



ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ И КОСТНОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ ВЫБРОСОВ АЛЮМИНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА

Кольдибекова Юлия Вячеславовна

к.б.н., с.н.с. отдела биохимических
и цитогенетических методов диагностики



Актуальность

Территории с размещением алюминиевого производства характеризуются выбросами соединений преимущественно 1-го и 2-го класса опасности на уровне 1 ПДКс.с. и выше:

- диАлюминий триоксид
- гидрофторид
- фториды неорганические плохо растворимые
- марганец
- никель
- бенз(а)пирен
- бензол
- ксилол
- формальдегид и др.

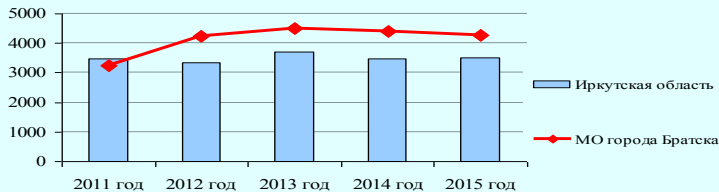


Рисунок 1 – Динамика первичной заболеваемости детского населения Братска и Иркутской области болезнями нервной системы, сл./100 тыс. населения

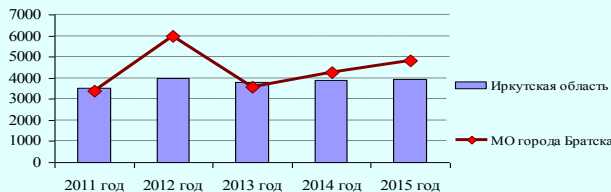


Рисунок 2 – Динамика первичной заболеваемости детского населения Братска и Иркутской области болезнями костно-мышечной системы, сл./100 тыс. населения

Анализ заболеваемости детского населения селитебных территорий в зоне влияния выбросов алюминиевого производства свидетельствует о **превышении уровня первичной заболеваемости и неблагоприятной динамике** по сравнению со среднероссийскими показателями в среднем **в 1,3-2,0 раза** по болезням **костно-мышечной и нервной систем**



Актуальность

Алюминий
Марганец
Никель

Бензол
Ксилол
Фенол и др.

Алюминий
Фторсодержащие
соединения



Центральная нервная система



Костно-мышечная система

Нейроны и астроциты в коре
головного мозга

Метаболизм костной ткани

- Дисбаланс нейромедиаторов
- Уменьшение плотности синапсов
- Гибель синапсов

- Образование новой костной ткани остеобластами
- Резорбция старой костной ткани остеокластами

**Нарушение синаптической
передачи нервного импульса**

**Нарушение ремоделирования
костной ткани**



Цель исследования

**ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ
НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ И КОСТНОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ В ЗОНЕ
ВЛИЯНИЯ ВЫБРОСОВ АЛЮМИНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА**





Задачи исследования

- 1. гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха, питьевой воды селитебных территорий по содержанию химических веществ в зоне влияния выбросов алюминиевого производства;**
- 2. оценка риска неканцерогенных эффектов со стороны ЦНС и костной системы у детей при хроническом ингаляционном и пероральном поступлении химических веществ;**
- 3. химико-аналитическое исследование биосред на содержание химических веществ, адекватных изучаемым химическим факторам риска, и обоснование маркеров экспозиции на основании оценки зависимости «экспозиция химического соединения при комбинированном поступлении – концентрация химического вещества в крови/моче»;**
- 4. исследование биохимических показателей, характеризующих состояния ЦНС и костной системы, у детей групп наблюдения и сравнения;**
- 5. исследование и оценка причинно-следственных связей между содержанием в крови/моче химических веществ, адекватных факторам риска, и изменением показателей негативных эффектов на основании математического моделирования**



Материалы и методы исследования

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха и питьевой воды ЦХПВ

По данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» за период 2014-2016 гг.

