня онкологической заболеваемости населения г. Солигорска, позволившая установить в качестве возможного доминирующего фактора риска комплекс химических веществ, содержащихся в твердых галитовых отходах ППКМУ и мигрирующих в окружающую среду;

– установлены особенности и основные механизмы токсического действия комплекса химических веществ ТГО ППКМУ на организм теплокровных животных в модельном ингаляционном эксперименте, заключающиеся в нарушении детоксикационных функций организма и метаболизма липидов и стероидов, активации перекисного окисления липидов и белков;

– показано, что метаболомный профиль липидов, желчных кислот, жирных кислот, триглицеридов и окистероидов сыворотки крови может служить биомаркером донозологических и ранних нарушений в организме при воздействии химических веществ ТГО.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Гигиеническая оценка состояния среды обитания в регионе промышленного производства калийных минеральных удобрений позволила выдвинуть гипотезу, что комплекс химических веществ, мигрирующих в окружающую среду из твердых галитовых отходов ППКМУ, возможно, является доминирующим фактором потенциального риска, определяющего повышенный прирост уровня онкологической заболеваемости населения г. Солигорска.

2. Экспериментальное моделирование ингаляционного воздействия комплекса химических веществ твердых галитовых отходов производства минеральных калийных удобрений на организм лабораторных животных позво-

лило установить ведущие механизмы их биологического действия, включающие нарушения детоксикационной функции печени и метаболического профиля липидов и стероидов, активацию системы перекисного окисления липидов и белков, а также генотоксический потенциал в репарационном тесте.

3. Характерные и однотипные нарушения метаболомного профиля окистероидов, жирных кислот и триглицеридов у экспериментальных животных и детей г. Солигорска являются маркерами биологического действия на организм химических загрязнителей, содержащихся в твердых галитовых отходах производства калийных минеральных удобрений.

#### **Личный вклад соискателя**

Соискателем самостоятельно проанализирована научная литература по теме диссертационной работы и получены научные результаты, составляющие основу диссертационной работы. Самостоятельно выполнен анализ, графическая и статистическая обработка полученных гигиенических и экспериментальных данных, публикация основных результатов исследований. Выбор темы исследования, постановка цели и задач, планирование экспериментов, теоретическое обсуждение результатов, практические разработки осуществлялись совместно с научным руководителем. Статистическая обработка данных по онкологической заболеваемости населения проводилась совместно с к.б.н. Веялкиным И. В. (ведущий научный сотрудник отдела организации противоопухолевой борьбы ГУ РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова). Изучение активности цитохром Р450-зависимых монооксигеназ печени проводилось совместно с к.х.н. Гилепом А. А. (заведующий лабораторией молекулярной диагностики и биотехнологий Института биоорганической химии НАН Беларуси). Определение липидного и стероидного профиля проводилось совместно с к.х.н. Янцевичем А. В. (заведующий лабораторией белковой инженерии Института биоорганической химии НАН Беларуси).

#### **Апробация результатов диссертации**

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на двух международных научно-практических конференциях «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 2011, 2012 гг.), 4-м съезде онкологов Республики Беларусь (Минск, 3-5 ноября 2011 г.), 13-й международной научной конференции «Сахаровские чтения: экологические проблемы XXI века» (Минск, 2013 г.). Результаты в форме публикаций, 2-х утвержденных инструкций по применению и методики профилирования липидной и стероидной фракции сыворотки крови используются в практике НИР, государственного санитарного надзора для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, профилактики профессиональной и эколого-обусловленной онкопатологии (7 актов о внедрениях).

#### **Опубликованность результатов диссертации**

Основные результаты диссертационной работы изложены в 9 печатных работах, в т. ч. в 7 статьях (1,7 а.л.), опубликованных в рецензируемых журналах и сборниках трудов, включенных в перечень изданий, рекомендованных

ВАК и соответствующих по объему и структуре требованиям п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общий объем опубликованных материалов составляет 2,1 авторских листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературных данных, описания объектов и методов исследования, 3 глав полученных результатов и их обсуждения, заключения, библиографического списка, включающего 365 источников (из них 120 зарубежных и 9 собственных публикаций), приложений. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста (включая 15 таблиц, 25 иллюстраций, список литературы, 10 приложений – на 69 страницах).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

Первая глава «**Обзор литературы по проблеме**» посвящена аналитическому обзору отечественных и зарубежных публикаций по следующим аспектам проблемы: источники эмиссий химических веществ и пути их поступления в организм человека; воздействие многокомпонентного химического загрязнения на здоровье человека и его маркеры, факторы риска для здоровья населения; промышленные канцерогены и вызываемая ими злокачественная патология; особенности загрязнения окружающей среды в регионе промышленной добычи и переработки калийных руд и его влияние на здоровье населения; онкологическая заболеваемость в Солигорском регионе; методические подходы к выявлению предпатологических изменений в организме человека и животных в ответ на воздействие химических веществ. На основании проведенного анализа литературных источников по данной проблеме обоснованы актуальные новые направления диссертационного исследования.

Вторая глава «**Материалы и методы исследования**». Для оценки эколого-гигиенического состояния окружающей среды г. Солигорска был проведен ретроспективный анализ мониторинговых данных за период 2000-2010 гг., а также выполнено 299 исследований на содержание тяжелых металлов, кальция, натрия, магния, калия, аммиака и ионов аммония, хлоридов, сульфатов, нитратов, нитритов, нефтепродуктов, акрилонитрила, формальдегида, определение общей жесткости и фенольного индекса в 13 пробах питьевой воды из централизованных и децентрализованных источников водоснабжения г. Солигорска [по СТБ ГОСТ Р 51593-2001] и 76 исследований по содержанию тяжелых металлов, нефтепродуктов и других химических загрязнителей в 8 пробах почв и 2 пробах сточной воды из отводных каналов у подножия отвала ТГО [по ГОСТ 28168–89]. Проведено исследование химического состава образцов ТГО ППКМУ, которые отбирали из солеотвалов 1 и 2 рудоуправлений РУП «Беларуськалий» [по ГОСТ 28168 – 89].

