

Казахский национальный университет им. аль-Фараби

УДК 575.113: 575.167

Гаршин Александр Андреевич
Влияние воздействия хлорорганических пестицидов на генетический
статус населения в Алматинской области

8D05104 - Генетика

Диссертация на соискание ученой степени
доктора философии (PhD), доктора по профилю

Научный консультант:

Алтынова Назым Калихановна, PhD

Зарубежный научный консультант:
Матью Деланной, PhD

Республика Казахстан
Алматы, 2024

Содержание

	Нормативные ссылки	4
	Определения, обозначения и сокращения	4
1	Введение	5
1.1	Общая характеристика пестицидов	5
1.1.2	Опасные пестициды	8
1.1.3	Стойкие органические загрязнители (СОЗ)	9
1.1.4	Хлорорганические пестициды	11
1.1.4.1	Дихлор-дифенил-трихлорэтан	13
1.1.4.2	Гексахлорбензен	14
1.1.4.3	Гексахлоран	14
1.1.4.4	Альдрин	15
1.1.4.5	Эндосульфат	16
1.1.4.6	Гептахлор	16
1.1.5	Тяжелые металлы	17
1.1.5.1	Медь	17
1.1.5.2	Цинк	18
1.1.5.3	Никель	19
1.1.5.4	Кобальт	19
1.1.5.5	Мышьяк	20
1.1.5.6	Свинец	21
1.1.5.7	Кадмий	22
1.1.5.8	Кремний	22
1.2	Мутагенность пестицидов	23
1.3	Использование пестицидов в мире	26
1.3.1	Пестициды в Казахстане	27
1.4	Исследование генотоксичности, мутагенности и канцерогенности токсичных веществ	31
1.4.1	Тест системы для оценки генотоксичности	32
1.5	Цитогенетический и молекулярно-генетический анализ в экологическом мониторинге	33
1.5.1	Проблема оценки генотоксичности пестицидов	34
1.6	Влияние полиморфизма систем генов на индивидуальную чувствительность к мутагенам	36
1.6.1	Характеристика генов семейства глутатион-S-трансферазы	37
1.6.2	Характеристика генов системы репарации ДНК	38
1.6.3	Характеристика генов антиоксидантной защиты	39
1.7	Методы оценки рисков	40
2	Материалы и методы	42
2.1	Объект исследования	42
2.2	Анкетирование	43
2.3	Цитогенетический анализ	44
2.4	Выделение ДНК	44

2.5	Генотипирование методами мультиплексной ПЦР и ПЦР-ПДРФ	45
2.6	SNP - генотипирование с широким покрытием генома и биоинформатическая обработка	47
2.7	Статистические методы	48
2.7.1	Корреляционный анализ	48
2.7.2	Расчет краткосрочных и долгосрочных рисков для жителей поселков	49
2.7.3	Расчет индивидуальных рисков	51
3	Результаты и обсуждение	54
3.1	Анализ анкетирования людей, проживавших в непосредственной близости от складов пестицидов и контрольной группы.	54
3.2	Цитогенетический анализ контрольной и опытной групп	56
3.2.1	Анализ ассоциации между частотой хромосомных aberrаций и накопления пестицидов в продуктах питания	59
3.2.2	Цитогенетические повреждения, индуцированные воздействием пестицидов и тяжелых металлов	65
3.3	Анализ и интерпретация данных генотипирования населения	71
3.3.1	Участие генов в защите организма от воздействия окружающей среды	73
3.4	Оценка риска токсического действия пестицидов в пищевых продуктах по средним и индивидуальным показателям	78
3.4.1	Влияние пестицидного загрязнения на здоровье человека	80
3.5	Оценка долгосрочных и краткосрочных рисков	81
3.6	Оценка индивидуальных рисков для здоровья	84
3.6.1	Обсуждение комплексного анализ множества факторов риска, связанных с воздействием пестицидов	87
4	Заключение	94
	Список использованных источников	98
	Публикации	115
	Приложения	117

Нормативные ссылки:

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Определения, обозначения и сокращения:

В настоящей диссертации применяют следующие термины, обозначения и сокращения:

СОЗ	Стойкие органические загрязнители
ХОП	Хлорорганические пестициды
ДДТ	Дихлор-дифенил-трихлорэтан
ГХБ	Гексахлорбензол
ГХГЦ	Гексахлоран
IARC	Международное агентство по изучению рака
МДС	Миелодиспластический синдром
ОМЛ	Миелоидный лейкоз
ХА	Хромосомные aberrации
GST	Глутатион-S-трансферазы
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
BER	Экспизионная репарация оснований
XRCC1	Перекрестно-комплементарная группа репараций радиационных повреждений 1
XRCC1	Перекрестно-комплементарная группа репараций радиационных повреждений 3
XPД	Пигментная ксеродерма D
MRL	Пределы содержания остатков пестицидов в продуктах питания
HQ	Коэффициент опасности
HI	Коэффициент индекса опасности
EPA	Агентство по охране окружающей среды США
NCBI	Национальный центр биотехнологической информации
Cr	Коэффициент корреляции
Tkr	Критическая точка
EDI	Расчетное ежедневное потребление
ESTI	Расчетное кратковременное потребление
ARfD	Острая референтная доза
ADI	Допустимая суточная доза

1 Введение

1.1 Общая характеристика пестицидов

Индустриализация сельского хозяйства увеличила химическую нагрузку на природные экосистемы. Интенсивная химизация сельского хозяйства привела к повышению урожайности, но в то же время к загрязнению окружающей среды пестицидами и другими химическими соединениями. Применение пестицидов обусловлено коммерческим интересом промышленного сельскохозяйственного производства. Пестициды применяют для борьбы с насекомыми-вредителями (инсектициды) и различными паразитами, болезнями растений, патогенными грибами (фунгициды), сорняками (гербициды), теплокровными вредителями семян и зерновых продуктов (зооциды), древесины, а также с переносчиками опасных для человека и болезней животных [1–6]

Подавляющее большинство пестицидов являются ядовитыми химическими веществами, специально разработанными для отравления целевых организмов. Эти химикаты включают в себя не только стандартные пестициды, направленные на уничтожение вредителей и болезней растений, но и ингибиторы роста, стерилизаторы и вещества, вызывающие бесплодие. Эти агенты работают, блокируя или нарушая важные биологические процессы в организмах, что позволяет человеку эффективно контролировать рост растений, защищать их от болезней, продлевать срок хранения продуктов питания и управлять популяциями вредителей [1, 2].

Однако, использование пестицидов имеет свои серьезные побочные эффекты. Одним из основных недостатков является то, что химическое воздействие на растения и вредителей приводит к существенному снижению качества продукции. Это касается не только микроэлементного состава, который может значительно ухудшаться из-за применения пестицидов, но и общего уровня полезности и безопасности для здоровья потребителей. Например, пестициды могут уменьшать содержание необходимых витаминов и минералов в продуктах, а остаточные количества химических веществ могут представлять опасность для здоровья человека [3, 5, 6].

Кроме того, воздействие пестицидов на окружающую среду приводит к разрушению биоценозов — сложных сетей взаимосвязей между организмами в экосистемах. Пестициды могут негативно влиять на разнообразные виды растений и животных, нарушая их жизненные циклы и экосистемные процессы. Это разрушение биоценозов приводит к потерям биоразнообразия и нарушению экологического баланса в районах, где пестициды применяются [1, 7].

В результате, хотя пестициды помогают в борьбе с болезнями растений и вредителями, их использование также порождает глобальные экологические проблемы. Эти проблемы включают в себя ухудшение качества сельскохозяйственной продукции, потенциальные риски для здоровья человека и разрушение природных экосистем. Поэтому крайне важно учитывать эти аспекты при разработке и применении пестицидов, а также

стремиться к более безопасным и экологически устойчивым методам борьбы с вредителями и болезнями растений.

В отличие от других загрязнителей, таких как радионуклиды и тяжелые металлы, реальная опасность пестицидов до конца не изучена. Пестициды представляют собой не просто единичные вещества, а сотни активных химических соединений и десятки тысяч формул, используемых в различных препаратах. Это создаёт сложности в их анализе и оценке. Методы, применяемые для анализа пестицидов в окружающей среде, являются сложными, дорогостоящими, трудоемкими и часто несовершенными, что затрудняет получение надежных результатов.

Отсутствие полного набора данных о экотоксикологических свойствах пестицидов делает их особенно опасными, так как пока нет четкой картины всех возможных последствий их использования. Долгосрочные экологические последствия применения пестицидов до сих пор не изучены, что означает, что потенциальные риски могут быть гораздо выше, чем предполагалось ранее.

Исследования, проведенные в модельных тест-системах, показали, что многие пестициды обладают мутагенной активностью [8–10]. Из 400 исследованных пестицидов 262 (65%) проявили мутагенные свойства в различных тест-объектах. Это свидетельствует о значительном уровне мутагенности среди пестицидов. Стоит отметить, что с увеличением числа используемых тест-систем, выявление мутагенных эффектов также увеличивается. Это связано с синергетическим эффектом, когда взаимодействие различных пестицидов может усиливать их токсичность и мутагенность [10].

Пестициды, обладая специфической биологической активностью, предназначены для уничтожения вредных организмов, но помимо этого, они могут оказывать разрушительное влияние на другие организмы, включая человека, животных и растения [11, 12]. Генетические исследования, проведенные среди людей, имеющих профессиональный контакт с пестицидами, показали, что такие вещества, как цирам, зинеб, ТМТД, беномил, полихлоропрен, и каторан, значительно повышают частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови [1, 9, 13]. Эти хромосомные aberrации являются маркерами генетического повреждения и могут указывать на потенциальные риски развития заболеваний, связанных с нарушением структуры и функции хромосом.

При интоксикации организма человека и животных пестицидами, поражаются все ткани и органы, но в наибольшей степени влиянию подвержена печень, клетки которой наиболее активно участвуют в детоксикации ксенобиотиков, и, таким образом, становятся первой мишенью токсического действия пестицидов [14]. На клеточном уровне токсическое действие пестицидов проявляется в поражении мембран и органелл клетки.

Пестициды широко применяются в сельском хозяйстве, так как позволяют спасти от потерь до 40% урожая. Однако из-за нарушений технологий хранения и использования до 95% вносимых пестицидов не

достигают подавляемых целей и наносят огромный ущерб окружающей среде. Применение пестицидов без учета природно-климатических условий обрабатываемых территорий, нарушение протоколов обращения с пестицидами, в том числе отказ от необходимых мер безопасности, создает серьезные проблемы, такие как - снижение биоразнообразия; гибель диких животных и домашнего скота, отравление; нарушение естественного контроля численности различных вредителей; накопление значительного количества устаревших непригодных химических веществ, являющихся опасными источниками загрязнения окружающей среды; попадание остаточных количеств пестицидов в корма и продукты питания; загрязнение поверхностных и подземных вод [15, 16]. Загрязненные продукты питания, корма и питьевая вода являются основными источниками поступления пестицидов в организм человека.

Токсическое влияние этих пестицидов и продуктов их распада на здоровье человека давно подтверждено, и их использование запрещено. Опасность пестицидов также увеличивается, поскольку изначально нетоксичные соединения разлагаются в почве и образуют стойкие и токсичные метаболиты, которые затем могут накапливаться в пищевых продуктах. Принятые методы оценки рисков пестицидного загрязнения способны рассчитывать степень опасности для человека. Однако, поскольку эти методы используют среднестатистические данные по региону, а нормы потребления и индивидуальные особенности у каждого человека различны, для более полной оценки риска воздействия пестицидов возникла необходимость предложить другой подход, с учетом широкого спектра индивидуальных характеристик человека.

Цель исследования – оценить риск долговременного воздействия пестицидов на когортном и индивидуальном уровнях у жителей поселков Алматинской области Казахстана.

Задачи исследования:

1. Цитогенетический анализ населения, проживающего на загрязненных пестицидами территориях, сел Кызылкайрат, Бескайнар, Белбулак, Амангельды, Енбекши, Каракестек и Умбеталы.
2. Молекулярно-генетический анализ популяций человека для определения полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1* и др.), репарации ДНК (*XRCC1*, *XRCC3*, *XPB* и др.) и антиоксидантной защиты (*SOD1*, *GCLC*, *GCLM*, *GPX4*, *NFE2L3* и др.).
3. Когортный анализ риска загрязнения пищевых продуктов для исследуемых деревень.
4. Корреляционный анализ для изучения влияния пестицидов на здоровье и генетический статус населения.
5. Разработка метода индивидуальной оценки риска длительного загрязнения окружающей среды пестицидами для генетического статуса населения и здоровья человека.

1.1.2 Опасные пестициды

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «опасный пестицид» определяется как пестицид, представляющий риск острого воздействия на здоровье человека. В последние годы термин «особо опасные пестициды» (ООП) был расширен за счет включения не только пестицидов с острым токсическим действием, но и тех пестицидов, которые вызывают серьезные хронические последствия для здоровья человека. Научные данные о хроническом воздействии пестицидов на здоровье постоянно обновляются ВОЗ/ЮНЕП. Действующие вещества пестицидов воздействуют на эндокринную систему и обладают канцерогенным действием. Среди них - пестициды из списков Стокгольмской конвенции о СОЗ и Роттердамской конвенции.

По официальным данным, в Казахстан ввозятся только разрешенные к применению препараты. Но тем не менее оказалось, что из 57 пестицидов действующие вещества 29 пестицидов классифицируются как опасные по списку PAN (список Pesticide Action Network от 16 января 2009 г.). Эти опасные препараты широко применялись в 2003-2012 годах для борьбы с вредителями, болезнями и насекомыми. Вопрос о количестве опасных пестицидов в нашей стране до сих пор остается открытым.

Исследования показывают, что воздействие пестицидов, индуцируемое через контакт с кожным покровом или через дыхательные пути, связано с многочисленными вредными последствиями для человека. Наиболее частыми из них являются нарушение репродуктивной функции и канцерогенез. Менее частыми проявлениями токсического действия пестицидов, согласно исследованиям, являются нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, а также генетические повреждения и индукция хромосомных aberrаций. [12, 17]. Относительно канцерогенности хлорорганических пестицидов, эпидемиологические исследования выявили высокий риск развития гемопоэтического рака костного мозга, миелодиспластического синдрома (МДС), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и множественной миеломы [17, 18]. Некоторые исследования показывают наблюдаемые в нескольких популяциях хромосомные повреждения, связываемые с воздействием пестицидов. Исследователи заметили значительные различия в частоте хромосомных aberrаций между опытной группой лиц, подвергшихся воздействию пестицидов, по сравнению с контрольной группой, не испытывавшей токсического действия этих веществ. [19–22]. Однако присутствуют также исследования, результаты которых не могут подтвердить связь между частотой хромосомных aberrаций и воздействием пестицидов [23]. Одним из возможных объяснений подобного противоречия может являться то, что нестабильные хромосомные aberrации (дицентрики, ацентрики, интерстициальные делеции и др.) устраняются в процессе пролиферации клеток. Мутагенный эффект пестицидов, проявляющийся в частоте нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека, возможно обнаружить только через 2-3

месяца после воздействия пестицидов, до деления клеток. Можно предположить, что в некоторых исследованиях, где проводилось цитогенетический анализ популяций, которые подвергались воздействию пестицидов в течение длительного времени, у исследователей не было возможности учесть временную разницу между датой индивидуального потребления пестицидов и временем забора крови для исследования. Таким образом, уровень нестабильных хромосомных aberrаций не может использоваться в качестве надежного показателя риска для здоровья.

1.1.3 Стойкие органические загрязнители (СОЗ)

Среди химических загрязнителей одной из самых опасных категорий являются стойкие органические пестициды (СОЗ) [1, 2, 7, 15]. Эти вещества представляют собой группу токсичных химических соединений, обладающих способностью накапливаться в окружающей среде и живых организмах. СОЗ обладают высокой стойкостью к разложению, что делает их долгоживущими в экосистемах. Они могут оставаться активными в почве, воде и воздухе на протяжении длительного времени, не разлагаясь и не теряя своей токсичности.

Проблема устойчивых органических загрязнителей (СОЗ) в последнее время приобрела особую остроту, выделяясь на фоне других глобальных экологических угроз. СОЗ представляют собой химические вещества, содержащие в своём составе хлор, углерод и водород. Их химическая структура делает эти соединения чрезвычайно стойкими к разложению, что приводит к их накоплению в экосистемах и организмах.

Эти вещества слабо разрушаются со временем, и могут оставаться в окружающей среде на протяжении многих лет. СОЗ способны перемещаться на большие расстояния через воздух и воду, что делает их глобальной проблемой. Этот процесс переноса усиливается благодаря участию живых существ: насекомых, птиц и мигрирующих теплокровных животных. Они могут переносить СОЗ из одного региона в другой, способствуя их распространению [24].

Даже в малых дозах СОЗ представляют собой реальную угрозу как для человеческого здоровья, так и для экосистем. Эти вещества имеют низкую растворимость в воде, но хорошо растворяются в жирах и маслах. В результате этого СОЗ накапливаются в жировой ткани живых организмов, включая человека. В организме человека и животных эти вещества могут накапливаться в концентрациях, которые значительно превышают их первоначальные уровни в окружающей среде.

Кроме того, СОЗ могут накапливаться в пищевой цепи, усиливая свои концентрации по мере продвижения вверх по цепи питания [25, 26]. Это означает, что хищники, находящиеся на вершине пищевой цепи, могут иметь концентрации СОЗ в тысячи и даже десятки тысяч раз выше тех, которые содержатся в их пищевых источниках. Такое накопление может привести к серьёзным экологическим и медицинским проблемам, поскольку высокие уровни СОЗ связаны с различными заболеваниями и нарушениями.

СОЗ также могут перемещаться на большие расстояния от места первоначального загрязнения, переносимые воздушными и водными массами. Это означает, что загрязнённые районы могут оказывать воздействие на экосистемы и население, находящиеся далеко от источника загрязнения [15, 16]. Такие свойства делают СОЗ особенно опасными и затрудняют их контроль и устранение, требуя комплексного подхода к их мониторингу и управлению.

В 2001 году мировое сообщество, обеспокоенное критическим состоянием загрязнения окружающей среды стойкими органическими загрязнителями (СОЗ), выработало и приняло Стокгольмскую конвенцию. Эта международная договоренность была подписана представителями 151 страны и направлена на решение глобальной проблемы, связанной с опасными химическими веществами.

Стокгольмская конвенция имеет несколько ключевых целей. Во-первых, её основной задачей является ограничение или полное прекращение производства и использования преднамеренно производимых СОЗ, таких как определённые химические вещества и пестициды, которые намеренно создаются и применяются в различных сферах деятельности. Эти вещества, известные своей устойчивостью к разложению и способностью накапливаться в экосистемах, представляют значительную угрозу для здоровья человека и окружающей среды.

Во-вторых, Конвенция включает меры, направленные на минимизацию и, насколько это возможно, полное прекращение непреднамеренного производства СОЗ. К таким веществам относятся диоксины и фураны, которые образуются в процессе сжигания отходов или при производстве определённых химических продуктов. Эти соединения, как и преднамеренно производимые СОЗ, обладают высокими токсичными свойствами и длительно сохраняются в окружающей среде.

Реализация Стокгольмской конвенции предполагает ряд конкретных действий. Во-первых, необходимо прекратить производство и использование СОЗ. Во-вторых, требуется организовать утилизацию существующих запасов этих опасных веществ. И, что особенно важно, Конвенция ставит своей целью предотвращение поступления новых СОЗ в окружающую среду, что включает контроль над импортом и экспортом таких веществ.

Казахстан, как и многие другие страны мира, присоединился к Стокгольмской конвенции, что отмечает его готовность участвовать в международных усилиях по борьбе с экологическими угрозами. Присоединение к Конвенции означает, что Казахстан взял на себя обязательства не только по прекращению производства и использования стойких органических загрязнителей (СОЗ) на своей территории, но и по недопущению их уничтожения без соблюдения строгих правил. Эти вещества, такие как Дихлор-дифенил-трихлорэтан (ДДТ), альдрин, дильдрин и другие, представляют серьезную опасность для здоровья и окружающей среды, поэтому страны-участницы Конвенции обязуются также контролировать возможные источники их распространения.

Кроме этого, Казахстан обязуется участвовать в глобальных инициативах по сокращению рисков, связанных с СОЗ, что предполагает, как национальные меры, так и международное сотрудничество. Конвенция предусматривает строгие меры контроля над потенциальными источниками загрязнения и работу над сокращением воздействия опасных веществ.

Первоначально под юрисдикцию Стокгольмской конвенции попали 12 химических веществ, среди которых 9 — это опасные пестициды, такие как ДДТ, альдрин, дильдрин, эндрин, хлородан, гептахлор, мирекс и токсафен. Однако список этих веществ не является статичным — он постоянно расширяется по мере поступления новых данных. Например, в 2009 году на четвертом совещании Сторон Конвенции были добавлены еще девять веществ, включая такие пестициды, как хлордекан, альфа- и бета-гексахлорциклогексан, линдан и пентахлорбензол.

По состоянию на 2013 год в список вошли 14 хлорорганических пестицидов, в связи с постоянно обновляющимися научными данными о токсичности пестицидов и СОЗ [14, 15]. В 2015 году он был дополнен бромированными антипиренами и связанными с ними прекурсорами, представляющими собой перфторалкилированные вещества, что еще больше расширило сферу действия Конвенции [27].

1.1.4 Хлорорганические пестициды

Хлорорганические пестициды (ХОП) представляют собой класс токсичных химических веществ, состоящих из соединений углерода, водорода и хлора. К этому классу относятся такие пестициды как ДДТ, ДДД, гексахлоран (ГХЦГ), гексахлорбензол и другие. ХОП активно использовались в сельском хозяйстве и для борьбы с насекомыми в течение нескольких десятилетий вплоть до 1990-х годов. Однако их стойкость в окружающей среде и способность вызывать нейротоксические эффекты привели к тому, что их использование было запрещено или существенно ограничено в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Одной из главных проблем, связанных с хлорорганическими пестицидами, является их стойкость к разложению. Эти вещества могут сохраняться в природе на протяжении многих лет, что делает их опасными для экосистем. Кроме того, ХОП способны накапливаться в жировых тканях живых организмов, особенно водных, таких как рыбы и ракообразные, что ведет к биоаккумуляции и передаче загрязнителей по пищевой цепи. Это делает их особенно опасными для животных и человека, который может получать высокие дозы этих веществ через потребление загрязненных продуктов.

ХОП также являются предшественниками диоксинов и диоксиноподобных веществ, которые являются одними из самых токсичных соединений. Диоксины обладают канцерогенными свойствами и могут

вызывать различные нарушения в организме, такие как эндокринные и репродуктивные дисфункции.

Несмотря на запрет или ограничение использования хлорорганических пестицидов, статистические данные свидетельствуют о том, что около 40% всех применяемых в мире пестицидов до сих пор относятся к этому классу химических веществ [28].

Как результат, одной из глобальных проблем становится разрушение биоценозов в районах применения пестицидов [1, 29]. Механизм действия пестицидов нарушает нормальное протекание некоторых биологических реакций, что позволяет человеку осуществлять контроль над распространением болезней у растений, дольше сохранять пригодность продуктов питания, а так же уничтожать вредителей [1, 2]. Однако продукты питания, в процессе выращивания которых применялись пестициды, могут оказывать существенное влияние на здоровье человека. Как следствие, следует учитывать степень полезности и безопасности таких продуктов.

ХОП относятся к веществам, токсичным для здоровья человека. Экспорт, импорт, производство и использование наиболее опасных ХОП запрещены в соответствии с решениями Стокгольмской конвенции (2001 г.), четвертого собрания сторон конференции (2009 г.), а также дальнейших редакций списка запрещенных к использованию СОЗ [27, 30]. Эти документы подписаны большинством стран, в том числе Республикой Казахстан. Однако, в Казахстане значительное количество запасов пестицидов, относящихся к классу СОЗ, не были изъяты, и широко использовались в сельском хозяйстве в течение 2003-2012 годов, поскольку территории, на которых располагались хранилища пестицидов, находились в частной собственности.

Основные эффекты хлорорганических пестицидов (ХОП) связаны с их воздействием на нервную систему, которое осуществляется через взаимодействие с ионными каналами клеток. Одним из наиболее изученных примеров является ДДТ и его аналоги, которые влияют на натриевые каналы. Эти вещества блокируют нормальное функционирование каналов, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов. В результате этого нарушаются процессы в центральной и периферической нервных системах, что может вызвать широкий спектр неврологических эффектов, включая судороги, тремор, паралич и другие симптомы нейротоксичности.

Помимо воздействия на нервную систему, хлорорганические пестициды обладают тератогенными свойствами, то есть способны вызывать врожденные дефекты и аномалии развития плода. Это делает их особенно опасными для беременных женщин и развивающихся эмбрионов, увеличивая риск серьезных нарушений в ходе беременности.

Кроме того, согласно данным ряда исследований, ХОП оказывают отрицательное влияние на эндокринную систему. Эти вещества могут нарушать гормональный баланс в организме, что приводит к подавлению как мужской, так и женской репродуктивной системы. У мужчин это может выражаться в снижении уровня тестостерона, ухудшении качества спермы и

других нарушениях репродуктивной функции. У женщин — в сбоях менструального цикла, нарушениях овуляции и других проблемах, связанных с фертильностью [31].

Также отмечается, что ХОП могут оказывать влияние на иммунную систему, нарушая регуляцию ее функций. Это может привести к повышенной восприимчивости к инфекциям, ослаблению иммунного ответа и, как следствие, увеличению риска развития различных заболеваний [31].

1.1.4.1 Дихлор-дифенил-трихлорэтан

Дихлор-дифенил-трихлорэтан, более известный как ДДТ, представляет собой синтетическое химическое соединение, которое широко использовалось в качестве инсектицида в середине 20 века. Разработанный в 1939 году, ДДТ быстро стал мощным инструментом в борьбе с трансмиссивными болезнями, такими как малярия, и сыграл решающую роль в повышении урожайности в сельском хозяйстве. Однако его широкое использование оказало значительное и долгосрочное воздействие на окружающую среду и здоровье человека, что привело к его окончательному запрету во многих странах [32].

ДДТ очень устойчив в окружающей среде. Его медленная деградация приводит к его накоплению в почве и воде и, в конечном итоге, к попаданию в пищевую цепь. Это биоаккумуляция имеет далеко идущие последствия для дикой природы и здоровья человека [33, 34]. Токсичность ДДТ имела серьезные последствия для дикой природы, особенно для птиц. Самый известный пример — сокращение численности белоголового орлана и сапсана из-за истончения яичной скорлупы ДДТ. Это привело к почти исчезновению этих знаковых видов [35, 36]. Исследования начали выявлять потенциальные риски для здоровья человека, связанные с воздействием ДДТ.

Различные исследования связывают ДДТ с широким спектром проблем со здоровьем, включая проблемы развития, репродуктивные расстройства и рак:

Влияние на развитие и репродуктивную функцию: Воздействие ДДТ связано с проблемами развития и репродуктивной функции. Исследования показали, что это может нарушить гормональный баланс и повлиять на фертильность, что потенциально может привести к врожденным дефектам и снижению количества сперматозоидов у подвергшихся воздействию групп населения [37].

Неврологические эффекты: Пренатальное и воздействие ДДТ в юном возрасте связано с проблемами развития нервной системы, включая когнитивные нарушения и более высокий риск нарушений развития, таких как аутизм [38, 39].

Эндокринные нарушения: ДДТ является химическим веществом, нарушающим работу эндокринной системы, что означает, что он может влиять на гормональную систему организма. Это может привести к ряду проблем со здоровьем, включая изменение репродуктивных и метаболических функций [40].

Воздействие на иммунную систему: некоторые исследования показали, что воздействие ДДТ может ослабить иммунную систему, потенциально повышая восприимчивость к инфекциям и заболеваниям [41].

Рак: Международное агентство по исследованию рака (МАИР) классифицировало ДДТ как возможный канцероген для человека (IARC, 2015). Это связано с повышенным риском развития различных видов рака, включая рак молочной железы, рак предстательной железы и неходжкинскую лимфому [42, 43].

1.1.4.2 Гексахлорбензол

Гексахлорбензол (ГХБ) представляет собой хлорированное органическое соединение, получившее известность благодаря широкому использованию в качестве фунгицида и его неблагоприятному воздействию на здоровье человека и окружающую среду. Первоначально ГХБ считался эффективным средством борьбы с грибковыми заболеваниями сельскохозяйственных культур. Работники, занятые в производстве и применении фунгицидов на основе ГХБ, столкнулись со значительным риском для здоровья. Длительное профессиональное воздействие ГХБ было связано с рядом проблем со здоровьем, включая кожные заболевания, повреждения печени и неврологические проблемы [44].

Также, как и ДДТ, ГХБ очень устойчив в окружающей среде. Он накапливается в почве и воде, создавая угрозу экосистемам и потенциально попадая в пищевую цепь. Профессиональное воздействие ГХБ связано с кожными заболеваниями, такими как контактный дерматит. Воздействие ГХБ может привести к повреждению печени, включая гепатомегалию и повышение уровня ферментов печени. Имеются данные, позволяющие предположить, что воздействие ГХБ может иметь нейротоксические эффекты, приводящие к таким симптомам, как тремор и изменение когнитивных функций. Исследования на животных показали, что воздействие ГХБ может привести к проблемам с репродуктивной функцией и развитием, хотя степень этих эффектов у людей все еще изучается [44–47].

1.1.4.3 Гексахлоран

Гексахлоран (ГХГЦ) представляет собой группу хлорорганических соединений, которые используются в качестве пестицидов с середины 20 века. Хотя изначально они славились своей эффективностью в борьбе с вредителями, опасения по поводу их неблагоприятного воздействия на здоровье человека и окружающую среду привели к их ограничению и запрету. Соединения ГХГЦ, включая изомеры, такие как альфа-ГХГЦ (α -ГХГЦ), бета-ГХГЦ (β -ГХГЦ), гамма-ГХГ (γ -ГХГЦ) и дельта-ГХГЦ (δ -ГХГЦ), были впервые синтезированы в конце 19 века. Они получили известность как пестициды широкого спектра действия в середине 20-го века и широко использовались в сельском хозяйстве для борьбы с различными вредителями, включая насекомых, клещей и нематод, а также в целях общественного

здравоохранения, таких как лечение вшей и чесотки. Однако, несмотря на демонстрируемую эффективность в борьбе с вредителями, исследования соединений ГХГЦ выявили оказываемый ими токсический эффект на здоровье человека. Длительное воздействие ГХГЦ связано с различными проблемами со здоровьем, включая кожные заболевания, проблемы с дыханием и неврологические симптомы [48, 49].

Остатки ГХГЦ могут сохраняться в почве, воде и пищевых продуктах. Потребление загрязненных пищевых продуктов, особенно овощей и продуктов животного происхождения, может привести к воздействию на человека, что вызывает беспокойство по поводу потенциальных рисков для здоровья, связанных с остатками ГХГЦ. Многочисленные исследования выявили несколько неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с воздействием ГХГЦ:

Кожные заболевания: воздействие ГХГЦ связано с такими кожными заболеваниями, как дерматит, раздражение кожи и сыпь [48, 50].

Респираторные заболевания: люди, подвергшиеся воздействию ГХГЦ, могут испытывать проблемы с дыханием, включая кашель, хрипы и одышку [48].

Неврологические симптомы: воздействие ГХГЦ связано с неврологическими симптомами, включая головные боли, головокружение и, в тяжелых случаях, судороги [48].

Влияние на репродуктивную функцию и развитие: некоторые исследования показали, что воздействие ГХГЦ может иметь неблагоприятные последствия для репродуктивного здоровья и развития, хотя степень этих эффектов у людей все еще изучается [48].

1.1.4.4 Альдрин

Альдрин - пестицид на основе хлорированных углеводов, получивший известность в сельском хозяйстве в середине 20 века. Альдрин, химически известный как 1,2,3,4,10,10-гексахлор-1,4,4а,5,8,8а-гексагидро-1,4-эндо-экзо-5,8-диметанонафталин, был впервые синтезирован в конце 1940-х годов. Первоначально альдрин славился своей эффективностью в борьбе с рядом сельскохозяйственных вредителей, включая почвенных насекомых и термитов, но широкое использование альдрина вызвало серьезные проблемы для окружающей среды и здоровья человека [51].

Одной из ключевых характеристик альдрина является его высокая стойкость в почве. Он может оставаться активным в почве в течение длительного времени, что может привести к долгосрочному загрязнению сельскохозяйственных земель. Альдрин обладает потенциалом биоаккумуляции в пищевой цепи. Организмы на более высоких трофических уровнях могут накапливать более высокие уровни остатков альдрина за счет потребления зараженной добычи или растений. Присутствие остатков альдрина в окружающей среде может нарушить экосистемы и нанести вред нецелевым видам, включая дикую природу и водные организмы [52].

Длительное воздействие альдрина способно вызвать различные проблемы со здоровьем человека, включая кожные заболевания, проблемы с дыханием и неврологические симптомы. Международное агентство по исследованию рака (IARC) классифицировало альдрин как возможный канцероген для человека. Исследования показали связь между воздействием альдрина и повышенным риском развития рака.

1.1.4.5 Эндосульфан

Эндосульфан, химически известный как 6,7,8,9,10,10-гексахлор-1,5,5а,6,9,9а-гексагидро-6,9-метано-2,4,3-бензодиоксатиепин-3-оксид, был впервые разработан в 1950-х годах и стал широко использоваться в качестве сельскохозяйственного пестицида. Его популярность объясняется его эффективностью против широкого спектра вредителей, включая тлю, клещей и белокрылку, что сделало его ценным средством защиты сельскохозяйственных культур.

Несмотря на свою эффективность в борьбе с вредителями, воздействие эндосульфана на человека может привести к проблемам со здоровьем, включая раздражение кожи, проблемы с дыханием и неврологические симптомы. Остатки эндосульфана могут сохраняться в почве, воде и пищевых продуктах. Потребление загрязненных продуктов питания, особенно фруктов, овощей и рыбы, может привести к воздействию на организм остатков эндосульфана.

Воздействие эндосульфана связано с возникновением неврологических симптомов, таких как головные боли, головокружение и, в тяжелых случаях, судороги. Исследования показывают, что эндосульфан может обладать нейротоксическими свойствами [53].

Некоторые исследования предполагают потенциальные последствия для репродуктивной системы и развития, связанные с воздействием эндосульфана. К ним относятся нарушения гормональной регуляции и неблагоприятное воздействие на развитие плода [54–56].

1.1.4.6 Гептахлор

Гептахлор, химически известный как 1,4,5,6,7,8,8-гептахлор-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метанинден, был впервые разработан в 1940-х годах как пестицид. Он показал эффективность в борьбе с вредителями, обитающими в почве, такими как термиты, муравьи и нематоды.

Также, как и многие другие хлорорганические пестициды, является стойким органическим загрязнителем, остатки которого могут накапливаться в почве, воде и пищевых продуктах, воздействие которых может привести к проблемам со здоровьем. При этом, хотя действие гептахлора не является специфическим для какой-либо одной системы органов, наибольший негативный эффект действия гептахлора отмечается для нервной системы и печени, а так же для репродуктивной, кроветворной и иммунной систем [57].

Гептахлор также был классифицирован Международным агентством по изучению рака (IARC) как возможный канцероген для человека. Исследования

показали связь между воздействием гептахлора и повышенным риском развития рака [58].

1.1.5 Тяжелые металлы

Тяжелые металлы представляют собой очень разнородную группу элементов, широко различающихся по своим химическим свойствам и биологическим функциям. Данный класс химических элементов относится к категории загрязнителей окружающей среды из-за их токсического воздействия на растения, животных и человека. Загрязнение почвы тяжелыми металлами может являться результатом как антропогенной, так и природной деятельности. Антропогенная деятельность, такая как добыча полезных ископаемых, металлургия и сельское хозяйство, привела к локальному повышению уровней тяжелых металлов, таких как Cd, Co, Cr, Pb, As и Ni, в почве до опасного уровня. Тяжелые металлы имеют стойкую природу, следовательно способны накапливаются в почвах, растениях и организме человека. Поступление с пищей многих тяжелых металлов в результате потребления растений оказывает долгосрочное пагубное воздействие на здоровье человека.

В зависимости от степени опасности для человека, тяжелые металлы принято подразделять на несколько классов, от наиболее до наименее токсичных элементов:

1 класс: ртуть (As), свинец (Pb), цинк (Zn), кадмий (Cd), селен (Se);

2 класс: медь (Cu), кобальт (Co), никель (Ni), молибден (Mo), сурьма (Sb), хром (Cr);

3 класс: вольфрам (W), ванадий (V), барий (Ba), марганец (Mn), стронций (Sr).

В исследованиях, посвященных воздействию тяжелых металлов на человека, показана зависимость токсического эффекта от целого ряда факторов: физической и химической конфигурации, степени ионизации, электроотрицательностью, способностью проникать через клеточную оболочки, способностью связываться с поверхностью клетки, образуя прочные химические соединения, и т.д. Окислительный и нитративный стресс, развивающийся в ответ на действие токсикантов, играет важную роль в повреждении биомолекул, а также нарушении сигнальных путей, что, в свою очередь, приводит к патогенезу многих заболеваний человека [59].

1.1.5.1 Медь

Медь — важнейший микроэлемент, играющий решающую роль в различных физиологических процессах в организме человека. Хотя медь необходима для поддержания нормального функционирования организма, ее чрезмерное накопление в органах может привести к проблемам со здоровьем.

Токсическое действие меди может привести к повреждению печени и таким заболеваниям, как гепатит и цирроз печени. Длительное воздействие

высоких уровней меди может нарушить способность печени регулировать уровень меди [60, 61].

Накопление меди может вызывать тяжелые неврологические симптомы, включая спутанность сознания, когнитивные нарушения, тремор и, в крайних случаях, кому. Это часто наблюдается у людей с болезнью Вильсона — генетическим заболеванием, которое нарушает метаболизм меди [62].

Высокие концентрации меди в крови приводят к разрушению эритроцитов, что приводит к состоянию гемолитической анемии [63].

Так же медь способна накапливаться в почках, нарушая их функцию и приводя к их дисфункции и повреждению [64].

Исследования показывают, что в некоторых случаях токсическое действие меди может проявляться в виде психиатрических симптомов, таких как депрессия, тревога, резкие перепады настроения [65].

В регионах, где отмечается повышенное содержание меди в питьевой воде из-за коррозии медных труб, исследователи отмечают повышенные риски для здоровья людей. Население может подвергаться риску хронического воздействия низкого уровня меди, что потенциально может привести к долгосрочным последствиям для здоровья [66].

1.1.5.2 Цинк

Цинк, также являясь важным элементом для целого ряда физиологических процессов, тем не менее, оказывает токсическое действие на человека при его чрезмерном содержании в организме, будь то в следствие острого отравления, или медленного накопления.

Отмечается, что отравление цинком может вызвать желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту, диарею и боли в животе. Эти симптомы часто возникают вскоре после приема большого количества цинка [67].

Чрезмерное содержание цинка в организме способно подавлять функцию иммунной системы, делая людей более восприимчивыми к инфекциям. Этот эффект обычно связан с долгосрочным потреблением продуктов с высоким содержанием этого металла [68].

Высокий уровень цинка может препятствовать нормальному усвоению меди, что приводит к дефициту этого элемента в организме, что негативно влияет на различные ферментативные реакции и общее состояние здоровья [69].

Тяжелая токсичность цинка также может привести к неврологическим симптомам, включая слабость, тремор и затруднения при движении. Подобные симптомы связывают с хроническим воздействием высоких уровней цинка [70].

Длительное воздействие высоких уровней цинка, например, в производственных условиях или вследствие загрязнения источников воды, может привести к долгосрочным рискам для здоровья, включая повреждение легких и проблемы с желудочно-кишечным трактом [71].

1.1.5.3 Никель

Никель – природный элемент, часто встречающийся в окружающей среде в различных формах. Однако воздействие чрезмерных уровней никеля, в особенности его токсичных форм, негативно влияет на здоровье человека.

Наиболее известным и легко наблюдаемым последствием воздействия никеля на здоровье является аллергический дерматит, заболевание кожи, характеризующееся покраснением, зудом и сыпью. Это происходит у людей с повышенной чувствительностью к никелю, часто из-за длительного контакта кожи с никельсодержащими предметами, такими как ювелирные изделия, пряжки ремней, застёжки и др. [72].

Вдыхание никельсодержащей пыли или паров, что чаще всего может происходить в производственных условиях, таких как заводы по переработке никеля или сварка, может привести к проблемам с дыханием, кашлем, хрипоту и одышку [73].

Употребление с пищей большого количества растворимых соединений никеля может привести к желудочно-кишечным симптомам, таким как тошнота, рвота и боли в животе. Это может происходить как через загрязнённую пищу, так и через питьевую воду [73].

У людей, чувствительных к никелю, воздействие этого металла может привести к иммунологическим реакциям в организме, что проявляется в виде различных симптомов, связанных с иммунитетом [74].

Некоторые исследования также показывают, что хроническое воздействие никеля может иметь последствия для сердечно-сосудистой системы, потенциально увеличивая риск сердечных заболеваний. Однако, механизм воздействия никеля на сердечно-сосудистую систему все еще плохо исследован [75].

Некоторые формы соединений никеля, особенно субсульфид никеля и оксид никеля, классифицируются Международным агентством по исследованию рака (IARC) как канцерогены. Длительное воздействие этих соединений, например, в промышленных условиях, может увеличивать риск развития онкологии у человека [76].

1.1.5.4 Кобальт

Еще один природный элемент, а также важный компонент витамина B12. Однако его чрезмерное воздействие так же оказывает негативное влияние на здоровье, и, наравне с никелем, этот металл так же может встречаться гораздо более токсичных химических формах.

Длительное вдыхание кобальтовой пыли или паров, часто в профессиональных условиях, таких как добыча кобальта или металлообработка, может привести к состоянию, известному как «кобальтовые легкие» или болезнь твердого металла, приводящему к развитию диффузного, прогрессирующего легочного фиброза [77].

Прямой контакт кожи с кобальтом или его соединениями может вызвать раздражение кожи, дерматит и аллергические реакции у людей,

чувствительных к этому металлу. Кобальт является распространенным аллергеном в некоторых видах ювелирных изделий [78].

Высокие уровни воздействия кобальта, наблюдаемые, например, в некоторых промышленных условиях, ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая кардиомиопатию и сердечную недостаточность. Эти эффекты чаще наблюдаются в случаях отравления кобальтом из-за воздействия высоких уровней растворимых солей этого металла [79].