- Территория наблюдения с размещением алюминиевого производства
- Территория сравнения без аналогичных источников выбросов

Оценка риска здоровью детского населения в условиях хронического воздействия химических факторов

В соответствии с Руководством по оценке риска Р 2.1.10.1920-04

- Расчет коэффициента опасности (HQ)
- Расчет индекса опасности (HI)

Углубленное обследование **234** детей в возрасте 3-10 лет

Соблюдение этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 1983 года, в гармонизации с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP)

- **189** детей, постоянно проживающих и посещающих дошкольные образовательные и общеобразовательные организации, расположенные в селитебной застройке в зоне влияния источников выбросов предприятия по производству алюминия – **группа наблюдения**
- **45** детей, не подвергающихся аэрогенному воздействию данных химических факторов – **группа сравнения**

Химико-аналитическое исследование биосред (крови и мочи) у детей

в соответствии с действующими МУК 4.1.765-99, МУК 4.1.772-99, МУК 4.1.3230-14, МУК 4.1.773-99, МУК 4.1.2111-06, МУК 4.1.2108-06, МУК 4.1.3040-12, МУК 4.1.3161-14, СТО М 25-2016

- бензол, толуол, о-, м-, п-ксилолы, фенол в крови методом газовой хроматографии;
- формальдегид, бенз(а)пирен в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- алюминий в моче, никель, марганец, хром (VI) в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS);
- фторид-ион в моче методом ион-селективной потенциометрии

Биохимическое обследование детей

в соответствии с тест-системами: Glutamate Kit (Иммунодиагностик, Австрия) GABA ELISA Kit (Иммунодиагностик, Германия) Фосфор-Ново (Вектор Бест, Россия) Medica Corporation (США) НСЕ-ИФА (Хема, Россия)

- глутаминовая кислота
- γ -аминомасляная кислота
- ионизированный кальций
- фосфор
- нейронспецифическая енолаза

Показатели состояния центральной нервной системы

в соответствии с тест-системами: Osteocalcin One Step (ELISA, Дания) Osteoprotegerin BI-20403 (Biomedica, Германия) ampli-sRANKL BI-20452 (Biomedica, Германия) Serum CrossLaps (ELISA, Германия) Bone TRAP Assay (Германия)

- N-остеокальцин
- остеопротегерин
- sRANKL
- C-концевые телопептиды
- тартрат-резистентная кислая фосфатаза

Показатели состояния костной системы

Эпидемиологические и статистические методы исследования

Флетчер Р. Клиническая эпидемиология
Гланц С. Медико-биологическая статистика

- математическое моделирование
- расчет показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI). Критериями наличия достоверной связи являлись $OR \geq 1$ и нижняя граница $DI > 1$.
- метод нелинейного регрессионного анализа



Результаты исследования

Сравнительная характеристика качества атмосферного воздуха территории наблюдения в зоне влияния алюминиевого производства и территории сравнения по данным СГМ о суточных натуральных замерах, 2014 – 2016 гг.

Вещество	ПДКс.с., мг/м ³	Максимальная концентрация, доли ПДКс.с.			Средняя концентрация, доли ПДКс.с.			Минимальная концентрация, доли ПДКс.с.		
		территория наблюдения	территория сравнения	Отношение: территория наблюдения/ территория сравнения, раз	территория наблюдения	территория сравнения	Отношение: территория наблюдения/ территория сравнения, раз	территория наблюдения	территория сравнения	Отношение: территория наблюдения/ территория сравнения, раз
Алюминий	0.01	0.00	0.00	-	-	-	-	0.00	0.00	-
Бенз(а)пирен	0.000001	0.20	0.06	3.33	0.13	0.06	2.17	0.06	0.06	1.00
Бензол	0.1	0.35	0.02	23.17	0.06	0.01	6.64	0.00	0.00	1.00
Взвешенные вещества	0.15	12.50	0.79	15.76	3.17	0.40	7.98	0.50	0.00	-
Фенол	0.006	4.83	0.26	18.41	1.46	0.15	9.53	0.01	0.03	0.38
Ксиюл	0.2	0.03	0.00	-	-	-	-	-	-	-
Марганец	0.001	0.80	0.00	-	0.10	-	-	0.01	0.00	-
Толуол	0.6	0.13	-	-	0.02	-	-	0.00	-	-
Никель	0.001	0.08	0.06	1.40	0.04	0.06	0.63	0.01	0.06	0.18
Свинец	0.0003	0.33	0.00	-	0.33	-	-	0.33	0.00	-
Формальдегид	0.01	6.58	0.00	-	1.94	-	-	0.25	0.00	-
Фториды неорганические плохо растворимые	0.03	0.22	0.03	8.67	0.05	0.03	2.10	0.01	0.03	0.33
Фтористые газообразные соединения	0.005	12.40	0.10	124.00	3.33	0.10	33.33	0.35	0.10	3.50
Хром (VI)	0.0015	0.03	0.00	-	0.01	-	-	0.01	0.00	-
Этилбензол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Результаты исследования