Оценка таких факторов риска как профессиональные вредности, возраст, пол и других демографических показателей в г. Солигорске и Солигор-

ском районе, расчет показателей онкологической заболеваемости (1970-2010 гг.) проведены на основе анализа данных статистической отчетности с помощью сформированной специально для этих целей базы данных в разрезе возрастно-половой структуры населения в виде файлов формата «.dbf» и «.xls» с задаваемым шагом возрастного и временного интервала.

Количественная оценка потенциального генотоксического действия водного экстракта из ТГО (ЭО) выполнена в репарационном тесте с использованием тест-штаммов *E. coli* В/г WP2 (дикий тип по репарации ДНК), *E. coli* WP67 (*polA*) по методике [Н. В. Дудчик и соавт., 2009].

Для изучения ингаляционного воздействия на организм растворимых химических субстанций ТГО ППКМУ использована модель интраназального динамического трехмесячного введения ЭО [МУ № 11-11-10-2002] мышам линии С57BL/6 в расчетной разовой дозе, исходя из ПДК<sub>врз</sub> пыли сильвинита, по 1 мг/0,1 см<sup>3</sup>, морским свинкам в расчетных дозах с учетом нарастающей массы животных: от 2,028 в начале и до 3,8 мг/0,1 см<sup>3</sup> в конце эксперимента.

Для оценки функционального состояния органов и систем организма, нарушения которых прямо или опосредовано связаны с канцерогенезом, по окончании эксперимента у животных определяли состояние системы перекисного окисления липидов и белков, антиоксидантной защиты по показателям глутатиона восстановленного (ГВ), SH-группы гемоглобина, активности ферментов глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутазы (СОД), аланин-аминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), интенсивности флуоресценции битирозина и триптофанилов белка в сыворотке крови, а также активности ферментов системы цитохрома Р450 в гепатоцитах [Э. А. Бурштейн, 1997; С. Н. Власова и соавт., 1990; С. В. Дубинина и соавт., 2002; А. И. Карпищенко и соавт., 1997 и др.].

В сыворотке крови мышей определяли онкомаркеры альфафетопротеин (АФП) и раковоэмбриональный антиген (РЭА) методом ИФА.

Для выявления развития в организме животных смешанных механизмов аллергических процессов применяли реакцию специфического НСТ-теста гранулоцитов крови при их стимуляции ЭО [В. В. Шевляков, 2002]. Для оценки иммунотоксического действия ЭО на организм у морских свинок определяли кислородзависимую фагоцитарную функцию гранулоцитов крови в НСТ-тесте [В. В. Шевляков, 2004], содержание в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов и лизоцима, иммуноглобулинов А, М, G, Е методом ИФА, бактерицидную активность сыворотки крови (БАСК). Количественные гематологические показатели у исследуемых групп лабораторных животных определяли на гематологическом анализаторе ВС 5300Vet («Mindray», Китай).

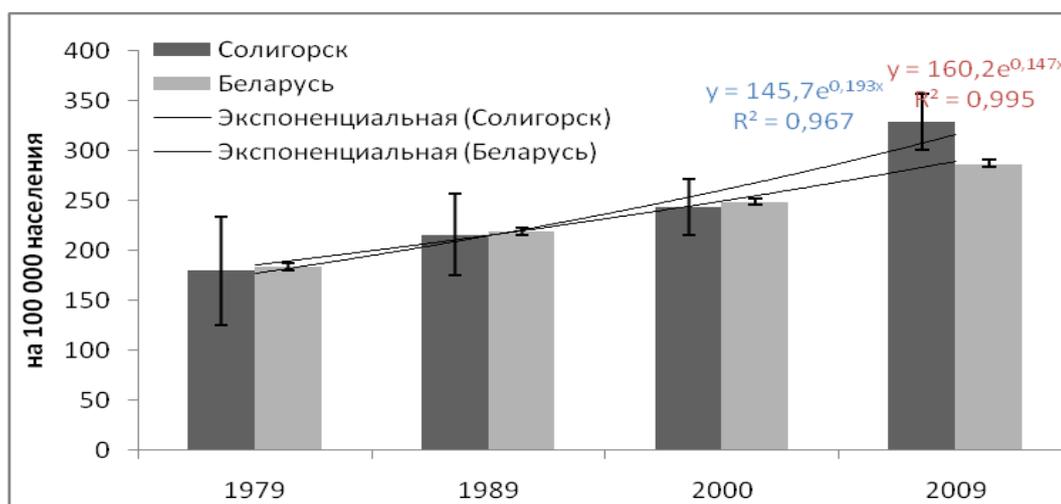
Состояние метаболизма стероидов (липидный состав сыворотки крови, стероидные гормоны, продукты метаболизма стероидов) у лабораторных животных изучены с применением анализа метаболических профилей с использованием разработанной методики, включающей оригинальную пробопод-

готовку, методы спектроскопии [M. A. Constantinou et al., 2007] и хромато-масс-спектрометрию [W. Lu et al., 2008]. Для сравнительной оценки особенностей метаболических реакций у практически здоровых детей в возрасте 10-12 лет, проживающих в г. Солигорске и г. Минске, проведен анализ и сравнение липидного профиля их сыворотки крови (80 образцов).

Все результаты подвергнуты статистической обработке с помощью компьютерных программ SPSS Statistics 17.0, STATISTICA 10 (лиц. сер. № ВХХР 207F383402FA-V). Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (95%ДИ), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75% квартилей]. Далее по тексту квартили отмечались квадратными скобками, а доверительные интервалы – круглыми. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят  $p < 0,05$ .

Третья глава «**Эколого-гигиеническая оценка состояния окружающей среды и других факторов риска канцерогенеза в регионе промышленного производства калийных минеральных удобрений**» включает анализ данных по распространенности злокачественных новообразований и оценке факторов риска развития онкопатологии у населения г. Солигорска.