В научной литературе отмечается, что хроническое воздействие кобальта может привести к неврологическим симптомам, включая когнитивные нарушения, тремор и периферическую невропатию [80].

Употребление с пищей большого количества растворимых соединений кобальта может привести к нарушениям сердечно-сосудистой системы и легких. Хотя отмечается, что такое воздействие обычно встречается редко и чаще всего связано с промышленными авариями [81].

Данные некоторых исследований позволяют предположить, что чрезмерное воздействие кобальта также может влиять на функцию щитовидной железы. Кобальт может вытеснять йод, который необходим для выработки гормонов щитовидной железы, однако для установления четкого механизма этого вероятного эффекта необходимы дополнительные исследования [82–84].

1.1.5.5 Мышьяк

Мышьяк — это токсичный металлоид, который может оказывать серьезное негативное влияние на здоровье человека при воздействии через загрязненную питьевую воду, пищу или профессиональные условия. Спектр возможных симптомов и осложнений, вызываемый отравлением мышьяком, довольно широк. Токсичность мышьяка представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, особенно в регионах с загрязненными источниками питьевой воды, что требует принятия специальных мер по мониторингу и регулированию уровня этого элемента в продуктах питания и воде.

Токсичное воздействие высоких уровней мышьяка может привести к желудочно-кишечным симптомам, таким как боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Эти симптомы могут возникнуть уже в течение нескольких часов после воздействия токсичных уровней мышьяка [85].

Хроническое воздействие мышьяка связано с различными изменениями кожи, включая гиперпигментацию, поражения кожи и развитие рака кожи, такого как базально-клеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома [86].

Длительное воздействие мышьяка связано с неврологическими последствиями, включая периферическую невропатию, когнитивные нарушения и задержку развития у детей, подвергшихся воздействию питьевой воды, загрязненной мышьяком [87].

Некоторые исследования демонстрируют, что хроническое воздействие мышьяка может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая

гипертонию и атеросклероз. Однако для установления четкой связи этих заболеваний и воздействия мышьяка необходимы дополнительные исследования [88].

Воздействие мышьяка, особенно через питьевую воду, загрязненную неорганическим мышьяком, является общепризнанной причиной развития различных видов рака, включая рак легких, рак мочевого пузыря и рак кожи [89].

Вдыхание содержащих мышьяк пыли или паров может привести к респираторным симптомам, включая кашель, хрипы и одышку. Длительное воздействие может увеличить риск рака легких [90].

Пренатальное воздействие мышьяка связано с неблагоприятными последствиями для развития плода, включая низкий вес при рождении, преждевременные роды и задержки развития у детей [91].

1.1.5.6 Свинец

Свинец является токсичным тяжелым металлом, воздействие которого может иметь серьезные последствия для здоровья. Усилия по предотвращению воздействия свинца включают удаление свинцовой краски, загрязненной свинцом почвы и свинцовой сантехники. Регулярный мониторинг уровня свинца в питьевой воде и осведомленность населения о потенциальных источниках свинца в окружающей среде имеют важное значение для сокращения вредного воздействия этого металла на население.

Воздействие свинца может привести к ряду негативных неврологических эффектов, в особенности у детей. Эти эффекты могут включать задержку развития, неспособность к обучению, снижение IQ и нарушения поведения [92].

Также свинец нарушает способность организма вырабатывать гемоглобин, что может привести к развитию анемии [93, 94].

Токсическое действие свинца поражает желудочно-кишечный тракт, что приводит к таким нарушениям как боль в животе, тошнота и запор. Эти симптомы возникают из-за всасывания свинца в желудочно-кишечном тракте [95].

Хроническое воздействие этого металла может приводить к повреждению почек и ухудшению их функции, что может привести к развитию почечных заболеваний и гипертонии [96].

Воздействие свинца на беременных женщин может нанести вред развивающемуся плоду, что приводит к низкому весу при рождении, преждевременным родам и задержкам развития. Свинец также может оказывать влияние на фертильность [97, 98].

Отдельные исследования показывают, что воздействие даже низких уровней свинца может быть связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию и болезни сердца [99].

Свинец может накапливаться в костях и со временем может привести к потере плотности костной ткани, особенно у женщин в постменопаузе, что может увеличить риск переломов [100].

Показано, что даже у взрослых хроническое воздействие свинца в низких концентрациях связано со снижением когнитивных функций, расстройствами настроения и повышенным риском нейродегенеративных заболеваний [101].

1.1.5.7 Кадмий

Кадмий — токсичный тяжелый металл, который может иметь серьезные последствия для здоровья при воздействии, в первую очередь через загрязненную пищу, воду или вследствие профессиональных рисков.

Хроническое воздействие кадмия связано с повреждением почек, в частности с состоянием, называемым кадмиевой нефропатией. Это может привести к нарушению функции почек и потенциально привести к почечной недостаточности [102].

Попадание в организм высоких доз кадмия, часто через загрязненную пищу и воду, может привести к желудочно-кишечным расстройствам, таким как тошнота, рвота, боли в животе и диарея [103].

Вдыхание пыли или паров, содержащих кадмий, часто в профессиональных условиях, таких как горнодобывающая и металлургическая промышленность, может привести к респираторным симптомам, включая кашель, отек легких и хронический бронхит [103].

Показано, что кадмий обладает способностью накапливаться в костях, что приводит к снижению плотности костей и увеличению риска переломов. Это свойство кадмия также может влиять на метаболизм кальция в организме [104].

Исследования показывают, что хроническое воздействие кадмия может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, заболевания периферических артерий и атеросклероз [105].

Воздействие кадмия может иметь неблагоприятные последствия для репродуктивной функции, включая снижение фертильности как у мужчин, так и у женщин. Пренатальное воздействие кадмия также может привести к проблемам развития у детей [106–108].

Международное агентство по исследованию рака (IARC) относит кадмий к 1 группе канцерогенов для человека. Длительное воздействие кадмия, особенно через загрязненную питьевую воду или пищу, связано с повышенным риском рака легких и, в меньшей степени, рака простаты и почек [109].

1.1.5.8 Кремний

Кремний не считается токсичным в тех количествах, которые обычно встречаются в окружающей среде и в пищевых источниках. Фактически, кремний является важным микроэлементом для человеческого организма и играет роль в различных физиологических процессах, особенно в

формировании и поддержании соединительных тканей, костей и зубов. Как следствие, исследования, специально посвященные токсичности кремния для человека, ограничены. Вместо этого большинство исследований, связанных с кремнием, как правило, сосредотачиваются на его потенциальной пользе для здоровья, такой как его роль в здоровье костей, кожи, волос и ногтей, а также его присутствие в пищевых источниках.

Однако, отдельные формы кремния, входящие в состав некоторых пестицидов, в частности диоксид кремния, может вызывать некоторые опасения у исследователей.

Диоксид кремния (SiO_2), широко известный как кремнезем, представляет собой природное соединение, встречающееся в различных формах, включая кварц, песок и многие минералы. Хотя кристаллический кремнезем, особенно кварц, может представлять опасность для здоровья при вдыхании в виде мелкой пыли или вдыхаемых частиц кристаллического кремнезема (RCS) на рабочих местах, аморфный кремнезем, например, содержащийся в пищевых добавках и фармацевтических препаратах, обычно считается безопасным для потребления.

Вдыхание пыли мелкокристаллического кремнезема может привести к различным респираторным проблемам, включая силикоз, прогрессирующее и потенциально смертельное заболевание легких. Силикоз характеризуется воспалением и рубцеванием легочной ткани [110].

Некоторые исследования показывают, что профессиональное воздействие кристаллического кремнезема может увеличить риск аутоиммунных заболеваний [111].

Воздействие пыли кристаллического кремнезема также связано с повышенным риском развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), прогрессирующего заболевания легких, включающего такие состояния, как хронический бронхит и эмфизема [112].

Важно отметить, что диоксид кремния в составе пестицидов в целом признается безопасным при условии использования с соблюдением установленных рекомендаций. Кремнезем не используется в существующих пестицидах в качестве активного вещества для борьбы с вредителями, и служит в качестве инертного наполнителя.

1.2 Мутагенность пестицидов

Долгосрочные эффекты воздействия пестицидов, особенно при их низких концентрациях, а также их возможное взаимодействие с другими загрязнителями окружающей среды и переносчиками болезней остаются недостаточно изученными. Это связано с тем, что большинство пестицидов являются относительно новыми химическими веществами, и наука еще не успела полностью оценить их долгосрочное воздействие.

В частности, при длительном воздействии даже малых доз пестицидов, их влияние на здоровье может быть не очевидным сразу. Долгосрочные исследования и наблюдения необходимы для более точного понимания того,

как эти химические вещества влияют на живые организмы, особенно на человека (рис.1).

Метаболиты пестицидов, которые остаются в продуктах питания после их обработки, не обязательно вызывают мгновенное токсическое или летальное действие. Тем не менее, они могут оказывать более скрытое воздействие. Эти метаболиты могут накапливаться в организме человека на протяжении длительного времени, что приводит к постепенному снижению общего уровня сопротивляемости болезням. Такой накопительный эффект может вызывать различные хронические заболевания и расстройства, ухудшающие здоровье и качество жизни [15, 113, 114].

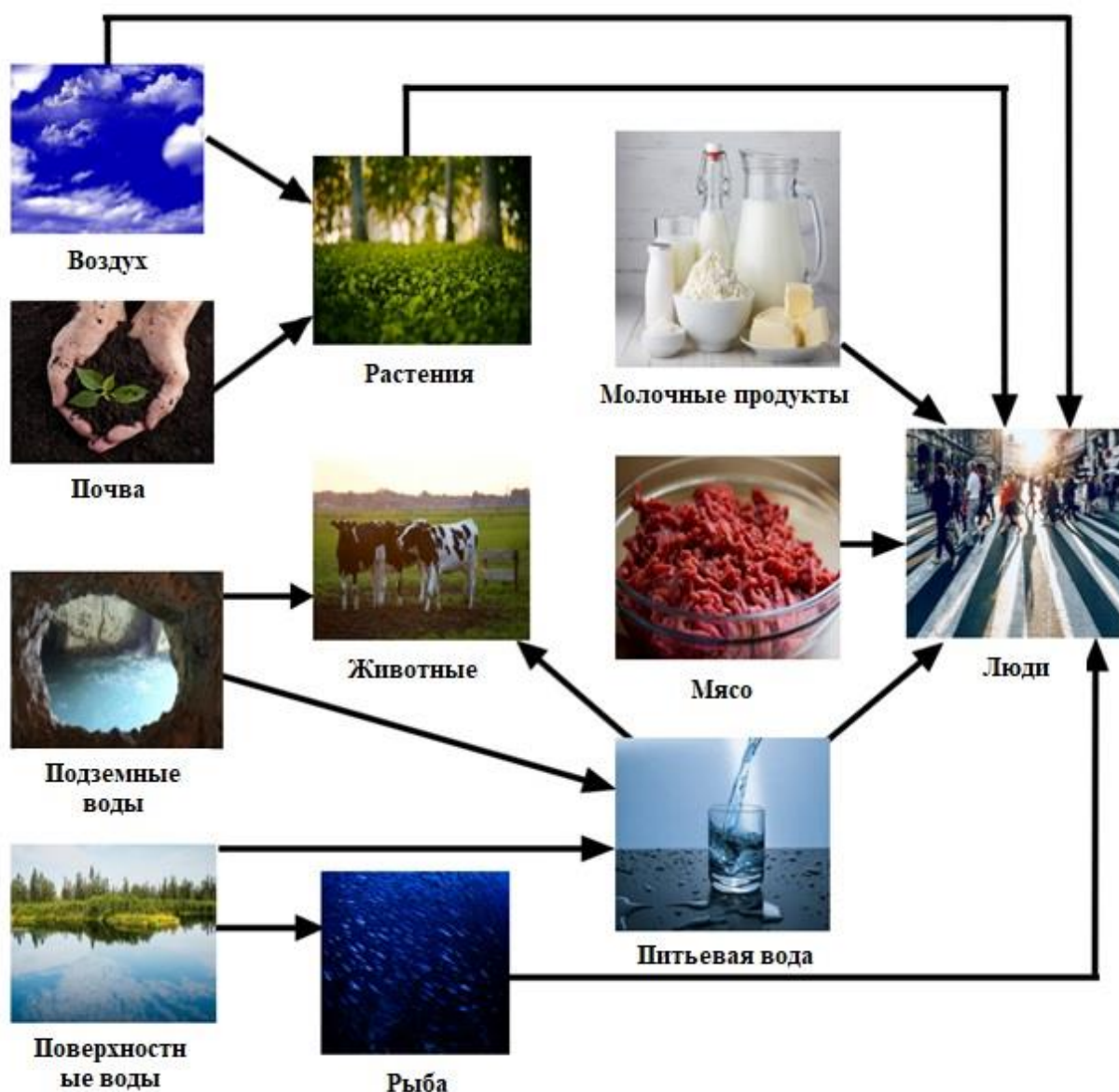


Рисунок 1 - Пути попадания загрязняющих веществ в организм человека

Поскольку пестициды могут взаимодействовать с другими загрязнителями окружающей среды, например, с тяжелыми металлами или химическими выбросами от промышленных источников, а также с переносчиками болезней, это взаимодействие может усилить их негативное

воздействие. Синергизм этих факторов может привести к более сложным и труднопредсказуемым последствиям, что усложняет оценку реального риска.

Из-за недостатка данных и ограниченного понимания этих взаимодействий, возникает необходимость в исследовании и разработке современных методов мониторинга, чтобы обеспечить более полное представление о долгосрочных рисках, связанных с использованием пестицидов. Это поможет разработать более эффективные стратегии для защиты здоровья людей и экосистем, а также для снижения негативных последствий от применения химических веществ в сельском хозяйстве и других отраслях.

Мутагенная активность пестицидов представляет собой одно из наиболее опасных и разрушительных последствий их воздействия на здоровье человека и его потомства. В последние десятилетия научные исследования сосредоточились на изучении воздействия пестицидов на здоровье, и накопленные данные показывают, что эти химические вещества могут иметь серьёзные и далеко идущие негативные эффекты [6, 12, 27, 114–116].

Мутагенная активность пестицидов означает, что эти вещества могут вызывать мутации в ДНК, что, в свою очередь, может привести к развитию различных форм рака. В последние 10 лет проведено множество исследований, подтверждающих канцерогенные свойства некоторых пестицидов. Эти химические вещества могут быть связаны с возникновением различных видов рака, таких как рак кожи, легких, печени, почек и других органов. Канцерогенность пестицидов подтверждается данными о повышенном риске онкологических заболеваний у людей, подвергавшихся длительному воздействию этих химических веществ [12, 17].

Кроме того, пестициды часто вызывают аллергические реакции, которые могут проявляться в виде кожного диатеза, зудящих высыпаний и других дерматологических проблем. Они также могут способствовать развитию респираторных заболеваний, таких как астма и хронический бронхит. Вдыхание частиц пестицидов или контакт с ними может раздражать дыхательные пути, вызывать воспалительные процессы и ухудшать общее состояние дыхательной системы [117, 118].

Многие пестициды связаны с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Эти состояния характеризуются прогрессирующим ухудшением функций мозга, что приводит к потере когнитивных способностей и двигательных нарушений. Исследования показывают, что длительное воздействие пестицидов может способствовать разрушению нервных клеток и нарушению их функции, что увеличивает риск возникновения этих заболеваний [119–121].

Пестициды также оказывают влияние на эндокринную систему, которая регулирует гормональный баланс в организме [122, 123]. Нарушения в этой системе могут привести к различным эндокринным заболеваниям. Кроме того, пестициды могут затруднять нормальное функционирование репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин. Это может проявляться в виде

бесплодия, нарушений менструального цикла у женщин и сниженной фертильности у мужчин [124–126].

Пестициды связаны с развитием множества других проблем со здоровьем. Эти химические вещества могут влиять на обмен веществ, способствуя развитию сахарного диабета [127] и метаболических расстройств, включая ожирение [128]. Также они могут нарушать нормальное развитие плода и детей, вызывая различные врожденные пороки и отклонения [129].

Являясь, безусловно, опасными для здоровья человека и окружающей среды веществами, пестициды, однако, остаются малоизученными с точки зрения генотоксического эффекта. Представленных в научной литературе данные о генотоксичности этих соединений недостаточно для однозначных выводов по этому вопросу, и зачастую исследования мутагенной активности стойких органических загрязнителей дают противоречивые результаты.

1.3 Использование пестицидов в мире

Использование пестицидов продолжает увеличиваться по всему миру, что связано с необходимостью удовлетворения потребностей растущего населения Земли в продовольствии. Каждый год на планете применяется около 6 миллионов тонн промышленных пестицидов. Этот рост объемов применения объясняется необходимостью борьбы с вредителями, болезнями растений и сорняками, что помогает обеспечить стабильные урожаи и продовольственную безопасность [130, 131].

Использование пестицидов в мире сильно варьируется в зависимости от уровня развития сельского хозяйства, климата, структуры сельскохозяйственного производства и регулирования в каждой стране. В среднем, страны с высокоразвитыми аграрными секторами используют больше пестицидов, но существуют значительные различия.

Китай является крупнейшим производителем и потребителем пестицидов в мире. Активное развитие сельского хозяйства, необходимость кормить большое население, а также масштабное производство продукции для экспорта стимулируют использование химических средств для защиты растений [132].

США также находятся среди мировых лидеров по использованию пестицидов, особенно в крупных аграрных штатах. В стране активно применяется как гербициды, так и инсектициды для защиты массовых культур, таких как кукуруза, соя и хлопок [133].

Бразилия — один из крупнейших экспортеров сельскохозяйственной продукции, включая сою и кофе, что делает ее ведущим потребителем пестицидов в Южной Америке. Страна обладает значительными сельскохозяйственными площадями, и из-за тропического климата сельхозкультуры подвержены большому количеству вредителей и болезней [134].

Индия активно использует пестициды для выращивания риса, пшеницы, хлопка и овощей. Страна сталкивается с высоким уровнем болезней растений и вредителей, особенно из-за муссонного климата [28].

В Европе Франция занимает лидирующее положение по использованию пестицидов, особенно для выращивания винограда, пшеницы и кукурузы [135, 136].

Несмотря на сокращение площадей сельскохозяйственных угодий в период с 2011 по 2015 год, объем применения химических средств защиты растений не уменьшился. В Казахстане, например, площадь сельскохозяйственных угодий на данный момент составляет около 21 миллиона гектаров. Однако удельное применение пестицидов на единицу площади увеличилось почти в два раза: с 0,29 кг/га в 2011 году до 0,52 кг/га в 2015 году. Это увеличение удельного применения пестицидов связано с попытками компенсировать сокращение площадей за счет более интенсивного использования химических средств.

В течение указанного периода, объем вносимых пестицидов в Казахстане колебался от 10 до 11 тысяч тонн в год. Всего за период с 2010 по 2015 год было внесено 51154,7 тонн пестицидов [137]. Эти данные демонстрируют значительный объем химического воздействия на сельское хозяйство, несмотря на сокращение земель, предназначенных для сельскохозяйственного производства.

В ответ на осознание потенциального вреда пестицидов для здоровья человека и окружающей среды, международное сообщество начало предпринимать меры для ограничения использования опасных химических веществ. В 2001 году была принята Стокгольмская конвенция по Persistent Organic Pollutants (POP) — международное соглашение, направленное на сокращение и запрещение использования особо опасных химических веществ. В рамках этой конвенции были запрещены к использованию 12 стойких органических загрязнителей (СОЗ), включая 9 пестицидов, которые признаны особенно вредными для здоровья человека и экосистем.

Эти меры отражают растущее беспокойство о долгосрочных последствиях применения пестицидов, включая их влияние на здоровье человека и окружающую среду. Стокгольмская конвенция, подписанная 151 страной, стала важным шагом в борьбе с глобальными экологическими проблемами и в снижении использования опасных химических веществ в сельском хозяйстве.

1.3.1 Пестициды в Казахстане

Ратификация Республикой Казахстан Стокгольмской конвенции свидетельствует о том, что страна перешла к интеграции во всемирный процесс сотрудничества в области охраны здоровья человека и улучшения качества окружающей среды. Казахстан взял на себя обязательства не производить, не использовать, а также утилизировать запасы химических веществ, считающихся особо опасными для жизни человека. Казахстан

является участником международного сотрудничества и законодательных актов Республики Казахстан в области охраны окружающей среды (Базельская конвенция о контроле за трансграничной перевозкой опасных отходов и их удалением (1998 г.), Конвенция об оценке воздействия на окружающую среду в трансграничном контексте (1991 г.), Роттердамская конвенция о порядке предварительного обоснованного согласования отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле (1998 г.), Типовой закон о безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами (1998 г.), Инструкция «О порядке удаления или уничтожения запрещенных и деградировавшие пестициды и упаковка» (1996 г.), законы «Об охране окружающей среды», «О недрах и недропользовании» (1997 г.), Указ Президента Республики Казахстан «О концепции экологической безопасности Республики Казахстан на 2004 - 2015 (2003), Экологический кодекс Республики Казахстан, Закон Республики Казахстан (2007).

В 2001 году в Казахстане была проведена предварительная инвентаризация непригодных к использованию пестицидов в рамках проекта, организованного в соответствии с Меморандумом о взаимопонимании между Министерством природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Казахстан и UNEP Chemicals. Этот меморандум был подписан 8 января 2001 года и стал основой для систематической оценки и учёта химических веществ, которые больше не могут использоваться из-за их опасных свойств.

В ходе инвентаризации был составлен отчет, в котором приведены данные о запасах пестицидов, включая пестициды со стойкими органическими загрязнителями (СОЗ), которые на тот момент уже не использовались в Казахстане. Отчет основывался на информации, полученной из официальных источников, таких как Республиканская санитарно-эпидемиологическая станция Агентства по делам здравоохранения Республики Казахстан. Эта информация была критически важной для понимания масштаба проблемы и оценки потенциальных рисков, связанных с хранением и утилизацией устаревших химических веществ.

Инвентаризация проводилась при поддержке Центральноазиатского регионального экологического центра, который способствовал координации и реализации проекта. Дополнительно, в рамках этого проекта, Научно-производственное объединение «Агентство экологических новостей «Greenwomen»» Казахстана сыграло важную роль в сборе и анализе данных [138]. Это сотрудничество позволило получить более полное представление о состоянии запасов пестицидов и о необходимости дальнейших действий для решения проблемы загрязнения.

В Казахстане пестициды со свойствами СОЗ никогда не производились, в настоящее время не импортируются и не экспортируются. Экспорт и импорт СОЗ, содержащих пестициды, запрещен в соответствии с законодательством Республики Казахстан. Но в Казахстане хранится значительное количество ранее произведенных СОЗ, которые использовались в бывшем СССР.

Согласно данным Программы ООН по окружающей среде, в 2001 году в Казахстане было зафиксировано более 1500 тонн устаревших, запрещенных и непригодных к использованию пестицидов, а также их смесей, состав которых оставался неизвестным. К 2008 году эта цифра возросла до 10000 тонн, что свидетельствует о резком увеличении объема накопленных токсичных веществ. В Южном Казахстане, например, требуется захоронение 126 тонн этих опасных химических средств [131, 138, 139].

По состоянию на июль 2012 года, Министерство сельского хозяйства Республики Казахстан сообщило, что в различных регионах страны все еще хранится примерно 6931,4 тонны устаревших, запрещенных и непригодных пестицидов [139]. Это говорит о масштабной проблеме с утилизацией химических отходов, которая требует срочных и эффективных решений.

Инвентаризация, проведенная в рамках международной научной программы в 2009-2010 годах, выявила 64 хранилища химических средств защиты растений в 10 районах Алматинской области. В этих хранилищах накопилось 68443 кг просроченных и непригодных пестицидов. Из них 350 кг составляют запрещенные пестициды, такие как сайфос и метафос, 35543 кг — пестициды с этикетками, а 32550 кг — пестицидные смеси неизвестного состава, что составляет 79% от общего количества обнаруженных химических веществ.

В ходе этой инвентаризации были выявлены пестициды из различных классов, включая симм-триазиновые (атразин, протразин, пропазин, зиазин), фосфорорганические (саифос, метафос) и хлорсодержащие (нитрофен и иллоксан). Эти вещества представляют собой серьезную угрозу для окружающей среды и здоровья населения, поскольку их высокотоксичные свойства и долгий период распада могут существенно влиять на экосистемы и подземные воды.

СОЗ содержащие пестициды, в ходе данной инвентаризации обнаружены не были. Однако, результаты определения хлорорганических пестицидов в пробах почвы, отобранных на территории 64 бывших хранилищ пестицидов в Алматинской области, показали, что почва вокруг 24 бывших хранилищ пестицидов была загрязнена метаболитами 2,4 ДДД; 4,4 ДДД; 4,4 ДДТ; 4,4 ДДЭ и изомеры гексахлорана (α -ГХГЦ, β -ГХГЦ и γ -ГХГЦ). Наиболее загрязненными регионами оказались Эскильдинский, Талгарский, Карасайский, Енбекшинско-Казахский районы. Основными загрязнителями были линдан, α -изомер гексахлорана и метаболиты 4,4'ДДЭ и 4,4'ДДТ. Помимо этих метаболитов, в пробах почвы из многих регионов были обнаружены α -ГХГ, 4,4-ДДД и 2,4-ДДД. Согласно нормативным документам Казахстана их присутствие в почве недопустимо [140, 141]. Известно, что они являются высокотоксичными агентами с выраженной кожно-резорбтивной токсичностью. Они вызывают мутагенное, антимиотическое и эмбриотоксическое действие [12, 113].

Несмотря на принимаемые меры, проблема устаревших непригодных к использованию пестицидов очень актуальна для Казахстана. В связи с

переходом от централизованной экономики к рыночной и реструктуризацией сельского хозяйства бывшие хранилища химических средств защиты растений были фактически заброшены или перешли в частную собственность вместе с землей, на которой они находились. В результате почти все склады были полностью или частично разрушены, контейнеры сгнили, химикаты были разбросаны хаотично, а пестициды проникли в почву, загрязняя поверхностные и глубинные водные источники (рис 2).



- А - п. Кызылкайрат (2 склада) – N 43°17'58''78 E 077°11'40''21
 Б – п. Амангельды (Колледж, Бригада 1 – 2 склада) –
 N 43°17'57''98 E 077°11'30''72 и N 43°18'00''97 E 077°12'37''06
 В - п. Бескайнар (1 склад) - N 43°13'16''36 E 077°06'49''78
 Г - п. Бельбулак (1 склад) - N 43°19'25''95 E 077°06'19.63''
 Д - п. Енбекши (Бригада 2 - 1 склад) - N 43°23'46.85'' E 077°11'13.97''
 Е – п. Басши (контроль) - N 44°09'03'' E 078°46'06''

Рисунок 2 - Исследуемые места расположения бывших складов пестицидов в Алматинской области и контрольная точка

В Казахстане остаются нерешенными важные вопросы, касающиеся захоронения пестицидов, что связано с отсутствием объективной информации о масштабах загрязнения почв и местонахождении бывших хранилищ химических средств защиты растений. Проблема усугубляется тем, что до сих пор нет точных данных о том, какие конкретные виды пестицидов и в каких количествах были оставлены без присмотра и не обезврежены в разных регионах страны.

Хотя проводились исследования отдельных мест, где обнаружены запасы устаревших пестицидов, общая картина остается неопределенной. Ссылаясь

на литературные данные [141], можно отметить, что почвы вокруг бывших хранилищ химических средств защиты растений серьёзно загрязнены хлорорганическими пестицидами. Эти вещества присутствуют в концентрациях, которые в 114 раз превышают предельно допустимые концентрации (ПДК). Такое загрязнение представляет собой значительную экологическую и потенциальную угрозу для здоровья человека и окружающей среды.

Ситуация требует комплексного подхода, включающего сбор данных о местах захоронений, типах и объемах пестицидов, а также проведение масштабных исследований для оценки степени загрязнения и разработки эффективных методов очистки и восстановления загрязненных территорий.

В Алматинской области преобладает сельское хозяйство. Область поставляет сельхозпродукцию (овощи, фрукты, мясо, молоко и др.) не только г. Алматы и его окрестности, но и другие регионы Казахстана. Устаревшие пестициды являются опасными источниками загрязнения окружающей среды. Возникает необходимость принять срочные меры по их характеристике и последующему устранению.

1.4 Исследование генотоксичности, мутагенности и канцерогенности токсичных веществ

Исследования влияния различных агентов на генотоксичность занимают важное место в системе экологического мониторинга, который включает в себя наблюдения за состоянием элементов биосферы, источниками загрязнения и факторами антропогенного воздействия. Генотоксичность относится к способности химических веществ и других агентов вызывать повреждения генетического материала, что может проявляться в различных формах мутаций и нарушений (рис 3).



Рисунок 3 - Основные аспекты генотоксичности

Из-за сложности и разнообразия этих эффектов отсутствие универсального теста, который мог бы одновременно регистрировать все виды мутаций и опосредованные мутагенезом эффекты, делает необходимым использование специализированных комплексных тест-систем. Эти тест-системы разработаны по принципу алиасинга (или комбинированного подхода), что позволяет выявлять различные категории мутаций и их эффекты с помощью нескольких взаимодополняющих методов.

В результате, для полноценной оценки генотоксичности требуется использование разнообразных методов и тестов, которые могут детектировать как прямые, так и косвенные эффекты воздействия на генетический материал. Это позволяет более точно оценить потенциальные риски и угрозы для здоровья человека и экосистем.

1.4.1 Тест системы для оценки генотоксичности

На первом этапе изучают мутагенные свойства вещества простыми и быстро выполнимыми методами (с использованием микроорганизмов и дрозophil в качестве тест-объектов) для определения его способности индуцировать генные, хромосомные мутации, рекомбинационные нарушения. Выявление этой способности предполагает запрет на использование этого вещества. Вещества, не проявляющие мутагенных свойств, дополнительно тестируются на культурах клеток человека и животных, а также тестируются на специфической токсичности *in vivo* на млекопитающих. По завершении комплексного тестирования проводится оценка риска применения вещества человеком. Эта схема послужила прототипом ряда методов комплексной проверки на мутагенность и канцерогенность.

Разнообразие среды потенциальных генотоксикантов и механизмов их действия на геном, а также межвидовые различия в чувствительности к генотоксикантам усложняют разработку адекватных подходов к системе тестирования. Поскольку ни один из генетических тестов не может выявить все генотоксические эффекты, для их анализа используются аккумуляторные тесты. Батарея включает ограниченное количество дополнительных утвержденных тестов. Валидация включает оценку способности тестов выявлять и прогнозировать потенциальный риск генотоксикантов для здоровья человека и влияние на его потомство. Генотоксичность оценивают на модельных организмах и клеточных культурах в системе *in vitro* и *in vivo* для выявления соединений, которые вызывают генетические изменения как прямым, так и косвенным образом.

Для учета генных мутаций разработано более 100 краткосрочных тест-систем [10, 142], основанных на использовании в качестве индикаторных организмов клеток млекопитающих (культуры клеток китайского хомячка V79 и CHO), клеток лимфомы мышей [143, 144], высшие растения [145], плодовая муха *Drosophilla melanogaster* [146], дрожжи *Saccharomyces pombe*, *Saccharomyces cerevisiae* [147], грибок *Neuspora crassa*, *Aspergillus nidulans*

[148], бактерии *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus mirabilis*, *Potobacterium leignathi* [149].

Культуры клеток человека и животных как биологические системы ввиду их простоты, возможностей контроля и большей воспроизводимости по сравнению с тест-системами *in vivo* находят все большее применение в проверках [150]. Для оценки потенциальной опасности загрязнителей окружающей среды были предложены альтернативные методы, такие как математическое и компьютерное моделирование, системы SWAT, QSAR и другие [16].

Список методик и рекомендуемых тест-систем, используемых для анализа генотоксичности, постоянно пополняется новыми научными достижениями. Хотя в настоящее время рекомендовано к использованию более 100 различных методов оценки генотоксичности и мутагенности, реально используется не более 20 тест-систем [150–154].

В батареях STST наборы используемых методов должны быть последовательными и дополняющими друг друга; различаются либо по конечному эффекту (повреждение ДНК, генные мутации, хромосомные aberrации, неопластическая трансформация, нарушение метаболической кооперации и др.), либо по уровню биологической организации объекта исследования (прокариоты, эукариоты, системы *in vitro*, *in vivo*) [10, 151, 155–157].

1.5 Цитогенетический и молекулярно-генетический анализ в экологическом мониторинге

Цитогенетические методы исследования нашли широкое применение в экологическом мониторинге. Исследования цитогенетических нарушений позволяют выявить ранние изменения функциональных систем организма при отсутствии видимых (фенотипических) проявлений этих изменений и прогнозировать дальнейшее состояние системы в изменяющихся условиях.

Культура лимфоцитов человека является одной из обязательных тест-систем при оценке воздействия мутагенных факторов внешней среды. Одно из достоинств этой тест-системы состоит в том, что по наблюдаемым видам aberrаций можно достаточно определенно определить тип мутагенного действия. Таким образом, наличие в спектре наблюдаемых aberrаций повышенного уровня дицентриков и центрических колец однозначно указывает на радиационную природу мутагена. Повышенный уровень aberrаций хроматидного типа может свидетельствовать о химической или вирусной природе мутагена. Цитогенетический анализ позволяет оценить степень генетического риска влияния мутагенных факторов внешней среды на здоровье населения. При цитогенетическом анализе важно учитывать не только общую частоту мутаций, но и их спектр, что дает информацию о физической или химической природе мутагенов.

В мире активно изучается связь между генетическим полиморфизмом и индивидуальной чувствительностью генома человека к действию мутагенных

факторов внешней среды, в частности к пестицидному загрязнению [157]. Считается, что потенциально они могут оказывать наиболее существенное негативное воздействие не на все население, а только на ту его часть, которая имеет определенную генетическую предрасположенность, в частности, к экологически обусловленным заболеваниям [158, 159].

Большинство этих исследований посвящено изучению полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, защитные системы репарации ДНК, контроля клеточного цикла и антиоксидантной защиты, являющиеся индикаторами наследственной индивидуальной чувствительности.

Связь генетического полиморфизма с реакцией организма на мутагенное воздействие факторов внешней среды является чрезвычайно важным направлением исследований в области экологии человека и генетики окружающей среды, изучающих проблему реализации генотипа в определенных условиях и направленных на выявление комплекса генов, ответственных за появление патологических состояний при контакте с повреждающими факторами. Это позволяет исследовать механизмы возникновения экологически детерминированной патологии в зависимости от особенностей генотипа и предлагать конкретные решения, направленные на охрану здоровья людей и их потомства.

Изучение уровня соматического здоровья в комплексе с определением полиморфных вариантов генов системы репарации ДНК и детоксикации ксенобиотиков у населения Алматинской области может дать существенную информацию для формирования групп повышенного риска или резистентности к развитию экоопосредованной патологии и внести свой вклад в разработку профилактических мероприятий.

1.5.1 Проблема оценки генотоксичности пестицидов

В настоящее время известно, что воздействие пестицидов (всасывание через кожу и/или дыхательные пути) связано с генотоксичностью, окислительным стрессом, генетическими повреждениями и индукцией хромосомных изменений, а также нарушениями репродуктивной функции, нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями и даже с повышенным канцерогенным риском, особенно при гемопоэтическом раке костного мозга, включая миелодиспластический синдром (МДС), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и множественную миелому. Фактически, генетическое повреждение представляет собой важное событие в развитии канцерогенеза, также коррелирующее с индукцией нестабильности генома. Хромосомные повреждения, связанные с воздействием пестицидов, были выявлены в нескольких популяциях, и, хотя некоторые исследователи сообщают о значительных различиях в частоте хромосомных изменений (ХА) у подвергшихся воздействию людей по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся воздействию [19–22], другие исследования подобной

ассоциации не наблюдали [23]. Таким образом, вопрос о генотоксическом действии пестицидов остается не до конца изученным.

Исследования показывают, что пестициды могут вызывать различные типы повреждений ДНК, что приводит к нарушениям в её структуре и функции. Это повреждение может возникать как в результате прямого взаимодействия пестицидов с ДНК, так и через образование активных форм кислорода, которые затем взаимодействуют с ДНК.

Пестициды могут способствовать образованию свободных радикалов и активных форм кислорода, которые вызывают разрывы цепей ДНК. Эти разрывы могут нарушить процесс репликации и транскрипции, что ведет к генетическим мутациям и клеточной смерти [160].

Некоторые пестициды могут непосредственно связываться с молекулами ДНК, образуя химические аддукты. Эти аддукты искажают структуру ДНК и могут нарушать её нормальное функционирование [160, 161].

Также показано, что пестициды могут влиять на митотическое веретено, что нарушает распределение хромосом между дочерними клетками. Это может приводить к образованию анеуплоидных клеток и другим хромосомным аномалиям. Некоторые пестициды могут воздействовать на микротрубочки митотического веретена, что приводит к ошибкам в распределении хромосом. Это может происходить через интерференцию с белками, регулирующими митоз, такими как кинезины и динеины [162]. Показано, что пестициды могут изменять активность белков, которые регулируют митоз, что приводит к нарушениям в делении клеток.

Пестициды могут вызывать мутации в ДНК, изменяя последовательность нуклеотидов или нарушая нормальный процесс репликации. Эти мутации могут приводить к развитию рака и другим заболеваниям. Это влияние может происходить через образование нестабильных интермедиатов или путем прямого воздействия на ДНК-полимеразу [160].

Некоторые пестициды также могут вызывать эпигенетические изменения, такие как изменения в метилировании ДНК и модификациях гистонов. Эти изменения могут влиять на экспрессию генов и приводить к долгосрочным последствиям. Пестициды могут изменять уровни метилирования в промоторных областях генов, что влияет на их активность. Это может привести к активации или подавлению определенных генов [163, 164].

На степень мутагенного воздействия пестицидов также может оказывать влияние экспрессия ряда генов и систем генов, принимающих участие в регулировании метаболизма токсических веществ и репарацию ДНК. К наиболее значимым относятся гены, участвующие в репарации ДНК (*XRCC1*, *XRCC3*, *XPD* и др.), детоксикации ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1* и др.) и антиоксидантной защите (*SOD1*, *GCLC*, *GCLM*, *GPX4*, *NFE2L3* и др.), мутации и полиморфизмы которых имеют значимую ассоциацию с развитием ряда мультифакториальных заболеваний [165, 166]. Генетический полиморфизм этих генов может модулировать

восприимчивость организма к воздействию пестицидов и служить детерминантой степени их токсичности [158]. Генетический статус этих генов также следует учитывать при проведении оценки степени токсического воздействия пестицидов на группы населения, подвергающиеся в течение длительного периода времени воздействию пестицидов, аккумулированных в окружающей среде.

1.6 Влияние полиморфизма систем генов на индивидуальную чувствительность к мутагенам

Чувствительность организма к токсическим и мутагенным веществам во многом определяется активностью ферментов, которые играют ключевую роль в защите и восстановлении генома и клеточных систем. Эти ферменты включают те, что участвуют в биотрансформации ксенобиотиков (вещества, попадающие в организм из внешней среды) и обеспечивают антиоксидантную защиту. Эффективность работы таких ферментов напрямую зависит от генов, которые их кодируют.

GSTT1, *GSTM1*, *GSTP1* – гены, кодирующий глутатион-S-трансферазы, семейство ферментов, которые играют центральную роль в детоксикации ксенобиотиков. Они помогают преобразовывать токсичные вещества в менее вредные метаболиты, которые затем выводятся из организма. Известно, что эти гены имеют полиморфизмы — вариации, которые могут влиять на их функцию. Полиморфизмы в этих генах могут изменять эффективность детоксикации и, таким образом, влиять на индивидуальную предрасположенность к раковым заболеваниям. Поэтому, генетическая вариация в этих ферментах может стать значимым фактором в индивидуальной чувствительности к онкологическим заболеваниям [23, 157, 167–169].

Большой процент ксенобиотиков, к числу которых относятся и пестициды, попадая в организм, не оказывают прямого биологического действия, подвергаясь биотрансформации под действием ферментов, в последствии выделяясь в виде метаболитов. Снижение активности этих ферментов, как и полная потеря их активности, препятствует нейтрализации токсинов, и потенциально может привести к повреждениям генома. Для устранения поломок в генетическом аппарате активизируется система репарации ДНК, которая восстанавливает целостность генетического аппарата клетки и исправляет изменения в структуре ДНК, возникшие в следствие мутаций. Активность ферментов репарации, в свою очередь, зависит от полиморфизма генов, кодирующих эти ферменты.

XRCC1, *XRCC3* и *XPB* – гены, кодирующие ферменты репарации ДНК. Наследуемые неблагоприятные полиморфизмы этих генов ведут к снижению эффективности процесса репарации, и так же повышают риск развития различных типов рака.

Повышение уровня загрязнения окружающей среды генотоксичными веществами способствует накоплению повреждений ДНК за счет угнетения

систем репарации, что в свою очередь приводит к мутациям и онкогенезу и является одной из причин увеличения частоты мультифакториальных заболеваний [6, 12, 27, 113, 115, 130, 157].

Определенные группы населения, у которых полиморфизмы в генах, участвующих в детоксикации ксенобиотиков, антиоксидантной защите и репарации ДНК, негативно влияют на активность этих ферментов, формируют группу риска. Эти люди наиболее чувствительны к токсическому и мутагенному воздействию различных загрязнителей. Они имеют повышенный риск развития заболеваний, связанных с повреждением генетического материала, таких как рак и другие мультифакториальные болезни.

1.6.1 Характеристика генов семейства глутатион-S-трансферазы

Гены семейства глутатион-S-трансферазы (*GST*) кодируют ферменты, которые играют ключевую роль в детоксикации ксенобиотиков и защиты клеток от окислительного стресса. Эти ферменты участвуют в реакции конъюгации, где глутатион — важный антиоксидант — присоединяется к токсичным веществам, облегчая их выведение из организма. Семейство *GST* охватывает несколько подсемейств, каждое из которых имеет свои особенности и функции.

Глутатион-S-трансферазы (*GST*) человека можно разделить на пять основных классов: альфа, мю, пи, тета и дзета.

Тета-класс включает ген *GSTT1*, расположенный на хромосоме 22q11.23. *GSTT1* играет важную роль в детоксикации ксенобиотиков, включая некоторые химические канцерогены и продукты метаболизма. Он участвует в метаболизме ксенобиотиков, таких как бензопирен и иные потенциально канцерогенные вещества. *GSTT1* обладает полиморфизмом, известным как "удаление гена" (gene deletion), когда один из аллелей может отсутствовать у индивидуума. Это приводит к отсутствию активности этого фермента и может повысить риск развития заболеваний, связанных с накоплением токсичных веществ.

