

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Землянова Марина Александровна (Zemlianova M.A.);
 зав. отд. биохимич. и цитогенетич. методов диагн. ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», проф. каф. экологии человека и безоп. жизнедеятельности ГБУН ВПО «Пермский государственный научный исследовательский университет», проф. каф. охраны окружающей среды ГБУН ВПО «Пермский научный исследовательский политехнический университет», д-р мед. наук. E-mail: zem@fcrisk.ru.

Зайцева Нина Владимировна (Zaitseva N.V.);
 дир. ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», зав. каф. экологии человека и безоп. жизнедеятельности ГБУН ВПО «Пермский государственный научный исследовательский университет», акад. РАН, д-р мед. наук, проф. E-mail: znv@fcrisk.ru.

Кириченко Лариса Викторовна (Kiritchenko L.V.);
 доц. каф. коммунальной гиг. и гиг. труда ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, д-р мед. наук. E-mail: lkv-7@yandex.ru.

УДК 614.7:616.24

К.П. Лужецкий^{1,2}, О.Ю. Устинова^{1,2}, П.З. Шур^{1,2}, Д.А. Кирьянов^{1,2}, О.В. Долгих^{1,2}, В.М. Чигвинцев¹,
 А.Я. Перевалов³

ФОРМИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, Россия, 614045

²ГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ул. Букирева, 15, Пермь, Россия, 614990

³ ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614000

При оценке воздействия внешнесредовой пероральной экспозиции хлорорганических соединений установлено, что лица с вариацией АГ гена *HTR2A* являются контингентом с повышенной чувствительностью к воздействию хлороформа и группой риска формирования нарушений жирового и углеводного обменов. Индивидуальный риск развития болезней эндокринной системы (МКБ: E67.8 избыточное питание и E66.0 ожирение) у данных лиц выше, чем у всего населения, проживающего в условиях экспозиции хлороформа (HQ 1,72). Содержание у данных лиц серотонина в сыворотке крови, функционально связанного с геном *HTR2A*, в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: индивидуальный риск, полиморфизм генов, нарушения жирового и углеводного обменов, хлороформ.

K.P. Luzhetsky^{1,2}, O.Yu. Ustinova^{1,2}, P.Z. Shur^{1,2}, D.A. Kiryanov^{1,2}, O.V. Dolgikh^{1,2}, V.M. Chigvintsev¹, A.Ya. Perevalov³.
Development of lipids and carbohydrates metabolism disorders caused by drinkable water with high content of chlorine organic compounds

¹Federal Budget Institution of Science «Federal Research Center of medical and preventive public health risk management technologies», 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State National Research University», 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

³ State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner» Ministry of Health of the Russian Federation, 26, Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614000

Evaluation of effects caused by environmental peroral exposure to chlorine organic compounds revealed that individuals with AG variation of *HTR2A* gene are a community with increased sensitivity to chloroform and a risk group for lipid and carbohydrates metabolism disorders. Individual risk of endocrine disorders (ICD: E67.8 excessive nutrition and E66.0 obesity) in these individuals is higher than in general population exposed to chloroform at residence (HQ 1.72). Serum serotonin level, that is functionally connected with *HTR2A* gene, is 1.3 times lower vs. the reference group value.

Key words: individual risk, gene polymorphism, lipid and carbohydrate metabolism, chloroform.

Обеспечение населения качественной питьевой водой является приоритетной социально-экономической и санитарно-гигиенической задачей в РФ. Ненормативное содержание в питьевой воде хлорорганических соединений (ХОС) является фактором повышенной опасности для здоровья населения, увеличивает уровень общей и детской заболеваемости, потенцирует риск развития патологии регуляторных систем и основных видов обмена, в т.ч. жирового и углеводного [2–6].

Известно, что вероятность негативных последствий воздействия техногенных факторов среды обитания зависит от индивидуальной чувствительности к ним организма человека [5], однако учет персональных конституциональных особенностей отдельных индивидуумов при оценке риска продолжает оставаться актуальной научной проблемой [9].

Цель исследования: провести оценку индивидуального риска формирования нарушений жирового и углеводного обмена у детей, имеющих вариации кандидатных генов и потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений.

Материалы и методы. Оценка полученных концентраций ХОС в питьевой воде выполнена на основании сравнительного анализа с предельно допустимыми концентрациями в воде водных объектов в соответствии с ГН 2.1.5.1315–03.