Анализом статистических стандартизованных по возрасту данных по распространенности злокачественных новообразований установлен повышенный темп прироста онкопатологии у населения г. Солигорска в период с 1970 г. по 2010 г. с 27 до 505 случаев новообразований (рост в 18,7 раза) и превышение этого показателя по городскому населению республики (рост в 5,6 раза с 5893 до 33153 случая). Так, среднегодовой темп прироста онкозаболеваний (АРС) у населения г. Солигорска равнялся 7,2 (6,8-7,6)%, а у городского населения республики – 4,4 (4,3-4,6)%, что обусловило достоверное превышение с 2009 г. уровня заболеваемости онкопатологией населения г. Солигорска по сравнению со среднереспубликанским уровнем (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Динамика стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями в г. Солигорске и Республике Беларусь**

Для выявления онкопатологии, обусловленной отдельными химическими канцерогенами или группой веществ, выполнен детализированный анализ

локализаций рака. За период 2000 - 2010 гг. у мужчин достоверно высокие показатели заболеваемости отмечались для злокачественных новообразований кожи (SIR=1,2 (1,1-1,4), предстательной железы (SIR=1,5 (1,3-1,7) и плевры (SIR=2,4 (1,1-4,8)). Отмечалась тенденция к повышенному риску развитию опухоли мочевого пузыря (SIR=1,2 (1,0-1,5) и яичка (SIR=1,6 (1,0-2,5)). У женщин в аналогичный период достоверно высокие показатели злокачественной заболеваемости выявлены для рака ободочной кишки (SIR=1,3 (1,1-1,5)).

При оценке профессиональной обусловленности рака выявлены статистически значимые различия ( $\chi^2_{0,05} > 3,84$ ) по распространенности рака желудка у трактористов, рака прямой кишки и предстательной железы у работников инженерно-технической службы (ИТС), рака поджелудочной железы у административных работников, рака легкого у рабочих и животноводов, рака кожи у слесарей, водителей, плотников и ИТС, рака почки у машинистов и ИТС. По другим профессиям не выявлены достоверные различия. У женщин статистически значимые различия отмечены по раку желудка, легких и прямой кишки сельскохозяйственных работниц, меланоме кожи у учителей, раку кожи у ИТС, раку молочной железы у бухгалтеров, инженеров и швей, раку щитовидной железы у медработников. Для других локализаций и профессий достоверных различий не выявлено.

Анализом динамики изменения демографических показателей не выявлено существенных отличий возрастно-половой структуры населения г. Солигорска от городского населения Беларуси.

Анализ ретроспективных данных мониторинга качества питьевой воды и атмосферного воздуха по контролируемым показателям в г. Солигорске за период 2000-2010 гг. не выявил значимых отличий по сравнению с показателями в других промышленных регионах и превышений установленных нормативов. Так, колебания среднегодовых концентраций в атмосферном воздухе составили в мкг/м<sup>3</sup>: SO<sub>2</sub> – 14,5-100,8; CO – 213,5-689,5; NO<sub>2</sub> – 12,5-23,2; NH<sub>3</sub> – 30,1-106,3; HCl – 6,8-53,6; H<sub>2</sub>S – 1,2-3,5; фенола – 0,14-1,3; формальдегида – 1,3-6,6. При этом рассчитанный средний индивидуальный канцерогенный риск для человека при ингаляционном пути поступления формальдегида составил 4,08E-05 и оценивается как «допустимый» (низкий).

Только 20% проб воды из коммунальных и ведомственных водопроводов не соответствовали гигиеническим требованиям по содержанию железа и сухого остатка с высоким содержанием хлоридов. В результате анализа отобранных из разных источников 13 проб питьевой воды по 23 регламентированным показателям безопасности не установлено превышений ПДК.

В целях выявления потенциально специфического загрязнения, характерного для г. Солигорска, был проведен анализ химических веществ, входящих в состав ТГО, источником которых является производственный процесс обработки руды флотационным способом. Установлено, что основой состава ТГО являются водорастворимые вещества (95,6%), главным образом соли (хлориды Na, K, Mg, CaSO<sub>4</sub> – до 92,8%, и др.), а также отходы содержат кан-

церогенные и токсичные химические соединения, в частности: кадмий – 0,927 мг/кг, хром – 0,25 мг/кг, соединения никеля – 0,281 мг/кг, свинца – 1,525 мг/кг, ртути – 0,003 мг/кг, кетоны, спирты, эфиры, галогенсодержащие соединения, нафтоновые и ароматические соединения, галогенированные углеводороды, альдегиды, карбоновые кислоты (суммарно 1,3-1,8 мг/кг). Рассчитанный суммарный канцерогенный риск здоровью человека при одновременном воздействии тяжелых металлов при ингаляционном пути поступления составляет  $2,06E-05$  и для всех веществ-канцерогенов –  $4,29E-05$ , что оценивается как «допустимый» уровень риска.

Для установления возможного воздействия отходов на окружающую среду было изучено химическое загрязнение почв на удалении 50-1000 м от мест складирования ТГО. В образцах проб почвы определено содержание характерных для ТГО химических веществ (в мг/кг): никеля – 3,3-10,2; хрома общего – 6,6-14,6; свинца – 0,2-4,8; мышьяка – 0,6-3,6; ртути – 0,01-0,04; кобальта – 4,5-10,8; нефтепродуктов – 0-27,9. Причем наиболее высокие концентрации этих веществ с превышением ПДК установлены в основном в почве в 50-100 м от подножия отвалов ТГО (в промышленной зоне). В образцах сточной воды из отводных каналов у подножия отвала ТГО также обнаружены высокие концентрации содержания хрома общего до 0,02 мг/л, никеля – 0,09 мг/л, свинца – 0,02 мг/л, кальция – 2665,0 мг/л, магния – 762,0 мг/л, натрия – 92865,0 мг/л, калия – 52650,0 мг/л, хлоридов – 159905,0 мг/л, сульфатов – 2018,0 мг/л, нитритов – 0,027 мг $\text{NO}_2^-$ /л, формальдегида – 0,25 мг/л, а общая жесткость достигала 193,7 ммоль/л.

Таким образом, окружающая среда Солигорского промышленного региона характеризуется загрязнением комплексом канцерогенных и токсических химических веществ, источником которых являются, главным образом, отвалы твердых галитовых отходов.

Полученные результаты позволяют заключить, что поло-возрастные и профессиональные факторы не являются значимыми в росте онкопатологии у населения г. Солигорска, не выявлена также связь между распространенностью отдельных локализаций рака с воздействием специфических канцерогенных загрязнителей. Следовательно, можно предположить, что повышенный прирост онкопатологии у населения наиболее вероятно детерминирован загрязнением окружающей среды комплексом химических веществ, мигрирующих из ТГО ППКМУ, что послужило основанием для изучения особенностей их биологического действия в модельном эксперименте.