Мю-класс включает ген *GSTM1*, который кодирует глутатион-S-трансферазу мю класса и расположен на хромосоме 1p13.3. *GSTM1* также участвует в детоксикации различных ксенобиотиков и канцерогенов, таких как табачный дым и некоторые химические соединения. Этот фермент помогает в конъюгации и выведении токсичных метаболитов. *GSTM1* имеет полиморфизм в виде удаления гена, аналогичный *GSTT1*. У индивидуума может отсутствовать один из аллелей, что снижает активность фермента и может быть связано с повышенным риском рака и других заболеваний, связанных с токсическим воздействием.

Пи-класс включает ген *GSTP1* участвует в синтезе глутатион-S-трансферазы пи и расположен на хромосоме 11q13.2. *GSTP1* действует на широкий спектр субстратов, включая лекарственные средства и канцерогенные соединения. Он играет важную роль в защите клеток от токсичных воздействий и окислительного стресса. *GSTP1* имеет несколько

известных полиморфизмов, включая вариации, которые могут изменить активность фермента. Полиморфизмы в *GSTP1* могут влиять на эффективность детоксикации и ассоциированы с различными заболеваниями, включая рак.

Аминокислотные последовательности этих генов являются полиморфными, и нулевые варианты преобладают у значительной части населения [170, 171].

Активность GST зависит от постоянного поступления GSH из синтетических ферментов гамма-глутамилцистеинсинтетазы и глутатионсинтетазы, а также от действия специфических транспортеров для удаления конъюгатов GSH из клетки. Основная роль GST заключается в детоксикации ксенобиотиков путем катализа нуклеофильной атаки GSH на электрофильные атомы углерода, серы или азота указанных неполярных ксенобиотических субстратов, тем самым предотвращая их взаимодействие с важнейшими клеточными белками и нуклеиновыми кислотами.

Исследования показывают, что делеционный полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков *GSST1*, *GSTM1* и *GSTP1* является фактором предрасположенности к таким заболеваниям как рак молочной железы, рак шейки матки, рак легкого, рак мочевого пузыря, ХОБЛ, а так же оказывает влияние на эффективность лекарственных и химиотерапевтических препаратов [172–176].

1.6.2 Характеристика генов системы репарации ДНК

Гены системы репарации ДНК играют ключевую роль в поддержании целостности генетического материала клетки. Эти гены кодируют ферменты, которые исправляют повреждения в ДНК, возникающие в результате воздействия различных факторов, таких как ультрафиолетовое излучение, химические вещества, радиация или ошибки, происходящие во время репликации ДНК. Неправильное функционирование этих генов может привести к накоплению мутаций, что увеличивает риск связанных с мутациями заболеваний.

Гены *XRCC1*, *XRCC3* и *XPB* выполняют функцию эксцизионной репарации ДНК. Эксцизионная репарация оснований (BER) - коррекция многочисленных типов повреждений ДНК: модифицированные основания, повреждения апуриновых/апиримидиновых сайтов и одноцепочечных разрывов, которые возникают под действием различных факторов.

Ген *XRCC1* расположен в хромосоме 19q13.31. Активность ферментов, катализирующих отдельные стадии многоступенчатого процесса BER, координируется с участием полимераз PARP1 и PARP2 и белка, синтезируемого геном *XRCC1* (X-ray repair cross-complementing protein 1), координирующих синтез мультибелковых ансамблей (репарасом). *XRCC1* работает в комплексе с другими белками, такими как DNA ligase III и poly(ADP-ribose) polymerase (PARP), чтобы обеспечить исправление повреждений и поддержание целостности ДНК. Нулевой вариант

полиморфизма в этом гене ассоциирован с онкологическими заболеваниями [177].

XRCC3, расположенный в хромосоме 14q32.3, принадлежит к семейству RAD51. Ген *XRCC3* кодирует белок, участвующий в репарации двунитевых разрывов ДНК через гомологичную рекомбинацию. Этот процесс важен для восстановления сложных повреждений, таких как те, что возникают после воздействия радиации или химических мутагенов. *XRCC3* взаимодействует с другими белками, участвующими в процессе рекомбинации и репарации ДНК. Его нулевой вариант так же ассоциирован с риском развития онкологических заболеваний [178].

XPB – ген, расположенный в хромосоме 19q13.32 и кодирующий белок пигментной ксеродермы группы D, участвующий в сопряженной с транскрипцией эксцизионной репарации нуклеотидов, и который является неотъемлемым членом комплекса базального фактора транскрипции BTF2/TFIIH, и является особенно важным в исправлении повреждений ДНК, вызванных ультрафиолетовым излучением. Продукт гена обладает АТФ-зависимой ДНК-хеликазной активностью и принадлежит к подсемейству хеликаз RAD3/XPB. Дефекты этого гена могут приводить к трем различным заболеваниям: склонному к раку синдрому пигментной ксеродермы комплементарной группы D, трихотриодистрофии и синдрому Коккейна.

1.6.3 Характеристика генов антиоксидантной защиты

Гены антиоксидантной защиты кодируют ферменты и белки, которые защищают клетки от окислительного стресса. Окислительный стресс возникает в результате избытка свободных радикалов и реактивных форм кислорода (РФК), которые могут повреждать клеточные компоненты, включая липиды, белки и ДНК. Антиоксидантные системы нейтрализуют эти свободные радикалы и поддерживают клеточное здоровье, снижая риск развития различных заболеваний, включая рак, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные расстройства.

Клетки любого организма постоянно испытывают воздействие окислительного стресса. Основным поглотителем окислительного стресса является глутатион, который обеспечивает защиту клетки и клеточных систем от воздействия токсичных для нее свободных радикалов, а также определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды.

Ферментом, ограничивающим скорость синтеза глутатиона, является глутамат-цистеинлигаза, также известная как гамма-глутамилцистеинсинтетаза. Глутамат-цистеинлигаза состоит из двух субъединиц: тяжелой каталитической субъединицы (*GCLC*) и легкой регуляторной субъединицы-модификатора (*GCLM*). Гены, *GCLM* и *GCLC*, кодирующие данные субъединицы, находятся на хромосомах 1p22.1 и 6p12.1 соответственно. Согласно исследованиям, нулевые варианты этих генов, приводящие к дефициту активной гамма-глутамилцистеинсинтетазы,

ассоциирован с некоторыми формами гемолитической анемии [179], а также предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям [180].

GPX4 – ген, расположенный на хромосоме 19p13.3, и кодирующий белок глутатионпероксидазу, относящемуся к семейству белков, которые катализируют восстановление перекиси водорода, органических гидроперекисей и гидроперекисей липидов, тем самым защищая клетки от окислительного повреждения. Несколько изоферментов этого семейства генов существуют у позвоночных, которые различаются по расположению в клетке и субстратной специфичности. Этот изофермент предпочитает гидропероксиды липидов и защищает клетки от перекисного окисления липидов мембраны и гибели клеток. Он также необходим для нормального развития сперматозоидов. Мутации в этом гене связаны с спондилометафизарной дисплазией седагатского типа (SSMD) [181]. Этот изофермент также является селенопротеином, содержащим в своем активном центре редкую аминокислоту селеноцистеин (Sec). Селенопротеины были признаны модуляторами функции мозга и передачи сигналов. Фосфолипид гидропероксидглутатионпероксидаза (GPx4/PHGPx) является уникальным представителем селен-зависимых глутатионпероксидаз у млекопитающих, играющим ключевую роль в развитии и функционировании мозга.

SOD1 – ген, расположенный на хромосоме 21q22.11, и кодирующий супероксиддисмутазу 1, фермент, который катализирует преобразование супероксидных анионов (одной из форм свободных радикалов) в перекись водорода. Это первый шаг в детоксикации свободных радикалов. Перекись водорода затем разлагается до воды и кислорода с помощью других ферментов, таких как каталазу и глутатионпероксидазу. Мутации или полиморфизмы в этом гене могут приводить к нарушениям в активности фермента, что связано с различными заболеваниями, включая амитрофический латеральный склероз (ALS) и другие нейродегенеративные расстройства [182].

1.7 Методы оценки рисков

Оценка риска для здоровья человека — это процесс оценки характера и вероятности неблагоприятных последствий для здоровья людей, которые могут подвергаться воздействию химических веществ в загрязненных средах окружающей среды в настоящее время или в будущем. При оценке рисков пестицидов для здоровья человека рассматриваются такие вопросы, как:

- Какие проблемы со здоровьем потенциально могут быть вызваны пестицидами в окружающей среде?
- Какова вероятность того, что у людей возникнут различные заболевания при воздействии различных групп пестицидов?
- Существует ли минимально допустимый уровень, ниже которого некоторые химические вещества не представляют опасности для здоровья человека?

- Какие группы пестицидов являются наиболее стойкими, оказывая воздействие на людей в течение длительного периода времени?

- Защищают ли регулируемые местным законодательством пределы содержания остатков пестицидов в продуктах питания (MRL) здоровье человека?

- Какие группы населения более восприимчивы к воздействию пестицидов из-за таких факторов, как возраст, генетика, ранее существовавшие состояния здоровья, этнические обычаи, пол, место работы, питание и т. д.?

В настоящий момент наиболее распространенный в научных исследованиях подход к оценке рисков воздействия пестицидного загрязнения является метод расчета коэффициента опасности (HQ) и индекса опасности (HI), впервые предложенный Агентством по охране окружающей среды США (EPA), несмотря на то, что некоторые исследования, посвященные оценке рисков для токсичности пестицидов, опираясь на недостатки данного метода, предлагают альтернативные подходы [183], либо модификации данного метода [184].

Расчет HI и HQ позволяет теоретически оценить краткосрочные и долгосрочные риски для здоровья населения, в том или ином виде подверженного воздействию пестицидов, а также определить наиболее опасные группы пестицидов в загрязненном регионе. Данные значения рассчитываются из разницы между приемлемым суточным потреблением (ADI), и расчетным суточным потреблением (EDI). Приемлемое суточное потребление является очень важной концепцией в оценке химического риска. Он определяется как максимальное количество химического вещества, которое может потребляться ежедневно в течение всей жизни без заметного риска для здоровья [185].

Коэффициент опасности, представляющий собой оценку краткосрочного риска, и вычисляется по формуле:

$$HQ = EDI/ADI \quad (1)$$

Индекс опасности отражает оценку долгосрочного риска, и вычисляется по формуле:

$$HI = EDI/ADI \times 100 \quad (2)$$

Расчетное суточное потребление пестицидов чаще всего рассчитывается из расчета произведения обнаруженных в продуктах остатков токсичных веществ и суточного потребления данных продуктов. Так как на толерантность к различного типа токсичным веществам также влияет масса тела, этот фактор также учитывается в конечном уравнении:

$$EDI = C \times Cons/Bw, \quad (3)$$

Где C – концентрация токсичного вещества в 1 кг. исследуемого продукта, $Conp$ – среднесуточное потребление исследуемого продукта в данной местности, и Bw – масса тела [186].

2 Материалы и методы

2.1 Объект исследования

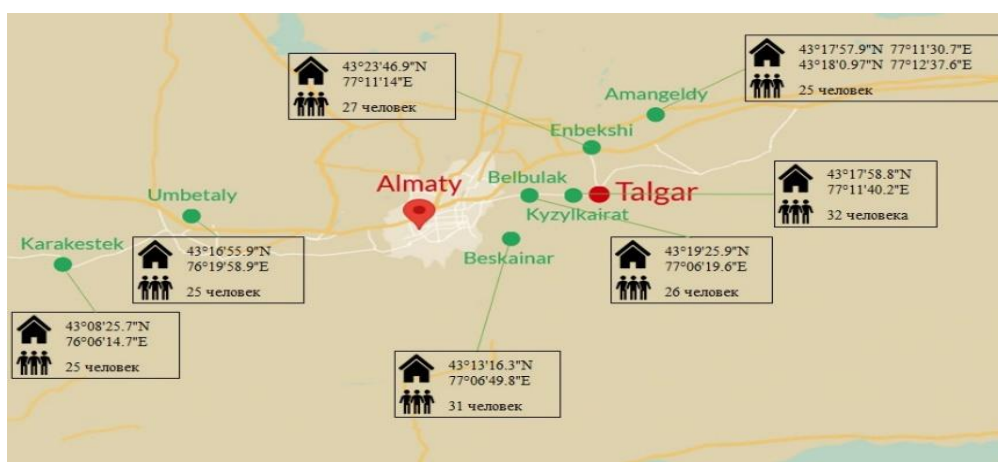
Объектом исследования выступила смешанная популяция людей Алматинской области (249 человек), длительное время подвергавшаяся воздействию хлорорганических пестицидов, проживающих в селах Кызылкайнар, Бельбулак, Бескайнар, Амангельды, Енбекши, Каракастек, Умбеталы. Из них 191 человек были взяты для цитогенетического анализа, и 221 человек для молекулярно-генетического исследования.

В качестве контрольной группы была отобрана когорта из 343 человека из поселков Басши, и городов Ушарал и Алматы с экологически чистых территорий, не загрязненных пестицидами. После сопоставления выборок, 221 человек из контрольной группы были отобраны для молекулярно-генетического исследования в соотношении к 221 человеку из опытной группы, и 30 для цитогенетического анализа в соотношении к опытным группам из каждого поселка (25-30 человек).

Сбор биоматериалов (пробы периферической крови, пробы пищевых продуктов растительного и животного происхождения) проводился в 5 населенных пунктах Талгарского района (поселки Бескайнар, Кызылкайрат, Амангельды, Бельбулак, Енбекши) в период 2018–2021 гг. и в 2 населенных пунктах Джамбульской области (поселки Каракастек и Умбеталы) в 2021 году. На территории каждого отобранного села обнаружены захоронения устаревших, неиспользованных пестицидов.

Материалом для цитогенетического и молекулярно-генетического анализа послужили образцы периферической крови, взятые у людей, проживающих в непосредственной близости от складов не утилизируемых пестицидов, только после получения добровольного информированного согласия на исследование (рис. 4).

Протокол локальной этической комиссии ПОО «Казахстанско-Российский медицинский университет» (№ 52 от 05.09.2017) и протокол локальной этической комиссии РГП «Институт физиологии человека и животных» НЦ МОН РК От 12.07.2020 № 6 одобрил проведение исследований с людьми.



Примечания:

- - Основные города
- - Исследуемые поселки
-  - Координаты разрушенных складов
-  - Количество обследованных человек

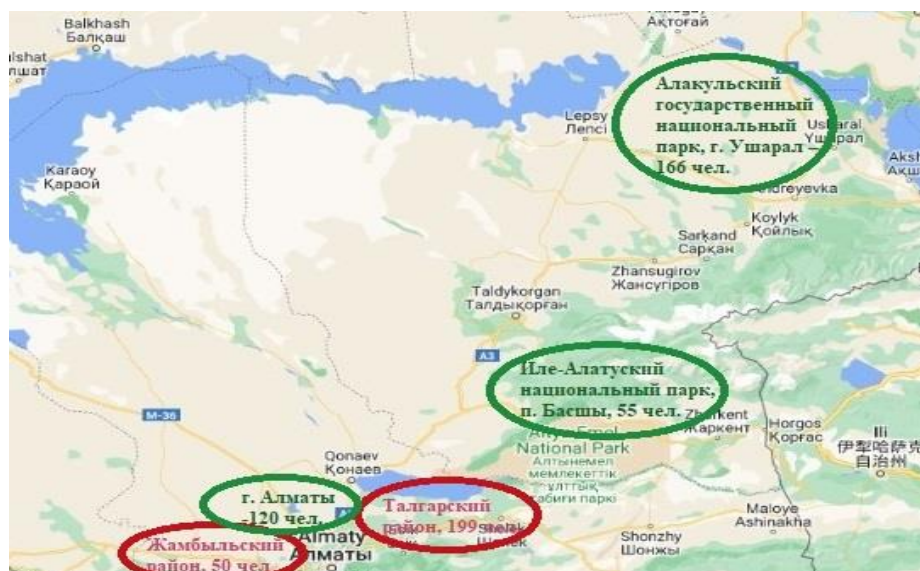


Рисунок 4 - Локализация разрушенных складов с пестицидами и количество человек в исследуемой и контрольной выборках [187]

2.2 Анкетирование

Данные о возрасте, этнической принадлежности, поле, привычках и состоянии здоровья были собраны в период с 2018 по 2022 год, когда образцы периферической крови были взяты у 191 человека. В период с 2020 по 2021 год методом личного интервью проведен дополнительный опрос 151 жителя обследуемых сел. Анкеты включали подробные данные о личных пищевых привычках (вид и количество потребляемых продуктов питания в день, регулярность их потребления, источники пищевых продуктов растительного и животного происхождения, вопросы о состоянии здоровья, продолжительности проживания и т.д.) (Приложение А, рис.1). Все собранные данные в дальнейшем использовались для оценки индивидуального суточного

потребления каждого вида продуктов питания, а также определения состояния здоровья и возрастных групп людей.

2.3 Цитогенетический анализ

Сбор образцов периферической крови для цитогенетического анализа проводился с помощью вакуумной системы для забора крови в гепаринизированные пробирки, с последующей транспортировкой от места сбора в закрытых хладоконтейнерах.

Культивирование лимфоцитов и приготовление цитогенетических препаратов проводили по стандартной методике: к 0,5 мл периферической крови добавляли к 4,5 мл среды культивирования, состоящей из 80% среды НАМ с глутамином (2мМ), 20% сыворотки КРС, пенициллина 100 ед/мл, стрептомицина 100 ед/мл. Деление лимфоцитов стимулировали 2% ФГА. Клетки инкубировали при 37°C в течение 48 часов. Для накопления метафазных пластинок в культуральную среду за 2 часа до фиксации вводили колхицин в конечной концентрации 0,8 мкг/мл. Для получения цитологических препаратов клетки гипотонизировали при помощи 0,075M KCl при 37°C в течение 15 минут. Фиксация препаратов проводилась смесью метилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1. Окраска препаратов проводилась 4% раствором красителя Гимза.

Окрашенные препараты хромосом анализировали под микроскопами фирм «Leica» и «Zeiss» (Германия), с использованием масляной иммерсии при увеличении $\times 100$. Учитывались все типы хромосомных aberrаций, выявляемых при рутинном окрашивании препаратов хромосом. При микроскопическом исследовании метафазных пластинок придерживались стандартных критериев отбора и анализа цитогенетических препаратов [188].

2.4 Выделение ДНК

Геномную ДНК выделяли с использованием готового коммерческого набора «Genomic DNA Purification Kit» и «Gene Jet DNA Purification Kit» (ThermoFisher, США). Перед процедурой выделения ДНК, пробирки с образцами крови, хранившиеся при -20°C, размораживали при комнатной температуре и тщательно перемешивали встряхиванием. Для улучшения качественных характеристик выделяемой ДНК, непосредственно после отбора 200 μ l крови в чистую и стерильную пробирку, добавляли 400 μ l дважды дистиллированной воды (ddH₂O). Полученную взвесь перемешивали без резких движений и инкубировали 5 минут при комнатной температуре. После лизиса эритроцитов, содержимое пробирки центрифугировали 3 минуты при 5000 оборотах, для отделения лейкоцитарной фракции. Получившийся осадок разводили в 200 μ l TE-буфера (10 mM Tris-HCl, pH 8.0, 1 mM EDTA). Дальнейшее выделение проводили согласно прилагаемому протоколу, без изменений.

Количественные и качественные характеристики выделенных образцов ДНК оценивали на спектрофотометре Biophotometer Plus (Eppendorf,

Германия). Спектрофотометрические измерения проводились с учетом трех длин волн: 260 нм, 280 нм и 320 нм. В качестве референсного образца использовали ТЕ-буфер. Для чистой ДНК коэффициент чистоты составляет $K=1,7 - 1,8$; при наличии РНК $K=2,0$; белка $K=1,6 - <$.

Размер выделенных образцов ДНК определяли с помощью 0,7% агарозного ТАЕ гель-электрофореза при постоянном напряжении 90V, 60 минут, с последующей UV-визуализацией.

2.5 Генотипирование методами мультиплексной ПЦР и ПЦР-ПДРФ.

Методом ПЦР-ПДРФ генотипировали полиморфные участки генов детоксикации (*GSTT1* (rs1601993659), *GSTM1* (rs1183423000) и *GSTP1* Ile105Val (rs1695)), генов репарации ДНК (*XRCC1* Arg194Trp (rs1799782), *XRCC1* Arg399Gln (rs25487), *XRCC3* Thr241Met (rs861539) и *XPB* Lys751Gln (rs13181)), а также гены антиоксидантной защиты (*GCLC* -129C/T (rs524553), *GCLM* -588C/T (rs41303970) и *GPX4* 718CT (Leu220Leu) (rs713041)). Для ПЦР-ПДРФ выполнен предварительный дизайн праймеров, специфичных для изучаемых участков генов *SOD3* и *GPX4*, с использованием онлайн-приложения «Basic Local Alignment Search Tool (primer-BLAST)», разработанного Национальным центром, Биотехнологическая информация (NCBI). При конструировании за основу были взяты полногеномные последовательности RefSeq, в том числе гены *SOD3* и *GPX4* (Homo sapiens), полученные из нуклеотидной базы данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI RefSeq нуклеотидная база данных).

Для генов *GCLC* и *GCLM* были использованы готовые последовательности праймеров, разработанные Shun-ichi Koide et al. [189] для *GCLC* (F: 5'TCGTCCCAAGTCTCACAGTC 3'; R: 5'CGCCCTCCCCGCTGCTCCTC 3') и Shin-ichi Nakamura et al. [190] для *GCLM* (F: 5'CTCAAGGGCAAAGACTCA 3'; R: 5'CCGCCTGGTGAGGTAGACAC 3').

Праймеры синтезировали на синтезаторе ACM-800 (ООО «Биоссет», Россия). После очистки и лиофилизации полученные праймеры разводили в 200 мкл ddH₂O и замораживали при -20°C для дальнейшего использования.

Расширенные делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* анализировали с помощью мультиплексной ПЦР. Для генов *GSTM1* и *GSTT1* определены два генотипа: гомозиготный по делеции («-/-») и положительный, т.е. несущий функциональный аллель в гомозиготном («+/+») или гетерозиготном состоянии («+/-»). Анализ полиморфных локусов генов *GSTP1*, *XRCC1*, *XRCC3*, *XPB*, *GCLC*, *GCLM* и *GPX4* проводили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Визуализацию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом гель-электрофореза в 3% агарозном геле.

Таблица 1 - Уникальные праймеры, условия амплификации и рестрикции, а также целевые продукты для определения генотипа по изучаемым полиморфизмам генов

Ген	Праймеры	Условия ПЦР	Рестрикционная эндонуклеаза	Продукты рестрикции (б.р.)
<i>GSTP1</i> Ile ¹⁰⁵ Val	(F) 5'-ACC CCA GGG CTC TAT GGG AA-3' (R) 5'-TGA GGG CAC AAG AAG CCC CT-3'	30 cycles: 94 °C—30 s 55 °C—30 s 72 °C—30 сек	Alw26I	Val/Val: 91 + 85; Ile/Val: 176 + 91 + 85; Ile/Ile: 176.
<i>XRCC1</i> Arg ³⁹⁹ Gln	(F) 5'-CAA GTA CAG CCA GGT CCT AG-3' (R) 5'-CCT TCC CTC ATC TGG AGT AC-3'	40 cycles: 94 °C—15 s 55 °C—30 s 72 °C—45 s	NciI	Arg/Arg: 89 + 59 Arg/Gln: 248 + 159 + 89 Gln/Gln: 248
<i>XRCC1</i> Arg ¹⁹⁴ Trp	(F) 5'-GCC CCG TCC CAG GTA-3' (R) 5'-AGC CCC AAG ACC CTT T-3'	40 cycles: 94 °C—15 s 57 °C—45 s 72 °C—45 s	PvuII	Arg/Arg: 490 Arg/Trp: 490 + 294 + 196 Trp/Trp: 294 + 196
<i>XRCC3</i> Met ²⁴¹ Trp	(F) 5'-GCC TGG TGG TCA TCG ACT C-3' (R) 5'-ACA GGG CTC TGG AAG GCA CTG CTC AGC TCA CGC ACC-3'	40 cycles: 94 °C—15 s 60 °C—30 s 72 °C—45 s	NcoI	Trp/Trp: 136 Trp/Met: 136 + 97 + 39 Met/Met: 97 + 39
<i>XPB</i> Lys751Gln	(F) 5'-GCC CGC TCT GGA TTA TAC G-3' (R) 5'-CTA TCA TCT CCT GGC CCC C-3'	38 cycles: 94 °C—45 s 60 °C—45 s 72 °C—60 s	PstI	Lys/Lys: 290 + 146 Gln/Gln: 227 + 146 + 63 Lys/Gln: 290 + 227 + 146+ 63
<i>GSTT1</i>	(F) 5'-CCT TAC TGG TCC TCA CAT CTC-3' (R) 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA -3'	35 cycles: 94 °C—2 min 59 °C—1 min 72 °C—1 min	—	+/+;+/-: 480

Продолжение таблицы 1

Ген	Праймеры	Условия ПЦР	Рестрикционная эндонуклеаза	Продукты рестрикции (b.p.)
<i>GSTM1</i>	(F) 5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3' (R) 5'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G-3'			+/+;+/-: 215
<i>β-globin</i>	(F) 5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3' (R) 5'-GAA GAG CCT AGG ACA GGT AC-3'			+/+: 268
<i>GPX4</i>	(F) 5'- GAG AAG GAC CTG CCC CAC TA-3' (R) 5'-GTC ATG AGT GCC GGT GGA AG-3'	35 cycles: 95 °C—30 s, 61 °C—30 s, 72 °C—45 s,	StyI	TT: 68 + 28; TC: 96 + 68 + 28; CC: 96.
<i>GCLC</i>	(F) 5'-TCG TCC CAA GTC TCA CAG TC-3' (R) 5'-CGC CCT CCC CGC TGC TCC TC-3'	35 cycles: 95 °C—30 s, 61 °C—30 s, 72 °C—45 s,	Tsp45I	CC: 500 + 113; CT: 500 + 302 + 198 + 113; TT: 302 + 198 + 113.
<i>GCLM</i>	(F) 5'-CTC AAG GGC AAA GAC TCA-3' (R) 5'-CCG CCT GGT GAG GTA GAC AC-3'	35 cycles: 95 °C—30 s, 58 °C—30 s, 72 °C—45 s,	MspI	CC: 200 + 84 + 45; CT: 200 + 129 + 84 + 45; TT: 200 + 129.

2.6 SNP - генотипирование с широким покрытием генома и биоинформатическая обработка

Подготовку образцов ДНК для микрочипового генотипирования осуществляли с использованием автоматизированной станции пробоподготовки Infinium Automation Kit-8 Tip Tecan Non-LIMS. Полногеномное микрочиповое генотипирование целевых групп населения проводилось на платформе iScan System (Illumina, Калифорния, США) с использованием наборов биочипов (Infinium® ImmunoArray-24 v2.0 BeadChip Kit на 250 000 маркеров и Infinium Global Screening Array-24 Kit на 654 027 маркеров, Illumina, CA, США) в соответствии с протоколом Infinium HTS Automated Workflow.

Исходные данные генотипирования микрочипов были обработаны с использованием программного обеспечения Illumina GenomeStudio v.2.05 (Illumina, Калифорния, США) (Приложение Б, рис.1). Образцы с качеством менее 98% (доля генотипированных SNP, выраженная в процентах вызовов) были исключены из анализа.

Биоинформатический анализ результатов микрочипового генотипирования SNP включал определение достоверности данных, определение гомозиготности/гетерозиготности по выявленным SNP, а также выявление и анализ патогенности выявленных мутаций, и полиморфизмы путем сравнения обнаруженных мутаций с мутациями, идентифицированными как патогенные в известных базах данных и научных статьях. Из общего количества маркеров, полиморфизмы, выявленные как статистически значимые в результате анализа Odds Ratio (OR) при биоинформатическом анализе, были отобраны для дальнейшего исследования. Каталог данных полногеномных ассоциативных исследований (каталог GWAS — <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) (по состоянию на 5 июня 2022 г.), база данных однонуклеотидных полиморфизмов (dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) (по состоянию на 5 июня 2022 г.), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) (по состоянию на 5 июня 2022 г.) и 1000 геномов (1000G — <https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-browsers>) (Приложение Б, рис. 2).

2.7 Статистические методы

Полученные результаты обрабатывались традиционными статистическими методами, включая оценку средних значений и стандартных отклонений, Т-статистику и оценку р-значений. Данные цитогенетики были взяты из нашей более ранней публикации по этой теме [191]. Различия были признаны значимыми при $p < 0,05$. Уровень значимости (p) определяли с использованием χ^2 и t-критерия Стьюдента.

Распределение генотипов для однонуклеотидных вариантов оценивали путем сопоставления с равновесием Харди-Вайнберга (HWE) с двумя степенями свободы. Варианты, отклоняющиеся от HWE с $p < 0,05$, считались статистически значимыми.

2.7.1 Корреляционный анализ

Значимость различий в цитогенетических показателях между контрольной группой и экспериментальной оценивалась с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2) и t-критерия Стьюдента. Значимость принималась при уровне $p < 0,05$. Процент клеток с хромосомными aberrациями в общем числе проанализированных клеток вычислялся по формуле:

$$P = X/N \times 100\%$$

где X — количество клеток с абберрациями, а N — общее количество исследованных метафазных пластинок.

Связь между частотой хромосомных абберраций, состоянием здоровья и концентрацией пестицидов в продуктах питания анализировалась с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Превышение предельно допустимых концентраций (ПДК) рассчитывалось для каждой группы пестицидов и каждого пищевого продукта, используя стандарты ПДК таможенного союза и европейского союза (Приложение В, табл.1). Данные для связи уровня хромосомных абберраций (ХА) с содержанием пестицидов в продуктах распределялись по трем рангам: первый ранг включал данные с максимальным превышением ПДК и частотой ХА выше 2%, второй — данные со средним превышением и частотой ХА от 1% до 2%, третий ранг составила группа с минимальным превышением ПДК и частотой хромосомных абберраций от 0% до 1%

Для анализа связи между состоянием здоровья и содержанием пестицидов в продуктах питания использовались трехранговые критерии (норма, ниже нормы, превышение нормы). Для уровня общего здоровья (ОНА) применялись следующие ранговые категории: 0–3 балла — низкий уровень, 4–11 баллов — средний уровень, 12 и выше — высокий уровень. Достоверность индексов ранговой корреляции Спирмена проверялась непарным критерием Фишера-Стьюдента. Значение индекса ранговой корреляции считалось статистически значимым, если оно превышало критическую точку (T_{kr}). Коэффициенты корреляции (Cr) могли быть положительными или отрицательными, и оценивались следующим образом: $Cr \frac{1}{4} 0,20-0,39$ — слабая корреляция; $Cr \frac{1}{4} 0,40-0,69$ — умеренная корреляция; $Cr \frac{1}{4} 0,70-1,00$ — сильная корреляция.

2.7.2 Расчет краткосрочных и долгосрочных рисков для целых когорт

Проанализировав все новейшие данные о методах определения риска загрязнения пестицидами [186, 192–198], за основу расчета индивидуального риска были взяты подходы, оперирующие на среднестатистические показатели потребления продуктов по региону. Предполагаемое ежедневное потребление (EDI) остатков пестицидов, обнаруженных в различных образцах пищевых продуктов, рассчитывается для каждой возрастной категории с использованием приведенного ниже уравнения.

$$EDI = (C * IR * EF * ED) / Bw * AT, \quad (5)$$

где C — средняя концентрация загрязняющих веществ (мг/кг), IR — скорость поступления пищи (кг/сутки), EF — частота воздействия (365 дней/год), ED — продолжительность воздействия (сутки), Bw — средняя масса тела (кг), рассчитанная по данным анкетирования, AT — срок, в расчете на который усредняется доза (в днях).

Для оценки канцерогенного риска рассматривали АТ в 70 лет (25550 дней).

Для упрощения оценки риска все пестициды, обнаруженные в пищевых продуктах, были разделены на шесть групп в зависимости от химической структуры активных СОЗ: (1) группа ДДТ (4,4 ДДТ; 4,4-ДДД; 2,4-ДДД; 4,4-ДДД). ; (2) группа ГХБ (гексахлорбензол, гексабромбензол); (3) гексахлорциклогексановая группа (α -ГХГ, γ -ГХГ, β -ГХГ, δ -ГХГ); (4) альдриновая группа (альдрин, эндрин, дельдрин, эндрин-альдегид); (5) эндосульфановая группа (эндосульфан 1, эндосульфан 2, сульфат эндосульфана); и (6) гептахлоргруппа (гептахлор, гептахлорэпоксид).

Расчет превышения ПДК проводился на основании ПДК ЕС и Таможенного союза (Приложение В, табл.1). Превышение ПДК рассчитывали для каждой группы пестицидов и для каждого продукта питания.

Коэффициент опасности, представляющий собой оценку краткосрочного риска, рассчитывается по формуле:

$$HQ = EDI/ADI \quad (10)$$

Индекс опасности отражает оценку долгосрочного риска и рассчитывается по формуле:

$$HI = EDI/ADI * 100 \quad (11)$$

Ориентировочный суточный расход пестицидов чаще всего рассчитывают исходя из остатков токсичных веществ, обнаруженных в продуктах, и суточного потребления этих продуктов. Поскольку масса тела также влияет на толерантность к различным видам токсических веществ, этот фактор также учитывается в итоговом уравнении:

$$EDI = (C * Cons)/Bw, \quad (12)$$

где C – количество токсичного вещества в 1 кг (мг/кг). продукта, $Cons$ — среднесуточное потребление продукта на данной территории (кг/день), Bw — масса тела (кг) [192].

Оценку острого/краткосрочного HQ (aHQ) рассчитывали на основе расчетного кратковременного поступления ($ESTI$) и острой референтной дозы (ОРД) с использованием следующего уравнения:

$$aHQ = ESTI/ARfD * 100\% \quad (13)$$

Расчетное краткосрочное потребление ($ESTI$) рассчитывается с использованием приведенного ниже уравнения:

$$ESTI = (\Sigma F \times HR : P) / (mean \ body \ weight), \quad (6)$$

где F – данные о расходе полной порции на единицу товара, а $HR:P$ – максимальный уровень остатков.

Оценка хронического/долгосрочного HQ (cHQ) рассчитывается на основе расчетного ежедневного потребления (EDI) и допустимого ежедневного потребления (ADI) [23] с использованием следующего уравнения:

$$cHQ = EDI/ADI * 100\% \quad (7)$$

Расчетное ежедневное потребление (EDI) рассчитывается с использованием приведенного ниже уравнения:

$$EDI = (C * CR)/Bw, \quad (8)$$

где C — средняя концентрация остатков пестицидов (мг/кг), CR — норма потребления (кг/день), а BW — средняя масса тела (кг).

Информацию об $ARfD$ и ADI была получена в JMPR, доступном по адресу: <http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/Home/Range/All> (по состоянию на 7 октября 2021 г.).

Идентификация опасности определяет, может ли воздействие пестицида увеличить частоту конкретных неблагоприятных последствий для здоровья. Описание опасности направлено на количественную оценку взаимосвязи между уровнем дозы и заболеваемостью. Оценка риска сравнивает потенциальное поступление или потребление остатков пестицидов с ADI или $ARfD$ [192–194].

Для характеристики неканцерогенного риска используют коэффициент индекса опасности (HI), который рассчитывают, как отношение EDI к допустимой суточной дозе (ADI) по приведенной ниже формуле:

$$HI = EADI/ADI \quad (9)$$

Если коэффициент меньше 1,0, то вероятность неблагоприятного воздействия практически отсутствует. Однако если соотношение превышает 1,0, то продукт считается опасным для здоровья потребителей [197].

2.7.3 Расчет индивидуальных рисков

Для повышения эффективности расчета рисков было предложено усовершенствовать формулы расчета рисков путем введения дополнительных критериев и оценки отдельных рисков с использованием метода множественной регрессии. Метод множественной регрессии широко используется в медицине для определения степени влияния множества независимых факторов на риск развития того или иного заболевания. Несмотря на то, что этот метод показывает высокую эффективность при

оценке риска, его использование в исследованиях воздействия токсичных веществ на окружающую среду пока не получило широкого распространения.

Уравнение множественной регрессии можно представить следующим образом:

$$Y = f(\beta, X) + \varepsilon \quad (14)$$

где $X = X(X_1, X_2, \dots, X_m)$ — вектор независимых (объяснительных) переменных; β — вектор параметров (подлежит определению); ε — случайная ошибка (отклонение); и Y — зависимая (выраженная) переменная.

Теоретическое уравнение линейной множественной регрессии:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m + \varepsilon \quad (15)$$

где β_0 — свободный член, определяющий значение Y , в случае, когда все объясняющие переменные X_m равны 0.

Данные об уровне загрязнения продукции, цитогенетическом анализе и состоянии здоровья лиц, подвергшихся воздействию пестицидов, были опубликованы ранее [191]. Для расчета индивидуальных рисков были использованы опубликованные ранее данные, а также все данные, собранные в ходе персонального анкетирования, обработанные и систематизированные в виде базы данных (Приложение Г, табл.1).

В качестве зависимых переменных (Y) были выбраны генетический статус (частота аббераций) и состояние здоровья (диагностированные заболевания). Расчет риска для обеих переменных проводился отдельно. В качестве независимых переменных (X) были выбраны факторы риска, представленные в уравнении: возраст (X_1), превышение допустимых уровней пестицидов (X_2 и X_3) и допустимый уровень тяжелых металлов (X_4) в пищевых продуктах, а также курение (X_8) и употребление алкоголя (X_9). В уравнение также включены показатели функционального состояния генетической системы репарации ДНК с генами-кандидатами *XRCC3*, *XRCC1*, *XPB* (X_5), детоксикации ксенобиотиков с генами-кандидатами *CYP1A1*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *GSTP1*, *GSTT1*, *GSTM1* (X_6) и антиоксидантную защиту с помощью генов-кандидатов *NFE2L3*, *SOD1*, *GCLC*, *GCLM* и *GPX4* (X_7). Для включения в уравнение множественной регрессии была введена балльная система оценки состояния генов каждой из генетических систем. Оценка для каждого гена варьировалась от 0 до 1, где 0 — полная функциональность всех соответствующих белков и отсутствие риска и, соответственно, отсутствие риска, а 1 — наличие нефункционального аллеля в гене и наличие риска.

Используя собранные данные, оценивали объем суточного потребления продуктов питания по каждому виду продуктов питания (мясо, огурцы, помидоры, перец, яблоки, груши, молоко). На основании химического анализа содержания пестицидов в каждом виде продуктов питания максимальное

теоретическое суточное потребление пестицидов для каждого человека оценивалось по формуле:

$$EDI = C * Cons / Bw \quad (16)$$

где C – расчетная концентрация токсического вещества в 1 кг продукта, $Cons$ – расчетное суточное потребление продукта для каждой особи, Bw – масса тела каждой особи, взятая из данных анкетирования. Факторы курения и употребления алкоголя также были включены в анкету.

Оценка содержания пестицидов и тяжелых металлов проводилась для семи видов пищевых продуктов (мясо, огурцы, помидоры, перец, яблоки, груши, молоко), шести групп пестицидов (ДДТ, гексахлорбензен, ГХГ, альдрин, эндосульфаны и гептахлор), и восемь типов тяжелых металлов (Cu, Zn, Ni, Co, As, Pb, Cd и Cr).

Состояние здоровья и процент хромосомных aberrаций принимались как две отдельные зависимые переменные Y , каждая из которых рассчитывалась отдельно в уравнении множественной регрессии.

Для оценки состояния здоровья введена ранговая система в зависимости от количества зарегистрированных хронических заболеваний, где 0 – отсутствие заболеваний, 1 – одно хроническое заболевание, 2 – два хронических заболевания и т.д.

Для расчета степени влияния каждого фактора на зависимую переменную Y использовался вектор оценок коэффициентов регрессии.

Для расчета статистической значимости каждого коэффициента регрессии применялось следующее уравнение:

$$t_i = b_i / S_{b_i} \quad (17)$$

Если итоговое значение превышало расчетное число степеней свободы (2,263), коэффициент регрессии считался значимым.

Близость совместного влияния всех факторов на зависимые переменные оценивали с помощью коэффициента детерминации:

$$R^2 = 1 - (1 - R^2) * (n - 1) / (n - m - 1) \quad (18)$$

Чем ближе этот коэффициент к единице, тем больше уравнение регрессии объясняет поведение Y . Значение этого коэффициента, умноженное на 100, определяет процент изменчивости изучаемых рисков под влиянием всех факторов.

Для оценки прогностической способности полученных формул расчета рисков по итоговому значению формул рассчитывали среднее арифметическое, которое сравнивали с известным значением независимых переменных Y (состояние здоровья и количество отклонений от нормы). Значения выше среднего арифметического считались показателем более

высокого риска, и наоборот, значения ниже среднего арифметического указывали на отсутствие риска.

3 Результаты и обсуждение

3.1 Анализ анкетирования людей, проживавших в непосредственной близости от складов пестицидов и контрольной группы

На основе исследования людей, проживавших в непосредственной близости от складов захоронения пестицидов для настоящего исследования, был подробно опрошен 151 человек. Для каждого из респондентов были получены индивидуальные особенности питания (количество и тип потребляемой в день пищи), а также информация о хронических заболеваниях, вредных привычках и источниках питания. По данным исследования, пищевые привычки населения различаются в зависимости от поселков, что может затруднить расчет реальных рисков при использовании известных средних значений. В таблице 2 представлены данные об этнической принадлежности, поле и возрасте обследуемых когорт населения.

Медицинский статус лиц оценивался с помощью как клинического осмотра, так и анкетирования. Преобладали сердечно-сосудистые заболевания (гипертония, ишемия, атеросклероз и др.) (38 человек, 25,17%). На втором месте по распространенности оказались хронические заболевания органов дыхания, выявленные у 10 респондентов (6,62%). У пяти человек в анамнезе были онкологические заболевания (3,31%), зарегистрированы единичные случаи заболеваний почек, щитовидной железы и сахарного диабета, а у девятнадцати человек (12,58%) были характерны различные жалобы (головные боли, боли в суставах, боли в животе, при кровяном давлении, утомляемости, когнитивных нарушениях и нарушениях сна, слабом иммунитете и т. д.).