Сравнительная характеристика качества питьевой воды ЦХПВ территории наблюдения и сравнения по данным СГМ, 2014 – 2016 гг.

Вещество	ПДК, мг/л	Максимальная концентрация, доли ПДК			Средняя концентрация, доли ПДК			Минимальная концентрация, доли ПДК		
		территория наблюдения	территория сравнения	Отношение: территория наблюдения / территория сравнения, раз	территория наблюдения	территория сравнения	Отношение: территория наблюдения / территория сравнения, раз	территория наблюдения	территория сравнения	Отношение: территория наблюдения / территория сравнения, раз
Алюминий	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Фенол	0.001	0.00	0.50	-	0.00	0.50	-	0.00	0.50	-
Ксилол	0.05	0.00	0.00	-	0.00	0.00	-	0.00	0.00	-
Марганец	0.1	0.20	0.89	0.22	0.12	0.12	1.05	0.10	0.03	3.33
Медь	1	0.00	0.01	0.31	0.00	0.00	0.56	0.00	0.00	0.10
Метилбензол (Толуол)	0.5	0.00	0.00	-	0.00	0.00	-	0.00	0.00	-
Никель	0.02	0.04	0.00	-	0.02	-	-	0.00	0.00	-
Нитраты	45	0.06	0.04	1.67	0.01	0.01	1.24	0.00	0.00	0.20
Нитриты	3	0.14	0.13	1.05	0.00	0.01	0.43	0.00	0.00	0.33
Формальдегид	0.05		0.28	0.00		0.24	0.00		0.20	0.00
Фториды	1.5	0.36	0.27	1.32	0.13	0.13	0.97	0.07	0.05	1.25
Хлориды	350	0.05	0.01	4.16	0.02	0.01	2.10	0.01	0.01	1.45
Хром	0.05	0.03	0.00	-	0.01	-	-	0.00	0.00	-
Этилбензол	0.002	0.00	0.00	-	-	-	-	0.00	0.00	-



Результаты исследования

Коэффициенты и индексы опасности хронического ингаляционного воздействия для детского населения территории с размещением предприятий алюминиевого производства

Вещество	Коэффициент опасности (HQ_{cr})		
	Минимальное значение	Среднее значение	Максимальное значение
ЦНС			
Алюминий	0,25	0,25	0,25
Марганец	1,00	1,26	3,09
Никель	0,75	2,47	2,72
Фенол	0,63	1,38	1,56
Бензол	0,23	0,25	0,25
Ксилол	0,06	0,02	0,0
Толуол	0,20	0,03	0,0
Индекс опасности (HI_{cr})	3,12	5,66	7,87
Костно-мышечная система			
Алюминий	0,25	0,25	0,25
Фтористые газообразные соединения	0,50	0,98	1,55
Фториды плохо растворимые	0,27	0,49	0,68
Индекс опасности (HI_{cr})	1,02	1,72	2,48



Результаты исследования

Заболевания со стороны ЦНС, ВНС и костно-мышечной системы у обследованных детей и их связь с аэрогенным воздействием изучаемых химических соединений