Четвертая глава **«Особенности биологического действия комплекса химических веществ твердых галитовых отходов производства калийных минеральных удобрений»**. В модельном эксперименте при ингаляционном воздействии ЭО в течение 12 недель установлено снижение в печени мышей 1 опытной группы активности ферментов цитохрома P450 по отношению к контрольной группе на 70,1% ( $0,023 \pm 0,002$  пмоль субстрата на 1 мг белка в мин.). Наиболее выраженные изменения наблюдались при одновременном ком-

плексном ингаляционном воздействии ЭО и потреблением животными 2 опытной группы питьевой воды из системы водоснабжения г. Солигорска, выражающиеся в снижении активности ферментов цитохрома Р450 на 84,4% ( $p < 0,01$ ) (рисунок 2) [2].

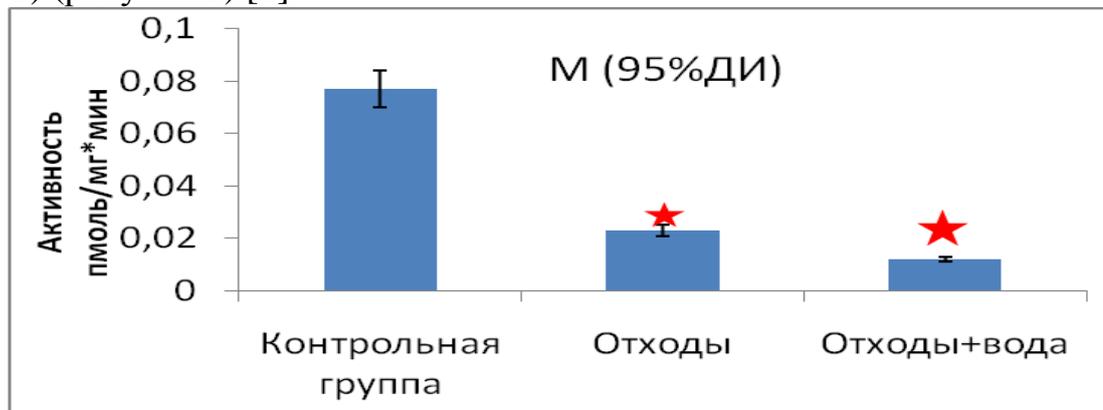


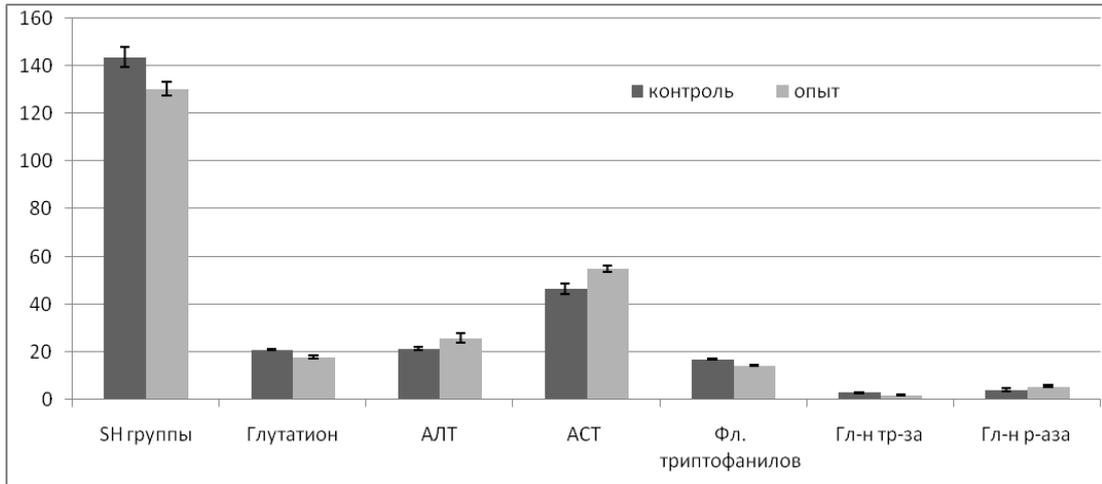
Рисунок 2. – Энзиматическая характеристика гомогенатов печени мышей

У животных 2 опытной группы также установлено достоверное ( $U < 0,05$ ) повышение количества циркулирующих в сыворотке крови онкомаркеров АФП (1,51 [1,04; 1,74] и 0,66 [0,25; 0,97] нг/мл сыворотки соответственно в опытной и контрольной группах) и РЭА (0,8 [0,6; 1,128] и 0,52 [0,36; 0,61] МЕ/мл сыворотки в опыте и контроле соответственно).

При субхроническом ингаляционном воздействии ЭО у опытных морских свинок установлено (рисунок 3) достоверное по отношению к контролю снижение в сыворотке крови количества SH-групп (соответственно 130,5 (127,47-133,33) и 143,7 (139,7-147,7) мкМ/мгНб,  $p < 0,05$ ) на фоне снижения уровней глутатиона восстановленного (соответственно в опыте и контроле 17,9 (17,34-18,46) и 21,0 (20,72-21,28) мкМ/мгНб,  $p < 0,05$ ) и флуоресценции триптофанилов белка (соответственно 14,2 (14,05-14,35) и 14,9 (14,66-15,14) усл. ед.,  $p < 0,05$ ). У опытных животных в сыворотке крови была повышена активность трансаминаз (АЛТ 25,8 (23,81-27,79) и АСТ 54,8 (53,37-56,23) отн. ед., в контроле соответственно 21,4 (20,56-22,24) и 46,4 (44,13-48,67) отн. ед.,  $p < 0,05$ ) и глутатионредуктазы (4,46 [4,19; 5,05], в контроле – 4,0 [3,42; 4,59] мкМ/г Нб мин,  $p < 0,05$ ). Аллергическое и иммунотоксическое действие на организм растворимых химических веществ ТГО в эксперименте не установлено [4].

Исследованием генотоксического потенциала растворимых химических веществ ТГО в репарационном тесте установлено, что интегральный показатель степени ДНК-повреждающего действия (критерий TR) составил 1,3, что соответствует оценке «незначительная», но имеющий достоверное различие с условным контролем ( $p < 0,01$ ) [7].