В целом в опытной группе людей, подвергшихся воздействию пестицидов, процент людей с различными хроническими заболеваниями составил 73,75%. В контрольной группе, состоящей из людей, проживающих на территориях, не загрязненных пестицидами, процент заболеваемости составил 12,66%. Ассоциативный анализ, проведенный в рамках исследования между опытной и контрольной группами, показал увеличенный риск развития хронических заболеваний на фоне пестицидного загрязнения. Наиболее значимые риски были показаны для сердечно-сосудистых заболеваний ($OR = 55,12$, $95\%CI = 13,32-228,05$), заболеваний желудочно-кишечного тракта ($OR = 6,27$, $95\%CI = 2,37-16,55$) и аллергических заболеваний ($OR = 5,85$, $95\%CI = 2,39-14,32$) [199].

Поскольку данное население проживает и потребляет продукты питания из территорий, загрязненных пестицидами, анкеты были обработаны на предмет информации об индивидуальном рационе питания и пищевых привычках. В таблице 2 приведены средние значения потребления видов продуктов, проанализированных на содержание пестицидов и тяжелых металлов, для каждого из исследованных населенных пунктов.

Таблица 2- Основные данные людей, подвергшихся загрязнению пестицидами

Поселение	Количество во человек	Этническая принадлежность, чел. (%)	Мужчины (%)	Женщины (%)	Годы рождения (Средний возраст)
Кызылкайрат	32	Казахи—27 (84%) Русские—1 (3%) Другие—4 (13%)	10 (31%)	22 (69%)	1947–1999 (48.6 ± 12.8)
Бельбулак	26	Казахи—14 (54%) Русские—7 (27%) Другие—5 (19%)	5 (19%)	21 (81%)	1942–2004 (49.5 ± 13.6)
Бескайнар	31	Казахи—25 (81%) Русские—5 (16%) Другие—1 (3%)	7 (23%)	24 (77%)	1950–1989 (52.8 ± 11.8)
Амангельды	25	Казахи—18 (72%) Русские—4 (16%) Другие—3 (12%)	14 (56%)	11 (44%)	1948–1997 (50.6 ± 12.8)
Енбекши	27	Казахи—21 (78%) Русские—6 (22%)	8 (30%)	19 (70%)	1943–1996 (50.6 ± 13.3)
Каракастек	25	Казахи—24 (96%) Русские—1 (4%)	4 (16%)	21 (84%)	1939–1997 (50.48 ± 3.14)
Умбеталы	25	Казахи—25 (100%)	10 (40%)	15 (60%)	1954–1999 (40.84 ± 2.91)

Таблица 3- Средние уровни потребления продуктов в день (кг; л) для каждой когорты

Поселение	Мясо	Огурцы	Помидоры	Перцы	Яблоки	Груши	Молоко
Кызылкайрат	0.14 ± 0.12	0.13 ± 0.16	0.18 ± 0.21	0.07 ± 0.08	70.28 ± 0.33	0.11 ± 0.14	0.65 ± 0.60
Бельбулак	0.14 ± 0.09	0.07 ± 0.06	0.11 ± 0.09	0.03 ± 0.02	0.40 ± 0.30	0.15 ± 0.17	0.35 ± 0.29
Бескайнар	0.14 ± 0.11	0.21 ± 0.17	0.46 ± 0.35	0.12 ± 0.14	0.60 ± 0.50	0.67 ± 0.62	0.41 ± 0.37
Амангельды	0.16 ± 0.11	0.32 ± 0.17	0.58 ± 0.29	0.12 ± 0.12	0.62 ± 0.41	0.79 ± 0.58	0.93 ± 0.43
Енбекши	0.05 ± 0.03	0.19 ± 0.14	0.35 ± 0.21	0.02 ± 0.03	0.10 ± 0.12	0.10 ± 0.13	0.51 ± 0.54
Каракастек	0.32 ± 0.3	0.26 ± 0.21	0.46 ± 0.33	0.22 ± 0.19	0.38 ± 0.38	0.13 ± 0.16	0.40 ± 0.26
Умбеталы	0.19 ± 0.13	0.47 ± 0.36	0.53 ± 0.35	0.19 ± 0.30	0.42 ± 0.43	0.31 ± 0.39	0.53 ± 0.39

Значения массы тела необходимы для оценки индекса EDI, что очень важно для оценки общего и индивидуального риска. Известно, что хлорорганические пестициды могут накапливаться и в жировой ткани [200–202], что может оправдывать рассмотрение массы тела как одного из факторов риска.

Таблица 4 - Средняя масса тела в исследуемых когортах

	Каракас	Бельбула	Бескайна	Амангел	Енбекши	Каракас	Умбета
	тек	к	р	ьды		тек	лы
Средний вес для мужчин, кг	71.9 ± 9.17	79.1 ± 12.13	79.83 ± 11.21	68.09 ± 5.36	76 ± 2.67	78.67 ± 14.22	70.7 ± 11.9
Средний вес для женщин, кг	68.54 ± 9.1	73.76 ± 14.72	70.37 ± 10.78	68.45 ± 13.42	71.38 ± 10.13	69.09 ± 9.1	64.93 ± 7.67
t-статистика	0.0216						

Средние данные по потреблению продуктов растительного и животного происхождения по региону (табл.3) и по массе тела (табл.4), были использованы для расчета краткосрочных и долгосрочных рисков для каждой когорты.

3.2 Цитогенетический анализ контрольной и опытной групп

Для определения воздействия техногенных факторов на генетический статус населения был проанализирован 191 человек, из них 141 из пяти поселков Талгарского района (поселки Бескайна, Кызылкайрат, Амангельды, Бельбулак, Енбекши), и 50 человек из поселков Джамбылского района (поселки Каракастек и Умбеталы). В качестве контрольной группы был взят поселок Таукаратурык, расположенный на территории, которая, по результатам химического анализа, не загрязнена пестицидами.

При изучении частоты хромосомных aberrаций было проанализировано 24262 метафазных пластинки от 221 человека. Наибольшая частота ХА наблюдается у жителей п. Бельбулак (3,00±0,33%), п. Кызылкайрат (2,84±0,37%), п. Енбекши (3,04±0,33%) и п. Амангельды (1,96±0,27%), при этом во всех поселках отмечается повышенная частота aberrаций, достоверно отличающаяся ($p \leq 0,001$; $p \leq 0,01$) от жителей п. Таукаратурык (0,85±0,12%). Статистические данные свидетельствуют о превышении частоты aberrаций в этой когорте в 1,2 – 1,4 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

Таблица 5 - Данные цитогенетического анализа людей для каждой когорты

Когорт а	Таукаратурык (контроль)	Кызылкайрат	Бескайна	Бельбулак	Амангельды	Енбекши	Каракастек	Умбеталы
Обследовано лиц (М/Ж)	30 (12/18)	32 (10/22)	31 (7/24)	26 (5/21)	25 (14/11)	27 (8/19)	25 (4/21)	25 (10/15)
Средний возраст	52.30±2.34	48.59±2.79	52.80±1.81	49.53±3.58	50.68±2.79	49.62±2.57	50.48±3.16	40.84±2.91**

Продолжение таблицы 5

Когорт а	Тауқар атұрық (контр оль)	Қызыл қайрат	Бескай нар	Бельбу лак	Аманге льды	Енбек ши	Карака стек	Умбета лы
Изучен о метафа з	6108	2004	3350	2600	2500	2700	2500	2500
Аберра ций на кл.	0.008	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02
Частота аберраций, %								
Хромат идные пробел ы	0	0, 05±0,05	0	0,19±0, 08*	0,04±0, 04	0,15±0,. 07*	0	0
Хромат идные разрыв ы	0.61±0. 09	0.85±0. 21	-	0.69±0. 16	0.24±0. 09 **	1,00±0, 19 P >0,05	0,53±0, 12	0,06±0, 04
Одиноч ные фрагме нты	0.04±0. 02	1.09±0. 23 ***	0.12±0. 06	1.03±0. 19 ***	0.72±0. 17 ***	1,37±0, 22 **	0,52±0, 15	0,68±0, 16
Аберр. хромат ид. типа	0.65±0, 10	1.94±0. 31 ***	1.04±0. 18	1.73±0. 25 ***	0.92±0. 19	2,37±0, 29 ***	1,32±0, 23**	1,48±0, 24**(p= 0.002)
Хромос омные пробел ы	0	0	0	0,15±0, 07*	0.20±0. 08 **	0	0	0
Хромос омные разрыв ы	0.09±0, 04	0,29±0, 12	0.53±0. 12 ***	0,23±0, 09	0,16±0, 08	0,37±0, 12 **	0,53±0, 12	0,06±0, 04
Парные фрагме нты	0	0,45±0, 15	0,06±0, 04	0,81±0, 17	0,60±0, 15	0,37±0, 12 ***	0,08±0, 06	0,20±0, 09
Дицентр ики	0	0,1±0,0 7	0,03±0, 03	0.15±0. 07 *	0.20±0, 08 **	0	0,04±0, 04	0
Кольца	0,01±0 ,01	0	0.21±0. 08 **	0,07±0, 05	0,04±0, 04	0	0	0
Хромати дный обмен	0,01±0 ,01	0,05±0, 05	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 5

Когорта	Таука ратұр ық (контр оль)	Қызыл қайрат	Бескай нар	Бельбу лак	Аманге льды	Енбек ши	Карака стек	Умбета лы
Частота абerraц ий хромосо много типа	0,19±0 ,05	0.89±0. 21 ***	0.84±0. 15 ***	1.27±0. 22 ***	1.12±0. 21 ***	0,74±0, 16 ***	0,40±0, 13	0,28±0, 011
Число изученн ых клеток	6108	2004	3350	2600	2500	2700	2500	2500
Число клеток с абerraц иями	52	49	63	73	44	81	39	40
Частота клеток с абerraц иями	0,85±0 ,12	2.44±0. 34 ***	1.85±0. 23 **	2.80±0. 32 ***	1.76±0. 26 ***	3,00±0, 33	1,56±0, 25**	1,76±0, 26**
Частота абerraц ий	0.85±0 .12	2.84±0. 37 ***	1.88±0. 23 ***	3.00±0. 33 ***	1.96±0. 27 ***	3,04±0, 33***	1,56±0, 25**	1,60±0, 25**
Примечание: t>3, P<0,001 -*** разница высоко достоверна, t>2,5, P<0,01 -** разница умеренно достоверна, t>2,0, P<0,05 -* низкая частота достоверности, t<2,0, P>0,05 - различия недостоверны								

При анализе метафазных пластинок рассчитывалось не только общее количество хромосомных aberrаций, но и их тип. При этом соотношение aberrаций хромосомного и хроматидного типа может косвенно свидетельствовать о типе мутагенного воздействия, с которым сталкиваются жители поселков. Преобладание aberrаций хромосомного типа часто указывает на радиационную природу этих мутаций, так как известно, что ионизирующее излучение способны вызывать двухцепочечные разрывы хромосом, дицентрики, и т.д. Для всех исследованных поселков характерно преобладание мутаций хроматидного типа, что свидетельствует в пользу химической природы мутагенного воздействия.

На рисунке 5 представлен анализ спектра хромосомных и хроматидных aberrаций. Спектр aberrаций хроматидного типа был представлен одиночными фрагментами, интерстициальными делециями. Aberrации хромосомного типа были представлены парными фрагментами, дицентриками, кольцами.

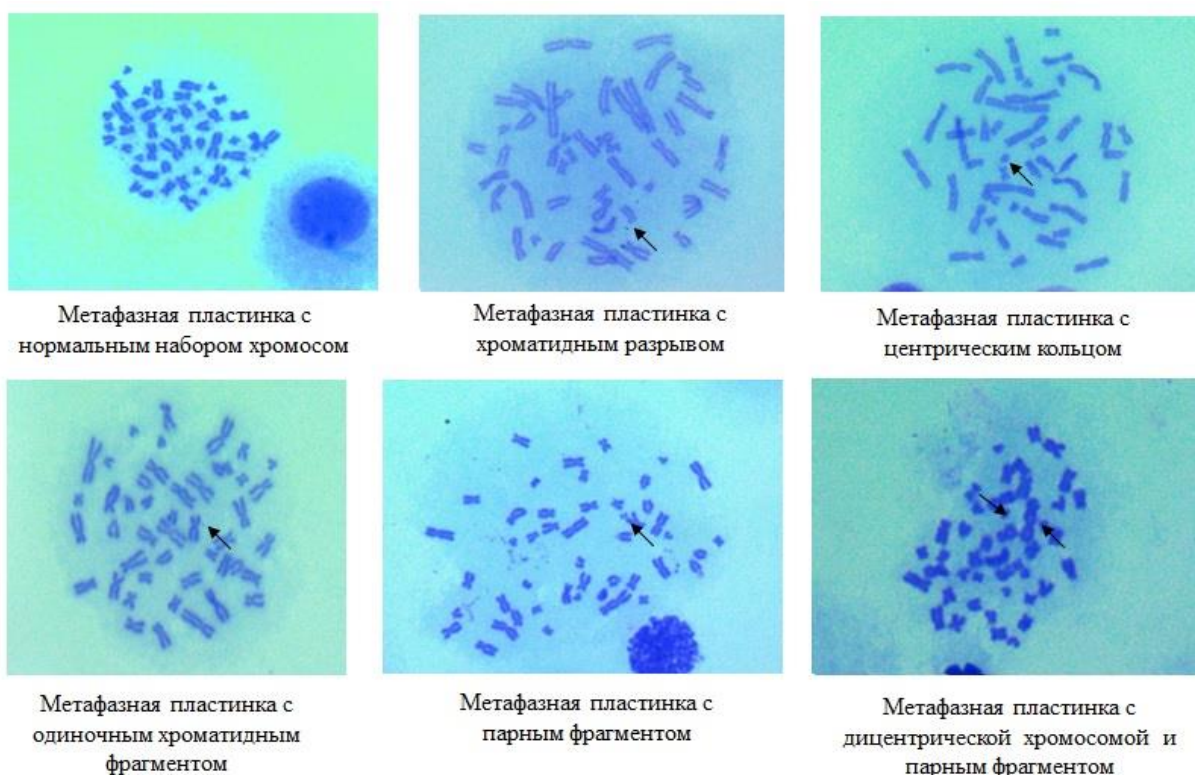


Рисунок 5 - Типы хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови обследованных людей

3.2.1 Анализ ассоциации между частотой хромосомных aberrаций и накопления пестицидов в продуктах питания

Для установления влияния пестицидов на здоровье и генетический статус населения был проведен корреляционный анализ на основе оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Полученные данные цитогенетического анализа и содержания пестицидов в продуктах питания были систематизированы по рангам. К первому рангу были отнесены данные с максимальным превышением ПДК и частотой aberrаций больше 2%. Второй ранг включал данные со средним показателем повышения ПДК и частотой aberrаций 1-2%. Третий ранг составила группа с минимальным превышением ПДК и частотой aberrаций 0-1%. Превышение ПДК было рассчитано для каждой группы пестицидов и для каждого продукта питания.

Результаты исследования показали, что по всем группам изученных пестицидов из продуктов растительного происхождения наиболее сильная прямая зависимость между частотой aberrаций и накоплением пестицидов характерно для груш, томатов и огурцов. Коэффициент корреляции превышал 0,9. Для продуктов животного происхождения такая зависимость наблюдалась только в образцах мяса для поселка Бескайнар (группа ДДТ и эндосульфана - Cr 0,84;) и Кызылкайрат (группа альдрина Cr -0,89; HCB Cr -0,99 (табл. 6)).

Таблица 6- Результаты корреляционного анализа загрязненных поселков

Кого рта	Группы ДДТ Гексахлорбензена ГХГЦ Альдрина Эндосульфана и др.							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
Тауқ аратұ рық (конт роль)	(Cr)	0	0	0	0	0	0	0
Кого рта	Группа ДДТ							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
Қыз ылқа йрат	(Cr)	-0,469	0,955** *	0,986***	0,132	-0,550	0,310	-0,136
	P		0,877	0,877	0,877		0,864	
	Tkr		0,18	0,18	0,18		0,19	
	Группа Гексахлорбензена							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	0,509	0,997** *	0,998***	0,960** *	-0,960	0,996* *	
	P	0,877	0,877	0,877	0,877		0,61	
	Tkr	0,18	0,18	0,18	0,18		0,29	
	Группа ГХГЦ							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	0,028	0,569	0,710***	0,96***	-0,244	0,785	0,402
	P	0,864	0,877	0,877	0,877		0,137	0,877
	Tkr	0,19	0,18	0,18	0,18		2,04	0,18
	Группа Альдрина							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	0,236	0,349	0,994	0,110	-0,341	0,891* **	0,405
	P	0,864	0,864	-0,16	0,864			-0,17
	Tkr	0,19	0,19	2,04	0,19		0,18	0,37
	Группа Эндосульфана							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко

Продолжение таблицы 6

	(Cr)	-0,414	0,840** *	0,999***	0,119	-0,348	-0,354	0,676
	P		0,877	0,877	0,864			-0,168
	Tkr		0,18	0,18	0,19			0,37
	Группа Гептахлора							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	0,490	0,830** *	0,126	0,991	-0,284	0	0
	P	0,168	0,877	0,126	-0,168			
	Tkr	0,37	0,18	0,19	0,37			
	Группа ДДТ							
Когорта		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
Бескайна р	(Cr)	0,698**	0,352	0,769*	0,888** *	-0,779	0,839** *	- 0,81 5
	P	0,558	0,708	0,37	0,954		0,954	
	Tkr	0,32	0,27	0,35	0,11		0,11	
	Группа Гексахлорбензена							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	-0,851	0,917** *	0,459*	0,727*	-0,779	0	- 0,38 9
	P		0,954	0,37	0,37			
	Tkr		0,11	0,35	0,35			
	Группа ГХГЦ							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	-0,827	0,309*	0,655*	0,835** *	0,779** *	0,259*	- 0,24 5
	P		0,37	0,37	0,954	0,882	0,37	
	Tkr		0,35	0,35	0,11	0,18	0,35	
	Группа Альдрина							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	-0,710	0,617**	0,853**	0,827*	-0,779	0,368	- 0,77 6
	P		0,708	0,629	0,37		0,708	
	Tkr		0,27	0,3	0,35		0,27	
	Группа Эндосульфана							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко

Продолжение таблицы 6

	(Cr)	-0,166	-0,734	0,229	0,427	-0,779	0,838** *	- 0,85 4
	P			0,708			0,73	
	Tkr			0.27			0.26	
		Группа Гептахлора						
		яблоки	груши	помидор ы	огурцы	перцы	мясо	моло ко
	(Cr)	-0,867	0,919** *	0,548*	0,838	0,779** *	0	0
	P		0,942	0,37	0,365	0,882		
	Tkr		0.13	0.35	0.35	0.18		
		Группа ДДТ						
Когорта		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	моло ко
	(Cr)	-0,125	0	0	-0,610	-0,786	0,269	- 0,57 3
		Группа Гексахлорбензена						
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	моло ко
	(Cr)	-0,675	-0,754	-0,812	0,771**	-0,755	0	- 0,97 1
	P				0,696			
	Tkr				0,3			
		Группа ГХГЦ						
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	моло ко
	(Cr)	-0,356	-0,755	-0,405	0,649*	-0,800	-0,849	- 0,09 3
	P				0,32			
	Tkr				0,4			
		Группа Альдрина						
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	моло ко
	(Cr)	-0,275	-0,575	-0,575	0,692**	-0,054	-0,139	0,53 6
	P				0,696			0,45
	Tkr				0,3			0,38
		Группа Эндосульфана						
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	моло ко
	(Cr)	0,001	-0,628	-0,195	0,488	-0,454	-0,60	-0,27
	P	0,196			0,196			
	Tkr	0,41			0,41			

Продолжение таблицы 6

		Группа Гептахлора						
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	-0,322	-0,655	-0,575	0,742	-0,727	-0,052	-0,365
	P				0,658			
	Tkr				0,36			
	Группа ДДТ							
Когорта		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
Амангельды	(Cr)	0	0,975***	0	0	0	0	0
	P		0,781					
	Tkr		0,27					
	Группа Гексахлорбензена							
Амангельды		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	-0,367	-0,328	0,801***	0	-0,424	0	0
	P			0,961				
	Tkr			0,12				
	Группа ГХГЦ							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	0	0,978**	-0,472	0,061	-0,338	0	0
	P		0,936		0,353			
	Tkr		0,15		0,4			
	Группа Альдрина							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	0,947**	0,968	0	0,975***	-0,831	0	0
	P	0,901	0,351		0,781			
	Tkr	0,19	0,4		0,27			
	Группа Эндосульфана							
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	молоко
	(Cr)	-0, 506	0,979**	0,877***	-0,123	0	0	0
	P		0,781	0,936				
	Tkr		0,27	0,15				

Продолжение таблицы 6

		Группа Гептахлора						
		яблоки	груши	помидоры	огурцы	перцы	мясо	мол око
	(Cr)	0	0,975* **	0	0	0	0	0
	P		0,781					
	Tkr		0,27					
Примечания: *** - сильная прямая значимая корреляция ** - умеренная прямая значимая корреляция * - слабая прямая значимая корреляция								

Коэффициент достоверности (P) всегда был выше Tkr, что говорит о статистической значимости. В п. Кызылкайрат только в образцах перца в группе НСВ (Cr 0,99) отмечена положительная корреляционная зависимость. В остальных населенных пунктах для перца наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость. Для яблок сильная корреляционная зависимость между частотой хромосомных aberrаций и накоплением пестицидов обнаружена в группе альдрина в п. Амангельды (Cr -0,94) и умеренно значимая в п. Бескайнар по группе ДДТ (Cr -0,69). В образцах молока только для п. Кызылкайрат сильная корреляционная зависимость обнаружена в группе гексахлорбензена (Cr -0,99). В остальных случаях для образцов молока отмечается отрицательная зависимость.

Таким образом, корреляционный анализ, проведенных на основании данных о содержании пестицидов в продуктах питания, показал связь между частотой хромосомных aberrаций и содержанием пестицидов в продуктах питания. Анализ выявил потенциально опасные группы пестицидов и загрязненной продукции. Высокая частота хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах человека достоверно коррелирует с содержанием пестицидов группы ДДТ в яблоках, грушах, огурцах, помидорах и мясе. Пестициды группы гексахлорбензола показали высокую ассоциацию с индукцией ХА у населения, потребляющего яблоки, груши, томаты, огурцы, мясо и молоко. Также было обнаружено, что уровень содержания пестицидов группы ГХГЦ в пищевых продуктах коррелируют с индукцией ХА в лимфоцитах человека для яблок, груш, огурцов, помидоров, и болгарского перца. Корреляция между увеличением частоты ХА и содержанием пестицидов группы альдрина была установлена для яблок, груш, помидоров, огурцов, мяса и молока. Пестициды группы эндосульфана продемонстрировали связь с частотой ХА в лимфоцитах для груш, огурцов, томатов, болгарского перца, а также мяса из села Бескайнар. Наличие пестицидов группы гептахлора в продуктах питания также коррелировало с индукцией ХА в лимфоцитах для груш, яблок, помидоров и огурцов. Значимая умеренная корреляция для продуктов животного происхождения наблюдалась только для мяса из Амангельды и Кызылкайрата. Эти результаты демонстрируют потенциальные связи между

потреблением конкретных продуктов и наличием определенных групп пестицидов, что способствует лучшему пониманию факторов, влияющих на хромосомные aberrации у исследуемой популяции.

3.2.2 Цитогенетические повреждения, индуцированные воздействием пестицидов и тяжелых металлов

Результаты анализа индивидуальных рисков в исследовании демонстрируют, что остатки пестицидов в пищевых продуктах могут существенно повышать риск возникновения мутаций. Согласно литературным данным, большинство исследований, направленных на изучение влияния пестицидов на частоту генетических изменений, обнаруживают положительную связь между хроническим воздействием сложных смесей пестицидов и наличием хромосомных aberrаций, сестринско-хроматидных обменов и образованием микроядер в клетках [203]. Эти цитогенетические маркеры указывают на повреждение генетического материала, что может привести к серьёзным последствиям для здоровья, включая повышенный риск развития онкологических заболеваний и других генетических нарушений.

Однако не все исследования пришли к единому выводу. Некоторые работы не выявили значительных цитогенетических повреждений, что отражает гетерогенность исследуемых групп по ряду факторов. Влияние пестицидов может варьироваться в зависимости от типа используемых химических веществ, условий воздействия, генетической предрасположенности и других факторов окружающей среды. Противоречивые результаты могут быть также связаны с различными методологиями и подходами к изучению воздействия пестицидов на генетический материал.

Генетические повреждения, вызванные пестицидами, наиболее часто наблюдаются у людей, которые подвергаются высоким уровням воздействия этих веществ. Это может происходить в результате чрезмерного или неправильного использования пестицидов, либо при несоблюдении мер контроля и безопасности при обращении с этими химикатами. Большинство цитогенетических исследований, проведённых среди работников, которые регулярно контактируют с пестицидами, выявили дозозависимые эффекты [203].

Группой ученых было проведено исследование, посвященное частоте хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах периферической крови у 29 рабочих, подвергавшихся профессиональному воздействию смеси пестицидов. Результаты показали значительное увеличение частоты хромосомных aberrаций у этой группы по сравнению с контрольной (2,39% против 0,54% соответственно). Несмотря на заметное увеличение ХА, исследователи не обнаружили положительной корреляции между продолжительностью воздействия пестицидов и частотой aberrаций. Также не было выявлено существенной разницы в частоте aberrаций между курящими и некурящими рабочими, что указывает на то, что сам факт воздействия

пестицидов, вне контекста наличия вредных привычек у испытуемых, оказывал основное влияние на генетические изменения [204].

В другом исследовании была измерена частота хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови у двух групп. Первая группа включала 32 здоровых человека, работающих в цветочной промышленности и подвергавшихся воздействию пестицидов. Вторая группа состояла из 32 человек, госпитализированных с диагнозом рака мочевого пузыря, также подвергшихся воздействию различных отравляющих веществ. В качестве контрольной группы было отобрано 31 человек из числа больных раком, которые не подвергались воздействию пестицидов.

Работники цветочной промышленности подвергались воздействию широкого спектра химических соединений, включая 18 нитроорганических гербицидов и фунгицидов, 9 нитроорганических фунгицидов, 12 фосфорорганических и органотиофосфатных инсектицидов, 4 гербицида на основе углеводов и 5 неорганических фунгицидов и инсектицидов. В обеих исследуемых группах было зафиксировано значительное увеличение частоты хромосомных аберраций по сравнению с контрольной группой. Особо примечательно, что у больных раком мочевого пузыря были обнаружены редкие хромосомные перестройки, такие как дицентрики, кольца и квадриады, которые не наблюдались у контрольной группы и встречались значительно реже у здоровых работников.

Генетические изменения, такие как гипердиплоидные и полиплоидные метафазы, также были существенно увеличены у обеих групп в сравнении с контрольной. Несмотря на то, что возраст и курение оказали определённое влияние на результаты, стратификация по этим факторам не изменила основную суть выводов [205]. Это свидетельствует о том, что основной причиной генетических изменений, наблюдаемых в обеих группах, было воздействие пестицидов и отравляющих веществ, а не другие факторы, такие как возраст или курение.

Использование сельскохозяйственных химикатов без надлежащей защиты может привести к повреждению генетического материала клеток и способствовать развитию различных типов опухолей. Важным фактором в этом процессе является индивидуальная генетическая изменчивость ферментов, которые участвуют в метаболизме этих химикатов. Когда ферменты, ответственные за детоксикацию организма, не функционируют должным образом, токсичные метаболические субпродукты могут накапливаться в организме, усиливая риск возникновения онкогенных процессов. Одним из таких факторов является полиморфизм в генах, ответственных за метаболизм, например, *GSTM1*.

Цитогенетическое исследование, проведённое в группе из 20 мужчин, подвергшихся профессиональному воздействию пестицидов в городе Сан-Херонимо-да-Серра, Бразилия, показало, что частота хромосомных аберраций (ХА) у исследуемых лиц не отличалась существенно от частоты в контрольной группе [206]. Исследователи также не зафиксировали значительных различий

в частоте хромосомных aberrаций среди парных индивидуумов. Однако в двух анализах была выявлена значительная разница в митотическом индексе (показателе клеточного деления), где митотический индекс у людей, подвергшихся воздействию пестицидов, оказался ниже по сравнению с контрольной группой. Это указывает на то, что воздействие пестицидов может замедлять клеточное деление, что само по себе является индикатором потенциального генетического повреждения.

Интересно, что курение и продолжительность воздействия пестицидов не оказали значимого влияния на результаты цитогенетического анализа, хотя митотический индекс у контрольных участников был выше, чем у тех, кто подвергался воздействию пестицидов, независимо от возрастных групп. Это говорит о том, что воздействие пестицидов оказывает более сильное влияние на клеточное деление, чем другие факторы, такие как возраст или привычки, например, курение.

Полиморфизм в гене *GSTM1* был изучен в этой группе, и было установлено, что у 33% участников наблюдался нулевой аллель этого гена. Это означает, что у этих людей фермент, ответственный за детоксикацию, не функционировал, что теоретически могло повысить их чувствительность к воздействию токсичных веществ. Однако статистические тесты, проведённые для оценки связи между генотипами *GSTM1* и хромосомными aberrациями, а также митотическими индексами, не показали значимых различий. Частоты хромосомных aberrаций, обнаруженные в исследовании, были низкими, что затруднило установление чёткой связи с полиморфизмом гена *GSTM1* [206].

В другом исследовании было проанализировано, как профессиональное воздействие сложной смеси химических пестицидов влияет на увеличение количества микроядер (MN) как в лимфоцитах периферической крови, так и в слюнных клетках. Микроядра являются важными маркерами генетических повреждений, поскольку они возникают в результате хромосомных aberrаций и могут свидетельствовать о мутациях. В исследовании участвовали 49 мужчин, подвергавшихся воздействию пестицидов в сельскохозяйственном районе Малопольского края на юге Польши. Для сравнения была сформирована контрольная группа из 50 мужчин, которые жили в том же районе, но не подвергались воздействию пестицидов [207].

Результаты исследования показали, что не было статистически значимых различий в частоте цитогенетических aberrаций (в том числе количества микроядер) между экспериментальной группой и контрольной, как в лимфоцитах периферической крови, так и в слюнных клетках. Это может означать, что воздействие пестицидов в данной выборке не оказало существенного влияния на генетический материал, либо его эффект был незначителен и не обнаруживался с помощью используемых методов анализа.

Множественный линейный регрессионный анализ, проведённый для лимфоцитов, показал, что некоторые цитогенетические изменения в клетках могут зависеть от других факторов. Например, употребление алкоголя оказалось обратным фактором, влияющим на частоту микроядер. Это может

означать, что алкоголь, возможно, воздействовал на метаболизм пестицидов или каким-то образом снижал видимые эффекты генетического повреждения. В случае буккальных клеток отрицательная биномиальная регрессия показала, что частота микроядер была выше у участников, которые употребляли красное мясо. Этот фактор может быть связан с пищевыми привычками, которые, как известно, могут оказывать влияние на клеточные изменения.

Также была обнаружена обратная связь между индексом пролиферации цитокинезов и возрастом участников. Это означает, что с возрастом способность клеток к делению снижалась, что может влиять на общую чувствительность к генетическим повреждениям. Кроме того, исследование выявило значительное увеличение случаев выкидышей у женщин, которые подвергались воздействию пестицидов, что свидетельствует о потенциальных репродуктивных рисках, связанных с химическим воздействием.

Таким образом, несмотря на то, что не было обнаружено значимых различий в частоте микроядер между группами, результаты показывают, что различные факторы, такие как возраст, питание и употребление алкоголя, могут оказывать влияние на проявление цитогенетических повреждений, а воздействие пестицидов связано с негативными последствиями для репродуктивного здоровья.

В исследовании цитогенетического анализа лимфоцитов периферической крови, проведённом среди 82 работников двух крупных центральных хранилищ отходов и 71 человека из контрольной группы, были получены важные результаты, свидетельствующие о потенциальных генетических рисках, связанных с работой на объектах по удалению отходов [208]. Основным выводом исследования стало значительное увеличение частоты хромосомных aberrаций у работников хранилищ по сравнению с контрольной группой. Особенно часто наблюдались такие аномалии, как дицентрические хромосомы и ацентрические фрагменты, что указывает на серьёзные повреждения генетического материала.

При анализе сестринских хроматидных обменов значимых различий между работниками и контрольной группой не было обнаружено. Однако появление мультиабберрантных клеток с более чем двумя дицентрическими хромосомами было выявлено исключительно у работников, занимающихся удалением отходов. В исследуемой группе таких клеток было зафиксировано 23 случая, тогда как в контрольной группе наблюдался всего один случай, что подчёркивает повышенный риск генетических нарушений у работников хранилищ.

Интересным фактом является то, что частота хромосомных aberrаций у курильщиков и некурящих среди работников хранилищ оказалась одинаковой, что предполагает, что воздействие отходов является настолько сильным генотоксическим фактором, что оно может нивелировать эффект других возможных вредных привычек, таких как курение. Однако в контрольной группе, которая не подвергалась воздействию отходов, были зафиксированы значительные различия в частоте возникновения дицентрических хромосом и

сестринских хроматидных обменов между курильщиками и некурящими. Это свидетельствует о том, что у людей, не подвергающихся воздействию вредных промышленных факторов, курение оказывает более выраженное влияние на частоту генетических повреждений.

Таким образом, результаты цитогенетических исследований работников двух объектов по хранению отходов демонстрируют явный генотоксический риск, связанный с профессиональной деятельностью в условиях контакта с отходами. Повышенная частота хромосомных aberrаций, особенно появление мультиабберрантных клеток, указывает на опасность для генетического материала работников, что может повышать риск возникновения серьёзных заболеваний, включая онкологические патологии.

В ходе исследования кариотипов у людей, которые длительное время проживают на загрязнённых территориях, были выявлены хромосомные aberrации, указывающие на возможное мутагенное воздействие химических веществ, присутствующих в окружающей среде. Эти изменения в структуре хромосом могут быть признаком генетического повреждения, вызванного длительным воздействием загрязняющих веществ.

Генотоксическое действие пестицидов проявляется через несколько типов хромосомных нарушений, включая хромосомные aberrации (ХА), сестринские хроматидные обмены (СХО) и микрофрагменты (маленькие фрагменты хромосом, возникающие в результате их разрушения). Эти нарушения могут привести к возникновению мутаций, которые впоследствии способны спровоцировать развитие различных заболеваний, включая онкологические патологии.

Однако важно отметить, что исследования, посвящённые генетическим последствиям воздействия пестицидов, дают противоречивые результаты. Некоторые работы подтверждают наличие генотоксического эффекта, тогда как другие не находят убедительных доказательств такого воздействия [203]. Это может быть связано с разнообразием исследуемых химических веществ, различиями в методологиях исследований или индивидуальными особенностями изучаемых групп населения. Поэтому на сегодняшний день невозможно сделать однозначные выводы о генотоксическом влиянии пестицидов на человека, хотя существующие данные всё же указывают на потенциальную опасность их длительного воздействия.

Генотоксический потенциал агрохимических ингредиентов, как правило, считается низким, поскольку они демонстрируют положительные результаты только в некоторых специфических тестах на генотоксичность. Это означает, что большинство пестицидов и химических веществ, используемых в сельском хозяйстве, не показывают явных признаков повреждения генетического материала при стандартных тестах, таких как анализы на хромосомные aberrации или мутации. Более того, для получения таких положительных результатов требуется очень высокая доза вещества, которая значительно превышает обычные уровни воздействия, встречающиеся в окружающей среде или в профессиональной деятельности.

Однако важно учитывать, что в реальной жизни люди подвергаются воздействию не одного химического вещества, а сложных смесей агрохимикатов. Эти смеси могут включать пестициды, инсектициды, гербициды и другие соединения, которые взаимодействуют друг с другом. Генотоксический потенциал, оценённый только по отдельным компонентам, не может быть напрямую применён к ситуациям, когда человек подвергается воздействию таких сложных химических коктейлей. Это создает трудности в оценке реальных рисков для здоровья, поскольку эффекты от взаимодействия нескольких веществ могут быть непредсказуемыми и более серьёзными, чем при воздействии одного вещества.

Хотя генотоксический потенциал отдельных химических веществ может быть низким, длительное воздействие даже небольших доз агрохимикатов считается фактором риска для здоровья. Пестициды и другие химические вещества могут накапливаться в организме со временем, что повышает вероятность развития долгосрочных негативных последствий. Среди таких последствий выделяют канцерогенез — процесс формирования раковых опухолей, а также нарушения репродуктивной системы, которые могут включать снижение фертильности, врождённые пороки или выкидыши [18, 19, 28, 116, 122, 124].

Таким образом, несмотря на низкий генотоксический потенциал агрохимических ингредиентов в стандартных тестах, их длительное воздействие, особенно в виде смесей, может представлять значительную опасность для здоровья человека. Особенно это касается работников сельского хозяйства и людей, живущих в регионах с высоким уровнем применения пестицидов, так как накопление таких веществ в организме может повышать риск серьёзных заболеваний, включая рак и репродуктивные нарушения.

Кроме того, как отмечалось ранее, присутствует вероятность, что в некоторых исследованиях, где проводилось цитогенетический анализ популяций, которые подвергались воздействию пестицидов в течение длительного времени, у исследователей не было возможности учесть временную разницу между датой индивидуального потребления пестицидов и временем забора крови для исследования. Так как известно, что нестабильные хромосомные аберрации могут устраняться в процессе пролиферации клеток, и мутагенный эффект пестицидов можно обнаружить только через 2-3 месяца после воздействия токсических веществ, в некоторых исследованиях данные факторы могли помешать достоверно зарегистрировать мутагенный эффект пестицидов, вызывая таким образом противоречие с другими исследованиями.

Мета-анализ исследований, посвященных мутагенным эффектам у работников, подвергающихся длительному профессиональному воздействию пестицидов, показал, что у этих работников значительно чаще наблюдаются повреждения ДНК по сравнению с людьми из контрольной группы, которые не подвергались воздействию пестицидов. В частности, тесты на повреждение ДНК, такие как комет-тесты и микроядерные тесты, выявили более высокий

уровень повреждений у работников, что подтверждает наличие генотоксического эффекта пестицидов [209].

Эти данные указывают на то, что пестициды могут значительно увеличивать частоту повреждений ДНК, однако мутагенные эффекты пестицидов не ограничиваются только прямым воздействием на ДНК. Исследования также показывают, что пестициды могут оказывать обширное эпигенетическое влияние. Эпигенетические изменения, в частности изменение уровня метилирования ДНК, играют важную роль в регуляции активности генов.

Например, атразин, широко используемый гербицид, и хлорпирифос, инсектицид широкого спектра действия, были связаны с изменением уровня метилирования ДНК. Такие изменения могут, в свою очередь, приводить к активации онкогенов и, следовательно, к развитию злокачественных новообразований. Это демонстрирует потенциальную опасность пестицидов не только с точки зрения прямого повреждения ДНК, но и через изменение эпигенетической регуляции, что может иметь долговременные последствия для здоровья.

Примером таких исследований является работа Houjuan Xing и коллег, которая демонстрирует влияние атразина и хлорпирифоса на метилирование ДНК и экспрессию генов у карпа обыкновенного [210]. В ходе эксперимента было выявлено значительное изменение уровня метилирования ДНК в тканях мозга и гонад карпов, что указывает на возможные последствия воздействия пестицидов для различных биологических функций, включая репродуктивную систему и нервную деятельность. Это демонстрирует важность дальнейших исследований, направленных на понимание эпигенетических механизмов действия пестицидов на живые организмы.

3.3 Анализ и интерпретация данных генотипирования населения

Проанализированы полиморфизмы генов, участвующих в репарации ДНК (*XRCC1*, *XRCC3*, *XPB* и др.) [211, 212], детоксикации ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1*, *SOD1* и др.) [213, 214], и антиоксидантная защита (*GCLC*, *GCLM*, *GPX4*, *NFE2L3* и др.) [215–217], которые тесно связаны с рядом мультифакториальных заболеваний и токсичностью пестицидов [165, 166]. Большинство полиморфизмов представляют собой однонуклеотидные вариации (SNP). Были также включены хорошо известные делеционные полиморфизмы в генах, кодирующих глутатион-S-трансферазы типов M1 и T1. Обобщающие результаты генотипирования популяций, хронически подвергающихся воздействию пестицидов, представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты генотипирования по ключевым вариантам генов, участвующих в биотрансформации пестицидов.

Код	Ген	Количество человек с зарегистрированными генотипами			Частоты аллелей		Значения χ^2 p
		AA	AB	BB	A	B	
rs861539	<i>XRCC3</i>	95	38	18	0.755	0.245	15.445 0.0004
rs1799782	<i>XRCC1</i>	102	41	8	0.811	0.189	1.940 0.379
rs25487	<i>XRCC1</i>	50	63	38	0.540	0.460	3.878 0.144
rs13181	<i>XPB</i>	88	55	8	0.765	0.235	0.025 0.988
rs1380021 21	<i>SOD1</i>	133	1	17	0.884	0.116	141.398 0
rs1041740	<i>SOD1</i>	59	55	37	0.573	0.427	9.875 0.007
rs1786108 4	<i>CYP1A1</i>	134	0	17	0.887	0.113	151.000 0
rs8192718	<i>CYP2B6</i>	132	2	17	0.881	0.119	132.532 0
rs1861337 63	<i>CYP2D6</i>	134	0	17	0.887	0.113	151.000 0
rs1159273 7	<i>CYP2C1</i> 9	115	29	7	0.858	0.142	6.890 0.032
Делеция	<i>GSTT1</i>	128 (+/+, +/-)		89 (-/-)	0.360(+)	0.640(-)	
Делеция	<i>GSTM1</i>	110 (+/+, +/-)		110 (-/-)	0.500(+)	0.500(-)	
rs1138272	<i>GSTP1</i>	115	17	19	0.818	0.182	58.435 0
rs1695	<i>GSTP1</i>	87	50	14	0.742	0.258	2.783 0.249
rs1871042	<i>GSTP1</i>	72	48	31	0.636	0.364	14.854 0.0006
rs2237329	<i>NFE2L3</i>	106	23	22	0.778	0.222	47.158
rs713041	<i>GPX4</i>	21	97	33	0.460	0.540	12.957 0.002
rs4130397 0	<i>GCLM</i>	117	27	7	0.864	0.136	8.554 0.014
rs1252455 0	<i>GCLC</i>	131	3	17	0.877	0.123	124.384 0
rs3799694	<i>GCLC</i>	81	55	15	0.718	0.282	1.494 0.474
rs524553	<i>GCLC</i>	126	23	2	0.911	0.089	0.628 0.730

Примечания: А—предковый аллель; В—полиморфный/мутантный аллель.