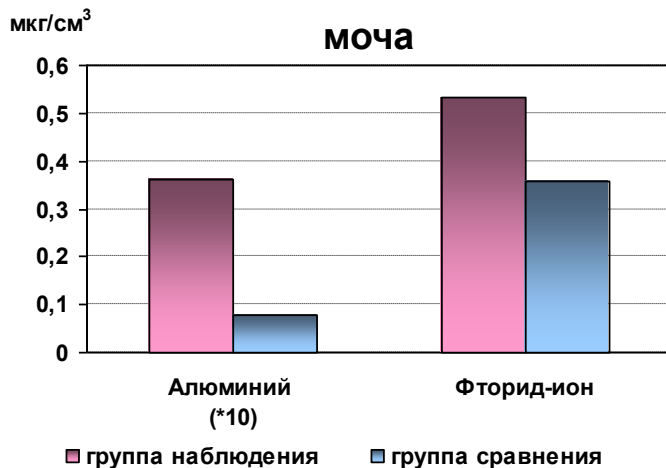
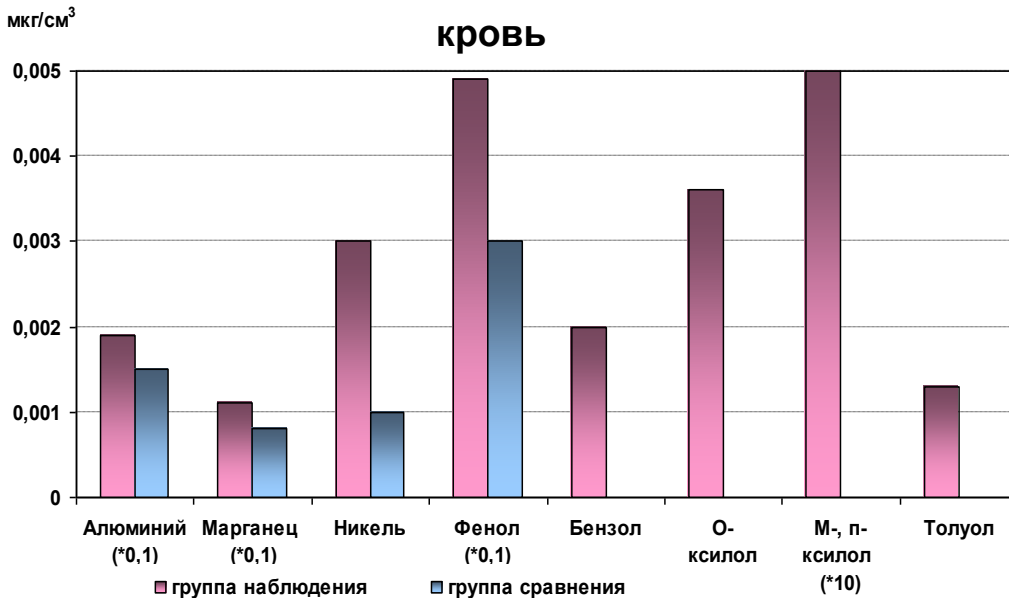
Код	Класс болезни, нозология	Структура заболеваний ЦНС и ВНС, костно-мышечной системы, %		Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал (DI)
		группа наблюдения (n=189)	группа сравнения (n=45)		
G90.00-99 – F00-99	Болезни ЦНС, ВНС, в том числе:	92, 6*	54,8	2,5	1,43-4,50**
G90.8	Астено-вегетативный синдром	54,8*	34,3	4,30	2,06-9,01**
F45.3	Синдром вегетативных дисфункций	12,9	9,7	1,49	0,35-6,26
F48.0	Астено-невротический синдром	11,4*	9,4	1,71	0,62-4,73
F90.0	Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	17,5*	3,2	8,10	1,5-43,65**
F98.0	Энурез	1,7	0,0	-	-
F93.8	Дислалия	12,0		1,19	0,19-15,37
M00-99	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе:	91,0*	20,0	10,36	4,93-21,77**
M43.9	Деформирующая дорсопатия неуточненная	67,7*	8,9	13,35	4,73-37,69**
M41.9	Сколиоз	9,7*	6,8	1,56	0,44-5,54
M21.9	Плоско-вальгусная стопа	9,1 *	6,2	1,38	0,39-4,94
M89.9	Остеопенический синдром	2,9	1,4	1,44	0,17-12,29