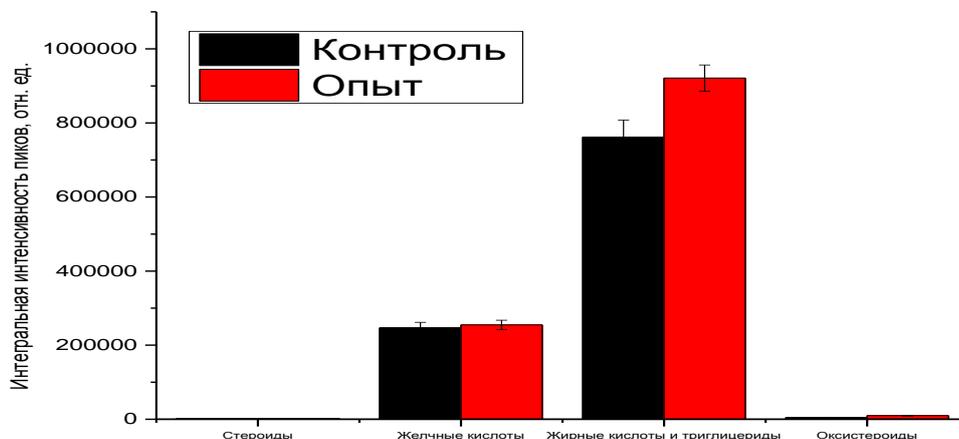
Таким образом, комплекс химических веществ ТГО в условиях модельных экспериментов оказывал токсическое действие на организм, проявляющееся в основном снижением активности ферментов, участвующих в 1 и 2 фа-



**Рисунок 3. – Биохимические показатели сыворотки крови морских свинок после ингаляционного воздействия экстракта из галитовых отходов**

зах детоксикации химических веществ, активацией перекисного окисления липидов и белков, индукцией повышенных концентраций онкомаркеров, генотоксическим эффектом [2, 4, 7].

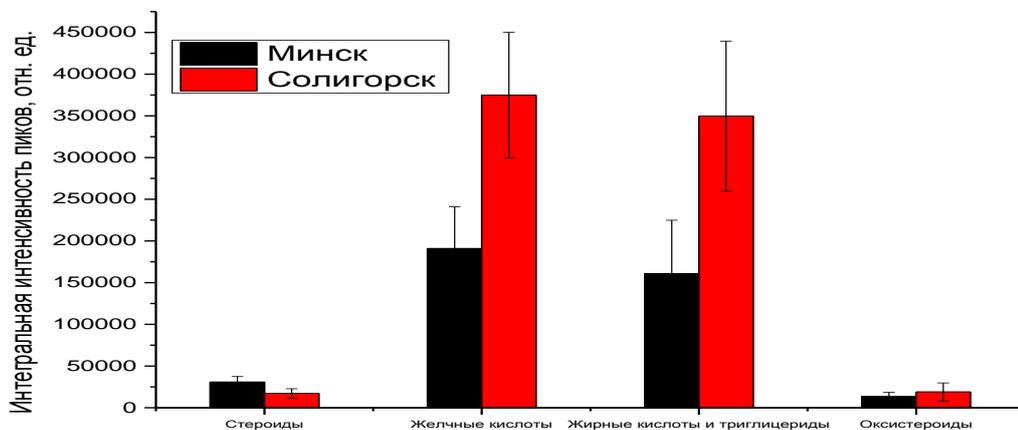
Пятая глава **«Выявление биологического маркера воздействия на организм комплекса химических веществ твердых галитовых отходов производства калийных минеральных удобрений»**. Изменение метаболизма липидов является одним из самых ранних показателей ответа организма на токсическое действие химических веществ. Основываясь на установленных механизмах токсического действия химических веществ ТГО, в частности, активации в организме перекисного окисления липидов, которое может являться как причиной, так и следствием изменения липидного метаболизма, нами был проведен анализ содержания липидных метаболитов в сыворотке крови морских свинок с использованием разработанной методики. Установлено, что комплекс химических веществ ТГО вызывает в организме нарушения метаболизма стероидов и липидов, проявляющиеся достоверным повышением в сыворотке крови опытных животных содержания желчных кислот, жирных кислот и триглицеридов (рисунок 4) [6].



**Рисунок 4. – Содержание продуктов метаболизма липидов в сыворотке крови животных опытной и контрольной групп**

Изучение распределения метаболитов в результате воздействия экологических токсикантов в низких дозах является предметом метаболомики и широко используется как для выявления специфических для отдельных видов загрязнения донозологических расстройств метаболизма, так и в целях доказательства воздействия как такового, в том числе в чрезвычайно малых дозах. Этот методический подход использован и для оценки потенциального воздействия химических веществ ТГО на население г. Солигорска в сравнении с жителями г. Минска в сопоставлении с результатами, полученными в модельном эксперименте.

Сравнение интегральных интенсивностей хроматографических пиков по классам соединений позволяет утверждать, что содержание желчных кислот, жирных кислот и триглицеридов в сыворотке крови детей г. Солигорска достоверно выше, чем у детей г. Минска (рисунок 5). Уровни стероидов и оксистероидов различались недостоверно.



**Рисунок 5. – Содержание продуктов метаболизма липидов в сыворотке крови детей г. Минска и г. Солигорска**

Выявленные характерные различия детей г. Солигорска по показателям метаболизма липидов с детьми, проживающими в г. Минске, который также характеризуется многокомпонентным и выраженным химическим загрязнением окружающей среды, их сходность с изменениями липидного профиля у животных в модельном эксперименте с воздействием ЭО являются свидетельством того, что обнаруженные изменения липидного профиля в организме обусловлены влиянием характерного загрязнения окружающей среды Солигорского региона, в том числе химическими компонентами ТГО [9].

Характерные нарушения липидного профиля в сыворотке крови могут быть использованы в качестве маркера раннего ответа организма на вредное комбинированное действие химического загрязнения окружающей среды, характерного для региона ППКМУ, а разработанная методика анализа содержания метаболитов липидов в организме рекомендуется для биотестирования степени химического загрязнения среды обитания.