При делеционном полиморфизме генов *GSTM1* и *GSTT1* гетерозиготные генотипы (+/-) выявлялись в сочетании с нормальными аллелями, гомозиготные (+/+) и «нулевые» генотипы (-/-) — отдельно. Результаты генотипирования некоторых SNP (rs1799782, rs13181 и rs524553) не показали статистической значимости. Вероятными причинами низкого уровня определенных генотипов являются смешанная этническая принадлежность и небольшой размер когорты.

В общей когорте полученные частоты аллелей генов, участвующих в биотрансформации хлорорганических пестицидов, находились на ожидаемых уровнях, характеризующих смешанные азиатско-европейские популяции. Повышенные частоты мутантных аллелей наблюдались для *XRCC1 Arg399Gln* (rs25487), *SOD1* (rs1041740, rs138002121), *CYP1A1* (rs17861084), *CYP2B6* (rs8192718), *CYP2D6* (rs186133763), *GSTP1* (rs1138272), и *GCLC* (rs12524550) по сравнению с средними значениями для населения одинаково смешанного этнического происхождения. Частота редкого аллеля гена *GSTP1* (rs1871042) для исследуемой выборки также незначительно превышала средний показатель по популяции. Частота полиморфного варианта *GCLC* (rs524553) была ниже среднепопуляционной.

Молекулярно-генетический анализ выявил повышенную частоту нефункциональных аллелей глутатион-S-трансфераз M1 и T1, что может оказывать влияние на снижение детоксикационных функций ксенобиотиков в обследуемой популяции и состоянии здоровья.

3.3.1 Участие генов в защите организма от воздействия окружающей среды

При выборе генов-кандидатов для оценки индивидуального здоровья и генетического риска акцент был сделан на гены, кодирующие ферменты, которые участвуют в биотрансформации хлорорганических пестицидов в организме человека. Эти ферменты играют ключевую роль в процессах, связанных с детоксикацией вредных веществ. Полиморфизмы этих генов могут существенно влиять на степень восприимчивости человека к воздействию пестицидов. Исследования, проводившиеся методом «случай-контроль», подтверждают связь этих полиморфизмов с негативными последствиями для здоровья [12, 17, 19–23, 158, 165, 166, 218].

Для оценки прогностической способности предложенных подходов были использованы данные о состоянии здоровья человека и уровне хромосомных aberrаций, что позволило оценить влияние различных генетических факторов на индивидуальные риски при воздействии пестицидов. Результаты исследований показали, что основное влияние на индивидуальные риски для здоровья оказывают гены, связанные с детоксикацией ксенобиотиков (26%) и системой репарации ДНК (24%). Эти гены напрямую связаны с проявлением генетического риска при воздействии токсичных веществ, таких как хлорорганические пестициды.

Гены антиоксидантной защиты также рассматривались в данном контексте, однако их вклад в общий риск для здоровья был минимальным (0,03%), хотя они играют определенную роль в генетическом риске (8%). Это может указывать на то, что антиоксидантные механизмы хотя и важны для защиты организма, не являются основными факторами, определяющими уровень риска при воздействии пестицидов.

Эти результаты демонстрируют важность тщательного изучения полиморфизмов генов, участвующих в детоксикации и репарации ДНК, для оценки генетической восприимчивости к пестицидам. Эти полиморфизмы могут модулировать индивидуальные риски и определять, насколько сильно человек подвержен негативным последствиям при контакте с токсичными веществами.

Существуют данные, указывающие на то, что мутации в генах, отвечающих за репарацию ДНК и детоксикацию ксенобиотиков, прямо пропорциональны количеству хромосомных aberrаций в лимфоцитах. Это означает, что увеличение частоты мутаций в этих генах связано с увеличением количества хромосомных изменений в клетках. При этом генетический полиморфизм может влиять на индивидуальную чувствительность к действию некоторых пестицидов, то есть определенные варианты генов могут predisполагать к более выраженным негативным эффектам от воздействия токсических веществ [165].

Ключевыми генами для восстановления ДНК при хромосомных разрывах являются *XRCC1*, *XRCC3* и *XPB*. Эти гены играют важную роль в механизмах репарации, которые устраняют повреждения, вызванные различными факторами, включая пестициды.

Исследования показывают, что у лиц с мутациями в гене *XRCC1*, например, с мутантным аллелем *Arg194Trp* (rs 1799782), наблюдается значительное увеличение повреждения клеток и их гибели по сравнению с контрольной группой, которая не подвергалась воздействию пестицидов [158]. Это указывает на то, что мутации в *XRCC1* могут ослаблять способность клетки к эффективной репарации, поврежденной ДНК, что приводит к накоплению мутаций и увеличивает риск развития опухолей.

Полиморфизмы в *XRCC1* приводят к снижению эффективности белкового продукта этого гена в процессе репарации ДНК. Это, в свою очередь увеличивает количество генных мутаций и риск образования опухолей. Например, исследования показывают, что лица с определенными вариациями в этом гене имеют повышенный риск развития рака из-за их сниженной способности восстанавливать поврежденную ДНК [211, 212, 219].

Наше исследование также выявило увеличение числа хромосомных aberrаций у людей с мутантными аллелями в генах *XRCC3* (rs 861539) и *XPB* (rs13181) [191]. Эти результаты подтверждают, что вариации в этих генах также связаны с повышенным уровнем хромосомных нарушений, что демонстрирует важность этих генов в поддержании целостности генома и в ответе на генотоксические агенты, такие как пестициды.

Данное исследование показало сильное влияние полиморфизма генов детоксикации на состояние здоровья населения на фоне стойкого пестицидного загрязнения. Эти данные подтверждают выводы многих исследований, посвященных проблеме оценки генетических факторов загрязнения пестицидами.

Генетические полиморфизмы в генах метаболизма ксенобиотиков могут служить важными молекулярно-генетическими маркерами для оценки индивидуальной чувствительности к неблагоприятным экологическим условиям. Это означает, что определенные генетические варианты могут помочь предсказать, как конкретные люди или группы людей будут реагировать на воздействие токсичных веществ, таких как пестициды.

Имеются данные, указывающие на возможность использования полиморфных вариантов генов метаболизма ксенобиотиков в качестве молекулярно-генетических маркеров для оценки индивидуальной чувствительности популяции к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. Различия в полиморфизмах генов, отвечающих за детоксикацию, могут указывать на разную степень эффективности утилизации токсинов. Лица с определенными вариантами этих генов могут иметь сниженные способности к детоксикации, что делает их более уязвимыми к неблагоприятным воздействиям загрязняющих веществ [213, 214].

Сочетание высокой токсичности пестицидов с низкой эффективностью механизмов детоксикации может существенно повысить риск развития различных заболеваний, включая рак. Пестициды могут вызывать генетические и молекулярные повреждения, которые, в случае недостаточной репарации или детоксикации, могут привести к канцерогенезу. Исследования показывают, что в таких условиях риск развития рака может увеличиваться, поскольку токсические вещества накапливаются в организме и оказывают длительное негативное влияние на клетки [220, 221].

Таким образом, понимание полиморфизмов генов детоксикации и их роли в оценке индивидуальной чувствительности к токсическим агентам может играть ключевую роль в разработке более эффективных стратегий для защиты здоровья населения, особенно в условиях стойкого пестицидного загрязнения.

Члены семейства генов цитохрома P450 (CYP) играют ключевую роль в I стадии метаболизма ксенобиотиков и лекарств, обеспечивая их метаболическую активацию или детоксикацию. Эти гены участвуют в процессе преобразования внешних химических веществ в менее токсичные или более легко выводимые формы. Тем не менее, мутации и полиморфизмы в генах CYP могут существенно влиять на здоровье, поскольку они связаны с развитием различных заболеваний.

Многие члены семейства CYP связаны с развитием рака [222] и других заболеваний. Например, нарушения в функциях этих генов могут приводить к развитию таких состояний, как артриты, аллергии, аллергические дерматиты и даже выкидыши [223, 224]. Эти эффекты могут быть частично объяснены их

ролью в метаболизме и детоксикации токсичных веществ, которые могут способствовать развитию патологий.

Ферменты CYP также вовлечены в механизм действия пестицидов на человеческий организм. Например, есть данные о том, что ферменты CYP участвуют в действии пестицидов, таких как ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан) и его метаболит ДДЕ (дихлордифенилдихлорэтан), на плаценту человека [225]. Это взаимодействие может приводить к нарушению нормального функционирования плаценты и, соответственно, к негативным последствиям для плода.

Особое внимание следует уделить тому, как пестициды влияют на активность различных изоформ CYP. Например, известно, что фермент CYP2D6 может снижать свою активность при воздействии пестицидов, что связано с повышением риска нейротоксичности [226, 227] и таких заболеваний, как болезнь Паркинсона [228]. Уменьшение активности CYP2D6 нарушает метаболизм нейротоксичных веществ, что может усугублять их вредное воздействие на нервную систему.

Также было установлено, что пестициды класса эндосульфана могут значительно увеличивать активность промотора CYP2B6 [228]. Это может изменять метаболизм различных ксенобиотиков и усиливать токсичность некоторых веществ.

Хлорорганические пестициды (ХОП), такие как ДДТ и метоксихлор, показывают значительное влияние на транскрипцию изоформ CYP2B и, в меньшей степени, на членов подсемейства CYP3A у крыс. ХОП обладают антиандрогенным действием, что означает, что они могут подавлять андроген-опосредованную активацию генов [229], что, в свою очередь, может влиять на гормональный баланс и приводить к различным нарушениям.

Таким образом, гены детоксикации, включая семейство CYP, также играют важную роль в оценке рисков, связанных с хроническим воздействием пестицидов. Понимание их функций и взаимодействий с токсичными веществами помогает в разработке стратегий для снижения негативного воздействия пестицидов на здоровье человека и окружающую среду.

Полиморфизм генов суперсемейства глутатион-S-трансферазы (GST) является одним из наиболее изученных в контексте детоксикации ксенобиотиков, веществ, которые попадают в организм извне и могут оказывать токсическое воздействие. Эти гены играют важную роль во второй фазе детоксикации, помогая выводить токсичные соединения из клеток. Важным свойством ферментов семейства GST является их высокая степень полиморфизма, что означает наличие множества генетических вариантов. Это приводит к различной индивидуальной чувствительности людей к воздействию мутагенных факторов, таких как загрязнение пестицидами. Разные варианты этих генов (особенно *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*) могут быть связаны с повышенной предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей [220, 221].

Исследования показывают, что мутации в генах *GST* могут усиливать влияние экологических факторов на риск возникновения рака. Например, Боада и его коллеги обнаружили, что риск развития рака мочевого пузыря на фоне воздействия пестицида ДДТ значительно возрастает, если в расчетах учитываются полиморфизмы генов *GSTM1* и *GSTT1* [221]. Без учета этих генетических вариантов риска не наблюдалось.

Кроме того, воздействие хлорорганических пестицидов на беременных женщин, у которых обнаружены мутантные варианты генов *GSTT1* и *GSTM1*, существенно увеличивает риск задержки роста плода [182]. Эти данные демонстрируют важность генетических особенностей в определении восприимчивости к воздействию вредных химических веществ и их роли в развитии серьезных заболеваний.

Исследования показывают, что некоторые пестициды могут оказывать влияние на ДНК, вызывая окислительный стресс, который может происходить как напрямую, так и опосредованно через другие механизмы [230]. Окислительный стресс — это состояние, при котором в организме накапливаются свободные радикалы, способные повреждать клеточные структуры, включая липиды, белки и ДНК. Организм защищается от этого процесса с помощью антиоксидантных систем, ключевыми компонентами которых являются ферменты супероксиддисмутаза 1 (*SOD1*) и глутаматцистеинлигаза (субъединицы *GCLM* и *GCLC*).

Полиморфизмы генов, которые кодируют эти антиоксидантные ферменты, могут быть связаны с повышенной предрасположенностью к развитию ряда мультифакториальных заболеваний. Это заболевания, которые возникают под воздействием множества факторов, как генетических, так и окружающей среды. К таким заболеваниям относятся сердечно-сосудистые патологии, боковой амиотрофический склероз (болезнь, при которой происходит дегенерация мотонейронов) [182], болезнь Паркинсона (нейродегенеративное заболевание) и гемолитическая анемия (состояние, при котором разрушаются эритроциты) [179].

Особое значение в регуляции антиоксидантного ответа имеет транскрипционный фактор *NFE2L3*. Этот белок связывается с элементами антиоксидантного ответа в генах-мишенях и регулирует их активность, обеспечивая клеткам защиту от окислительного стресса. Кроме того, *NFE2L3* играет важную роль в различных клеточных процессах, таких как канцерогенез (развитие злокачественных опухолей), реакция на стрессовые воздействия, клеточная дифференцировка (процесс, при котором клетки становятся специализированными) и воспаление [215–217, 231]. Это демонстрирует его значимость не только в поддержании нормального функционирования клеток, но и в развитии различных патологических процессов.

Как указывалось, в результатах данного исследования, частоты генов в исследованных поселках указывают на то, что у многих жителей присутствуют полиморфизмы генов *XRCC1* Arg399Gln (rs25487), *SOD1*

(rs1041740, rs138002121), *CYP1A1* (rs17861084), *CYP2B6* (rs8192718), *CYP2D6* (rs186133763), *GSTP1* (rs1138272), и *GCLC* (rs12524550) по сравнению с средними значениями для населения одинаково смешанного этнического происхождения. Исходя из принципа расчета индивидуальных рисков по формуле, предложенной в диссертационной работе, полиморфные аллели в значительной степени оказывают влияние на степени риска как для здоровья, так и для генетического статуса. Например, расчет показывает, что мутантные аллели генов детоксификации ксенобиотиков составляют 26% риска для здоровья от доли всех изученных в рамках исследования факторов. В свою очередь, вклад нефункциональных аллелей генов репарации ДНК в риск возникновения мутаций составляет 24%.

Полиморфизмы генов, связанных с детоксикацией ксенобиотиков, репарацией ДНК и антиоксидантной защитой, активно исследуются в контексте их влияния на здоровье человека. Однако, несмотря на значительный прогресс в этих исследованиях, все еще остается мало информации о том, как эти генетические изменения взаимодействуют с пестицидами и как они влияют на организм при длительном, хроническом воздействии токсических веществ. В частности, неясно, как совокупность таких полиморфизмов влияет на общую реакцию организма на пестициды и другие вредные вещества, особенно в условиях многолетнего их воздействия.

Перспективы дальнейших исследований в этой области выглядят многообещающими. Они могут пролить свет на роль других генетических систем, которые также могут участвовать в биотрансформации пестицидов в организме человека — процессе, при котором вредные вещества преобразуются и выводятся из организма. Такие исследования могут выявить новые механизмы, которые регулируют восприимчивость к пестицидам и их влияние на здоровье.

Теоретически, полученные данные могут быть полезны для более глубокого понимания того, как хлорорганические пестициды вызывают различные проблемы со здоровьем. Это знание может способствовать разработке новых подходов к предотвращению или минимизации негативных последствий, связанных с длительным воздействием этих токсичных веществ.

3.4 Оценка риска токсического действия пестицидов в пищевых продуктах по средним и индивидуальным показателям

Одним из важнейших факторов оценки риска токсичности пестицидов является расчет количества хлорорганических пестицидов и продуктов их распада, поступающих в организм человека с пищей. Опубликованные ранее данные о содержании пестицидов в продуктах питания [191] позволили рассчитать это количество как по средним показателям, основанным на химическом анализе пищевых продуктов, так и по среднему потреблению продуктов питания (табл.8). На основе данных об индивидуальных пищевых привычках, полученных в ходе недавнего исследования, были рассчитаны и данные о реальном потреблении пестицидов (табл.9).

Таблица 8 - Расчетное среднее воздействие на исследуемое население различных групп пестицидов (мг/кг массы тела в день), основанное на химическом анализе продуктов, с ADI для каждой группы по данным ВОЗ

Деревни	ДДТ	Гексахлорбензен	ГХГЦ	Альдрин	Эндосульфан	Гептахлор
Кызылкайрат	0.40 ± 0.7	0.008 ± 0.01	0.03 ± 0.05	0.07 ± 0.11	0.14 ± 0.21	0.04 ± 0.07
Бельбулак	0.18 ± 0.3	0.04 ± 0.08	0.06 ± 0.1	0.094 ± 0.16	0.14 ± 0.20	0.07 ± 0.10
Бескайнар	1.26 ± 2.16	0.12 ± 0.22	0.05 ± 0.08	0.27 ± 0.49	0.8 ± 1.32	0.07 ± 0.12
Амангельды	0.26 ± 0.49	0.007 ± 0.01	0.02 ± 0.04	0.14 ± 0.26	0.08 ± 0.14	0.05 ± 0.10
Енбекши	0.21 ± 0.36	0.01 ± 0.02	0.06 ± 0.09	0.2 ± 0.34	0.1 ± 0.125	0.09 ± 0.12
Каракастек	0.002 ± 0.003	0.001 ± 0.001	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001
Умбеталы	0.002 ± 0.002	0.001 ± 0.001	<0.0001	0.0001	<0.0001	0.001 ± 0.001
ADI	0.01	-	-	0.0002	0.006	0.0001

Таблица 9 - Расчетное среднее воздействие на исследуемое население различных групп пестицидов через пищевую цепь (мг/кг массы тела в день), с учетом индивидуальных пищевых привычек, с ADI для каждой группы по данным ВОЗ

Деревни	ДДТ	Гексахлорбензен	ГХГЦ	Альдрин	Эндосульфан	Гептахлор
Кызылкайрат	0.11 ± 0.1	0.04 ± 0.03	0.02 ± 0.012	0.05 ± 0.04	0.08 ± 0.06	0.003 ± 0.003
Бельбулак	0.04 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.007	0.04 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.009
Бескайнар	0.56 ± 0.3	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.009	0.04 ± 0.02	0.36 ± 0.24	0.01 ± 0.006
Амангельды	0.44 ± 0.2	0.004 ± 0.002	0.011 ± 0.005	0.02 ± 0.006	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.005
Енбекши	0.03 ± 0.03	0.001 ± 0.001	0.005 ± 0.004	0.006 ± 0.005	0.02 ± 0.01	0.006 ± 0.005
Каракастек	0.0002 ± 0.0001	0.0001 ± 0	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001
Умбеталы	0.0002 ± 0.0001	0.0001 ± 0	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001
ADI	0.01	-	-	0.0002	0.006	0.0001

Как видно из таблицы 9, средние значения фактического воздействия пестицидов с учетом особенностей питания различаются в каждой исследуемой когорте, но не являются статистически значимыми. Реальное потребление пестицидов ниже расчетного среднего показателя для всех групп

пестицидов. Поэтому предполагалось, что индивидуальный подход к оценке рисков для здоровья даст более точный результат.

3.4.1 Влияние пестицидного загрязнения на здоровье человека

В данном исследовании анализировали влияние пестицидного загрязнения продуктов питания на риск развития различных заболеваний среди населения. В ходе проведённого опроса было выявлено, что среди людей, проживающих на загрязнённых территориях, наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания дыхательных путей, а в некоторых случаях и онкологические болезни. Хотя нельзя с уверенностью утверждать, что именно загрязнённые продукты напрямую способствовали развитию хронических заболеваний, результаты других исследований указывают на наличие прямой корреляции.

Пестициды могут вызывать воспалительные процессы и раздражение дыхательных путей, что способствует развитию или ухудшению хронических заболеваний органов дыхания, таких как астма и хронический бронхит. Например, в мета-анализе ряда эпидемиологических исследований, проведённом Ali Mamane и его коллегами, сообщается, что 12 из 15 исследований выявили значимую связь пестицидного загрязнения с симптомами дыхательных заболеваний, такими как хронический кашель, хрипы, одышка или стеснение в груди [232]. Более того, исследования, посвящённые астме и бронхиту, также показывают связь с профессиональным воздействием пестицидов. В четырёх исследованиях, где проводилась спирометрия, была зафиксирована связь между воздействием пестицидов и нарушением дыхательной функции, что указывает на наличие обструктивного или рестриктивного синдрома, в зависимости от химического состава пестицидов.

Кроме того, в 12 научных работах были представлены результаты когортных исследований, в которых три из девяти обнаружили значимую связь с повышенным риском хрипов, пять из девяти — с астмой, а все три исследования — с хроническим бронхитом. Среди рабочих, занятых на производстве пестицидов, было выявлено повышение рисков хронической обструктивной болезни лёгких (в двух из трёх исследований) и нарушение дыхательной функции, что свидетельствует о развитии обструктивного синдрома.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний может значительно возрасти под воздействием пестицидного загрязнения. Некоторые пестициды способны вызывать воспалительные процессы и окислительный стресс, что напрямую связано с развитием таких заболеваний, как атеросклероз и гипертония. Эти процессы могут нарушать нормальное функционирование сосудов, способствуя накоплению холестерина и образованию атеросклеротических бляшек, что в свою очередь повышает риск сердечных заболеваний.

В обзоре, представленном Adriana M. Zago и соавторами, который охватывает 1750 медицинских и научных баз данных, были проанализированы результаты 24 эпидемиологических исследований, специально отобранных по строгим критериям [233]. Эти исследования демонстрируют чёткую связь между профессиональным воздействием ряда пестицидов и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Например, такие пестициды, как хлорпирифос, кумафос, карбофуран, бромистый этилен, манкоцеб, зирам, металаксил, пендиметалин и трифлуралин, были связаны с повышенным риском острого инфаркта миокарда. Показатели отношения шансов (odds ratio) варьировались от 1,8 до 3,2, что свидетельствует о значительном росте вероятности возникновения инфаркта среди людей, подвергшихся воздействию этих химических веществ.

Кроме того, пестициды примафос, фенитротион, малатион и дельтаметрин были связаны с повышением артериального давления, что также является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний. Загрязнение окружающей среды тетрахлордibenзо-п-диоксином было связано с риском развития сердечно-сосудистых болезней в пределах от 1,09 до 2,78, а воздействие органохлорорганических соединений увеличивало риск от 1,19 до 4,54. Тяжёлые металлы, такие как мышьяк и его производные, включая триметиларсин и диметиларсиновую кислоту, были связаны с развитием атеросклероза и системной артериальной гипертензии, что подчёркивает опасность воздействия этих веществ на здоровье сердечно-сосудистой системы.

3.5 Оценка долгосрочных и краткосрочных рисков

Для оценки риска для здоровья обследованных когорт, проживающих на территориях, загрязнённых хлорорганическими пестицидами, были использованы предварительно полученные данные химического анализа содержания 24 хлорорганических пестицидов в основных продуктах питания растений (яблоках, грушах, болгарском перце, томатах, огурцы) и животного (молочное, мясное) происхождения, выращенные на загрязнённых территориях [191]. Среднее значение когортного поступления пестицидов рассчитывалось с использованием стандартных норм потребления продуктов питания и выявленных пестицидов в пищевых продуктах, которые были разделены на шесть групп в зависимости от химической структуры активных СОЗ (табл. 7). Определены острый (краткосрочный) и хронический (долгосрочный) риски воздействия пестицидов на здоровье жителей пяти населённых пунктов Алматинской области (рис. 6 и 7). Расчет общих рисков для населённых пунктов Каракастек и Умбеталы оказался неэффективным из-за низкого содержания хлорорганических пестицидов в пищевых продуктах.

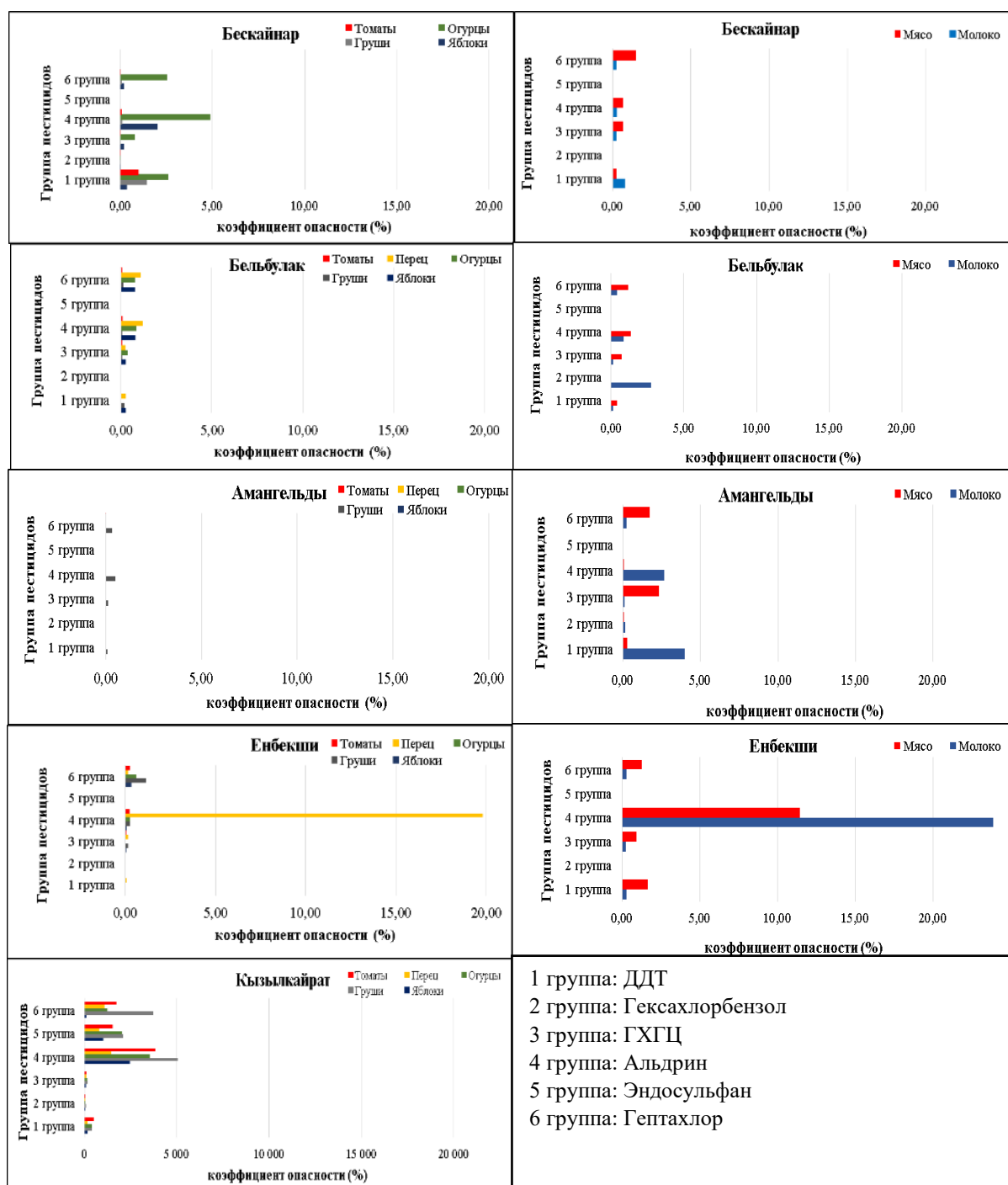


Рисунок 6 - Анализ долгосрочного (хронического) риска для населения, проживающего вблизи разрушенных складов пестицидов

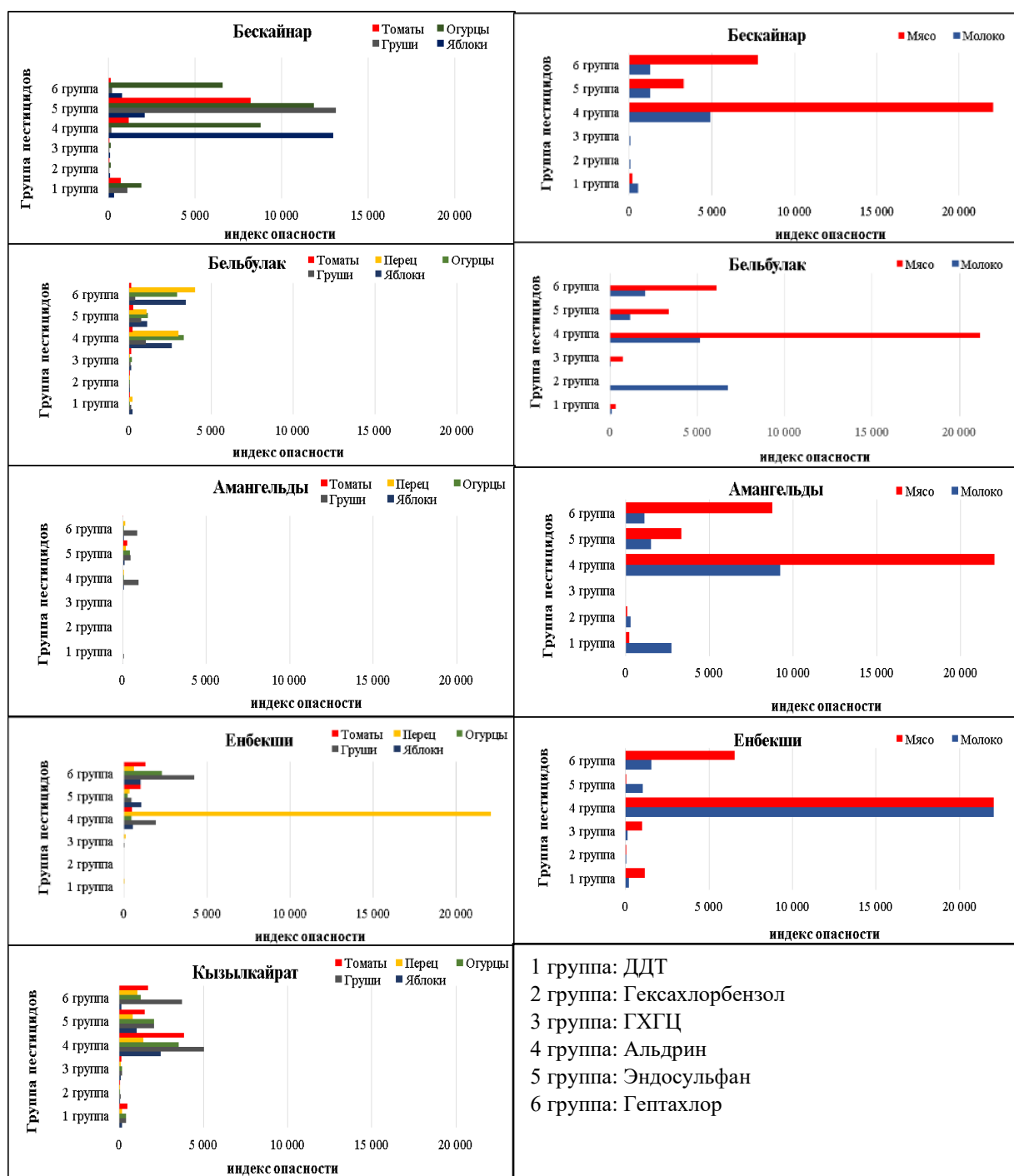


Рисунок 7 - Анализ краткосрочного (острого) риска для населения, проживающего вблизи разрушенных складов пестицидов

Это позволило выявить виды продукции и соответствующие группы пестицидов, которые могут представлять наибольшую опасность для контингента населения, потребляющего данную продукцию в течение длительного времени, способствуя развитию хронических заболеваний как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Наибольший риск связан с употреблением груш, огурцов, болгарского перца, молока и мяса, поскольку в этих продуктах недопустимо высокое содержание пестицидов группы альдрина (4-я группа, коэффициент опасности >20), эндосульфана (5-я группа, индекс опасности 3-15) и гептахлора (6-я группа, индекс опасности 3-15). В селе Енбекши коэффициент опасности превышает 20%, особенно в болгарском перце и молоке, что указывает на высокий долгосрочный риск воздействия пестицидов.

3.6 Оценка индивидуальных рисков для здоровья

Для оценки индивидуальных рисков для здоровья были введены дополнительные критерии, оцениваемые с помощью метода множественной регрессии. Вместо среднего потребления пестицидов, рассчитанного с использованием стандартных норм потребления пестицидов, были использованы индивидуальные нормы потребления пестицидов, полученные на основе реальных данных о личном потреблении продуктов питания и содержании пестицидов в продуктах питания. Дополнительные критерии также включали возраст, курение, употребление алкоголя, существующее состояние здоровья, уровень хромосомных мутаций и генетический статус ключевых генов, участвующих в биотрансформации хлорорганических пестицидов. Таким образом, все показатели, включая массу тела, были персонализированы для расчета индивидуальных рисков для здоровья. Была введена специальная ранговая система для определения показателей состояния здоровья и генетического статуса. Индивидуальное состояние здоровья оценивалось с учетом количества зарегистрированных хронических заболеваний.

Все изученные варианты генов (21 полиморфизм 14 генов, участвующих в метаболизме и биотрансформации пестицидов, включенных в табл. 4) были разделены на 3 кластера генов в соответствии с их функциональной активностью: а) гены репарации ДНК - 4 SNP 3 генов (*XRCC3*, *XRCC1*, *XPB*); б) гены, кодирующие ферменты детоксикации ксенобиотиков – 9 полиморфизмов 7 генов (*CYP1A1*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*); в) гены системы антиоксидантной защиты – 8 SNP 5 генов (*SOD1*, *NFE2L3*, *GPX4*, *GCLM*, *GCLC*). Каждый мутантный вариант, предрасполагающий к риску для здоровья, оценивался в 1 балл. Средний показатель для каждого кластера как показатель функциональности генной системы был включен в формулу расчета индивидуального риска.

Учитывая все внесенные критерии, была предложена следующая формула многомерного анализа рисков для здоровья:

$$Y = 0.2975 + 0.0038 * X1 - 0.0336 * X2 + 0.8601 * X3 - \\ - 0.282 * X4 + 0.09607 * X5 + 0.5485 * X6 + 0.2119 * X7 - \\ - 0.3557 * X8 + 0.1533 * X9 \quad (19)$$

Оценка отдельных индивидуальных показателей формулы индивидуальной оценки риска для здоровья выявила, что наиболее влиятельными факторами на состояние здоровья являются избыток пестицидов в продуктах питания (коэффициент влияния = 0,8601) и состояние системы детоксикации ксенобиотиков (коэффициент влияния = 0,5485). Т-тест подтверждает значимость избытка как пестицидов, так и тяжелых металлов при расчете рисков для здоровья ($T_3 = 2,562 (>2,263)$, $T_4 = 2,962 (>2,263)$).

Также была предложена следующая формула для многомерного анализа генетических рисков:

$$Y = 2.4756 - 0.01415 * X_1 + 0.7166 * X_2 - 0.8569 * X_3 - \\ - 0.1146 * X_4 + 1.1351 * X_5 + 0.2174 * X_6 - 0.7496 * X_7 + \\ + 0.9268 * X_8 + 0.2767 * X_9 \quad (20)$$

Наиболее значимыми факторами, влияющими на риск мутации, были уровень загрязнения пищевых продуктов пестицидами (коэффициент влияния = 0,8569), курение (коэффициент влияния = 0,9268) и функциональное состояние системы репарации ДНК (коэффициент влияния = 1,1351). Однако достоверность состояния фактора генов репарации ДНК не подтверждена ($T_5 = 1,905 (<2,693)$), тогда как фактор загрязнения пестицидами подтвержден ($T_2 = 3,028 (> 2,693)$). Был оценен вклад каждого оцениваемого фактора в здоровье человека и стабильность генома (рис. 8, рис. 9).

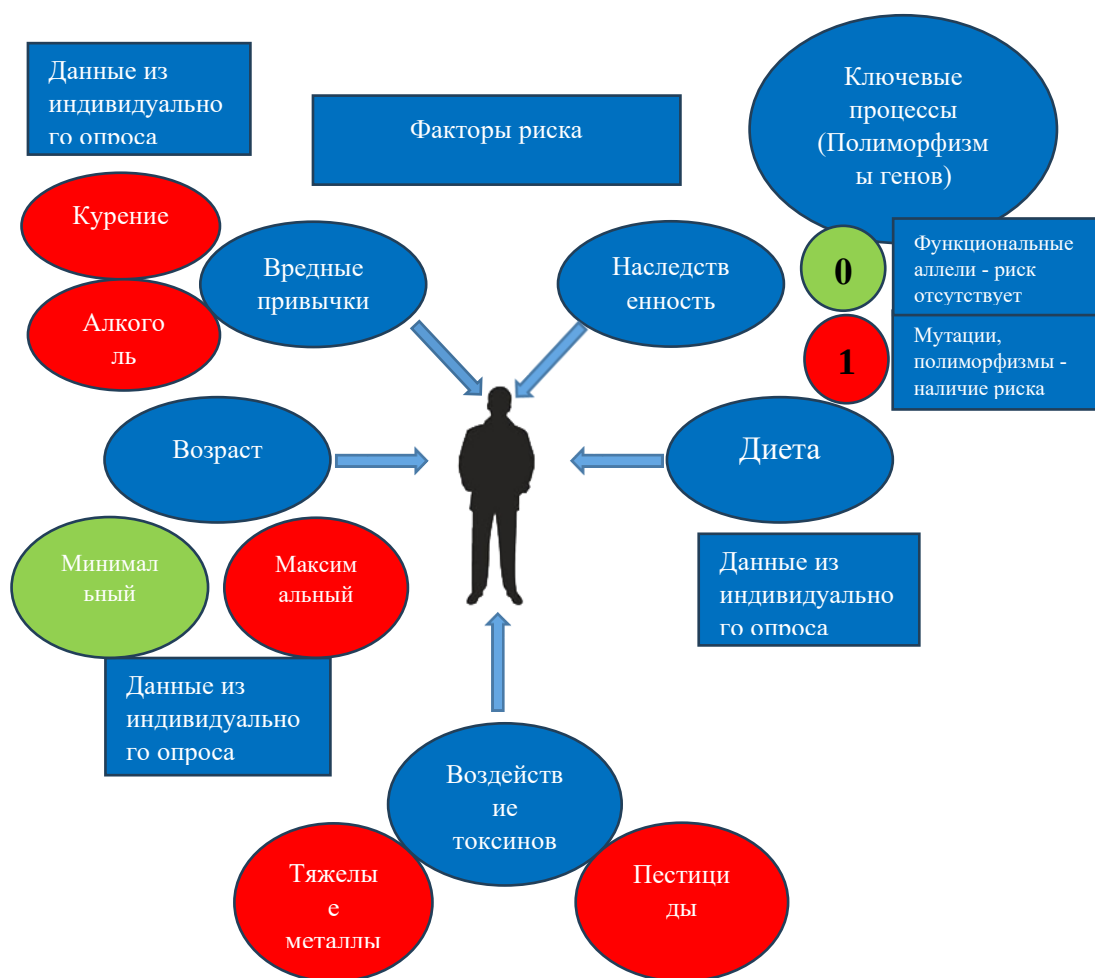


Рисунок 8 - Совокупность исследуемых факторов, оказывающих влияние на здоровье и генетический статус человека

Пестицидное загрязнение среды



Рисунок 9 - Влияние изучаемых факторов на здоровье и генетический статус

Установлено, что общая вариабельность в результате совокупного действия всех факторов риска в исследуемой выборке составляет 24,74% для состояния здоровья и 14,24% для генетического статуса, а остальная часть приходится на неучтенные факторы. Вопреки теоретическим ожиданиям, возраст не оказал существенного влияния на здоровье (1%) или частоту мутаций (0,45%).

Расчет предсказательной способности полученных формул показал, что при расчете рисков для здоровья итоговый балл предсказал развитие хронических заболеваний в 108 случаях (72%), а наличие хромосомных aberrаций - в 104 случаях (69%). Предположительно, эти значения связаны с вероятной неточностью данных, полученных в ходе исследования, а также с возможным отсутствием других важных генов при оценке генетических систем.

3.6.1 Обсуждение комплексного анализа множества факторов риска, связанных с воздействием пестицидов

Исследования воздействия пестицидов на человека показали, что различные факторы, такие как зависимость «доза-реакция», пол и химический класс стойких органических загрязнителей (СОЗ), играют важную роль в их биоаккумуляции в жировых тканях и определении их токсичности. Эти факторы также влияют на эффекторные механизмы воздействия пестицидов на организм. Однако точные механизмы, лежащие в основе этих

взаимоотношений, пока остаются недостаточно изученными и плохо понятными. Например, исследования до сих пор не могут однозначно объяснить, почему у женщин воздействие СОЗ чаще ассоциируется с повышенным риском ожирения и диабета, чем у мужчин, хотя в некоторых исследованиях отмечаются противоположные тенденции [234, 235].

Кроме того, остаются неясными взаимосвязи между воздействием пестицидов и такими индивидуальными факторами, как возраст, масса тела, курение и употребление алкоголя. Многие исследования дают противоречивые результаты, что затрудняет формирование четкого представления о том, как именно эти факторы влияют на токсичность пестицидов в конкретных группах людей [158]. В диссертационной работе использовался широкий спектр методов исследования, результаты которых были направлены для поиска и разработки метода оценки когортного и индивидуального риска.

Несмотря на то что наши исследования не выявили значимого влияния массы тела как фактора риска для здоровья или генетического статуса в условиях загрязнения пестицидами, известно, что биохимические свойства стойких органических загрязнителей (СОЗ) способствуют их накоплению в жировых тканях [214–216]. Особенно важным является изучение воздействия таких загрязнителей на изолированные популяции, например, инуитов, этнической группы автохтонных народов Северной Америки, проживающих по большей части на территории современной Канады, заселяя зоны побережья океана и рек, и чей рацион преимущественно состоит из морских продуктов.

Инуиты восточной Канады и Гринландии подвергаются значительному воздействию хлорорганических пестицидов, которые накапливаются в рыбах и морских млекопитающих, составляющих основу их питания [236]. Эти вещества попадают в пищевую цепь через морские организмы, что приводит к высокой концентрации пестицидов в организме инуитов, включая беременных женщин, новорожденных и плоды в пренатальном периоде. Исследования показали, что у взрослых инуитов наблюдаются очень высокие уровни накопления широкого спектра хлорорганических пестицидов, что вызывает серьезную озабоченность по поводу их здоровья [237, 238].