Примечания: * показатель в группе наблюдения достоверно отличается от показателя в группе сравнения при $p \leq 0,05$;
 ** показатель, имеющий достоверную связь по показателю отношения шансов и нижней границы доверительного интервала



Результаты исследования

Сравнительный анализ содержания химических веществ в крови и моче детей группы наблюдения и сравнения



Биосреда	Вещество	Среднее значение ± ошибка, мкг/см ³	
		группа наблюдения	группа сравнения
Кровь	Алюминий	0,019±0,003 *	0,015±0,002
	Марганец	0,011±0,001 *	0,008±0,001
	Никель	0,003±0,001 *	0,001±0,0003
	Фенол	0,049±0,00 *	0,030±0,004
	Бензол	0,002±0,0002 *	нпо
	О-ксилол	0,0036±0,0005 *	нпо
	М-, п-ксилол	0,0005±0,0001 *	нпо
	Толуол	0,0013±0,00004 *	нпо
Моча	Алюминий	0,036±0,004 *	0,008±0,003
	Фторид-ион	0,534±0,052 *	0,356±0,061

Примечание: * - показатели в группе наблюдения, достоверно отличающиеся от показателей в группе сравнения



Результаты исследования

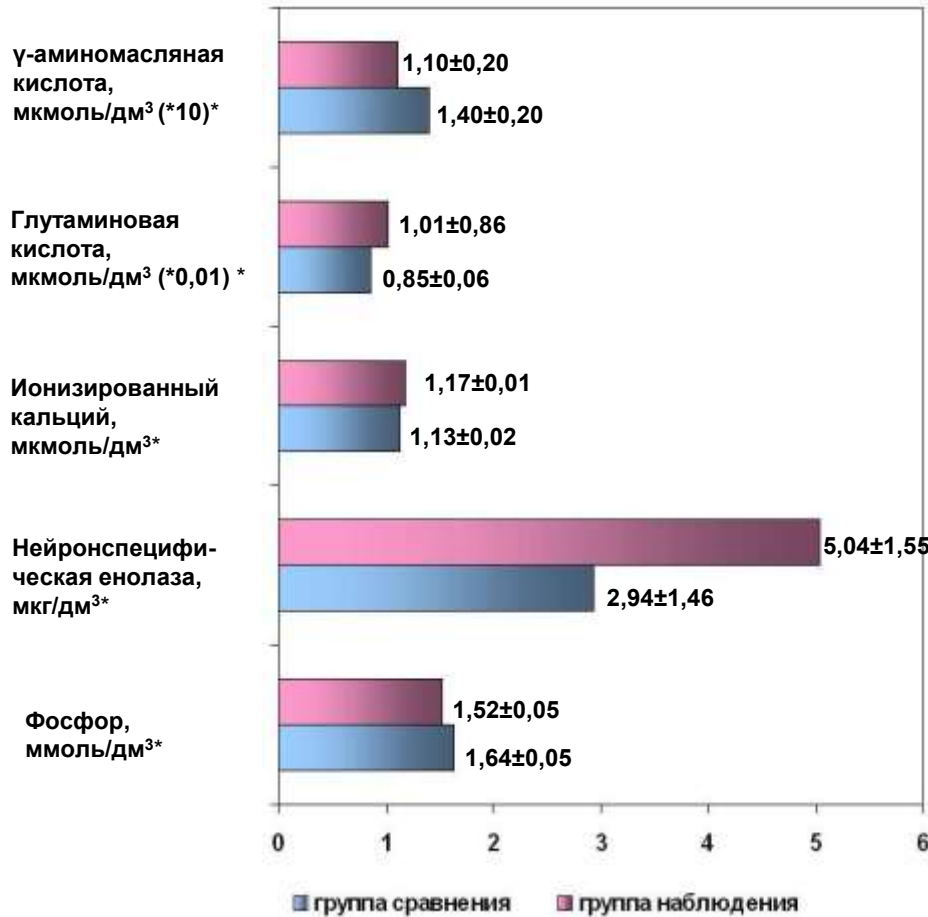
Модели зависимости содержания химического вещества в крови/моче от концентрации в атмосферном воздухе