Группу наблюдения составили 212 детей (114 мальчиков и 98 девочек) в возрасте 4–7 лет ($6,33 \pm 1,63$ лет), в течение длительного времени потребляющих питьевую воду ненормативного качества по содержанию хлороформа — до 2,8 ПДК ($0,15–0,17$ мг/л, доля нестандартных проб — 78–100%). Группой сравнения являлись 146 детей (78 мальчиков и 68 девочек, $p \geq 0,05$) аналогичного возраста ($6,07 \pm 1,74$ лет, $p \geq 0,05$), потребляющих питьевую воду соответствующую гигиеническим нормативам (содержание хлороформа — $0,0003–0,0004$ мг/л). Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, этническому составу, сопутствующей патологии, социально-экономическому уровню семьи, качеству и составу питания.

В качестве маркеров экспозиции для каждого обследуемого рассматривалось содержание хлороформа в крови [3,4], определяемого методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл–5000» в соответствии с МУК 4.1.2115–06.

В качестве маркера индивидуальной чувствительности к экспозиции хлороформа для развития избытка массы тела (Е67.8) и ожирения (Е66.0) рассматри-

вались вариации гена рецептора серотонина *HTR2A*, патогенетически связанного с формированием метаболических нарушений [11]. Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику ПЦР, для определения генотипа человека — метод аллельной дискриминации [8].

Исследование влияния ХОС (хлороформа) на вероятность формирования нарушений жирового и углеводного обмена как для всей субпопуляции, так и для наиболее чувствительных подгрупп выполнено в соответствии с МР 2.1.10.0062–12 [7] при помощи построения моделей логистической регрессии для различных уровней экспозиции. Вероятность развития различных форм нарушения жирового и углеводного обмена в зависимости от экспозиции (концентрация хлороформа в крови) у детей с вариациями генов описывается логистической функцией:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \times x)}}.$$

Оценка риска здоровью (*R*) производилась с учетом вероятности (*p*) и тяжести (*g*) заболевания с использованием формулы $R = p \times g$. Показатель тяжести формирования нарушений жирового и углеводного обмена (МКБ: Е67.8–66.0) оценивался в соответствии со шкалой степени тяжести нарушений здоровья на уровне верхней границы для заболеваний легкой тяжести — 0,0004 [1].

Результаты и их обсуждение. На основании проведенной оценки риска установлено, что при пероральном поступлении с питьевой водой хлороформа у экспонированного населения формируется неприемлемый неканцерогенный риск развития патологии эндокринной системы ($HQ=1,72$), что в 11,5 раз выше, чем на территории сравнения ($HQ=0,15$). Вклад хлороформа в индекс опасности развития эндокринных нарушений достигает 85,7%.

В ходе химико-аналитического исследования крови диапазон индивидуальных концентраций хлороформа составлял от 0,01 до 6,0 мкг/л (в среднем по группе — $0,69 \pm 0,04$ мкг/л, референтная концентрация — $0,0 \pm 0,0$ мкг/л, $p < 0,01$), что в 2,3 раз выше показателей группы сравнения ($0,29 \pm 0,01$ мкг/л) ($p < 0,05$).

На основании эпидемиологических исследований установлена достоверная причинно-следственная связь между избыточным питанием (МКБ: Е67.8, $R_2=0,84$; $F=280,5$; $p < 0,001$) и ожирением (МКБ: Е66.0, $R_2=0,2$; $F=868,01$; $p < 0,001$) и повышенным содержанием хлороформа в крови.

Таблица

Результаты иммуноферментного анализа уровня серотонина в сыворотке крови детей групп исследования в зависимости от вариации гена *HTR2A*

| Вариант генотипа | Группа наблюдения, нг/мл ($M \pm S$) | Группа сравнения, нг/мл ($M \pm S$) | <i>p</i> |
|--------------------|--|---------------------------------------|-------------|
| Без учета генотипа | $252,6 \pm 136,3$ | $265,1 \pm 141,0$ | 0,64 |
| Вариант AA | $262,4 \pm 118,5$ | $296,1 \pm 163,5$ | 0,36 |
| Вариант AG | $216,0 \pm 105,8$ | $282,8 \pm 136,3$ | 0,05 |

По результатам генетического обследования распространенность в исследуемой выборке вариации AA гена *HTR2A* достигает 50,5%, вариации AG — 33,3%, вариации GG — 16,2%.