Одним из факторов, ухудшающих состояние здоровья инуитов, является их изоляция, которая ограничивает доступ к разнообразным продуктам питания и медицинским услугам. Высокий уровень загрязнения пестицидами в сочетании с процессами старения населения также оказывает негативное воздействие на их здоровье. Среди инуитов зафиксированы повышенные риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, диабета и гипертонии, что связано с воздействием токсичных веществ, а также с ухудшением образа жизни [239].

Плохое состояние здоровья инуитов можно объяснить их изоляцией, старением и высоким уровнем загрязнения пестицидами. Кроме того, в этой популяции отмечается снижение уровня физической активности, что

усугубляет негативные последствия загрязнения и приводит к ухудшению липидного профиля крови. Это дополнительно повышает риск развития хронических заболеваний, особенно связанных с обменом веществ и сердечно-сосудистой системой. В целом, воздействие хлорорганических пестицидов в сочетании с малоподвижным образом жизни и ограниченными ресурсами для поддержания здоровья представляет серьезную проблему для инуитов, требующую особого внимания со стороны исследователей и специалистов в области здравоохранения [239].

Вредные привычки, такие как курение и употребление алкоголя, могут усиливать токсическое воздействие пестицидов на организм человека. Исследования показывают, что воздействие пестицидов повышает риск артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у курящих людей [239–241]. Это связано с тем, что курение, в сочетании с воздействием пестицидов, увеличивает вероятность развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ограничение курения и умеренное потребление алкоголя, особенно в сочетании с морепродуктами, могут снизить биоаккумуляцию пестицидов в организме, что, в свою очередь, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [239].

Что касается алкоголя, то его влияние на исход отравления пестицидами изучено в меньшей степени. Тем не менее, ряд исследований указывает на связь между уровнем этанола в крови и исходами отравлений. Например, в исследовании Майкла Эддлстона и его коллег изучалось острое отравление диметоатом, который относится к фосфорорганическим инсектицидам [242]. Было установлено, что у пациентов с высоким уровнем диметоата и этанола в крови был более высокий риск летального исхода. Учёные предложили две гипотезы для объяснения этой взаимосвязи. Первая заключается в том, что пьющие люди могут подвергаться более частому и неконтролируемому контакту с пестицидами, что увеличивает их риск. Вторая гипотеза предполагает, что этанол замедляет метаболизм диметоата в организме, затрудняя его детоксикацию и, соответственно, увеличивая его токсичность.

Таким образом, хотя точные механизмы взаимодействия алкоголя и пестицидов ещё не до конца изучены, данные исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса.

Исследования о влиянии возраста на риски воздействия пестицидов дают противоречивые результаты, так как возраст является важным фактором, влияющим на чувствительность организма к пестицидам. В раннем возрасте организм демонстрирует повышенную чувствительность к воздействию пестицидов, что связано с незрелостью защитных механизмов. В то же время, пожилые люди подвержены большему риску развития заболеваний при отравлении пестицидами, поскольку с возрастом замедляются процессы детоксикации и метаболизма, что может усугублять токсическое воздействие.

Исследования на животных дают ценные сведения о том, как возраст влияет на восприятие пестицидов. Например, в опытах на мышах, разделенных на молодые и старые группы, выявлены различия в процессе

всасывания, детоксикации и биотрансформации пестицидов в зависимости от возраста [241]. Эти данные свидетельствуют о том, что возраст влияет на механизмы переработки токсических веществ организмом.

К. Морис и его коллеги выдвинули гипотезу о том, что пренатальное воздействие хлорорганических соединений оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию и здоровье пожилых мужчин. В одном из исследований было установлено, что у стареющих крыс, подвергшихся пренатальному воздействию хлорорганических соединений, наблюдалось ухудшение подвижности сперматозоидов на 90-й день постнатального периода, что эквивалентно возрасту 30-летнего мужчины. У более старых крыс отмечалась полная утрата репродуктивной функции, что подтверждает длительное и негативное влияние пестицидов на организм [243].

Долгосрочные последствия воздействия пестицидов проявляются и в нейротоксическом влиянии [244, 245]. Например, при исследованиях воздействия ДДТ на мышей было выявлено, что у животных в возрасте 10 дней наблюдалось увеличение плотности холинергических мускариновых рецепторов в коре головного мозга спустя неделю после воздействия. Однако, в гиппокампе такого эффекта не было. Более того, изменения в связывании мускариновых рецепторов сохранялись даже через 4 месяца после однократного введения ДДТ, при этом отмечалось снижение плотности их связывания. Функциональные изменения, в частности нарушение двигательного привыкания, были зафиксированы спустя 4 месяца после острого воздействия ДДТ, что указывает на долгосрочные последствия раннего воздействия пестицидов.

Что касается исследований на людях, они показывают, что пожилые люди особенно чувствительны к токсическому воздействию пестицидов. Например, исследование Liu и коллег выявило, что возраст старше 50 лет является фактором риска смерти при интоксикации фосфорорганическими соединениями [246]. В другом исследовании, проведенном Цзя-Руэй Ю, было изучено 71 пожилой пациент с отравлением фосфорорганическими пестицидами. У всех пациентов развился острый холинергический криз, а также были зафиксированы серьезные осложнения, такие как дыхательная недостаточность (52,1%), аспирационная пневмония (50,7%), острая почечная недостаточность (43,7%), тяжелые нарушения сознания (25,4%), шок (14,1%) и судороги (4,2%). У некоторых пациентов также развились промежуточный синдром (15,5%) и отсроченная нейропатия (4,2%) [247].

В данном исследовании возрастной фактор показал наименьшее влияние при оценке воздействия пестицидов на здоровье и генетический статус участников (рис.8). Этот результат может быть объяснен несколькими причинами.

Во-первых, исследуемые населенные пункты характеризовались относительной однородностью по возрастной структуре участников. То есть, возрастные различия между респондентами были незначительными, что затрудняло выявление влияния возраста на здоровье и генетический статус.

Однородность выборки привела к тому, что эффект возраста не проявился в полной мере, так как в выборке присутствовало малое количество участников существенно различающихся возрастных категорий.

Во-вторых, возможно, имеет место эффект стабилизирующего отбора, когда длительное проживание участников в условиях пестицидного загрязнения могло способствовать естественному отбору более устойчивых к пестицидам людей. В исследуемых сельских населенных пунктах большинство участников жили с рождения и в течение долгого времени подвергались воздействию пестицидов. В таких условиях те люди, чье здоровье или генетическое состояние было менее устойчиво к токсичному воздействию, могли либо переселяться в другие, менее загрязненные регионы, либо не доживать до момента проведения исследования. Таким образом, в исследуемой группе могли остаться те, чьи организмы и генетические особенности оказались более приспособленными к долгосрочному воздействию пестицидов.

В результате в выборке оказалось население, обладающее большей устойчивостью к негативному влиянию пестицидов, что снизило значимость возрастного фактора как показателя риска. Это объясняет, почему различия в возрасте участников не оказали существенного влияния на результаты исследования.

В ряде исследований изучались гендерные различия в чувствительности к пестицидам, которые могли выступать в качестве одного из факторов риска. Например, Эдвард Дж. Каснер и его коллеги обнаружили, что среди женщин наблюдаются более высокие показатели отравления пестицидами, чем среди мужчин [248]. Однако авторы выдвинули гипотезу, что эта разница в уровнях отравления может быть связана с тем, что мужчины и женщины работают с разными видами сельскохозяйственных культур, что приводит к различному уровню воздействия пестицидов. Иными словами, повышенная частота отравлений среди женщин может быть следствием различий в профессиональной деятельности, а не биологической предрасположенности.

В нашем исследовании не было выявлено существенных гендерных различий в расчетных индивидуальных рисках среди мужчин и женщин при одинаковом образе жизни. Например, среди членов одной семьи из трёх человек, живущих в одном доме, расчетные показатели риска от воздействия пестицидов были практически одинаковыми: ПЦ-139 — индекс влияния 0,685; ПЦ-140 — индекс влияния 0,659, ПЦ-142 — индекс влияния 0,734 соответственно, что свидетельствует об отсутствии значимых различий между мужчинами и женщинами. Более того, в условиях, когда члены семьи имеют схожие пищевые привычки, образ жизни и даже генетические характеристики, гендерные различия в восприимчивости к пестицидам не были зафиксированы.

Кроме того, данное исследование не ограничивалось изучением рисков для здоровья, но также включало анализ возможного генотоксического действия пестицидов. Для оценки мутагенного воздействия загрязнения на

население региона использовался цитогенетический метод, который считается наиболее оптимальным для подобных исследований. Этот метод позволяет выявить хромосомные изменения и другие генетические нарушения, которые могут быть вызваны воздействием токсичных веществ, включая пестициды.

Оценка генотоксичности с использованием цитогенетических методов является общепринятой практикой во всем мире для изучения воздействия различных вредных веществ, включая пестициды, на организм. В арсенал методов оценки генотоксичности входят такие процедуры, как микроядерный тест, кометный тест и метод оценки хромосомных aberrаций. Эти методы позволяют выявить повреждения на уровне клеток, связанные с генетическими изменениями, которые могут быть вызваны токсическими воздействиями.

Ранее одно из проведенных исследований показало, что существует связь между уровнем хромосомных aberrаций и полиморфизмом генов, отвечающих за репарацию ДНК [191]. Полиморфизм этих генов может влиять на способность клеток восстанавливать повреждения ДНК, что повышает вероятность мутаций. На основании этих данных в дальнейшем анализе риска мутаций были учтены дополнительные факторы, которые включили в многомерный анализ через использование специальной балльной системы. Эта система позволяет оценить влияние каждого гена, участвующего в процессе репарации ДНК, и в целом оценить функциональность генетической системы человека.

Балльная система оценки генетической работоспособности позволяет количественно измерить влияние полиморфизма каждого гена и затем использовать эти данные в многофакторном анализе для расчета индивидуальных рисков. Подобный подход к расчету рисков путем применения регрессионного анализа применяется в запатентованной формуле для расчета риска рака шейки матки, основанной на уровне метилирования генов, связанных с этим заболеванием [249].

В данном исследовании представлен комплексный анализ множества факторов риска, связанных с воздействием пестицидов, с учетом индивидуальных характеристик каждого участника. Это включает такие показатели, как генетический полиморфизм и другие личные данные, влияющие на восприимчивость к пестицидам. Аналогичное исследование, в котором использовался метод множественной регрессии для оценки рисков повреждения ДНК под воздействием пестицидов, также показало, что полиморфизмы генов *GSTP1* и *XRCC1* являются одними из ключевых факторов, повышающих вероятность повреждения ДНК [250].

Связь загрязнения пестицидами с эпигенетическими механизмами в последнее время активно исследуется, поскольку всё больше данных указывает на то, что пестициды могут оказывать долговременное влияние на здоровье через изменения в эпигенетической регуляции [219, 251, 252]. В частности, исследования показывают, что хлорорганические пестициды (ХОП) способны изменять эпигенетические паттерны, что, в свою очередь,

может привести к метаболическим нарушениям и другим проблемам со здоровьем.

Одним из примеров является исследование Мориса К. и его коллег, которое продемонстрировало, что воздействие ХОП вызывает изменения в метилировании ДНК сперматозоидов у самцов мышей. Более того, эти изменения сохранялись на протяжении как минимум двух поколений, что свидетельствует о возможности передачи эпигенетических изменений по наследству. Такие изменения могут приводить к серьёзным последствиям, включая мертворождение, врожденные дефекты, аномалии плаценты, нарушение роста плода и сокращение продолжительности жизни потомства. Это демонстрирует значимость эпигенетического воздействия пестицидов на репродуктивное здоровье и здоровье будущих поколений [251].

В другом исследовании, проведенном А. Лисмером и его коллегами, было показано, что воздействие таких пестицидов, как ДДТ и его метаболита p,p' -ДДЕ, также оказывает дозозависимое влияние на эпигеном сперматозоидов у мужчин [252]. Эти изменения в эпигенетической регуляции могут передаваться следующему поколению и негативно влиять на его здоровье, что демонстрирует важность изучения эпигенетических механизмов в контексте воздействия пестицидов на организм.

При изучении взаимосвязи между пестицидами и метилированием ДНК использовался метод линейной регрессии для оценки уровней корреляции между воздействием пестицидов и количеством участков ДНК, затронутых изменениями метилирования [253]. Это позволило выявить закономерности и определить, какие участки генома наиболее подвержены изменениям в результате воздействия пестицидов.

Хотя метод множественной регрессии широко используется для оценки рисков для здоровья различной природы, в исследованиях для оценки рисков, связанных с воздействием пестицидов, он используется редко. Таким образом, данная работа представляет новые подходы к оценке рисков и выбору факторов риска. Включение генетических изменений в такие модели позволяет более точно оценивать потенциальные риски для здоровья, связанные с пестицидами, и предсказывать долгосрочные последствия их воздействия на будущие поколения.

4 Заключение

Оценка риска долговременного воздействия пестицидов на когортном и индивидуальном уровнях у жителей поселков Алматинской области Казахстана проводилась на основе анализа цитогенетического, генетического статуса индивидуумов, корреляционного анализа для изучения влияния пестицидов на здоровье, в результате которой был разработан метода индивидуальной оценки риска генетического статуса населения и здоровья человека при длительном загрязнении окружающей среды пестицидами.

Проведенный в рамках исследования цитогенетический анализ позволяет предположить генотоксический эффект, являющийся следствием длительного проживания на загрязненных пестицидами территориях. В данном исследовании для всех поселков характерно преобладание аббераций хроматидного типа. Химическое воздействие вызывает одноцепочечные разрывы или другие нарушения в ДНК, которые проявляются на уровне отдельных хроматид, что и наблюдается у жителей этих поселков.

Хотя краткосрочные и долгосрочные оценки риска помогают определить общие угрозы для здоровья, они часто основываются на усредненных данных, таких как среднее потребление пищи или уровень загрязнения в регионе. Это ограничивает их точность, поскольку они не учитывают индивидуальные особенности человека. После проведенного опроса в населенных пунктах было установлено, что пищевые привычки сильно варьируются в зависимости от доступности продуктов питания, уровня благосостояния населения и других социальных и экономических факторов.

Этот факт демонстрирует важность учета индивидуальных особенностей при оценке риска. Наследуемые генетические полиморфизмы могут повышать или снижать восприимчивость к воздействию токсичных веществ, а возраст, наличие вредных привычек и специфические пищевые предпочтения также могут оказывать значительное влияние на восприимчивость человека к токсикантам.

Таким образом, для точной оценки риска на личном уровне необходимо учитывать эти уникальные особенности, поскольку они могут существенно изменять потенциальное воздействие пестицидов и других токсичных веществ на организм.

Одним из ключевых направлений для дальнейших исследований является изучение полиморфизмов генов, которые играют важную роль в индивидуальной чувствительности к воздействию токсичных веществ, включая пестициды. Однако на сегодняшний день связь между определенными полиморфизмами и рисками для здоровья при воздействии пестицидов исследована недостаточно. Углубление этого направления может дать важные данные о том, какие генетические факторы увеличивают риск развития заболеваний.

Кроме того, важно учитывать взаимодействие различных генов друг с другом, а также их связь с другими факторами риска, такими как возраст, пол, привычки (например, курение или питание) и экологические условия

(например, уровень загрязнения окружающей среды). Это позволит получить более полную картину того, как воздействие пестицидов влияет на здоровье в зависимости от конкретных условий и предрасположенностей человека.

Более глубокое изучение этих факторов может пролить свет на механизмы мутагенного действия пестицидов, а также на патогенез различных заболеваний, которые могут развиваться в результате их воздействия. Среди таких заболеваний могут быть сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет, нейротоксические поражения, а также другие проблемы со здоровьем, которые связываются с воздействием химических веществ.

Более точное понимание этих механизмов поможет не только лучше оценивать риски для здоровья населения, но и разрабатывать более эффективные меры профилактики. Это имеет огромное значение для общественного здравоохранения, поскольку позволит снизить заболеваемость, связанную с воздействием пестицидов, и улучшить качество жизни людей, особенно тех, кто подвергается длительному контакту с этими веществами.

Дальнейшие исследования, направленные на изучение полиморфизмов генов и их взаимодействий, играют важную роль в углублении нашего понимания вредного воздействия пестицидов на здоровье человека. Изучение полиморфизмов ключевых генов, участвующих в регуляции токсического действия химических веществ, позволяет выявить конкретные генетические факторы, которые могут повышать или снижать риск развития заболеваний, связанных с воздействием пестицидов. Например, мутации в генах, отвечающих за метаболизм токсичных веществ, могут замедлять их выведение из организма, что увеличивает время воздействия этих химикатов и повышает вероятность их накопления в тканях. Это, в свою очередь, может способствовать развитию различных заболеваний, включая онкологические, сердечно-сосудистые и неврологические патологии.

Кроме того, исследование взаимодействия генов друг с другом и их взаимодействие с внешними факторами помогает лучше понять, как различные факторы риска, включая генетические и экологические, могут совместно влиять на здоровье. Например, возраст, пол, особенности образа жизни (такие как курение или питание), а также условия окружающей среды (например, уровень загрязнения воздуха или воды) могут усиливать или ослаблять влияние пестицидов на организм. Это комплексное понимание факторов риска может привести к созданию более точных моделей оценки воздействия пестицидов на здоровье.

Более глубокое понимание полиморфизмов и их взаимодействий откроет новые пути для разработки персонализированных методов оценки риска и профилактики заболеваний. Это позволит более эффективно выявлять группы людей с повышенной генетической предрасположенностью к негативным последствиям от воздействия пестицидов и принимать соответствующие меры для их защиты. Эти исследования также могут помочь в создании более безопасных условий труда для работников сельского хозяйства и других

отраслей, где использование пестицидов является неизбежным. В целом, результаты подобных исследований будут способствовать улучшению здоровья и снижению рисков для широкого круга людей, подверженных воздействию токсичных веществ.

На основании полученных результатов научно-исследовательской работы были сделаны следующие выводы:

1. Показано достоверное превышение частот aberrаций в исследуемых населенных пунктах по сравнению с контролем. Для всех исследованных поселков характерно преобладание мутаций хроматидного типа, что свидетельствует в пользу химической природы мутагенного воздействия. Установлено, что уровень хромосомных aberrаций в изучаемых селах достоверно выше ($p < 0,0001$), чем в контрольном селе Таукаратурык ($0,85 \pm 0,12\%$).

2. Молекулярно-генетический анализ показал повышенные частоты мутантных аллелей для генов *GSTP1* (rs1871042), *GCLC* (rs524553), *XRCC1* Arg399Gln (rs25487), *SOD1* (rs1041740, rs138002121), *CYP1A1* (rs17861084), *CYP2B6* (rs8192718), *CYP2D6* (rs186133763), *GSTP1* (rs1138272), и *GCLC* (rs12524550) по сравнению со средними значениями для населения одинаково смешанного этнического происхождения. Выявлена повышенная частота нефункциональных аллелей глутатион-S-трансфераз M1 и T1, что может оказывать влияние на снижение детоксикационных функций генов и состояние здоровья в обследуемой популяции.

3. Определены краткосрочные и долгосрочные риски для здоровья обследуемых когорт, проживающих на территориях, загрязненных хлорорганическими пестицидами. Установлено, что наибольший риск связан с употреблением груш, огурцов, болгарского перца, молока и мяса, поскольку в этих продуктах обнаружено недопустимо высокое содержание пестицидов группы альдрина, эндосульфана и гептахлора.

4. Корреляционный анализ, проведенных на основании данных о содержании пестицидов в продуктах питания, показал достоверную связь между частотой хромосомных aberrаций и содержанием пестицидов в продуктах питания. Для поселка Бельбулак отмечается положительная корреляция для всех групп пестицидов за исключением ДДТ, характерная только для огурцов ($Cr -0,49 - 0,77$). Для поселка Кызылкайрат отмечена достоверно высокая корреляция между частотой aberrаций и содержанием пестицидов всех групп в огурцах, томатах, грушах ($Cr -0,71 - 0,99$). В поселке Бескайнар сильная значимая корреляция обнаружена для групп альдрин в яблоках ($Cr -0,95$) и огурцах ($Cr -0,98$) и ДДТ в грушах ($Cr -0,98$). Для яблок сильная корреляционная зависимость между частотой хромосомных aberrаций и накоплением пестицидов обнаружена в группе альдрин в п. Амангельды ($Cr -0,94$) и Кызылкайрат ($Cr -0,70$) и умеренно значимая в п. Бескайнар по группе ДДТ ($Cr -0,69$) и группе ГХБ в п. Кызылкайрат ($Cr -0,66$). Для продуктов животного происхождения сильная значимая корреляция наблюдалась для мяса в поселках Бескайнар (Группа ДДТ и группа

эндосульфана с Сг -0,84) и Кызылкайрат (группа ДДТ с Сг -0,70, группа альдрин с Сг -0,54, группа ГХБ с Сг -0,46).

5. Предложен новый метод оценки токсичности и генотоксичности продуктов, загрязненных ядохимикатами, основанный на учете широкого спектра индивидуальных характеристик, представленный в виде формулы множественной регрессии. Выявлено, что наиболее влиятельными факторами на состояние здоровья являются избыток пестицидов в продуктах питания (33%) и состояние системы детоксикации ксенобиотиков (26%). Наиболее значимыми факторами, влияющими на риск мутации, были уровень загрязнения пищевых продуктов пестицидами (29%), курение (26%) и функциональное состояние системы репарации ДНК (24%).

Список использованных источников

1. Книга «Пестициды – токсический удар по биосфере и человеку» | Сайт Федорова.
2. EPA N. pesticide-use-nsw. — URL: <https://www.epa.nsw.gov.au/your-environment/pesticides/pesticide-use-nsw>.
3. Lorenzin M. Pesticide residues in Italian Ready-Meals and dietary intake estimation // *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes.* — 2007. — Т. 42. — № 7. — С. 823-833.
4. Nag S.K., Raikwar M.K. Persistent organochlorine pesticide residues in animal feed // *Environmental Monitoring and Assessment.* — 2011. — Vol. 174. — No. 1. — P. 327-335.
5. Nougadère A., Sirot V., Kadar A., Fastier A., Truchot E., Vergnet C., Hommet F., Baylé J., Gros P., Leblanc J.-C. Total diet study on pesticide residues in France: Levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers // *Environment International.* — 2012. — Vol. 45. — Total diet study on pesticide residues in France. — P. 135-150.
6. Witczak A., Abdel-Gawad H. Assessment of health risk from organochlorine pesticides residues in high-fat spreadable foods produced in Poland // *Journal of Environmental Science and Health, Part B.* — 2014. — Vol. 49. — No. 12. — P. 917-928.
7. Жумаканов М.О. Загрязнение окружающей среды стойкими органическими загрязнителями. — 2016.
8. Куринный А.И., Пилинская М.А. Пестициды как мутагенный фактор окружающей среды. — 1974. — Т. 8. — С. 342-374.
9. Пилинская М.А. Мутагенное действие пестицидов. — 1986. — С. 97-152.
10. Waters M.D., Nesnow S., Huisinigh J.L., Sandhu S.S., Claxton L., eds. Application of Short-Term Bioassays in the Fractionation and Analysis of Complex Environmental Mixtures. — Boston, MA: Springer US, 2012. — 588 p.
11. Sponsler D.B., Grozinger C.M., Hitaj C., Rundlöf M., Botías C., Code A., Lonsdorf E.V., Melathopoulos A.P., Smith D.J., Suryanarayanan S., Thogmartin W.E., Williams N.M., Zhang M., Douglas M.R. Pesticides and pollinators: A socioecological synthesis // *Science of The Total Environment.* — 2019. — Vol. 662. — Pesticides and pollinators. — P. 1012-1027.
12. Landrigan P., Benbrook C. GMOs, Herbicides, and Public Health // *The New England journal of medicine.* — 2015. — Vol. 373. — P. 693-5.
13. Пилинская М.А., Львова Т.С. Результаты цитогенетического обследования групп населения при интенсивном и ограниченном использовании пестицидов. — 1979. — Т. 13(3). — С. 228-231.
14. Исабекова М.А., Сейдалиева Л.Т. Действие пестицидов на перекисное окисление липидов в митохондриях и микросомах гепатоцитов крыс // *Действие пестицидов на перекисное окисление липидов в митохондриях и микросомах гепатоцитов крыс.* — 2015. — № 2-5 (11). — С. 85-88.
15. Kaur R., Mavi G.K., Raghav S. Pesticides Classification and its Impact on Environment // *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences.* — 2019. — Vol. 8. — No. 3. — P. 1889-1897.
16. Wang R., Yuan Y., Yen H., Grieneisen M., Arnold J., Wang D., Wang C., Zhang M. A review of pesticide fate and transport simulation at watershed level using SWAT: Current status and research concerns // *Science of The Total Environment.* — 2019. — Vol. 669. — A review of pesticide fate and transport simulation at watershed level using SWAT. — P. 512-526.
17. Bassil K.L., Vakil C., Sanborn M., Cole D.C., Kaur J.S., Kerr K.J. Cancer health effects of pesticides: Systematic review // *Canadian Family Physician.* — 2007. — Vol. 53. — Cancer health effects of pesticides. — No. 10. — P. 1704-1711.
18. Dich J., Zahm S.H., Hanberg A., Adami H.-O. Pesticides and cancer // *Cancer Causes & Control.* — 1997. — Vol. 8. — No. 3. — P. 420-443.
19. Cocco P., Satta G., Dubois S., Pili C., Pilleri M., Zucca M., Mannetje A.M., Becker N., Benavente Y., Sanjosé S. de, Foretova L., Staines A., Maynadié M., Nieters A., Brennan P., Miligi

- L., Ennas M.G., Boffetta P. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2013. — Vol. 70. — Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides. — No. 2. — P. 91-98.
20. Carbonell E., Puig M., Xamena N., Creus A., Marcos R. Sister chromatid exchange in lymphocytes of agricultural workers exposed to pesticides // *Mutagenesis*. — 1990. — Vol. 5. — No. 4. — P. 403-406.
21. Frequency of sister chromatid exchange in peripheral lymphocytes of male pesticide applicators - Rupa - 1991 - *Environmental and Molecular Mutagenesis* - Wiley Online Library. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/em.2850180209> (дата обращения: 04.09.2024).
22. Bolt H.M., Foth H., Hengstler J.G., Degen G.H. Carcinogenicity categorization of chemicals—new aspects to be considered in a European perspective: Festschrift dedicated to Christian Hodel // *Toxicology Letters*. — 2004. — Vol. 151. — No. 1. — P. 29-41.
23. Gómez-Arroyo S., Díaz-Sánchez Y., Meneses-Pérez M.A., Villalobos-Pietrini R., De León-Rodríguez J. Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. — 2000. — Vol. 466. — No. 1. — P. 117-124.
24. Hageman K.J., Bogdal C., Scheringer M. Chapter 11 - Long-Range and Regional Atmospheric Transport of POPs and Implications for Global Cycling // *Comprehensive Analytical Chemistry: Persistent Organic Pollutants (POPs): Analytical Techniques, Environmental Fate and Biological Effects*/ ed. E.Y. Zeng. — Elsevier, 2015. — Vol. 67. — P. 363-387.
25. Guo W., Pan B., Sakkiyah S., Yavas G., Ge W., Zou W., Tong W., Hong H. Persistent Organic Pollutants in Food: Contamination Sources, Health Effects and Detection Methods // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2019. — Vol. 16. — Persistent Organic Pollutants in Food. — No. 22. — P. 4361.
26. Wu X., Yu S., Zeng J., Zheng X., Ren Z., Shu Y., Mai B. Biomagnification of persistent organic pollutants (POPs) in detritivorous, phytophagous, and predatory invertebrates: How POPs enter terrestrial food web? // *Science of The Total Environment*. — 2024. — Vol. 924. — Biomagnification of persistent organic pollutants (POPs) in detritivorous, phytophagous, and predatory invertebrates. — P. 171677.
27. Weber R., Schlumpf M., Nakano T., Vijgen J. The need for better management and control of POPs stockpiles // *Environmental Science and Pollution Research*. — 2015. — Vol. 22. — No. 19. — P. 14385-14390.
28. Gupta P.K. Pesticide exposure—Indian scene: Toxicology in the New Century, Opportunities and Challenges - Proceedings of the 5th Congress of Toxicology in Developing Countries // *Toxicology*. — 2004. — Vol. 198. — No. 1. — P. 83-90.
29. Rico-Martínez R., Alvarado-Flores J., Pérez-Legaspi I.A., Garza-León C.V., Rivera-Dávila O.L., Santos-Medrano G.E., Robles-Vargas D., Carbajal-Hernández A.L. Chapter 4 - Fate and adverse effects of pesticides in the environment // *Pesticides in the Natural Environment*/ eds. P. Singh, S. Singh, M. Sillanpää. — Elsevier, 2022. — P. 65-119.
30. UNEP The Hazardous Chemicals and Waste Conventions. — 2013.
31. Russo M., Humes S.T., Figueroa A.M., Tagmount A., Zhang P., Loguinov A., Lednický J.A., Sabo-Attwood T., Vulpe C.D., Liu B. Organochlorine Pesticide Dieldrin Suppresses Cellular Interferon-Related Antiviral Gene Expression // *Toxicological Sciences*. — 2021. — Vol. 182. — No. 2. — P. 260-274.
32. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. — URL: <https://www.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx>.
33. Gerber R., Smit N.J., Van Vuren J.H.J., Nakayama S.M.M., Yohannes Y.B., Ikenaka Y., Ishizuka M., Wepener V. Bioaccumulation and human health risk assessment of DDT and other organochlorine pesticides in an apex aquatic predator from a premier conservation area // *Science of The Total Environment*. — 2016. — Vol. 550. — P. 522-533.

34. Sun R.-X., Sun Y., Xie X.-D., Yang B.-Z., Cao L.-Y., Luo S., Wang Y.-Y., Mai B.-X. Bioaccumulation and human health risk assessment of DDT and its metabolites (DDTs) in yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) and their prey from the South China Sea // *Marine Pollution Bulletin*. — 2020. — Vol. 158. — P. 111396.
35. Grier J.W. Ban of DDT and Subsequent Recovery of Reproduction in Bald Eagles // *Science*. — 1982. — Vol. 218. — No. 4578. — P. 1232-1235.
36. Olsen P., Emison B., Mooney N., Brothers N. DDT and dieldrin: effects on resident Peregrine Falcon populations in south-eastern Australia // *Ecotoxicology*. — 1992. — Vol. 1. — DDT and dieldrin. — No. 2. — P. 89-100.
37. Eskenazi B., Chevrier J., Rosas L.G., Anderson H.A., Bornman M.S., Bouwman H., Chen A., Cohn B.A., de Jager C., Henshel D.S., Leipzig F., Leipzig J.S., Lorenz E.C., Snedeker S.M., Stapleton D. The Pine River Statement: Human Health Consequences of DDT Use // *Environmental Health Perspectives*. — 2009. — Vol. 117. — The Pine River Statement. — No. 9. — P. 1359-1367.
38. Rauh V.A., Garfinkel R., Perera F.P., Andrews H.F., Hoepner L., Barr D.B., Whitehead R., Tang D., Whyatt R.W. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118. — No. 6. — P. e1845-1859.
39. Shelton J.F., Geraghty E.M., Tancredi D.J., Delwiche L.D., Schmidt R.J., Ritz B., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study // *Environmental Health Perspectives*. — 2014. — Vol. 122. — Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides. — No. 10. — P. 1103-1109.
40. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., Toppari J., Zoeller R.T. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals // *Endocrine Reviews*. — 2015. — Vol. 36. — Executive Summary to EDC-2. — No. 6. — P. 593-602.
41. Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health: Neuroendocrine Disruptors // *Frontiers in Neuroendocrinology*. — 2010. — Vol. 31. — No. 4. — P. 497-518.
42. Cocco P., Brennan P., Ibba A., Llongueras S. de S., Maynadié M., Nieters A., Becker N., Ennas M.G., Tocco M.G., Boffetta P. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2008. — Vol. 65. — No. 2. — P. 132-140.
43. Cohn B.A., Wolff M.S., Cirillo P.M., Sholtz R.I. DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure // *Environmental Health Perspectives*. — 2007. — Vol. 115. — DDT and Breast Cancer in Young Women. — No. 10. — P. 1406-1414.
44. ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. — URL: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=627&tid=115>.
45. Hexachlorobenzene - an overview | ScienceDirect Topics. — URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/hexachlorobenzene> (дата обращения: 05.09.2024).
46. L. Reed, V. Büchner, P. B. Tchounwou Environmental Toxicology and Health Effects Associated with Hexachlorobenzene Exposure // *Reviews on Environmental Health*. — 2007. — Vol. 22. — No. 3. — P. 213-244.
47. Drysdale M., Gamberg M., Brammer J., Majowicz S.E., Packull-McCormick S., Skinner K., Laird B.D. Hexachlorobenzene and omega-3 fatty acid intake from traditional foods in the northern Yukon: A risk and benefit analysis // *Science of The Total Environment*. — 2024. — Vol. 914. — Hexachlorobenzene and omega-3 fatty acid intake from traditional foods in the northern Yukon. — P. 169205.

48. ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Hexachlorocyclohexane. — 2024.
49. Nayyar N., Sangwan N., Kohli P., Verma H., Kumar R., Negi V., Oldach P., Mahato N.K., Gupta V., Lal R. Hexachlorocyclohexane: persistence, toxicity and decontamination // *Reviews on Environmental Health*. — 2014. — Vol. 29. — Hexachlorocyclohexane. — No. 1-2. — P. 49-52.
50. Dikshith T.S., Raizada R.B., Srivastava M.K., Kumar S.N., Kaushal R.A., Singh R.P., Gupta K.P., Lakshmi K.S. Dermal toxicity of hexachlorocyclohexane (HCH) in rabbit // *Indian Journal of Experimental Biology*. — 1989. — Vol. 27. — No. 3. — P. 252-257.
51. National Research Council (US) Committee on Toxicology An Assessment of the Health Risks of Seven Pesticides Used for Termite Control. — Washington (DC): National Academies Press (US), 1982.
52. Chang G.-R. Persistent organochlorine pesticides in aquatic environments and fishes in Taiwan and their risk assessment // *Environmental Science and Pollution Research International*. — 2018. — Vol. 25. — No. 8. — P. 7699-7708.
53. Jang T., Jang J., Lee K. Mechanism of acute endosulfan intoxication-induced neurotoxicity in Sprague-Dawley rats / *Mehanizam akutne neurotoksičnosti u Sprague-Dawley štakora izazvane trovanjem endosulfanom* // *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. — 2016. — Vol. 67. — No. 1. — P. 9-17.
54. Saiyed H., Dewan A., Bhatnagar V., Shenoy U., Shenoy R., Rajmohan H., Patel K., Kashyap R., Kulkarni P., Rajan B., Lakkad B. Effect of endosulfan on male reproductive development // *Environmental Health Perspectives*. — 2003. — Vol. 111. — No. 16. — P. 1958-1962.
55. Sharma A., Kaninathan A., Dahal S., Kumari S., Choudhary B., Raghavan S.C. Exposure to endosulfan can cause long term effects on general biology, including the reproductive system of mice // *Frontiers in Genetics*. — 2022. — Vol. 13. — P. 1047746.
56. Singh N.D., Sharma A.K., Dwivedi P., Patil R.D., Kumar M. Citrinin and endosulfan induced teratogenic effects in Wistar rats // *Journal of applied toxicology: JAT*. — 2007. — Vol. 27. — No. 2. — P. 143-151.
57. Fendick E.A., Mather-Mihaich E., Houck K.A., St Clair M.B., Faust J.B., Rockwell C.H., Owens M. Ecological toxicology and human health effects of heptachlor // *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. — 1990. — Vol. 111. — P. 61-142.
58. Dong Q., Koshlukova S. Heptachlor // *Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition)*/ ed. P. Wexler. — Oxford: Academic Press, 2024. — P. 155-165.
59. Russo M., Humes S.T., Figueroa A.M., Tagmount A., Zhang P., Loguinov A., Lednický J.A., Sabo-Attwood T., Vulpe C.D., Liu B. Organochlorine Pesticide Dieldrin Suppresses Cellular Interferon-Related Antiviral Gene Expression // *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*. — 2021. — Vol. 182. — No. 2. — P. 260-274.
60. Brewer G.J. Metals in the causation and treatment of Wilson's disease and Alzheimer's disease, and copper lowering therapy in medicine: Special Issue: Metals in Medicine // *Inorganica Chimica Acta*. — 2012. — Vol. 393. — P. 135-141.
61. Teschke R., Eickhoff A. Wilson Disease: Copper-Mediated Cuproptosis, Iron-Related Ferroptosis, and Clinical Highlights, with Comprehensive and Critical Analysis Update // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2024. — Vol. 25. — Wilson Disease. — No. 9. — P. 4753.
62. Ala A., Walker A.P., Ashkan K., Dooley J.S., Schilsky M.L. Wilson's disease // *Lancet* (London, England). — 2007. — Vol. 369. — No. 9559. — P. 397-408.
63. Brewer G.J. Copper toxicity in the general population // *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. — 2010. — Vol. 121. — No. 4. — P. 459-460.
64. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Johnson V., Dick R.D., Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anticopper agents // *Journal of the American College*

- of Nutrition. — 1993. — Vol. 12. — Treatment of Wilson's disease with zinc. — No. 1. — P. 26-30.
65. Brewer G.J. The risks of copper toxicity contributing to cognitive decline in the aging population and to Alzheimer's disease // *Journal of the American College of Nutrition*. — 2009. — Vol. 28. — No. 3. — P. 238-242.
66. National Research Council (US) Committee on Copper in Drinking Water Copper in Drinking Water. — Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.
67. Prasad A.S. Zinc: mechanisms of host defense // *The Journal of Nutrition*. — 2007. — Vol. 137. — Zinc. — No. 5. — P. 1345-1349.
68. Shankar A.H., Prasad A.S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection // *The American Journal of Clinical Nutrition*. — 1998. — Vol. 68. — Zinc and immune function. — No. 2 Suppl. — P. 447S-463S.
69. Percival S.S. Copper and immunity // *The American Journal of Clinical Nutrition*. — 1998. — Vol. 67. — No. 5 Suppl. — P. 1064S-1068S.
70. Plum L.M., Rink L., Haase H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2010. — Vol. 7. — The Essential Toxin. — No. 4. — P. 1342-1365.
71. Agnew U.M., Slesinger T.L. Zinc Toxicity // *StatPearls*. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
72. Thyssen J.P., Menné T. Metal allergy--a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications // *Chemical Research in Toxicology*. — 2010. — Vol. 23. — No. 2. — P. 309-318.
73. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M.S., Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2020. — Vol. 17. — Nickel. — No. 3. — P. 679.
74. Guo H., Liu H., Jian Z., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X., Zhao L., He R., Tang H. Immunotoxicity of nickel: Pathological and toxicological effects // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. — 2020. — Vol. 203. — Immunotoxicity of nickel. — P. 111006.
75. Afridi H.I., Kazi T.G., Kazi N., Kandhro G.A., Baig J.A., Shah A.Q., Jamali M.K., Arain M.B. Evaluation of toxic elements in scalp hair samples of myocardial infarction patients at different stages as related to controls // *Biological Trace Element Research*. — 2010. — Vol. 134. — No. 1. — P. 1-12.
76. International Agency for Research on Cancer Nickel and nickel compounds // *Arsenic, Metals, Fibres and Dusts*. — International Agency for Research on Cancer, 2012. — P. 169-218.
77. Bucher J.R., Hailey J.R., Roycroft J.R., Haseman J.K., Sills R.C., Grumbein S.L., Mellick P.W., Chou B.J. Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate // *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*. — 1999. — Vol. 49. — No. 1. — P. 56-67.
78. Alinaghi F., Zachariae C., Thyssen J.P., Johansen J.D. Causative exposures and temporal development of cobalt allergy in Denmark between 2002 and 2017 // *Contact Dermatitis*. — 2019. — Vol. 81. — No. 4. — P. 242-248.
79. Jenkinson M.R.J., Meek R.M.D., Tate R., MacMillan S., Grant M.H., Currie S. Cobalt-induced cardiomyopathy – do circulating cobalt levels matter? // *Bone & Joint Research*. — 2021. — Vol. 10. — No. 6. — P. 340.
80. Oria R.S., Ben R.B., Esomonu U.G., Essien P.I., Odinaka L.E., Ettah G.E., Eyong O.O., Ijomone O.M. Cobalt exposure triggers impairments in cognitive and anxiety-like behaviors, brain oxidative stress and inflammation, and hippocampo-amygdala histomorphological alterations: Protective role of aqueous *Prosopis africana* seed extract // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. — 2022. — Vol. 25. — Cobalt exposure triggers impairments in cognitive and anxiety-like behaviors, brain oxidative stress and inflammation, and hippocampo-amygdala histomorphological alterations. — No. 12. — P. 1528-1536.