Вещество	Биосреда	Уравнение зависимости	Область применимости модели	Коэффициент детерминации (R ²)	Достоверность различий (p)
Алюминий	Концентрация в моче	$y = -0,01641 + 40,67914x$	[0,0005; 0,0013]	0,262	0,0001
Фтористые газообразные соединения		$y = 0,001 + 9,8058x$	[0,0001; 0,023]	0,380	0,002
Марганец	Концентрация в крови	$y = 0,00794 + 25,48883x$	[9,7*10 ⁻⁶ ; 1,6*10 ⁻⁴]	0,178	0,0001
Никель		$y = 0,00009 + 70,24971x$	[1,6*10 ⁻⁵ ; 4,9*10 ⁻⁵]	0,390	0,005
Бензол		$y = 0,00103 + 0,05905x$	[0,0006; 0,0142]	0,283	0,0001
О-ксилол		$y = 0,00131 + 0,1852x$	[0,0007; 0,0171]	0,195	0,0001
П-, м-ксилол		$y = 0,00007 + 0,05261x$	[0,0007; 0,0171]	0,248	0,0001
Фенол		$y = 0,03468 + 1,99713x$	[0,001; 0,0448]	0,368	0,0001

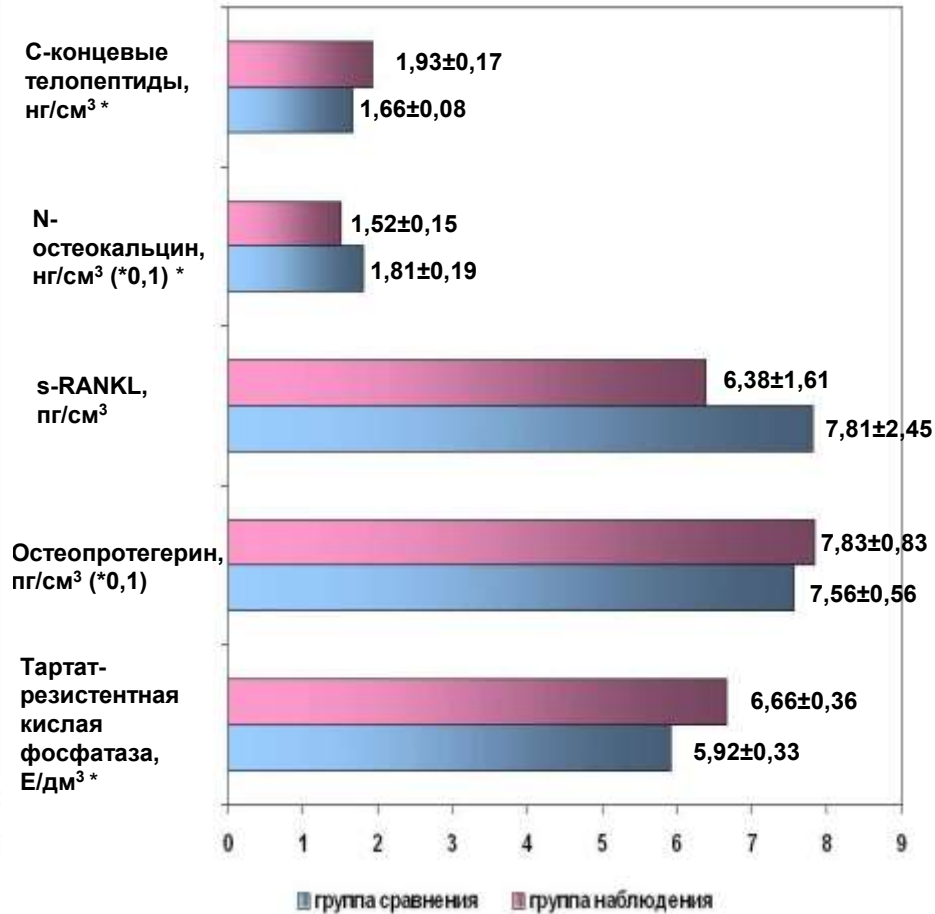


Результаты исследования

Биохимические показатели состояния ЦНС у детей