Таким образом, на основании гигиенических и эпидемиологических исследований обосновано предположение, что наиболее вероятно именно хими-

ческие вещества, содержащиеся в ТГО ППКМУ и мигрирующие в среду обитания, могут даже в невысоких концентрациях при комбинированном и комплексном поступлении в организм являться фактором риска формирования онкологической патологии у населения. Об этом же косвенно свидетельствуют установленные в экспериментах на воздействие комплекса химических веществ ТГО биологические эффекты, задействованные в механизмах химического канцерогенеза. Вместе с этим для достоверного доказательства данной гипотезы необходимо целенаправленное проведение углубленных гигиенических исследований по качественно-количественной характеристике химических загрязнений (в том числе по неконтролируемым при мониторинге веществам) всех объектов среды обитания населения региона ППКМУ.

Выполненные исследования позволили обосновать следующий алгоритм гигиенических исследований по выявлению этиологического химического фактора развития эколого-обусловленной патологии у населения и маркеров его биологического действия, который может быть использован в промышленных регионах, имеющих характерные особенности распространенности заболеваний и многокомпонентного загрязнения окружающей среды:

- анализ химического загрязнения объектов среды обитания по ретроспективным мониторинговым данным и на основе углубленных фактических исследований в сочетании с оценкой других факторов риска формирования характерной эколого-обусловленной патологии, выявляемой анализом заболеваемости, дополнение регистра канцерогенов;

- выявление в модельных экспериментах механизмов специфического и неспецифического биологического действия веществ или комплекса веществ, предположительно определяющих повышенный прирост характерной эколого-обусловленной патологии;

- определение у опытных животных наиболее чувствительных и тропных нарушений в функционировании органов и систем организма как маркеров биологического действия предполагаемого этиологического фактора риска;

- подтверждение наличия аналогичных экспериментальному маркерных нарушений в организме экспонируемого населения с отсутствием этих нарушений в сравниваемой группе населения, проживающей в других сходных по экологическим условиям регионах;

- обоснование доминирующего фактора и оценка его риска в формировании эколого-обусловленной патологии, в том числе онкологической, профилактических мероприятий по минимизации вредных факторов и их последствий, мониторинг эффективности.

Вышеизложенные результаты исследований позволили разработать и внедрить современные подходы и требования к формированию регистра канцерогенов и технологию эпидемиологической оценки риска развития профессионально и экологически обусловленных злокачественных новообразований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Онкологическая заболеваемость населения г. Солигорска характеризуется более высоким среднегодовым приростом в период 1970-2010 гг. (7,2 (6,8-7,6)%) по сравнению с республиканским показателем (4,4 (4,3-4,6)%). Не была выявлена взаимосвязь повышенного прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями у населения г. Солигорска с поло-возрастными и профессиональными факторами [1, 3, 5, 8].

2. В период 2001-2010 гг. мониторинговые показатели загрязнения атмосферного воздуха в г. Солигорске соответствовали установленным требованиям и существенно не отличались от таковых в других промышленных регионах. 20% проб питьевой воды в этот же период не соответствовали установленным показателям только по содержанию железа и сухого остатка (высокая минерализация) с высоким содержанием хлоридов. Выполненным анализом проб питьевой воды из централизованного водоснабжения г. Солигорска по 23 показателям качества и безопасности не установлено превышений гигиенических нормативов [1, 5, 8].

Твердые галитовые отходы ППКМУ, содержащие химические вещества и соединения, в том числе относящиеся к 1-2 группе по классификации МАИР с установленным канцерогенным действием на организм, являются источником их миграции и загрязнения окружающей среды, поскольку установлены высокие концентрации тяжелых металлов, органических и неорганических соединений в пробах почвы и сточных вод, отобранных в промышленной зоне складирования отвалов ТГО, что определяет химические вещества твердых галитовых отходов потенциальным доминирующим фактором повышенного риска формирования онкопатологии у населения г. Солигорска [1, 3, 8].

3. Комплекс растворимых химических веществ твердых галитовых отходов производства калийных минеральных удобрений обладает генотоксическим потенциалом, выявленным по их ДНК-повреждающему эффекту в репарационном тесте, вызывает при воздействии на организм мышей линии С57BL/6 достоверное повышение количества циркулирующих в их крови онкомаркеров альфафетопротеина и раковоэмбрионального антигена [2, 7].

4. Субхроническое ингаляционное воздействие комплекса растворимых химических веществ твердых галитовых отходов ППКМУ на организм опытных животных приводило к нарушению у них функций 1 и 2 фазы детоксикации (снижение в гепатоцитах по отношению к контролю активности ферментов системы цитохрома Р450 на 70% и снижение концентрации глутатиона восстановленного в сыворотке крови на 14,8%,  $p < 0,05$ ), стимуляции перекисного окисления липидов и белков (повышение в сыворотке крови активности глутатионредуктазы на 11,5% к контролю, снижение SH-групп гемоглобина на 9,2% и интенсивности флуоресценции триптофанилов белка на 4,7% по отношению к контролю,  $p < 0,05$ ), повреждению клеток, о чем свидетельствуют

высокие ( $p < 0,05$ ) уровни трансаминаз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови опытных животных по отношению к контрольной группе [2, 4].

5. Изменения метаболомного профиля липидов, оксистероидов, жирных кислот и триглицеридов обоснованы как маркер биологического действия на организм комплекса растворимых химических веществ твердых галитовых отходов, поскольку установлено характерное и достоверно более высокое содержание в сыворотке крови желчных кислот, жирных кислот и триглицеридов как у опытных лабораторных животных, так и у детей г. Солигорска по отношению к группам сравнения в экспериментальных и натуральных исследованиях.

Разработанная методика анализа липидных и стероидных профилей сыворотки крови рекомендуется для биотестирования степени многокомпонентного химического загрязнения среды обитания [6, 9, 12].

6. Разработаны методика формирования регистра канцерогенов и технология оценки экологически и профессионально обусловленных рисков развития онкологических заболеваний, обеспечивающие социально-гигиенический мониторинг за канцерогенноопасными объектами среды обитания [10, 11].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Разработана инструкция по применению «Методика формирования регистра канцерогенов» [10], предназначенная для врачей-гигиенистов при проведении социально-гигиенического мониторинга, в т.ч. при организации и выполнении эпидемиологических исследований, диагностике причин развития экологически- и производственно обусловленных онкологических заболеваний, обосновании и оценке эффективности внедрения профилактических мероприятий и др.