81. Soh B., Han Y., Cho S.Y., Choi S., Chung H., Lee K.-W. Assessing cobalt and manganese in foods: A study on determination and health risk using inductively coupled plasma spectrometry // *Journal of Food Composition and Analysis*. — 2024. — Vol. 133. — Assessing cobalt and manganese in foods. — P. 106394.
82. Prescott E., Netterstrøm B., Faber J., Hegedüs L., Suadicani P., Christensen J.M. Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters // *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. — 1992. — Vol. 18. — No. 2. — P. 101-104.
83. Lantin A.-C., Mallants A., Vermeulen J., Speybroeck N., Hoet P., Lison D. Absence of adverse effect on thyroid function and red blood cells in a population of workers exposed to cobalt compounds // *Toxicology Letters*. — 2011. — Vol. 201. — No. 1. — P. 42-46.
84. Li A., Zhou Q., Mei Y., Zhao J., Zhao M., Xu J., Ge X., Li Y., Li K., Yang M., Xu Q. Thyroid disrupting effects of multiple metals exposure: Comprehensive investigation from the thyroid parenchyma to hormonal function in a prospective cohort study // *Journal of Hazardous Materials*. — 2023. — Vol. 459. — Thyroid disrupting effects of multiple metals exposure. — P. 132115.
85. González-Martínez F., Johnson-Restrepo B., Quiñones L.A. Arsenic inorganic exposure, metabolism, genetic biomarkers and its impact on human health: A mini-review // *Toxicology Letters*. — 2024. — Vol. 398. — Arsenic inorganic exposure, metabolism, genetic biomarkers and its impact on human health. — P. 105-117.
86. Cooper B.R., Krishnamurthy K. Overview of Environmental Skin Cancer Risks // *StatPearls*. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
87. Chung J.S., Kalman D.A., Moore L.E., Kosnett M.J., Arroyo A.P., Beeris M., Mazumder D.N.G., Hernandez A.L., Smith A.H. Family correlations of arsenic methylation patterns in children and parents exposed to high concentrations of arsenic in drinking water. // *Environmental Health Perspectives*. — 2002. — Vol. 110. — No. 7. — P. 729-733.
88. Moon K.A., Guallar E., Umans J.G., Devereux R.B., Best L.G., Francesconi K.A., Goessler W., Pollak J., Silbergeld E.K., Howard B.V., Navas-Acien A. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study // *Annals of Internal Medicine*. — 2013. — Vol. 159. — No. 10. — P. 649-659.
89. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Arsenic and arsenic compounds // *Arsenic, Metals, Fibres and Dusts*. — International Agency for Research on Cancer, 2012.
90. Wei S., Zhang H., Tao S. A review of arsenic exposure and lung cancer // *Toxicology Research*. — 2019. — Vol. 8. — No. 3. — P. 319-327.
91. Ortiz-Garcia N.Y., Cipriano Ramírez A.I., Juárez K., Brand Galindo J., Briceño G., Calderon Martinez E. Maternal Exposure to Arsenic and Its Impact on Maternal and Fetal Health: A Review // *Cureus*. — Vol. 15. — Maternal Exposure to Arsenic and Its Impact on Maternal and Fetal Health. — No. 11. — P. e49177.
92. Lanphear B.P., Hornung R., Houry J., Yolton K., Baghurst P., Bellinger D.C., Canfield R.L., Dietrich K.N., Bornschein R., Greene T., Rothenberg S.J., Needleman H.L., Schnaas L., Wasserman G., Graziano J., Roberts R. Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis // *Environmental Health Perspectives*. — 2005. — Vol. 113. — Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function. — No. 7. — P. 894-899.
93. Kutllovci-Zogaj D., Krasniqi S., Elezaj I., Ramadani N., Gjergji T., Zogaj D., Kutllovci A., Jaka A., Ukëhaxhaj A., Gashi S., Bince E. Correlation Between Blood Lead Level and Hemoglobin Level in Mitrovica Children // *Medical Archives*. — 2014. — Vol. 68. — No. 5. — P. 324-328.
94. Hegazy A.A., Zaher M.M., Abd el-hafez M.A., Morsy A.A., Saleh R.A. Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children // *BMC Research Notes*. — 2010. — Vol. 3. — P. 133.

95. Safaee M., Malekzadeh M., Motamedi N., Sayadishahraki M., Eizadi-Mood N. Gastrointestinal Manifestations of Lead Poisoning: A Brief Report // *Iranian Journal of Medical Sciences*. — 2023. — Vol. 48. — Gastrointestinal Manifestations of Lead Poisoning. — No. 6. — P. 600-605.
96. Muntner P., He J., Vupputuri S., Coresh J., Batuman V. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III // *Kidney International*. — 2003. — Vol. 63. — Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population. — No. 3. — P. 1044-1050.
97. Bellinger D.C., Bellinger A.M. Childhood lead poisoning: the torturous path from science to policy // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — Vol. 116. — Childhood lead poisoning. — No. 4. — P. 853-857.
98. Kumar S. Occupational and Environmental Exposure to Lead and Reproductive Health Impairment: An Overview // *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. — 2018. — Vol. 22. — Occupational and Environmental Exposure to Lead and Reproductive Health Impairment. — No. 3. — P. 128-137.
99. Vaziri N.D. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. — 2008. — Vol. 295. — No. 2. — P. H454-465.
100. Silbergeld E.K., Schwartz J., Mahaffey K. Lead and osteoporosis: Mobilization of lead from bone in postmenopausal women // *Environmental Research*. — 1988. — Vol. 47. — Lead and osteoporosis. — No. 1. — P. 79-94.
101. Weisskopf M.G., Proctor S.P., Wright R.O., Schwartz J., Spiro A., Sparrow D., Nie H., Hu H. Cumulative lead exposure and cognitive performance among elderly men // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. — 2007. — Vol. 18. — No. 1. — P. 59-66.
102. Yan L.-J., Allen D.C. Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism // *Biomolecules*. — 2021. — Vol. 11. — Cadmium-Induced Kidney Injury. — No. 11. — P. 1575.
103. Charkiewicz A.E., Omeljaniuk W.J., Nowak K., Garley M., Nikliński J. Cadmium Toxicity and Health Effects—A Brief Summary // *Molecules*. — 2023. — Vol. 28. — No. 18. — P. 6620.
104. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism // *Biometals: An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*. — 2004. — Vol. 17. — No. 5. — P. 493-498.
105. Tellez-Plaza M., Guallar E., Howard B.V., Umans J.G., Francesconi K.A., Goessler W., Silbergeld E.K., Devereux R.B., Navas-Acien A. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. — 2013. — Vol. 24. — No. 3. — P. 421-429.
106. Ali W., Bian Y., Zhang H., Qazi I.H., Zou H., Zhu J., Liu Z. Effect of cadmium exposure during and after pregnancy of female // *Environmental Pollutants and Bioavailability*. — 2023. — Vol. 35. — No. 1. — P. 2181124.
107. Young J.L., Cai L. Implications for Prenatal Cadmium Exposure and Adverse Health Outcomes in Adulthood // *Toxicology and applied pharmacology*. — 2020. — Vol. 403. — P. 115161.
108. Zhao L., Ru Y., Liu M., Tang J., Zheng J., Wu B., Gu Y., Shi H. Reproductive effects of cadmium on sperm function and early embryonic development in vitro // *PLoS ONE*. — 2017. — Vol. 12. — No. 11. — P. e0186727.
109. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Cadmium and cadmium compounds // *Arsenic, Metals, Fibres and Dusts*. — International Agency for Research on Cancer, 2012.
110. Greenberg M.I., Waksman J., Curtis J. Silicosis: A Review: Silicosis: A Review // *Disease-a-Month*. — 2007. — Vol. 53. — Silicosis. — No. 8. — P. 394-416.

111. Parks C.G., Conrad K., Cooper G.S. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. // *Environmental Health Perspectives*. — 1999. — Vol. 107. — No. Suppl 5. — P. 793-802.
112. Hnizdo E., Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2003. — Vol. 60. — Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust. — No. 4. — P. 237-243.
113. Tosi S., Nieh J.C. Lethal and sublethal synergistic effects of a new systemic pesticide, flupyradifurone (Sivanto®), on honeybees // *Proceedings. Biological Sciences*. — 2019. — Vol. 286. — No. 1900. — P. 20190433.
114. Zikankuba V.L., Mwanyika G., Ntwenya J.E., James A. Pesticide regulations and their malpractice implications on food and environment safety // *Cogent Food & Agriculture*. — 2019. — Vol. 5. — No. 1. — P. 1601544.
115. Sexton K. Cumulative risk assessment: an overview of methodological approaches for evaluating combined health effects from exposure to multiple environmental stressors // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2012. — Vol. 9. — Cumulative risk assessment. — No. 2. — P. 370-390.
116. Mostafalou S., Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2013. — Vol. 268. — Pesticides and human chronic diseases. — No. 2. — P. 157-177.
117. Salameh P., Waked M., Baldi I., Brochard P., Saleh B.A. Respiratory diseases and pesticide exposure: a case-control study in Lebanon // *Journal of Epidemiology and Community Health*. — 2006. — Vol. 60. — Respiratory diseases and pesticide exposure. — No. 3. — P. 256-261.
118. Hoppin J.A., Umbach D.M., London S.J., Henneberger P.K., Kullman G.J., Alavanja M.C.R., Sandler D.P. Pesticides and Atopic and Nonatopic Asthma among Farm Women in the Agricultural Health Study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2008. — Vol. 177. — No. 1. — P. 11-18.
119. Bjørling-Poulsen M., Andersen H.R., Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe // *Environmental Health*. — 2008. — Vol. 7. — P. 50.
120. Ahmed H., Abushouk A.I., Gabr M., Negida A., Abdel-Daim M.M. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations // *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. — 2017. — Vol. 90. — Parkinson's disease and pesticides. — P. 638-649.
121. Sagiv S.K., Bruno J.L., Baker J.M., Palzes V., Kogut K., Rauch S., Gunier R., Mora A.M., Reiss A.L., Eskenazi B. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and functional neuroimaging in adolescents living in proximity to pesticide application // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2019. — Vol. 116. — No. 37. — P. 18347-18356.
122. Damstra T. Potential effects of certain persistent organic pollutants and endocrine disrupting chemicals on the health of children // *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. — 2002. — Vol. 40. — No. 4. — P. 457-465.
123. Bonefeld-Jørgensen E.C., Ghisari M., Wielsøe M., Bjerregaard-Olesen C., Kjeldsen L.S., Long M. Biomonitoring and Hormone-Disrupting Effect Biomarkers of Persistent Organic Pollutants In Vitro and Ex Vivo // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. — 2014. — Vol. 115. — No. 1. — P. 118-128.
124. García A.M. Pesticide exposure and women's health // *American Journal of Industrial Medicine*. — 2003. — Vol. 44. — No. 6. — P. 584-594.
125. Frazier L.M. Reproductive disorders associated with pesticide exposure // *Journal of Agromedicine*. — 2007. — Vol. 12. — No. 1. — P. 27-37.
126. Kaur R.P., Gupta V., Christopher A.F., Bansal P. Potential pathways of pesticide action on erectile function – A contributory factor in male infertility // *Asian Pacific Journal of Reproduction*. — 2015. — Vol. 4. — No. 4. — P. 322-330.

127. Juntarawijit C., Juntarawijit Y. Association between diabetes and pesticides: a case-control study among Thai farmers // *Environmental Health and Preventive Medicine*. — 2018. — Vol. 23. — Association between diabetes and pesticides. — P. 3.
128. Noppakun K., Juntarawijit C. Association between pesticide exposure and obesity: A cross-sectional study of 20,295 farmers in Thailand // *F1000Research*. — 2022. — Vol. 10. — Association between pesticide exposure and obesity. — P. 445.
129. Buscail C., Chevrier C., Serrano T., Pelé F., Monfort C., Cordier S., Viel J.-F. Prenatal pesticide exposure and otitis media during early childhood in the PELAGIE mother-child cohort // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2015. — Vol. 72. — No. 12. — P. 837-844.
130. Zikankuba V.L., Mwanyika G., Ntwenya J.E., James A. Pesticide regulations and their malpractice implications on food and environment safety // *Cogent Food & Agriculture*. — 2019. — Vol. 5. — No. 1. — P. 1601544.
131. Hou B., Wu L. Safety impact and farmer awareness of pesticide residues // *Food and Agricultural Immunology*. — 2010. — Vol. 21. — No. 3. — P. 191-200.
132. Wang X., Chi Y., Li F. Exploring China stepping into the dawn of chemical pesticide-free agriculture in 2050 // *Frontiers in Plant Science*. — 2022. — Vol. 13. — P. 942117.
133. US EPA O. Pesticides Industry Sales and Usage 2008 - 2012 Market Estimates : Reports and Assessments. — URL: <https://www.epa.gov/pesticides/pesticides-industry-sales-and-usage-2008-2012-market-estimates> (дата обращения: 13.10.2024).
134. Lopes-Ferreira M., Maleski A.L.A., Balan-Lima L., Bernardo J.T.G., Hipolito L.M., Seni-Silva A.C., Batista-Filho J., Falcao M.A.P., Lima C. Impact of Pesticides on Human Health in the Last Six Years in Brazil // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2022. — Vol. 19. — No. 6. — P. 3198.
135. Froger C., Jolivet C., Budzinski H., Pierdet M., Caria G., Saby N.P.A., Arrouays D., Bispo A. Pesticide Residues in French Soils: Occurrence, Risks, and Persistence // *Environmental Science & Technology*. — 2023. — Vol. 57. — Pesticide Residues in French Soils. — No. 20. — P. 7818-7827.
136. Collas C., Helder R., Guillon E., Sayen S., Quintaine T., Feidt C., Jurjanz S., Fournier A. Roe deer exposure to trace metals and pesticides in forests and agricultural plains of North-eastern France // *Environmental Science and Pollution Research*. — 2024.
137. The developing world is awash in pesticides. Does it have to be?
138. Аналитическое экологическое агентство «Greenwomen». Обзор о выполнении обязательств Республики Казахстан по Стокгольмской конвенции о СОЗ. — URL: <https://www.greenwomen.kz/> (дата обращения: 10.09.2024).
139. Nurzhanova A., Kulakow P., Rubin E., Rakhimbayev I., Sedlovskiy A., Zhambakin K., Kalugin S., Kolyseva E., Erickson L. Obsolete Pesticides Pollution and Phytoremediation of Contaminated Soil in Kazakhstan // *Application of Phytoremediation for Cleanup of Industrial, Agricultural and Wastewater Contamination*. — 2010. — P. 87-111.
140. Nurzhanova A., Kalugin S., Zhambakin K. Obsolete pesticides and application of colonizing plant species for remediation of contaminated soil in Kazakhstan // *Environmental Science and Pollution Research International*. — 2013. — Vol. 20. — No. 4. — P. 2054-2063.
141. Нуржанова А.А., Рахимбаев И.Р., Жамбакин К.Ж., Седловский А.И., Калугин С.Н., Колышева О.И. Экологически опасные очаги загрязнения почвы хлорорганическими пестицидами в Казахстане // *Экологически опасные очаги загрязнения почвы хлорорганическими пестицидами в Казахстане*. — 2008. — Т. 1(7). — С. 31-34.
142. Худолей В.В. Характеристика современных мутагенных тестов для выявления канцерогенов окружающей среды. — 1984. — Т. 98(2). — С. 177-192.
143. Jp O., R M., Aw H. Phenotypic expression time of mutagen-induced 6-thioguanine resistance in Chinese hamster ovary cells (CHO/HGPRT system): expression in division-arrested cell cultures // *Environmental mutagenesis*. — 1982. — Vol. 4. — Phenotypic expression time of mutagen-induced 6-thioguanine resistance in Chinese hamster ovary cells (CHO/HGPRT system). — No. 4.

144. Babudri N., Pani B., Tamaro M., Monti-Bragadin C., Zunino F. Mutagenic and cytotoxic activity of doxorubicin and daunorubicin derivatives on prokaryotic and eukaryotic cells. // *British Journal of Cancer*. — 1984. — Vol. 50. — No. 1. — P. 91-96.
145. Логвиненко В.Ф., Моргун В.В. Изучение мутагенной активности пестицидов на высших растениях. — 1982. — Т. 3. — С. 63-72.
146. Venken K.J.T., Bellen H.J. Chemical mutagens, transposons, and transgenes to interrogate gene function in *Drosophila melanogaster* // *Methods* (San Diego, Calif.). — 2014. — Vol. 68. — No. 1. — P. 15-28.
147. de Bertoldi M., Griselli M., Giovannetti M., Barale R. Mutagenicity of pesticides evaluated by means of gene-conversion in *Saccharomyces cerevisiae* and in *Aspergillus nidulans* // *Environmental Mutagenesis*. — 1980. — Vol. 2. — No. 3. — P. 359-370.
148. Tsekova K., Georgieva M., Ganchev I., Tsekova K., Georgieva M., Ganchev I. Glucoamylase enzyme preparation from the culture broth of an *Aspergillus niger* B77 strain. I. the isolation of the crude enzyme preparation and study of its properties // *Acta Microbiologica Bulgarica*. — 1983. — Vol. 13. — P. 83-90.
149. Mohn G.R. Bacterial systems for carcinogenicity testing // *Mutation Research*. — 1981. — Vol. 87. — No. 2. — P. 191-210.
150. FAO, WHO Pesticide residues in food 2018 - Report 2018 // Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection. — 2019. — Vol. 234. — P. 668.
151. Reeves W.R., McGuire M.K., Stokes M., Vicini J.L. Assessing the Safety of Pesticides in Food: How Current Regulations Protect Human Health // *Advances in Nutrition*. — 2019. — Vol. 10. — Assessing the Safety of Pesticides in Food. — No. 1. — P. 80-88.
152. Silva V., Mol H.G.J., Zomer P., Tienstra M., Ritsema C.J., Geissen V. Pesticide residues in European agricultural soils – A hidden reality unfolded // *Science of The Total Environment*. — 2019. — Vol. 653. — P. 1532-1545.
153. OECD Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures. — Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, 2002.
154. Sonich-Mullin C., Fielder R., Wiltse J., Baetcke K., Dempsey J., Fenner-Crisp P., Grant D., Hartley M., Knaap A., Kroese D., Mangelsdorf I., Meek E., Rice J.M., Younes M., International Programme on Chemical Safety IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis // *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. — 2001. — Vol. 34. — No. 2. — P. 146-152.
155. Rao K.S, Yong X., Shaw E., Parton J.W. Mutagenicity Testing Applied for Regulation of Developing Products. — 2004. — Vol. 20. — No. 4. — P. 141-144.
156. Guidance on Grouping of Chemicals | OECD Series on Testing and Assessment | OECD iLibrary. — URL: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-on-grouping-of-chemicals_9789264085831-en (дата обращения: 10.09.2024).
157. OECD Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies. — Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, 2002.
158. Teodoro M., Briguglio G., Fenga C., Costa C. Genetic polymorphisms as determinants of pesticide toxicity: Recent advances // *Toxicology Reports*. — 2019. — Vol. 6. — Genetic polymorphisms as determinants of pesticide toxicity. — P. 564-570.
159. Vasilenko N.L., Nevinskiĭ G.A. Enzymes of direct, excision, and corrected systems of repair of higher and lower organisms and their biological roles // *Molekuliarnaia Biologiya*. — 2003. — Т. 37. — № 6. — С. 944-960.
160. Kaur K., Kaur R. Occupational Pesticide Exposure, Impaired DNA Repair, and Diseases // *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. — 2018. — Vol. 22. — No. 2. — P. 74-81.
161. Prathiksha J., Narasimhamurthy R.K., Dsouza H.S., Mumbrekar K.D. Organophosphate pesticide-induced toxicity through DNA damage and DNA repair mechanisms // *Molecular Biology Reports*. — 2023. — Vol. 50. — No. 6. — P. 5465-5479.

162. Fiore M., Mattiuzzo M., Mancuso G., Totta P., Degrassi F. The pesticide dichlorvos disrupts mitotic division by delocalizing the kinesin Kif2a from centrosomes // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 2013. — Vol. 54. — No. 4. — P. 250-260.
163. Janoš T., Ottenbros I., Bláhová L., Šenk P., Šulc L., Pálesová N., Sheardová J., Vlaanderen J., Čupr P. Effects of pesticide exposure on oxidative stress and DNA methylation urinary biomarkers in Czech adults and children from the CELSPAC-SPECIMEn cohort // *Environmental Research*. — 2023. — Vol. 222. — P. 115368.
164. Nicolella H.D., de Assis S. Epigenetic Inheritance: Intergenerational Effects of Pesticides and Other Endocrine Disruptors on Cancer Development // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23. — Epigenetic Inheritance. — No. 9. — P. 4671.
165. Wong R.-H., Chang S.-Y., Ho S.-W., Huang P.-L., Liu Y.-J., Chen Y.-C., Yeh Y.-H., Lee H.-S. Polymorphisms in metabolic GSTP1 and DNA-repair XRCC1 genes with an increased risk of DNA damage in pesticide-exposed fruit growers // *Mutation Research*. — 2008. — Vol. 654. — No. 2. — P. 168-175.
166. Guo S.-J., Zhou Y.-T., Liu W.-Y., Zuo Q.-N., Li X.-H. The polymorphism of XRCC1 and coronary artery disease risk: a meta-analysis // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2017. — Vol. 21. — The polymorphism of XRCC1 and coronary artery disease risk. — No. 7. — P. 1559-1567.
167. Gangemi S., Miozzi E., Teodoro M., Briguglio G., De Luca A., Alibrando C., Polito I., Libra M. Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans // *Molecular Medicine Reports*. — 2016. — Vol. 14. — No. 5. — P. 4475-4488.
168. Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics // *International Journal of Epidemiology*. — 2012. — Vol. 41. — No. 1. — P. 79-105.
169. Ревазова (Соболева) Ю.А., Чеботарев А.Н., Хрипач Л.В., Григорьева С.А., Кириллов А.В., Никитина В.А., Косякова Н.В., Катосова (Блохина) Л.Д., Платонова В.И., Подольная М.А., Журков В.С., Бочков Н.П. Генетический полиморфизм и частота спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах жителей Москвы // *Медицинская Генетика*. — 2009. — Т. 8. — № 4 (82). — С. 26-35.
170. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations - PubMed. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20563854/> (дата обращения: 10.09.2024).
171. Nakanishi G., Bertagnolli L.S., Pita-Oliveira M., Scudeler M.M., Torres-Loureiro S., Almeida-Dantas T., Alves M.L.C., Cirino H.S., Rodrigues-Soares F. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in healthy volunteers - a worldwide systematic review // *Drug Metabolism Reviews*. — 2022. — Vol. 54. — No. 1. — P. 37-45.
172. Economopoulos K.P., Choussein S., Vlahos N.F., Sergeantanis T.N. GSTM1 polymorphism, GSTT1 polymorphism, and cervical cancer risk: a meta-analysis. // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2010. — Vol. 20. — GSTM1 polymorphism, GSTT1 polymorphism, and cervical cancer risk. — No. 9. — P. 1576-1580.
173. Yang H., Yang S., Liu J., Shao F., Wang H., Wang Y. The association of GSTM1 deletion polymorphism with lung cancer risk in Chinese population: evidence from an updated meta-analysis // *Scientific Reports*. — 2015. — Vol. 5. — The association of GSTM1 deletion polymorphism with lung cancer risk in Chinese population. — P. 9392.
174. Yu C., Hequn C., Longfei L., Long W., Zhi C., Feng Z., Jinbo C., Chao L., Xiongbing Z. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk: Evidence from updated meta-analysis // *Oncotarget*. — 2016. — Vol. 8. — GSTM1 and GSTT1 polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk. — No. 2. — P. 3246-3258.
175. Ding Z., Wang K., Li J., Tan Q., Tan W., Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis // *Clinical Genetics*. — 2019. — Vol. 95. — Association between glutathione

- S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk. — No. 1. — P. 53-62.
176. Abbas M., Kushwaha V.S., Srivastava K., Raza S.T., Banerjee M. Impact of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes polymorphisms on clinical toxicities and response to concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer // *British Journal of Biomedical Science*. — 2018. — Vol. 75. — No. 4. — P. 169-174.
177. Sobiahe A., Hijazi E., Al-Ameer H.J., Almasri Y., Jarrar Y., Zihlif M., Shomaf M., Al-Rawashdeh B. Arg399Gln XRCC1 Polymorphism and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Jordanian Patients // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*. — 2020. — Vol. 21. — No. 3. — P. 663-665.
178. Niu H., Yang J., Chen X. Associations of rs1799794 and rs1799796 polymorphisms with risk of breast cancer: A meta-analysis // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. — 2021. — Vol. 17. — Associations of rs1799794 and rs1799796 polymorphisms with risk of breast cancer. — No. 5. — P. 1225-1233.
179. Almusafri F., Elamin H.E., Khalaf T.E., Ali A., Ben-Omran T., El-Hattab A.W. Clinical and molecular characterization of 6 children with glutamate-cysteine ligase deficiency causing hemolytic anemia // *Blood Cells, Molecules & Diseases*. — 2017. — Vol. 65. — P. 73-77.
180. Skvortsova L., Perfelyeva A., Khussainova E., Mansharipova A., Forman H.J., Djansugurova L. Association of GCLM -588C/T and GCLC -129T/C Promoter Polymorphisms of Genes Coding the Subunits of Glutamate Cysteine Ligase with Ischemic Heart Disease Development in Kazakhstan Population // *Disease Markers*. — 2017. — Vol. 2017. — P. 4209257.
181. Cheff D.M., Muotri A.R., Stockwell B.R., Schmidt E.E., Ran Q., Kartha R.V., Johnson S.C., Mittal P., Arnér E.S.J., Wigby K.M., Hall M.D., Ramesh S.K. Development of therapies for rare genetic disorders of GPX4: roadmap and opportunities // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. — 2021. — Vol. 16. — Development of therapies for rare genetic disorders of GPX4. — No. 1. — P. 446.
182. Trist B.G., Genoud S., Roudeau S., Rookyard A., Abdeen A., Cottam V., Hare D.J., White M., Altvater J., Fifita J.A., Hogan A., Grima N., Blair I.P., Kysenius K., Crouch P.J., Carmona A., Rufin Y., Claverol S., Van Malderen S., Falkenberg G., Paterson D.J., Smith B., Troakes C., Vance C., Shaw C.E., Al-Sarraj S., Cordwell S., Halliday G., Ortega R., Double K.L. Altered SOD1 maturation and post-translational modification in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord // *Brain*. — 2022. — Vol. 145. — No. 9. — P. 3108-3130.
183. Adams V.H., McAtee M.J., Johnson M.S. Implementation of the basic hazard index screening for health risks associated with simultaneous exposure to multiple chemicals using a standardized target organ and systems framework // *Integrated Environmental Assessment and Management*. — 2017. — Vol. 13. — No. 5. — P. 852-860.
184. Goumenou M., Tsatsakis A. Proposing new approaches for the risk characterisation of single chemicals and chemical mixtures: The source related Hazard Quotient (HQS) and Hazard Index (HIS) and the adversity specific Hazard Index (HIA) // *Toxicology Reports*. — 2019. — Vol. 6. — Proposing new approaches for the risk characterisation of single chemicals and chemical mixtures. — P. 632-636.
185. Gad Alla S.A., Loutfy N.M., Shendy A.H., Ahmed M.T. Hazard index, a tool for a long term risk assessment of pesticide residues in some commodities, a pilot study // *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. — 2015. — Vol. 73. — No. 3. — P. 985-991.
186. Chamannejadian A., Sayyad G., Moezzi A., Jahangiri A. Evaluation of estimated daily intake (EDI) of cadmium and lead for rice (*Oryza sativa* L.) in calcareous soils // *Iranian Journal of Environmental Health Science & Engineering*. — 2013. — Vol. 10. — No. 1. — P. 28.
187. Garshin A., Altynova N., Djangalina E., Khamdiyeva O., Baratzhanova G., Tolebaeva A., Zhaniyazov Z., Khussainova E., Cakir-Kiefer C., Jurjanz S., Delannoy M., Djansugurova L. Individual Risk Assessment for Population Living on the Territories Long-Term Polluted by Organochlorine Pesticides // *Toxics*. — 2023. — Vol. 11. — No. 6. — P. 482.

188. Бактон К., Эванс Г. Методы анализа хромосомных aberrаций у человека (методическое руководство). — Женева: Издание ВОЗ, 1975. — 64 с.
189. Koide S., Kugiyama K., Sugiyama S., Nakamura S., Fukushima H., Honda O., Yoshimura M., Ogawa H. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2003. — Vol. 41. — No. 4. — P. 539-545.
190. Nakamura S., Kugiyama K., Sugiyama S., Miyamoto S., Koide S., Fukushima H., Honda O., Yoshimura M., Ogawa H. Polymorphism in the 5'-Flanking Region of Human Glutamate-Cysteine Ligase Modifier Subunit Gene Is Associated With Myocardial Infarction // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — No. 25. — P. 2968-2973.
191. Djangalina E., Altynova N., Bakhtiyarova S., Kapysheva U., Zhaksymov B., Shadenova E., Baizhanov M., Sapargali O., Garshin A., Seisenbayeva A., Delannoy M., Jurjanz S., Khussainova E., Bekmanov B., Djansugurova L. Comprehensive assessment of unutilized and obsolete pesticides impact on genetic status and health of population of Almaty region // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. — 2020. — Vol. 202. — P. 110905.
192. Lozowicka B., Kaczynski P., Paritova A.E., Kuzembekova G.B., Abzhalieva A.B., Sarsembayeva N.B., Alihan K. Pesticide residues in grain from Kazakhstan and potential health risks associated with exposure to detected pesticides // *Food and Chemical Toxicology*. — 2014. — Vol. 64. — P. 238-248.
193. Mebdoua S., Lazali M., Ounane S.M., Tellah S., Nabi F., Ounane G. Evaluation of pesticide residues in fruits and vegetables from Algeria // *Food Additives & Contaminants: Part B*. — 2017. — Vol. 10. — No. 2. — P. 91-98.
194. Szpyrka E., Kurdziel A., Matyaszek A., Podbielska M., Rupar J., Słowik-Borowiec M. Evaluation of pesticide residues in fruits and vegetables from the region of south-eastern Poland // *Food Control*. — 2015. — Vol. 48. — P. 137-142.
195. Yohannes Y.B., Ikenaka Y., Saengtienchai A., Watanabe K.P., Nakayama S.M.M., Ishizuka M. Concentrations and human health risk assessment of organochlorine pesticides in edible fish species from a Rift Valley lake—Lake Ziway, Ethiopia // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. — 2014. — Vol. 106. — P. 95-101.
196. Akoto O., Oppong-Otoo J., Osei-Fosu P. Carcinogenic and non-carcinogenic risk of organochlorine pesticide residues in processed cereal-based complementary foods for infants and young children in Ghana // *Chemosphere*. — 2015. — Vol. 132. — P. 193-199.
197. Pipoyan D., Stepanyan S., Beglaryan M., Stepanyan S., Asmaryan S., Hovsepyan A., Merendino N. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessment of trace elements and POPs in honey from Shirak and Syunik regions of Armenia // *Chemosphere*. — 2020. — Vol. 239. — P. 124809.
198. Adeleye A.O., Sosan M.B., Oyekunle J.A.O. Dietary exposure assessment of organochlorine pesticides in two commonly grown leafy vegetables in South-western Nigeria // *Heliyon*. — 2019. — Vol. 5. — No. 6. — P. e01895.
199. Altynova N., Khamdiyeva O., Garshin A., Baratzhanova G., Amirgaliyeva A., Seisenbayeva A., Abylkassymova G., Yergali K., Tolebaeva A., Skvortsova L., Zhunussova G., Bekmanov B., Cakir-Kiefer C., Djansugurova L. Case-Control Study of the Association between Single Nucleotide Polymorphisms of Genes Involved in Xenobiotic Detoxification and Antioxidant Protection with the Long-Term Influence of Organochlorine Pesticides on the Population of the Almaty Region // *Toxics*. — 2023. — Vol. 11. — No. 12. — P. 948.
200. Kim M.-J., Marchand P., Henegar C., Antignac J.-P., Alili R., Poitou C., Bouillot J.-L., Basdevant A., Le Bizec B., Barouki R., Clément K. Fate and Complex Pathogenic Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls in Obese Subjects before and after Drastic Weight Loss // *Environmental Health Perspectives*. — 2011. — Vol. 119. — No. 3. — P. 377-383.
201. Kim M.J., Pelloux V., Guyot E., Tordjman J., Bui L.-C., Chevallier A., Forest C., Benelli C., Clément K., Barouki R. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic

- pollutants in adipose cells // *Environmental Health Perspectives*. — 2012. — Vol. 120. — No. 4. — P. 508-514.
202. La Merrill M., Emond C., Kim M.J., Antignac J.-P., Le Bizec B., Clément K., Birnbaum L.S., Barouki R. Toxicological Function of Adipose Tissue: Focus on Persistent Organic Pollutants // *Environmental Health Perspectives*. — 2013. — Vol. 121. — Toxicological Function of Adipose Tissue. — No. 2. — P. 162-169.
203. Bolognesi C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. — 2003. — Vol. 543. — Genotoxicity of pesticides. — No. 3. — P. 251-272.
204. Kourakis A., Mouratidou M., Kokkinos G., Barbouti A., Kotsis A., Mourelatos D., Dozi-Vassiliades J. Frequencies of chromosomal aberrations in pesticide sprayers working in plastic green houses // *Mutation Research/Genetic Toxicology*. — 1992. — Vol. 279. — No. 2. — P. 145-148.
205. De Ferrari M., Artuso M., Bonassi S., Bonatti S., Cavalieri Z., Pescatore D., Marchini E., Pisano V., Abbondandolo A. Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes // *Mutation Research/Genetic Toxicology*. — 1991. — Vol. 260. — Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides. — No. 1. — P. 105-113.
206. Grégio D'Arce L.P., Cólus I.M. Cytogenetic and molecular biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in Brazil // *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. — 2000. — Vol. 20. — No. 3. — P. 161-170.
207. Pastor S., Gutiérrez S., Creus A., Cebulski-Wasilewska A., Marcos R. Micronuclei in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells of Polish farmers exposed to pesticides // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. — 2001. — Vol. 495. — No. 1-2. — P. 147-156.
208. Fender H. Cytogenetic investigations in employees from waste disposal sites // *Toxicology Letters*. — 1998. — Vols. 96-97. — No. 1-2. — P. 149-154.
209. Silva Pinto B.G., Marques Soares T.K., Azevedo Linhares M., Castilhos Ghisi N. Occupational exposure to pesticides: Genetic danger to farmworkers and manufacturing workers – A meta-analytical review // *Science of The Total Environment*. — 2020. — Vol. 748. — Occupational exposure to pesticides. — P. 141382.
210. Xing H., Wang C., Wu H., Chen D., Li S., Xu S. Effects of atrazine and chlorpyrifos on DNA methylation in the brain and gonad of the common carp // *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. — 2015. — Vol. 168. — P. 11-19.
211. Au W.W., Salama S.A., Sierra-Torres C.H. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. // *Environmental Health Perspectives*. — 2003. — Vol. 111. — No. 15. — P. 1843-1850.
212. Matullo G., Palli D., Peluso M., Guarrera S., Carturan S., Celentano E., Krogh V., Munnia A., Tumino R., Polidoro S., Piazza A., Vineis P. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects // *Carcinogenesis*. — 2001. — Vol. 22. — No. 9. — P. 1437-1445.
213. Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Баранов В.С., Петрова М.А., Гембитская Т.Э., Орлов А.В. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме. — 2001. — Т. 31. — № 1. — С. 107-111.
214. Taioli E., Gaspari L., Benhamou S., Boffetta P., Brockmoller J., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M.L., Dolzan V., Haugen A., Hirvonen A., Husgafvel-Pursiainen K., Kalina I., Kremers P., Le Marchand L., London S., Rannug A., Romkes M., Schoket B., Seidegard J., Strange R.C., Stucker I., To-Figueras J., Garte S. Polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and lung cancer below the age of 45 years // *International Journal of Epidemiology*. — 2003. — Vol. 32. — No. 1. — P. 60-63.

215. Jabłońska-Trypuć A., Wołejko E., Wydro U., Butarewicz A. The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor // *Journal of Environmental Science and Health, Part B.* — 2017. — Vol. 52. — No. 7. — P. 483-494.
216. Wang X., Martínez M.-A., Dai M., Chen D., Ares I., Romero A., Castellano V., Martínez M., Rodríguez J.L., Martínez-Larrañaga M.-R., Anadón A., Yuan Z. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review // *Environmental Research.* — 2016. — Vol. 149. — P. 86-104.
217. Semren T.Ž., Žunec S., Pizent A. Oxidative stress in triazine pesticide toxicity: a review of the main biomarker findings // *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology.* — 2018. — Vol. 69. — Oxidative stress in triazine pesticide toxicity. — No. 2. — P. 109-125.
218. Dich J., Zahm S.H., Hanberg A., Adami H.-O. Pesticides and cancer // *Cancer Causes & Control.* — 1997. — Vol. 8. — No. 3. — P. 420-443.
219. De Oliveira A.F.B., De Souza M.R., Benedetti D., Scotti A.S., Piazza L.S., Garcia A.L.H., Dias J.F., Niekaszewicz L.A.B., Duarte A., Bauer D., Amaral L., Bassi Branco C.L., De Melo Reis É., Da Silva F.R., Da Silva J. Investigation of pesticide exposure by genotoxicological, biochemical, genetic polymorphic and in silico analysis // *Ecotoxicology and Environmental Safety.* — 2019. — Vol. 179. — P. 135-142.
220. Marutescu L., Chifiriuc M.C. 11 - Molecular mechanisms of pesticides toxicity // *New Pesticides and Soil Sensors/ ред. A.M. Grumezescu.* — Academic Press, 2017. — C. 393-435.
221. Boada L.D., Henríquez-Hernández L.A., Zumbado M., Almeida-González M., Álvarez-León E.E., Navarro P., Luzardo O.P. Organochlorine Pesticides Exposure and Bladder Cancer: Evaluation from a Gene-Environment Perspective in a Hospital-Based Case-Control Study in the Canary Islands (Spain) // *Journal of Agromedicine.* — 2016. — Vol. 21. — Organochlorine Pesticides Exposure and Bladder Cancer. — No. 1. — P. 34-42.
222. Verma H., Sharma T., Gupta S., Banerjee B. CYP1A1 expression and organochlorine pesticides level in the etiology of bladder cancer in North Indian population // *Human & Experimental Toxicology.* — 2018. — Vol. 37. — No. 8. — P. 817-826.
223. Kumar V., Banerjee B.D., Datta S.K., Yadav C.S., Singh S., Ahmed R.S., Gupta S. Association of CYP1A1, CYP1B1 and CYP17 gene polymorphisms and organochlorine pesticides with benign prostatic hyperplasia // *Chemosphere.* — 2014. — Vol. 108. — P. 40-45.
224. Dorji P.W., Tshering G., Na-Bangchang K. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations: A systematic review // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* — 2019. — CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations. — P. jcpt.12835.
225. Wójtowicz A.K., Honkisz E., Zięba-Przybylska D., Milewicz T., Kajta M. Effects of two isomers of DDT and their metabolite DDE on CYP1A1 and AhR function in human placental cells // *Pharmacological Reports.* — 2011. — Vol. 63. — No. 6. — P. 1460-1468.
226. Darney K., Lautz L.S., Béchaux C., Wiecek W., Testai E., Amzal B., Dorne J.L.C.M. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: Implications for the risk assessment of chemicals in food and emerging designer drugs // *Environment International.* — 2021. — Vol. 156. — Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism. — P. 106760.
227. Singh S., Kumar V., Vashisht K., Singh P., Banerjee B.D., Rautela R.S., Grover S.S., Rawat D.S., Pasha S.T., Jain S.K., Rai A. Role of genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, and PON1 in the modulation of DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides // *Toxicology and Applied Pharmacology.* — 2011. — Vol. 257. — No. 1. — P. 84-92.
228. Anwarullah, Aslam M., Badshah M., Abbasi R., Sultan A., Khan K., Ahmad N., Von Engelhardt J. Further evidence for the association of CYP2D6*4 gene polymorphism with Parkinson's disease: a case control study // *Genes and Environment.* — 2017. — Vol. 39. — Further evidence for the association of CYP2D6*4 gene polymorphism with Parkinson's disease. — No. 1. — P. 18.