Для выборки в целом определены коэффициенты, характеризующие зависимость вероятности формирования избыточного питания ($b_0 = -2,13$, $b_1 = 238,4$) и ожирения от экспозиции хлороформа ($b_0 = -3,25$, $b_1 = 294,6$). Параметры моделей для данной зависимости, определяющие индивидуальную чувствительность составили: при избыточности питания для детей с вариацией AG гена *HTR2A* $b_0 = -3,68$, $b_1 = 364,7$, с вариацией AA — $b_0 = -3,68$; $b_1 = 336,1$; при ожирении для детей с вариацией AG — $b_0 = -4,42$; $b_1 = 486,1$, с вариацией AA — $b_0 = -4,65$; $b_1 = 17,68$.

Результаты оценки риска здоровью свидетельствуют о различии в индивидуальной чувствительности к экспозиции хлороформа у детей с вариациями гена *HTR2A* (рис.).

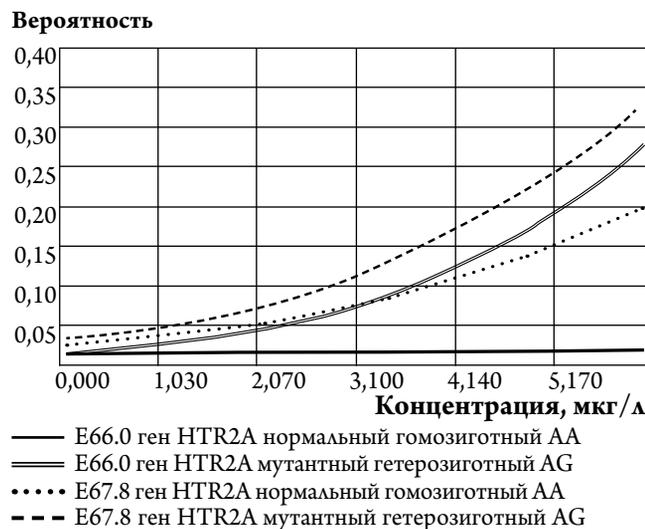


Рис. 1. Результаты математического моделирования вероятности развития различных форм нарушений жирового и углеводного обмена (МКБ: E67.8-E66.0), от величины маркера экспозиции (концентрации хлороформа в крови детей) и вариации гена *HTR2A*

Если в изучаемой субпопуляции в целом уровень риска здоровью, проявляющегося нарушениями жирового и углеводного обмена оценивается как приемлемый во всем диапазоне величин маркера экспозиции, то у детей с вариацией AG гена *HTR2A* недопустимый уровень риска формирования избыточности питания регистрируется начиная с уровня содержания хлороформа в крови 5,17 мкг/л, ожирения — с уровня более 5,79 мкг/л.

Полученные оценки риска подтверждаются результатами иммуноферментного анализа уровня серотонина в сыворотке крови, функционально связанного с указанными вариациями гена *HTR2A*, отвечающего за пищевую мотивацию и кодирующего серотониновые рецепторы. У детей с гетерозиготным вариантом гена в условиях пероральной экспозиции хлороформа отмечается тенденция к снижению содержания се-

ротонина в сыворотке крови в 1,3 раза ($216,0 \pm 105,8$ нг/мл) относительно показателя в группе сравнения ($282,8 \pm 136,3$ нг/мл) (табл.).

Нарушение синтеза серотонина через центральные механизмы регуляции может способствовать изменению нормальной структуры пищевого поведения, потенцировать нарушения жирового и углеводного обмена [10].

Заключение. В ходе исследований установлено, что повышенный риск болезней эндокринной системы (нарушения жирового и углеводного обмена), ассоциированный с пероральной экспозицией хлороформа с питьевой водой, характеризующийся индексом опасности (HQ) 1,72 может реализоваться у детей с вариацией AG гена *HTR2A*. При оценке риска здоровью при уровне маркера экспозиции хлороформа в крови в диапазоне от 0,01 до 6,0 мкг/л риск в целом по выборке характеризуется как допустимый (менее $1,0 \times 10^{-4}$). В то же время, начиная с уровня содержания хлороформа в крови более 5,17 мкг/л и 5,79 мкг/л, величина индивидуального риска формирования избыточности питания и ожирения (E67.7–66.0) может достигать недопустимых уровней у лиц с вариацией AG гена *HTR2A* — $1,32 \times 10^{-4}$ и $1,12 \times 10^{-4}$ соответственно.