Разработана инструкция по применению «Оценка риска развития профессиональных и экологически обусловленных злокачественных новообразований» [11], в которой представлена технология проведения анализа и оценки экологически и профессионально обусловленных рисков развития онкологических заболеваний с целью выявления групп риска развития злокачественных новообразований определенной этиологии для последующего принятия решений по минимизации последствий воздействия вредных факторов, а также мониторинга эффективности проводимых профилактических мероприятий.

Разработана методика профилирования липидной и стероидной фракции сыворотки крови [12], позволяющая выявлять ранние изменения метаболизма липидов при воздействии экополлютантов окружающей среды.

**Список публикаций соискателя по теме диссертации*****Статьи в научных журналах и сборниках***

1. Онкологическая заболеваемость населения в регионе промышленного производства калийных удобрений и ее потенциальная связь с состоянием окружающей среды / И. А. Застенская, Ю. И. Аверкин, П. А. Чаховский, И. В. Веялкин, С. Ф. Хотько // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Л. В. Половинкин. – Минск, 2011. – Вып. 17. – С. 15–19.*
2. Активность монооксигеназ печени лабораторных мышей, подвергнутых затравке отходами производства калийных удобрений и питьевой водой из системы водоснабжения г. Солигорска / П. А. Чаховский, Ю. А. Квяткевич, А. В. Янцевич, А. А. Гилеп // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены, Беларус. науч. о-во гигиенистов ; редкол.: Л. В. Половинкин [и др.]. – Минск, 2012. – Вып. 21. – С. 490–497.*
3. Чаховский, П. А. Анализ онкологической заболеваемости в г. Солигорске и Солигорском районе / П. А. Чаховский, Ю. И. Аверкин, И. В. Веялкин // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены, Беларус. науч. о-во гигиенистов ; редкол.: Л. В. Половинкин [и др.]. – Минск, 2012. – Вып. 21. – С. 248–255.*
4. Чаховский, П. А. Влияние отходов производства калийных удобрений на антиоксидантную систему лабораторных животных / П. А. Чаховский, И. В. Веялкин, Ю. А. Квяткевич // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Г. Е. Косяченко. – Минск, 2013. – Вып. 22. – С. 119–122.*
5. Чаховский, П. А. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями в г. Солигорске / П. А. Чаховский, И. В. Веялкин, О. И. Зубец // *Онкол. журн. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 68–75.*
6. ВЭЖХ-МС-методика анализа липидных профилей сыворотки крови морских свинок для выявления ранних изменений метаболизма при воздействии загрязнителей окружающей среды / П. А. Чаховский, А. В. Янцевич, А. Е. Дмитроченко, А. В. Иванчик // *Гигиена и санитария. – 2014. – № 3. – С. 94–99.*
7. Чаховский, П. А. Изучение генотоксического действия отходов производства калийных минеральных удобрений / П. А. Чаховский, Н. В. Дудчик, О. А. Емельянова // *Тр. Белорус. гос. у-та. Сер. Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем – 2015. – Т. 10, ч. 1. – С. 283–287.*

### ***Тезисы докладов***

8. Онкологическая заболеваемость населения в регионе промышленного производства калийных удобрений и ее потенциальная связь с состоянием окружающей среды / И. А. Застенская, Ю. И. Аверкин, П. А. Чаховский, И. В. Веялкин // Материалы 4-го съезда онкологов Республики Беларусь, Минск, 3-5 нояб. 2011 г. / РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. – [Опубл. в журн.] Онкол. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 12–13.

9. Чаховский, П. А. Анализ содержания стероидов и липидов в сыворотке крови жителей г. Минска и г. Солигорска / П. А. Чаховский, А. В. Янцевич // Сахаровские чтения 2013 года: экологические проблемы XXI века: материалы 13-й междунар. науч. конф., Минск, 14-17 мая 2013 г. / МГЭУ им. А. Д. Сахарова ; под ред. С. П. Кундаса [и др.]. – Минск, 2013. – С. 153.

### ***Инструктивно-методические документы***

10. Методика формирования регистра канцерогенов: Инструкция по применению № 023-1211 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 15.12.2011 г. [Электронный документ] / П. А. Чаховский, И. А. Застенская, О. В. Шуляковская, Л. С. Ивашкевич, Т. И. Чашинская, В. Ю. Зиновкина. / Респ. науч.-практ. центр гигиены. – Минск, 2012. – Режим доступа: [http://www.rspch.by/DevelopedDocuments\\_2012.html](http://www.rspch.by/DevelopedDocuments_2012.html).

11. Оценка риска развития экологически и профессионально обусловленных злокачественных новообразований [Электронный ресурс] : инструкция по применению 214-1212 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2012 / И. В. Веялкин, О. И. Зубец, Т. Ю. Аверкина, П. А. Чаховский ; ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». – Минск, 2013. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/214-1212.pdf>. – Дата доступа: 15.10.2013.

12. Методика анализа липидных и стероидных профилей сыворотки крови : 26.03.2014 / П. А. Чаховский, А. В. Янцевич, А. В. Иванчик, А. Е. Дмитроченко ; Ин-т биоорганич. химии Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2014. – 4 с.

## РЭЗІЮМЭ

Чахоўскі Павел Анатольевіч

**Гігіенічнае абгрунтаванне дамінуючага фактару рызыкі фарміравання анкалагічнай паталогіі ў насельніцтва ў рэгіёне прамысловай вытворчасці калійных мінеральных угнаенняў і ўсталяванне асаблівасцяў яго біялагічнага дзеяння**

**Ключавыя словы:** забруджванне асяроддзя пражывання, хімічныя рэчывы, цвёрдыя галітавыя адходы (ЦГА) прамысловай вытворчасці калійных мінеральных угнаенняў (ПВКМУ), агульная і анкалагічная захваральнасць, метабаломныя профілі, ліпіды, ферменты дэтаксікацыі, перакіснага акіслення ліпідаў і бялкоў, імунная сістэма.

**Мэта даследавання:** абгрунтаваць магчымы дамінуючы фактар рызыкі фарміравання анкалагічнай захваральнасці ў насельніцтва рэгіёну прамысловай вытворчасці калійных мінеральных угнаенняў і ўсталяваць асаблівасці яго біялагічнага дзеяння.