229. Lemaire G., De Sousa G., Rahmani R. A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system: CYP3A4 and CYP2B6 induction by pesticides // *Biochemical Pharmacology*. — 2004. — Vol. 68. — A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system. — No. 12. — P. 2347-2358.
230. Vakonaki E., Androutsopoulos V.P., Liesivuori J., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Pesticides and oncogenic modulation // *Toxicology*. — 2013. — Vol. 307. — P. 42-45.
231. Kannan M.B., Dodard-Friedman I., Blank V. Stringent Control of NFE2L3 (Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 3; NRF3) Protein Degradation by FBW7 (F-box/WD Repeat-containing Protein 7) and Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3) // *Journal of Biological Chemistry*. — 2015. — Vol. 290. — No. 43. — P. 26292-26302.
232. Mamane A., Baldi I., Tessier J.-F., Raherison C., Bouvier G. Occupational exposure to pesticides and respiratory health // *European Respiratory Review*. — 2015. — Vol. 24. — No. 136. — P. 306-319.
233. Zago A.M., Faria N.M.X., Fávero J.L., Meucci R.D., Woskie S., Fassa A.G. Pesticide exposure and risk of cardiovascular disease: A systematic review // *Global Public Health*. — 2022. — Vol. 17. — Pesticide exposure and risk of cardiovascular disease. — No. 12. — P. 3944-3966.
234. Tang-Péronard J.L., Heitmann B.L., Andersen H.R., Steuerwald U., Grandjean P., Weihe P., Jensen T.K. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands // *The American Journal of Clinical Nutrition*. — 2014. — Vol. 99. — Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y. — No. 1. — P. 5-13.
235. Valvi D., Mendez M.A., Martinez D., Grimalt J.O., Torrent M., Sunyer J., Vrijheid M. Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: A Prospective Birth Cohort Study // *Environmental Health Perspectives*. — 2012. — Vol. 120. — Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children. — No. 3. — P. 451-457.
236. Bjerregaard P., Dewailly E., Ayotte P., Pars T., Ferron L., Mulvad G. Exposure of Inuit in Greenland to Organochlorines Through the Marine Diet // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. — 2001. — Vol. 62. — No. 2. — P. 69-81.
237. Donaldson S.G., Van Oostdam J., Tikhonov C., Feeley M., Armstrong B., Ayotte P., Boucher O., Bowers W., Chan L., Dallaire F., Dallaire R., Dewailly É., Edwards J., Egeland G.M., Fontaine J., Furgal C., Leech T., Loring E., Muckle G., Nancarrow T., Pereg D., Plusquellec P., Potyrala M., Receveur O., Shearer R.G. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic // *Science of The Total Environment*. — 2010. — Vol. 408. — No. 22. — P. 5165-5234.
238. Muckle G., Ayotte P., Dewailly E.E., Jacobson S.W., Jacobson J.L. Prenatal exposure of the northern Québec Inuit infants to environmental contaminants. // *Environmental Health Perspectives*. — 2001. — Vol. 109. — No. 12. — P. 1291-1299.
239. Tvermosegaard M., Dahl-Petersen I.K., Nielsen N.O., Bjerregaard P., Jørgensen M.E. Cardiovascular Disease Susceptibility and Resistance in Circumpolar Inuit Populations // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2015. — Vol. 31. — No. 9. — P. 1116-1123.
240. Chen H., Liang X., Chen L., Zuo L., Chen K., Wei Y., Chen S., Hao G. Associations Between Household Pesticide Exposure, Smoking and Hypertension // *Frontiers in Public Health*. — 2022. — Vol. 10. — P. 754643.
241. *Handbook of Pesticide Toxicology*. — Elsevier, 2001.
242. Eddleston M., Gunnell D., Von Meyer L., Eyer P. Relationship between blood alcohol concentration on admission and outcome in dimethoate organophosphorus self-poisoning // *British Journal of Clinical Pharmacology*. — 2009. — Vol. 68. — No. 6. — P. 916-919.
243. Maurice C., Kaczmarczyk M., Côté N., Tremblay Y., Kimmins S., Bailey J.L. Prenatal exposure to an environmentally relevant mixture of Canadian Arctic contaminants decreases male

- reproductive function in an aging rat model // *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. — 2018. — Vol. 9. — No. 5. — P. 511-518.
244. Eriksson P., Johansson U., Ahlbom J., Fredriksson A. Neonatal exposure to DDT induces increased susceptibility to pyrethroid (bioallethrin) exposure at adult age.--Changes in cholinergic muscarinic receptor and behavioural variables // *Toxicology*. — 1993. — T. 77. — № 1-2. — C. 21-30.
245. Eriksson P. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate // *Neurotoxicology*. — 1997. — Vol. 18. — No. 3. — P. 719-726.
246. Liu J.-H., Chou C.-Y., Liu Y.-L., Liao P.-Y., Lin P.-W., Lin H.-H., Yang Y.-F. Acid-base interpretation can be the predictor of outcome among patients with acute organophosphate poisoning before hospitalization // *The American Journal of Emergency Medicine*. — 2008. — Vol. 26. — No. 1. — P. 24-30.
247. Yu J.-R., Hou Y.-C., Fu J.-F., Wang I.-K., Chan M., Chen C.-Y., Weng C.-H., Huang W.-H., Yang H.-Y., Hsu C.-W., Yen T.-H. Outcomes of elderly patients with organophosphate intoxication // *Scientific Reports*. — 2021. — Vol. 11. — No. 1. — P. 11615.
248. Kasner E.J., Keralis J.M., Mehler L., Beckman J., Bonnar-Prado J., Lee S., Diebolt-Brown B., Mulay P., Lackovic M., Waltz J., Schwartz A., Mitchell Y., Moraga-McHaley S., Roisman R., Gergely R., Calvert G.M. Gender differences in acute pesticide-related illnesses and injuries among farmworkers in the United States, 1998–2007 // *American Journal of Industrial Medicine*. — 2012. — Vol. 55. — No. 7. — P. 571-583.
249. Патент № RU2466392C2. Способ прогнозирования рака шейки матки при доброкачественных и предраковых процессах шейки матки у женщин репродуктивного возраста: № RU201110530215A : заявл. 15.02.2011 : опубл. 10.11.2012 / И.С. Сидорова (RU), И.С. Сидорова, А.Л. Унанян (RU), А.Л. Унанян, И.П. Евтина (RU), И.П. Евтина, Д.В. Залетаев (RU), Д.В. Залетаев.
250. Conforti-Froes N., El-Zein R., Abdel-Rahman S.Z., Zwischenberger J.B., Au W.W. Predisposing genes and increased chromosome aberrations in lung cancer cigarette smokers // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. — 1997. — Vol. 379. — No. 1. — P. 53-59.
251. Maurice C., Dalvai M., Lambrot R., Deschênes A., Scott-Boyer M.-P., McGraw S., Chan D., Côté N., Ziv-Gal A., Flaws J.A., Droit A., Trasler J., Kimmins S., Bailey J.L. Early-Life Exposure to Environmental Contaminants Perturbs the Sperm Epigenome and Induces Negative Pregnancy Outcomes for Three Generations via the Paternal Lineage // *Epigenomes*. — 2021. — Vol. 5. — No. 2. — P. 10.
252. Lismer A., Shao X., Dumargne M.C., Lafleur C., Lambrot R., Chan D., Toft G., Bonde J.P., MacFarlane A.J., Bornman R., Aneck-Hahn N., Patrick S., Bailey J.M., De Jager C., Dumeaux V., Trasler J.M., Kimmins S. Exposure of Greenlandic Inuit and South African VhaVenda men to the persistent DDT metabolite is associated with an altered sperm epigenome at regions implicated in paternal epigenetic transmission and developmental disease – a cross-sectional study. — 2022.
253. Van Der Plaats D.A., De Jong K., De Vries M., Van Diemen C.C., Nedeljković I., Amin N., Kromhout H., Biobank-based Integrative Omics Study Consortium, Vermeulen R., Postma D.S., Van Duijn C.M., Boezen H.M., Vonk J.M. Occupational exposure to pesticides is associated with differential DNA methylation // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2018. — Vol. 75. — No. 6. — P. 427-435.

Публикации

По теме исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе:

3 статьи в научных изданиях, входящих в 1-2 квартили по импакт-фактору в базе Web of Science; 3 статьи в отечественных журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования, 3 тезиса для международных конференций, и 1 методическое пособие.

1. Erika Dzhangalina, Nazym Altynova, Sholpan Bakhtiyarova, Unzira Kapysheva, Bolat Zhaksymov, Elvira Shadenova, Muhtarbek Bayzhanov, Oraz Sapargali, Alexander Garshin, Akerke Seisenbaeva, Matthieu Delannoy, Stefan Jurjanz, Elmira Khussainova, Bahytzhan Bekmanov, Leyla Djansugurova, Comprehensive assessment of unutilized and banned pesticides impact on genetic status and health of population of Almaty region // *Ecotoxicology and Environmental Safety* – October 2020, Volume 202, DOI:10.1016/j.ecoenv.2020.110905
2. Капышева У.Н., Алтынова Н.К., Хусаинова Э.М., Джангалина Э.Д., Бахтиярова Ш.К., Жунусова Г.С., Амиргалиева А.С., Чередниченко О.Г., Сейсенбаева А., Жаксымов Б.И., Абылкасымова Г.М., Гаршин А.А., Киселев И.А., Скворцова Л.А., Абдикерим С.Е., Сапаргали О., Беспалова К.Б., Перфильева А.В., Садыкова Г.Д., Джансугурова Л.Б., Бекманов Б.О., Влияние пестицидного загрязнения на состояние здоровья жителей населенных пунктов, расположенных вблизи бывших хранилищ стойких органических загрязнителей Методические рекомендации // Алматы, Издательский дом «Қазақ университеті» – 2020.
3. Анарбекова А., Турсунова Ж., Мусабаев Р., Киселев И., Гаршин А., Алтынова Н.К., Чередниченко О.Г., Абылкасымова Г.М., Сейсенбаева А., Жаниязов Ж.А., Хусаинова Э.М., Джансугурова Л.Б., Бекманов Б.О., Анализ генов детоксикации ксенобиотиков и репарации ДНК у населения, проживающего на территориях, загрязненных пестицидами // Вестник КазНМУ № 2, с. 202-210 – 2020.
4. Altynova, N., Garshin, A., Delannoy, M., Seisenbaeva, A., Bepalova, K., Skvortsova, L., Kiselev, I., Baratzhanova, G., Amyrgaliev, A., Tolebaeva, A., Zhunussova, G., Khamdiyeva, O., Bekmanov, B. and Djansugurova, L. Association of the DNA repair genes polymorphism with the frequency of chromosomal mutations and health status of the population of the Almaty region // *International Journal of Biology and Chemistry*. 14, 1, p. 119–129 – 2021 DOI:10.26577/ijbch.2021.v14.i1.013
5. Гаршин А.А., Алтынова Н.К., Хамдиева О.Х., Ергали К., Абылкасымова Г.М., Жунусова Г.С., Толебаева А.Д., Бекманов Б.О., Джансугурова Л.Б. Изучение ассоциации полиморфизма генов детоксикации и антиоксидантной защиты со здоровьем населения алматинской области, длительное время подвергавшихся воздействию пестицидов // *International scientific journal «Global Science and Innovations 2022: Central Asia»*, No 2(16) с. 69-72 – 2022

6. A. Garshin, N. Altynova, O. Khamdiyeva, A. Amirgalieva, L. Skvortsova, Z. Janiazov, G. Zhunussova, B. Bekmanov, L. Djansugurova Analysis of antioxidant defense genes polymorphisms for people with long term exposure to pesticide contamination // FEBS The biochemistry global summit conference material, 2022
7. A. Garshin, N. Altynova, E. Djangalina, O. Khamdiyeva, G. Baratzhanova, M. Delannoy, L. Djansugurova Assessment of shortterm and longterm risks for the population of the Almaty region for long time exposed to banned pesticides in the food chain // FEBS The biochemistry global summit conference material, 2023
8. Garshin A, Altynova N, Djangalina E, Khamdiyeva O, Baratzhanova G, Tolebaeva A, Zhaniyazov Z, Khussainova E, Cakir-Kiefer C, Jurjanz S, et al. Individual Risk Assessment for Population Living on the Territories Long-Term Polluted by Organochlorine Pesticides. Toxics. 2023; 11(6):482. DOI:10.3390/toxics11060482
9. Altynova N, Khamdiyeva O, Garshin A, Baratzhanova G, Amirgaliyeva A, Seisenbayeva A, Abylkassymova G, Yergali K, Tolebaeva A, Skvortsova L, et al. Case-Control Study of the Association between Single Nucleotide Polymorphisms of Genes Involved in Xenobiotic Detoxification and Antioxidant Protection with the Long-Term Influence of Organochlorine Pesticides on the Population of the Almaty Region. Toxics. 2023; 11(12):948. DOI:10.3390/toxics11120948
10. Alexandr Garshin, Nazym Altynova, Oraz Sapargali, Ozada Khamdiyeva, Leyla Djansugurova and Bakhytzhhan Bekmanov, Genome-wide study of Almaty region people for a long time living in areas of pesticide contamination. BIO Web Conf. Volume 100, 2024. DOI: 10.1051/bioconf/202410003005

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Рисунок 1 -Пример анкеты, использованной в индивидуальном опросе населения

Ваше имя _____ *У-10*

Ваш пол ☒ муж. ☐ жен.

Ваш возраст
☐ 18 - 30 лет
☐ 31 - 40 лет
☒ 41 - 50 лет *66.*
☐ старше 50 лет

Как Вы употребляете фрукты и овощи перед употреблением, и какие?
☐ Не чищу и не мою (яблоки, груши, огурцы, помидоры, персики)
☐ Мою, не чищу (яблоки, груши, огурцы, помидоры, персики)
☒ Мою и чищу (яблоки, груши, огурцы, помидоры, персики)

Какого размера Ваша обычная порция мяса (в граммах)?
☐ 20-30 г.
☐ 50 г.
☒ 100-120 г.
☐ 150-200 г.
☐ 200 г. и больше

Какое количество огурцов Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☐ 2 штуки (____ г.)
☒ 3 штуки (____ г.) *100 г.*
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество помидоров Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☐ 2 штуки (____ г.)
☒ 3 штуки (____ г.) *100 г.*
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество болгарского перца Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☒ 2 штуки (____ г.) *100 г.*
☐ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество яблок Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☒ 2 штуки (____ г.) *100 г.*
☐ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество груш Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☒ 2 штуки (____ г.) *100 г.*
☐ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество сливы Вы употребляете за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☒ 2 штуки (____ г.) *100 г.*
☐ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество вишни Вы употребляете за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☒ 2 штуки (____ г.) *100 г.*
☐ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Как далеко от дома находятся источники продуктов:

	Свой участок/хозяйство	Соседский участок/хозяйство	Париком в лесу	Торговая точка рядом с домом	Торговая точка далеко от дома	Торговая точка далеко от дома	Продукты привозит из другого населенного пункта
Мясо	☒						
Овощи	☒						
Помидоры				☒			
Болгарский перец				☒			
Груши				☒			
Мясо и молочные продукты	☒						
Мед							

Анкета *У-10*

1. ФИО _____ *Кол. образ.*

2. Национальность *беларус*

3. Дата рождения *23.03.1952*

4. Место рождения *Александровск с. Беларусь*

5. Пол ☒ Муж ☐ Жен *66.*

6. Домашний адрес и телефон _____

7. Как давно Вы проживаете по данному адресу?
☐ менее 1 года
☐ 1-5 лет
☐ 6-10 лет
☒ более 10 лет

8. Место работы (учебы) *домашний*

9. Семейное положение: замужем/женат ☒ холост/не замужем ☐ разведен(а) ☐

10. Встретили ли в Вашей семье симптомы бешенства? Да ☐ Нет ☒ Не знаю ☐

11. Сосредоточены ли в вашем районе Ваши отец и мать? Да ☐ Нет ☒ Не знаю ☐

12. Укажите группу крови и резус фактор
 Вы курите? ☒ Да ☐ Нет Как давно? с _____ г. Сколько сигарет в день? _____
 Брошено(а) _____ Сколько лет не курите? _____ лет

14. Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь? _____
 Никогда ☐ Ежедневно или раз в 2-4 раза в неделю ☐ 2-3 раза в месяц ☐
 4 и более раз в неделю ☐

15. Какой диеты придерживаетесь? Ваш рост и вес *168, 82 кг.*

	Несколько раз в день	Один раз в день	Несколько раз в неделю	Менее часто	Совсем не
Мясо	☒				
Рыба или птица	☒				
Овощи	☒				
Помидоры	☒				
Болгарский перец	☒				
Яблоки			☒		
Груши			☒		
Мясо и молочные продукты	☒				
Мед					

16. Болели ли Вы следующими заболеваниями?
 1. Рак (указать вид) _____ Дата диагноза _____
 2. Туберкулез _____ Дата диагноза _____
 3. Гипертония _____ Дата диагноза _____
 4. Сердечно-сосудистые заболевания (указать вид) _____ Дата диагноза _____
 5. Урологические болезни (простатит, цистит и др.) _____
 6. Другие (указать вид) _____

17. Знате ли Вы о врожденных дефектах или других генетических заболеваниях ваших родственников?
 Нет ☐ Да ☒ какой? _____

18. Часто ли болеете простудными заболеваниями? Сколько раз в год? *1-2 раза*

19. Были ли инфекционные или вирусные приступы? (Паттерны, тип приступа)

20. Сколько раз в месяц приступы повторяются?

21. Препараты, которые вы принимаете при лечении простудных заболеваний, хронических болезней

22. Укажите заболевания Ваших близких родственников?
 Отец _____
 Мать _____
 Муж/Жен _____
 Сестры _____
 Дети _____

Ваше имя _____

Ваш пол ☒ муж. ☐ жен.

Ваш возраст
☐ 18 - 30 лет
☐ 31 - 40 лет
☒ 41 - 50 лет
☐ 51 и старше

Как Вы обрабатываете фрукты и овощи перед употреблением, и как?
☐ Не мою и не чищу (яблоки, груши, огурцы, помидоры, персики)
☐ Мою, не чищу (яблоки, груши, огурцы, помидоры, персики)
☐ Мою, не чищу (яблоки, груши, огурцы, помидоры, персики)
☒ Мою и чищу (яблоки, груши, огурцы, помидоры, персики)

Какого размера Ваша обычная порция мяса (в граммах)?
☐ 20-30 г.
☐ 50 г.
☒ 100-120 г.
☐ 150-200 г.
☐ 200 г. и больше

Какое количество огурцов Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☐ 2 штуки (____ г.)
☒ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество помидоров Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☐ 2 штуки (____ г.)
☒ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество болгарского перца Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☒ 2 штуки (____ г.)
☐ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество яблок Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☒ 2 штуки (____ г.)
☐ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

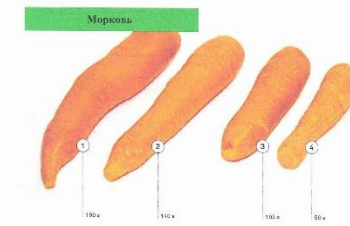
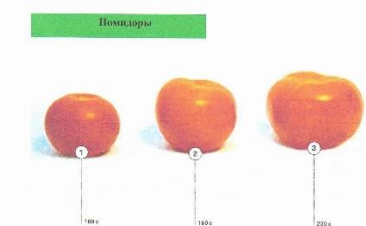
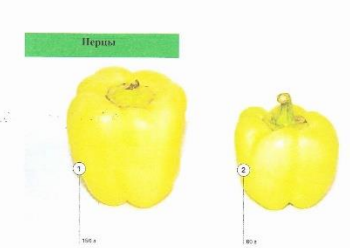
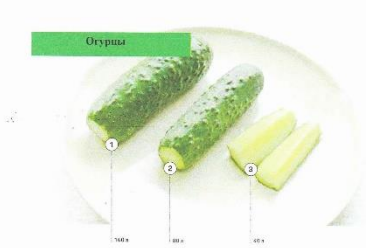
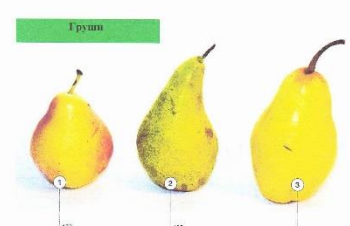
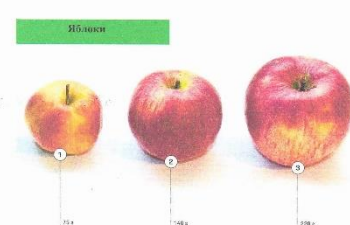
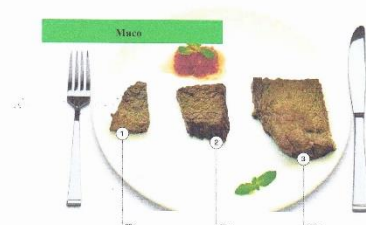
Какое количество груш Вы едите за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 штука (____ г.)
☐ 2 штуки (____ г.)
☒ 3 штуки (____ г.)
☐ 4 штуки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Какое количество молока Вы употребляете за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 3 стакана (____ г.)
☒ 2 стакана (____ г.)
☐ 1 стакан (____ г.)
☐ 1/2 стакана (____ г.)
☐ 1/4 стакана (____ г.)

Какие продукты меда Вы употребляете за один раз/используете для приготовления блюда?
☐ 1 чайная ложка (____ г.)
☒ 2 чайные ложки (____ г.)
☐ 3 чайные ложки (____ г.)
☐ 4 чайные ложки (____ г.)
☐ 5 и больше (____ г.)

Как далеко от дома находится источник продуктов:

Свой участок/дворик/двор	Соседний участок/дворик/двор	Передвижение в парк	Торговая точка рядом с домом	Торговая точка в торговом центре	Торговая точка в торговом центре	Торговая точка в торговом центре	Торговая точка в торговом центре	Торговая точка в торговом центре	Торговая точка в торговом центре
Мясо	☒								
Овощи									
Помидоры									
Яблоки									
Груши									
Молоко и молочные продукты	☒								
Мед									



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Рисунок 1- Пример первичной обработки данных с использованием программного обеспечения Illumina GenomeStudio v.2.05

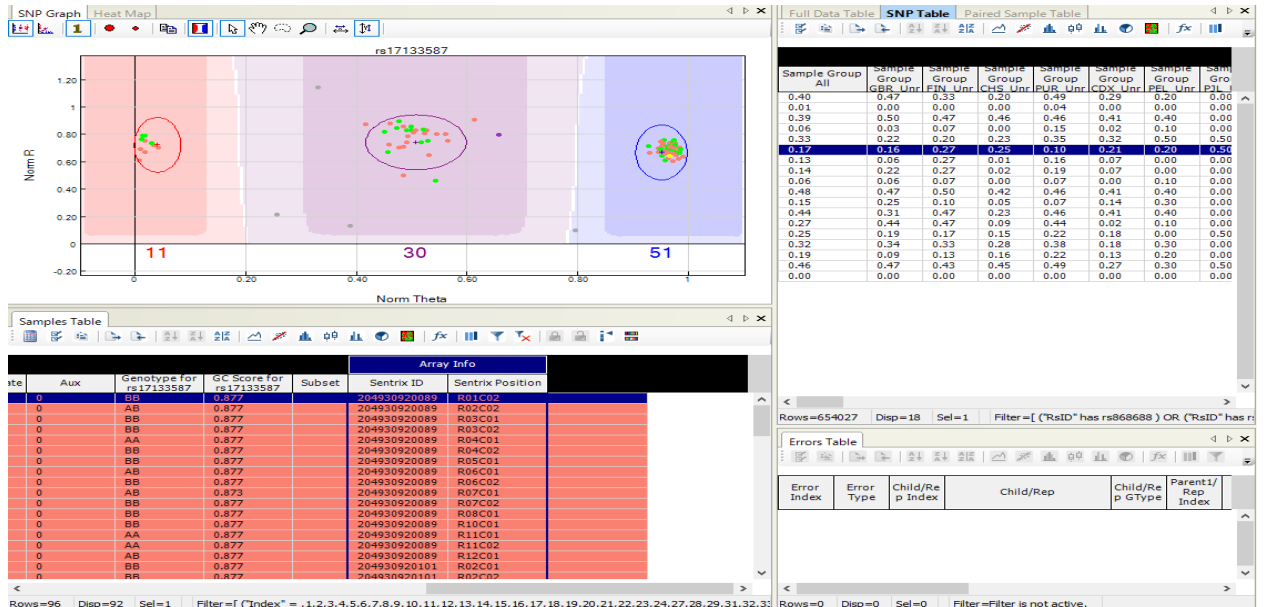
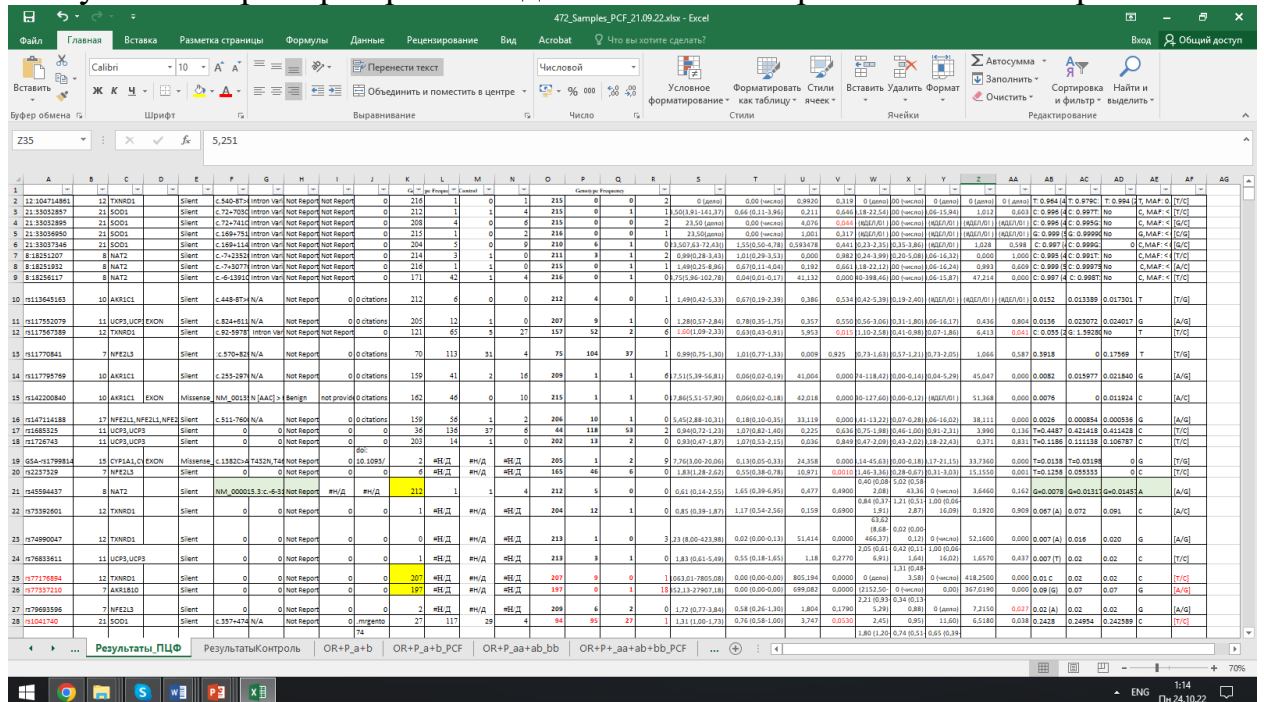


Рисунок 2 - Пример обработки данных генотипирования и аннотирования



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 1- Данные ПДК для пестицидов в Европейском Союзе и Таможенном Союзе

Классы пестицидов	Нормативы ПДК Европейского Союза (мг/кг)	Нормативы ПДК Таможенного союза (мг/кг)
ГХГЦ	0,01	нет данных
α ГХГЦ	0,01	0,05
γ ГХГЦ	0,01	0,05
β ГХГЦ	0,01	0,05
Гептахлор	0,01	нет данных
δ ГХГЦ	0,01	0,05
Альдрин	0,01	нет данных
Кельтан	0,02	0,01
Гептахлор эпоксид	0,01	нет данных
Хлордан	0,01	0,02
Эндосульфан 1	0,05	нет данных
ДДЕ	0,05	0,01
Дельдрин	0,01	нет данных
2.4-ДДД	0,05	нет данных
Хлорбензилат	0,02	нет данных
ДДД	0,01	0,01
Эндрин	0,01	0,05
Эндосульфан 2	0,05	нет данных
ДДТ	0,05	0,01
Эндрин альдегид	0,01	нет данных
Эндосульфан сульфат	0,05	нет данных
Дибутилендан	нет данных	нет данных
Метоксихлор	0,01	нет данных
Гексабромбензол	0,01	нет данных

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица 1- Полные данные опроса в селах Талгарского и Джамбылского районов
(выровнять)

Поселок	Код образца	Год рождения	Возраст	Пол	Масса тела	Превышение по продуктам	Превышение пестицидов	Превышение по ТМ общее		Система репарации	система детоксификации	система антиокс. защиты	Курение	Алкоголь
КК	ПЦ -31	1974	46	М	76,2	1,14	0,274	0,067		1	0	0	0	1
КК	ПЦ -32	1984	36	Ж	71,5	1,00	0,117	0,094		0	0	1	0	0
КК	ПЦ -35	1987	33	М	71,8	3,29	0,854	3,486		0	1	1	1	0
КК	ПЦ -36	1960	60	М	77,5	1,86	0,464	0,770		0	1	0	1	0
КК	ПЦ -37	1987	33	Ж	72,9	2,43	0,830	0,781		0	2	0	0	0
КК	ПЦ -38	1988	32	М	70	0,71	0,259	0,075		0	2	0	0	0
КК	ПЦ -39	1958	62	Ж	64	3,29	1,164	3,621		1	1	0	0	1
КК	ПЦ -40	1967	53	Ж	51,6	1,57	0,092	0,166		0	0	0	0	0
КК	ПЦ -41	1955	65	Ж	64,4	1,71	0,226	1,158		0	1	0	0	0
КК	ПЦ -42	1986	34	Ж	60	1,71	0,127	0,638		1	1	0	0	0
КК	ПЦ -43	1991	29	Ж	62,4	1,29	0,076	0,138		1	2	0	0	0
КК	ПЦ -44	1947	73	М	50,2	2,29	0,374	0,291		0	1	0	1	1
КК	ПЦ -46	1948	72	Ж	73,3	0,43	0,125	0,044		0	2	0	0	1
КК	ПЦ -47	1963	57	Ж	54,4	1,14	0,266	0,238		1	1	0	0	0
КК	ПЦ -48	1991	29	Ж	60	3,00	0,380	2,018		1	1	0	0	0
КК	ПЦ -50	1957	63	Ж	80	0,43	0,102	0,055		0	1	1	0	0
КК	ПЦ -51	1955	65	Ж	71,4	3,00	0,578	1,223		0	0	0	0	0
КК	ПЦ -52	1955	65	М	94,1	0,43	0,087	0,047		0	0	1	0	0
КК	ПЦ -53	1964	56	Ж	93,6	1,29	0,157	0,187		0	3	1	0	0
КК	ПЦ -54	1951	69	Ж	60	1,71	0,115	0,429		0	0	1	0	1
КК	ПЦ -57	1972	48	Ж	62,7	2,14	0,135	0,505		0	1	0	0	1
КК	ПЦ -59	1947	73	Ж	80,6	1,57	0,091	0,204		0	1	1	0	0
КК	ПЦ -60	1969	51	М	63,5	1,71	0,115	0,258		0	1	1	1	0
КК	ПЦ -62	1980	40	Ж	82,4	1,57	0,089	0,223		0	2	1	0	0

BB	ПЦ -94	1958	6 2	М	97 ,3	1,86	0,266	1,065		0	0	0	0	0
BB	ПЦ -96	1942	7 8	Ж	67 ,3	2,00	0,095	1,273		2	2	0	0	0
BB	ПЦ -97	1952	6 8	Ж	60	1,14	0,111	0,491		0	2	0	0	0
BB	ПЦ -98	1966	5 4	Ж	60	2,29	0,344	1,948		1	1	1	0	0
BB	ПЦ -99	1972	4 8	Ж	68 ,3	1,71	0,121	0,812		0	1	0	0	0
BB	ПЦ - 10 0	1963	5 7	Ж	81 ,3	2,14	0,088	1,314		0	3	1	0	0
BB	ПЦ - 10 1	1957	6 3	Ж	60	1,43	0,097	0,494		1	1	1	0	0
BB	ПЦ - 10 2	1986	3 4	Ж	95 ,1	1,57	0,082	0,486		2	1	0	0	0
BB	ПЦ - 10 4	2004	1 6	М	70	1,71	0,087	0,489		1	0	0	0	0
BB	ПЦ - 10 6	1970	5 0	Ж	76	1,43	0,164	0,507		1	1	0	0	0
BB	ПЦ - 10 7	1960	6 0	Ж	65 ,3	2,00	0,122	0,641		1	0	1	0	0
BB	ПЦ - 10 8	1949	7 1	Ж	89 ,2	1,57	0,072	0,423		1	1	0	0	0
BB	ПЦ - 11 1	1990	3 0	Ж	42 ,4	2,29	0,484	2,756		0	1	0	0	0
BB	ПЦ - 11 2	2003	1 7	М	70	2,00	0,103	0,961		1	1	0	0	0
BB	ПЦ - 11 3	1963	5 7	Ж	57 ,9	2,29	0,354	2,019		0	1	0	0	0
BB	ПЦ - 11 4	1981	3 9	Ж	14 6, 9	2,00	0,045	0,269		0	2	0	0	0
BB	ПЦ - 11 5	1965	5 5	Ж	76 ,6	1,29	0,095	0,976		2	1	0	0	0
BB	ПЦ - 11 6	1975	4 5	Ж	59 ,8	2,14	0,140	1,999		1	2	0	0	0

BB	ПЦ - 11 7	1973	4 7	Ж	70 ,5	2,14	0,267	1,190		0	1	0	0	0
BB	ПЦ - 11 8	1971	4 9	Ж	83 ,7	2,14	0,131	1,264		0	1	0	0	1
BB	ПЦ - 11 9	1994	2 6	Ж	67 ,4	2,29	0,279	1,245		1	2	0	0	0
BK	ПЦ -63	1957	6 3	Ж	66	2,86	1,733	1,944		0	1	0	1	0
BK	ПЦ -64	1959	6 1	Ж	79 ,3	2,71	1,110	0,996		1	0	1	0	0
BK	ПЦ -65	1960	6 0	Ж	74 ,3	2,86	0,466	0,417		0	1	0	0	0
BK	ПЦ -66	1961	5 9	М	94 ,8	2,86	1,636	1,676		1	1	0	0	1
BK	ПЦ -67	1956	6 4	М	98 ,5	2,57	0,367	0,317		0	1	0	1	1
BK	ПЦ -68	1968	5 2	М	72 ,2	3,29	1,440	1,424		0	3	0	0	0
BK	ПЦ -69	1968	5 2	Ж	60	3,29	1,657	1,699		1	1	0	0	0
BK	ПЦ -70	1971	4 9	Ж	60	2,57	1,051	1,093		0	2	0	0	0
BK	ПЦ -71	1969	5 1	Ж	99	1,43	0,190	0,199		0	2	0	0	0
BK	ПЦ -74	1951	6 9	М	59	3,29	1,367	1,309		0	1	0	1	0
BK	ПЦ -75	1964	5 6	Ж	92 ,1	1,71	0,125	0,083		0	1	1	0	0
BK	ПЦ -76	1957	6 3	Ж	59 ,3	3,00	1,129	1,173		0	1	1	0	0
BK	ПЦ -80	1963	5 7	Ж	53 ,1	1,71	0,322	0,078		0	1	1	0	0
BK	ПЦ -81	1984	3 6	Ж	70 ,8	2,14	0,444	0,333		0	2	0	0	0
BK	ПЦ -82	1962	5 8	Ж	10 0, 7	2,71	1,934	2,171		2	2	1	0	1
BK	ПЦ -83	1966	5 4	М	77 ,1	1,71	0,193	0,125		0	2	0	0	0
BK	ПЦ -84	1980	4 0	М	77 ,4	3,00	1,278	1,258		0	2	0	1	0
BK	ПЦ -86	1959	6 1	Ж	60	2,14	0,998	1,228		0	2	1	0	0
BK	ПЦ -87	1950	7 0	Ж	60	2,71	1,985	1,922		0	1	0	0	0
BK	ПЦ -88	1977	4 3	Ж	69 ,3	2,14	0,516	0,346		0	1	1	0	0
BK	ПЦ -89	1970	5 0	Ж	60	3,14	1,926	1,436		0	2	0	0	0
BK	ПЦ -90	1966	5 4	Ж	60	2,00	0,159	0,072		1	1	0	0	0
BK	ПЦ -91	1968	5 2	Ж	69 ,3	2,71	1,719	1,664		0	2	1	0	1
BK	ПЦ -93	1987	3 3	Ж	73 ,4	1,71	0,279	0,200		1	1	0	0	0

AG	ПЦ - 12 0	1956	6 4	М	61	1,14	0,620	0,479		1	0	1	1	0
AG	ПЦ - 12 2	1959	6 1	М	63	1,86	0,307	2,510		1	2	2	1	1
AG	ПЦ - 12 3	1976	4 4	Ж	59	1,86	1,059	4,841		1	1	0	0	1
AG	ПЦ - 12 4	1978	4 2	М	79	1,14	0,356	1,888		0	1	0	1	1
AG	ПЦ - 12 6	1970	5 0	М	76	1,86	0,255	2,080		0	1	1	0	0
AG	ПЦ - 12 7	1959	6 1	Ж	12 5	1,57	0,155	2,294		1	1	0	0	1
AG	ПЦ - 12 8	1948	7 2	М	55	2,29	1,371	7,343		0	2	1	0	0
AG	ПЦ - 12 9	1997	2 3	М	71	1,14	0,216	2,475		0	0	1	0	0
AG	ПЦ - 13 0	1965	5 5	Ж	65	2,14	0,642	4,547		1	0	0	0	0
AG	ПЦ - 13 1	1968	5 2	М	70	1,57	0,258	2,981		0	0	0	1	1
AG	ПЦ - 13 2	1956	6 4	М	64	1,57	0,439	2,418		0	0	0	0	1
AG	ПЦ - 13 3	1974	4 6	Ж	59	1,00	1,016	2,002		2	1	0	0	1
AG	ПЦ - 13 4	1984	3 6	Ж	63 ,4	1,29	0,220	1,314		2	0	0	0	0
AG	ПЦ - 13 6	1952	6 8	Ж	53 ,1	2,00	0,588	5,004		1	1	0	0	0
AG	ПЦ - 13 7	1988	3 2	Ж	67	1,29	0,362	0,770		0	0	0	0	0
AG	ПЦ -	1985	3 5	М	72	1,86	0,406	2,242		0	1	0	1	1

	13 8													
AG	ПЦ - 13 9	1973	4 7	Ж	79	1,57	0,512	2,284		1	1	0	0	0
AG	ПЦ - 14 0	1971	4 9	М	68	1,57	0,595	2,654		1	1	0	0	0
AG	ПЦ - 14 2	1995	2 5	М	70	1,57	0,578	2,578		1	2	0	0	0
AG	ПЦ - 14 3	1958	6 2	Ж	56	1,43	0,332	3,612		0	2	0	0	0
AG	ПЦ - 14 4	1958	6 2	Ж	58	1,29	0,413	0,842		0	1	0	0	0
EB	ПЦ - 17 3	1956	6 5	Ж	90	1,00	0,017	0,212		1	0	0	0	0
EB	ПЦ - 17 4	1943	7 8	Ж	56	1,57	0,120	0,253		2	0	1	0	0
EB	ПЦ - 17 6	1964	5 7	Ж	88	2,29	0,085	1,024		2	0	0	0	0
EB	ПЦ - 17 7	1975	4 6	Ж	67	0,57	0,009	0,326		2	0	0	0	0
EB	ПЦ - 17 9	1981	4 0	Ж	76	1,43	0,033	0,999		1	1	0	0	0
EB	ПЦ - 18 2	1998	2 3	М	75	1,14	0,021	0,254		2	1	1	1	1
EB	ПЦ - 18 3	1991	3 0	М	73	1,14	0,021	0,261		1	2	1	1	0
EB	ПЦ - 18 4	1957	6 4	Ж	67	2,57	0,158	1,453		2	2	2	0	0
EB	ПЦ - 18 6	1986	3 5	Ж	72	1,86	0,153	1,587		2	0	1	0	0
EB	ПЦ - 18 7	1954	6 7	М	80	1,00	0,019	0,238		1	1	0	1	0

EB	III - 19 0	1978	4 3	Ж	55	2,29	0,101	1,097		2	1	1	1	0
Kar akes tek	У Ж- 1	1962	5 9	Ж	63	0,00	0,001	0,136		0	0	0	0	1
Kar akes tek	У Ж- 2	1947	7 4	Ж	82	0,00	0,000	0,006		0	1	0	1	1
Kar akes tek	У Ж- 3	1977	4 4	Ж	73	0,00	0,000	0,082		0	1	0	0	1
Kar akes tek	У Ж- 4	1961	6 0	Ж	85	0,00	0,000	0,054		0	0	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 5	1982	3 9	Ж	60	0,00	0,000	0,082		0	2	0	0	1
Kar akes tek	У Ж- 6	1964	5 7	Ж	59	0,00	0,000	0,059		0	1	1	0	0
Kar akes tek	У Ж- 7	1963	5 8	Ж	75	0,00	0,001	0,098		0	0	1	0	0
Kar akes tek	У Ж- 8	1981	4 0	М	10 0	0,00	0,000	0,132		1	0	0	1	0
Kar akes tek	У Ж- 9	1939	8 2	Ж	60	0,00	0,000	0,042		0	1	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 10	1997	2 4	Ж	48	0,00	0,001	0,344		0	1	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 11	1990	3 1	Ж	60	0,00	0,001	0,287		1	1	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 12	1984	3 7	Ж	73	0,00	0,000	0,021		0	1	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 13	1994	2 7	Ж	54	0,00	0,000	0,052		0	1	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 14	1990	3 1	М	63	0,00	0,000	0,069		0	1	1	1	0
Kar akes tek	У Ж- 15	1948	7 3	Ж	60	0,00	0,000	0,130		0	0	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 16	1947	7 4	Ж	95	0,00	0,000	0,072		0	1	0	0	1
Kar akes tek	У Ж- 17	1958	6 3	Ж	80	0,00	0,001	0,182		0	2	1	0	0
Kar akes tek	У Ж- 18	1953	6 8	М	73	0,00	0,001	0,209		0	1	0	0	0
Kar akes tek	У Ж- 19	1974	4 7	Ж	68	0,00	0,000	0,108		1	2	0	0	0

Karakes tek	Y Ж-20	1968	53	Ж	70	0,00	0,001	0,272		0	2	0	0	1
Karakes tek	Y Ж-21	1970	51	Ж	63	0,00	0,000	0,107		0	2	0	0	1
Karakes tek	Y Ж-22	1971	50	Ж	68	0,00	0,000	0,058		1	1	0	0	1
Karakes tek	Y Ж-23	1966	55	Ж	75	0,00	0,000	0,137		0	2	0	0	1
Karakes tek	Y Ж-24	1964	57	Ж	83	0,00	0,001	0,257		0	0	1	0	1
Karakes tek	Y Ж-25	1978	43	Ж	66	0,00	0,000	0,065		1	2	0	0	1
Umbetaly	Y Ж-26	1952	69	М	62	0,00	0,000	0,104		0	1	0	1	0
Umbetaly	Y Ж-27	1964	57	М	72	0,00	0,000	0,129		1	0	1	1	0
Umbetaly	Y Ж-28	1979	42	Ж	80	0,00	0,000	0,137		0	1	0	1	1
Umbetaly	Y Ж-29	1999	22	Ж	47	0,00	0,001	0,395		0	0	0	0	0
Umbetaly	Y Ж-30	1976	45	Ж	57	0,00	0,000	0,375		0	0	0	0	0
Umbetaly	Y Ж-31	1997	24	М	56	0,00	0,000	0,115		0	2	0	1	0
Umbetaly	Y Ж-32	1975	46	М	83	0,00	0,000	0,058		0	2	0	0	0
Umbetaly	Y Ж-33	1980	41	Ж	68	0,00	0,000	0,148		1	1	0	0	0
Umbetaly	Y Ж-34	1999	22	Ж	61	0,00	0,000	0,126		0	1	0	0	0
Umbetaly	Y Ж-35	1957	64	М	82	0,00	0,000	0,244		1	2	0	0	0
Umbetaly	Y Ж-36	1961	60	Ж	67	0,00	0,000	0,071		0	1	0	0	1
Umbetaly	Y Ж-37	1973	48	Ж	70	0,00	0,000	0,191		0	1	0	0	0
Umbetaly	Y Ж-38	1974	47	М	86	0,00	0,001	0,377		0	0	0	1	0

Um beta ly	У Ж- 39	1973	4 8	Ж	87	0,00	0,001	0,255		1	1	0	0	0
Um beta ly	У Ж- 40	1990	3 1	М	90	0,00	0,000	0,044		0	0	0	1	0
Um beta ly	У Ж- 41	1990	3 1	М	64	0,00	0,001	0,258		0	0	1	1	1
Um beta ly	У Ж- 42	1993	2 8	М	54	0,00	0,000	0,158		0	0	0	1	1
Um beta ly	У Ж- 43	1991	3 0	Ж	63	0,00	0,000	0,117		1	2	0	0	0
Um beta ly	У Ж- 44	1996	2 5	Ж	70	0,00	0,000	0,094		0	1	1	0	0
Um beta ly	У Ж- 45	1988	3 3	Ж	70	0,00	0,000	0,117		0	1	0	0	0
Um beta ly	У Ж- 46	1983	3 8	Ж	51	0,00	0,000	0,060		0	1	0	0	0
Um beta ly	У Ж- 47	1994	2 7	Ж	58	0,00	0,000	0,330		0	1	0	0	0
Um beta ly	У Ж- 48	1990	3 1	Ж	60	0,00	0,000	0,077		0	1	0	0	0
Um beta ly	У Ж- 49	1957	6 4	М	58	0,00	0,000	0,193		0	1	0	1	0
Um beta ly	У Ж- 50	1985	3 6	Ж	65	0,00	0,000	0,217		0	2	0	0	0