Полученные в ходе оценки параметры математических моделей могут быть использованы для прогнозирования индивидуального риска здоровью в ходе проведения санитарно-гигиенических и эпидемиологических экспертиз установления ущерба и иных вводов оценок, связанных с внешнесредовой экспозицией хлороформа. Лиц с вариацией AG гена *HTR2A* целесообразно рассматривать как наиболее чувствительных к воздействию хлороформа, а данные вариации генов — как маркеры индивидуальной чувствительности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 11)

1. Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., и др. Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека: патент на изобретение RUS 2368322 09.01.2008.
2. Иксанова Т.И., Мальшиева А.Г., Растьянников Е.Г., и др. // Гиг. и санитар. — 2006. — № 2. — С. 8–12.
3. Каримов Ф.К. // Мед. вестник Башкортостана. — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 76–80.
4. Красовский Г.Н., Егорова Н.А. // Гиг. и санитар. — 2003. — № 1. — С. 17–21.
5. Лужников Е.А. Клиническая токсикология, 2-е изд. перераб. и доп. — М.: Медицина, 1994. — 256 с.
6. Мазаев В.Т. Руководство по гигиене питьевой воды и питьевого водоснабжения / В.Т. Мазаев, А.П. Ильницкий, Т.Г. Шлепина. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 320 с.
7. МР 2.1.10.0062–12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей / Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 2 мая 2012 г. — М., 2012.

8. МР 4.2.0075–13. Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов. — М., 2013. — 25 с.

9. Р 2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gosthelp.ru/text/R2110192004Rukovodstvo00.html> (дата обращения: 20.09.15).

10. Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А. // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — № 7. — С. 795–797.

REFERENCES

1. Zaytseva N.V., May I.V., Shur P.Z., et al. Method evaluating integral allowable risk of separate classes and types of production for human health. Patent RF, RUS 2368322 09/01/2008 (in Russian).

2. Iksanova T.I., Malysheva A.G., Rastyannikov E.G., et al. // *Gig. i sanit.* — 2006. — 2. — P. 8–12 (in Russian).

3. Karimov F.K. // *Med. vestnik Bashkortostana*. — 2007. — V. 6. — 2. — P. 76–80 (in Russian).

4. Krasovskiy G.N., Egorova N.A. // *Gig. i sanit.* — 2003. — 1. — P. 17–21 (in Russian).

5. *Clinical toxicology*. 2nd edition, revised and added. — Moscow: Meditsina, 1994. — 256 p. (in Russian).

6. V.T. Mazaev, A.P. Il'nitskiy, T.G. Shlepina, eds. / Mazaev V.T. Manual on hygiene of drinkable water and water supply. — Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2008. — 320 p. (in Russian).

7. МР 2.1.10.0062–12. Quantitative evaluation of noncarcinogenic risk under exposure to chemicals, based on evolution models. Approved by Chief State Sanitary Officer of Russian Federation on 2/05/2012. — Moscow, 2012 (in Russian).

8. МР 4.2.0075–13. List of gene polymorphism markers responsible for features of mutagenic activity of technogenic chemical factors. — Moscow, 2013; 25 p (in Russian).

9. Р 2.1.10.1920–04. Manual on evaluation of risk for public health, from exposure to chemicals polluting environment. Available at: <http://www.gosthelp.ru/text/R2110192004Rukovodstvo00.html> (accessed 20/09/2015).

10. Ustinova O.Yu., Luzhetskiy K.P., Maklakova O.A. // *Fundamental'nye issledovaniya*. — 2014. — 7. — P. 795–797 (in Russian).

11. Kim M., Bae S., Lim K.M. // *Biomol. Therapeut.* — 2013. — V. 21. — № 6. — P. 476–480.

Поступила 20.10.2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лужецкий Константин Петрович (Luzhetskiy K.P.), зав. клиникой экозависимой и производственно-обусловленной патологии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», канд. мед. наук. E-mail: nemo@fcrisk.ru.

Устинова Ольга Юрьевна (Ustinova O.Yu.), зам. дир. по лечеб. работе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук, доц. E-mail: ustinova@fcrisk.ru.

Шур Павел Залманович (Shur P.Z.), уч. секр. ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук. E-mail: shur@fcrisk.ru.

Кирьянов Дмитрий Александрович (Kiryanov D.A.), зав. отд. мат. моделирования систем и процессов ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», канд. тех. наук. E-mail: kda@fcrisk.ru.

Долгих Олег Владимирович (Dolgikh O.V.), зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», проф. каф. экологии человека и безопасности жизнедеятельности Пермского гос. нац. исслед. ун-та, д-р мед. наук, проф. E-mail: oleg@fcrisk.ru.

Чигвинцев Владимир Михайлович (Chigvintsev V.M.), науч. сотр. отд. ма. моделирования систем и процессов ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: cvm@fcrisk.ru.

Перевалов Александр Яковлевич (Perevalov A.Ya.), зав. каф. гиг. питания и гигиены детей и подростков Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: urcn@mail.ru.