**Метады даследавання:** санітарна-хімічныя, эксперыментальна-таксікалагічныя, генатаксічныя, біяхімічныя, імунаалергалагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** ўпершыню на аснове аналізу звестак аб стане навакольнага асяроддзя і здароўя насельніцтва Салігорскага рэгіёну праведзена ацэнка дэмаграфічных, прафесійных і экалагічных фактараў рызыкі фарміравання анкалагічнай захваральнасці насельніцтва г. Салігорска, якая дазволіла вылучыць гіпотэзу, што комплекс хімічных рэчываў, якія мігруюць у навакольнае асяроддзе з цвёрдых галітавых адходаў (ЦГА) ПВКМУ, магчыма з'яўляецца дамінуючым этыялагічным фактарам павышанага прыросту ўзроўню анкалагічнай захваральнасці насельніцтва г. Салігорска. Усталяваны асноўныя механізмы таксічнага дзеяння комплексу хімічных рэчываў адходаў ПВКМУ на арганізм цеплакроўных жывёл у мадэльным інгаляцыйным эксперыменце, якія ўключаюць парушэнні дэтаксікацыйных функцый печані і метабалічнага профілю ліпідаў і стэроідаў, актывацыю сістэмы перакіснага акіслення ліпідаў і бялкоў, а таксама генатаксічны патэнцыял у рэпарацыйным тэсце. У мадэльным і натурным эксперыментах на падставе распрацаванай новай metodyкі ўстаноўлена, што метабаломны профіль стэроідаў, жоўцевых кіслот, тоўстых кіслот, трыгліцэрыдаў і оксістэроідаў сывораткі крыві з'яўляецца біямаркерам ранняга адказу арганізму на шкоднае ўздзеянне хімічных рэчываў ЦГА.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** вядзенне сацыяльна-гігіенічнага маніторынгу, эпідэміялагічныя даследаванні па выяўленні фактараў рызыкі экалагічна абумоўленай паталогіі, даследаванні па выяўленні біямаркераў эфекту экалагічных фактараў.

**Галіна ужывання:** ўстановы Міністэрства аховы здароўя, навукова-даследчыя ўстановы.

## РЕЗЮМЕ

**Чаховский Павел Анатольевич**

**Гигиеническое обоснование доминирующего фактора риска формирования онкологической патологии у населения в регионе промышленного производства калийных минеральных удобрений и установление особенностей его биологического действия**

**Ключевые слова:** загрязнение среды обитания, онкологическая заболеваемость населения, химические вещества твердых галитовых отходов производства калийных минеральных удобрений (ППКМУ) и их биологическое действие, метаболомные профили организма.

**Цель исследования:** обосновать предполагаемый доминирующий фактор риска формирования онкологической заболеваемости у населения региона промышленного производства калийных минеральных удобрений и установить особенности его биологического действия.

**Методы исследования:** санитарно-химические, экспериментально-токсикологические, генотоксические, биохимические, иммуноаллергологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые на основе анализа данных о состоянии окружающей среды и здоровья населения Солигорского региона проведена оценка демографических, профессиональных и экологических факторов риска формирования онкологической заболеваемости населения г. Солигорска, позволившая выдвинуть гипотезу, что комплекс химических веществ, мигрирующих в окружающую среду из твердых галитовых отходов (ТГО) ППКМУ, возможно является доминирующим этиологическим фактором повышенного прироста уровня онкологической заболеваемости населения г. Солигорска. Установлены основные механизмы токсического действия комплекса химических веществ отходов ППКМУ на организм теплокровных животных в модельном ингаляционном эксперименте, включающие нарушения детоксикационной функции печени и метаболического профиля липидов и стероидов, активацию системы перекисного окисления липидов и белков, а также генотоксический потенциал в репарационном тесте. В модельном и натурном экспериментах на основе разработанной новой методики установлено, что метаболомный профиль стероидов, желчных кислот, жирных кислот, триглицеридов и оксистероидов сыворотки крови является биомаркером раннего ответа организма на вредное воздействие химических веществ ТГО.

**Рекомендации по использованию:** ведение социально-гигиенического мониторинга, эпидемиологические исследования по выявлению факторов риска экологически обусловленной патологии, исследования по выявлению биомаркеров токсического эффекта экологических факторов.

**Область применения:** учреждения Министерства здравоохранения, научно-исследовательские учреждения.

**SUMMARY****Chakhovski Pavel Anatol'yevich****Hygienic aspects of detection of risk factors  
the formation of cancer pathology in the population of the region  
industrial production of potash fertilizers and the establishment  
of a feature of its biological action**

**Keywords:** environmental pollution, cancer prevalence, chemicals of solid halite wastes of mineral fertilizers production and its biological effects, metabolomics profiles.

**The aim of research:** justify the dominant risk factor for the formation of cancer incidence in the population of the region's industrial production of potash fertilizers and install feature of its biological action.

**Methods of research:** sanitary-chemical, experimental toxicological, genotoxic, biochemical, immunological, allergological, statistical.

**The received results and their novelty:** for the first time: on the basis of the analysis of data on the state of the environment and the health of the population of the Soligorsk region and demographic, occupational and environmental risk factors for cancer incidence in population of Soligorsk were assessed, that allowed to hypothesize that the complex chemicals migrating from the solid halite wastes of mineral fertilizers production possibly is a dominant etiological factor of additional incidents of cancer in population of Soligorsk. The mechanisms of the toxic effects of the exposure to multiple chemicals has been studied in the modelling inhalation experiment on animals, including disorders of liver detoxification function and metabolic profile of lipids and steroids, the activation of the system of peroxide oxidation of lipids and proteins, as well as genotoxic potential in reparation test. In model and full-scale experiments based on the developed new methodology was established that metabolomic profile of steroids, bile acids, fatty acids, triglycerides and serum hydroxysteroids can serve as a biomarker of early response of the organism to the impact of the chemicals containing in the wastes.

**Recommendations for use:** conducting socio-hygienic monitoring, epidemiological studies aimed at identification of risk factors of diseases caused by exposure to the environment pollution, research aimed at identifying of biomarkers of the effect of exposure to environmental pollutants.

**Scope:** the health sector organizations and research institutions.