Биохимические показатели состояния костно-мышечной системы у детей



Примечание: * - показатели в группе наблюдения, достоверно отличающиеся от показателей в группе сравнения



Результаты исследования

Связь биохимических показателей с аэрогенной экспозицией химических веществ

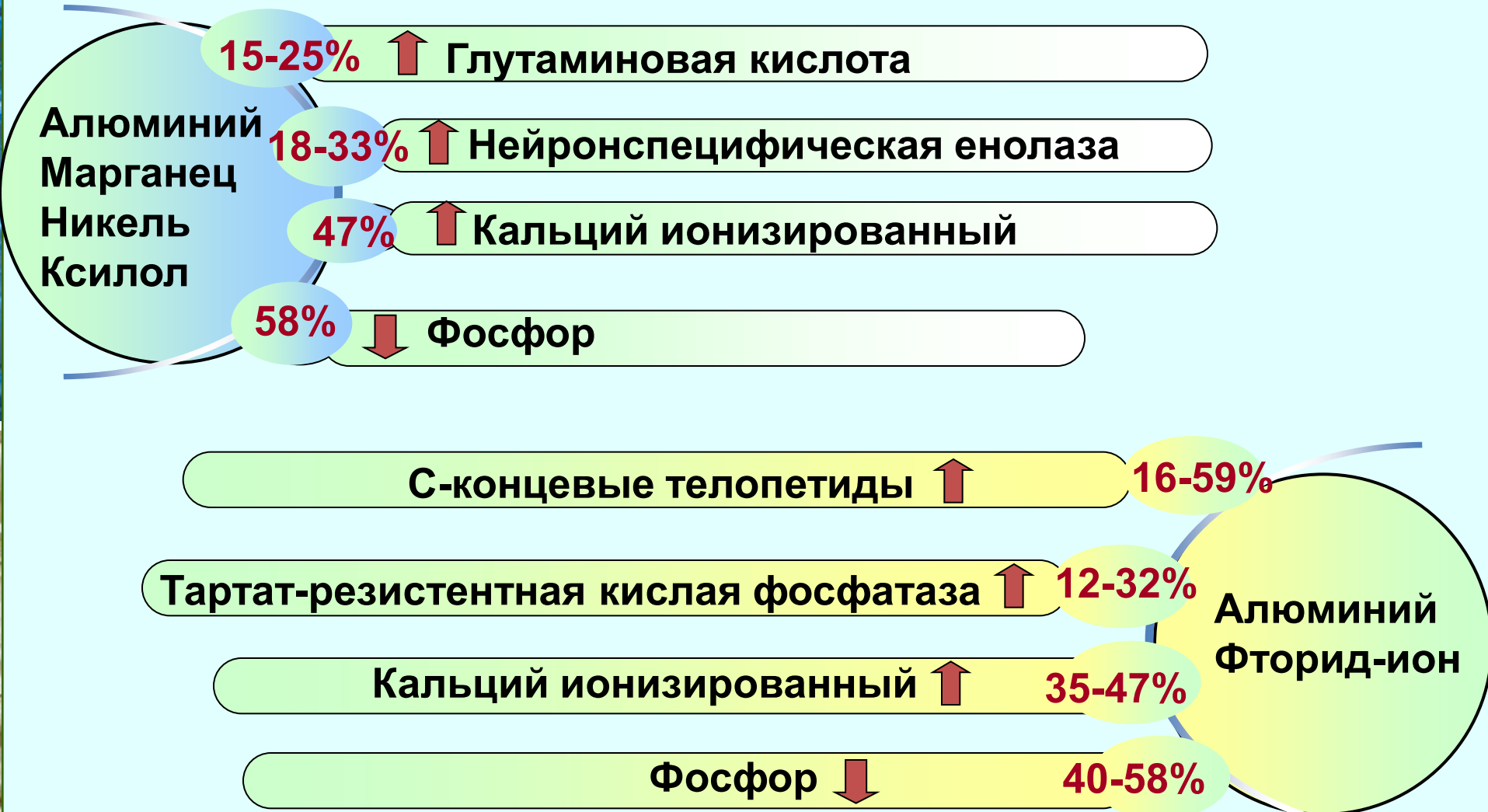
Биохимический показатель	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал (DI)
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм ³	8,36	2,07-17,52**
γ-аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³	1,63	0,36-5,28
Нейронспецифическая енолаза, мкг/дм ³	2,15	1,24-9,16**
N-остеокальцин, нг/мл	3,10	0,42-22,65
C-концевые телопептиды, нг/см ³	8,97	1,39-5,77**
Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, Е/дм ³	2,63	1,03-2,28**
Остеопротегерин, пг/см ³	1,5	0,69-3,22
Ионизированный кальций, ммоль/дм ³	7,5	1,97-28,51**
Фосфор, ммоль/дм ³	6,3	1,42-9,56**

Примечание: ** показатель, имеющий достоверную связь по показателю отношения шансов и нижней границы доверительного интервала



Результаты исследования

Оценка зависимости изменения показателей ЦНС и костно-мышечной системы у детей от уровня содержания в биосредах химических веществ





Результаты исследования

Вероятность развития астено-вегетативного синдрома или деформирующей дорсопатии неуточненной при отклонении лабораторных показателей нарушения проводимости нервного импульса и нарушения процесса ремоделирования костной ткани

Биохимический	Направление изменения показателя	Характеристика преимущественного механизма развития негативного эффекта	Негативный эффект		Параметры модели		Коэффициент детерминации (R^2)	Достоверность различий ($p \leq 0,05$)
			класс болезни	нозологрия	b''_0	b''_1		
Глутаминовая кислота	Повышение	Нарушение транспорта ионов кальция внутри нервной клетки, обеспечивающих передачу нервного импульса	Болезни ЦНС и ВНС (G90.00-99–F00-99)	Астено-вегетативный синдром (G90.8)	-4,478	0,018	0,44	0,0001
Фосфор	Снижение				-2,957	1,674	0,19	0,0001
Нейронспецифическая енолаза	Повышение				Воспаление нейронов и нарушение нейротрансмиссии	-3,425	0,047	0,23
С-концевые теплопептиды	Повышение	Активизация процесса резорбции костной ткани в результате окислительной модификации белков в остеообластах	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-99)	Деформирующая дорсопатия неуточненная (M43.9)	-4,61	0,65	0,13	0,0001
Тартрат-резистентная кислая фосфатаза					-2,50	0,019	0,31	0,0001
Ионизированный кальций	Повышение	Нарушение ремоделирования костной ткани через механизм ингибирования минерализации остеоида с нарушением фосфорно-кальциевого обмена			-4,30	2,96	0,20	0,0001
Фосфор	Снижение				-2,957	1,674	0,19	0,0001



Выводы

1. Неудовлетворительное качество атмосферного воздуха территории наблюдения по фенолу (до 4,83 ПДКс.с.), формальдегиду (до 6,58 ПДКс.с.) и фтористым газообразным соединениям (до 12,4 ПДКс.с.) формирует неприемлемый риск развития неканцерогенных эффектов со стороны ЦНС и костной системы (Н1 до 7,9).
2. Доказана связь с аэрогенным воздействием изучаемых химических соединений для болезней ЦНС в виде астено-вегетативного синдрома (OR = 1,43-4,50); для болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде деформирующей дорсопатии неуточненной (OR = 4,93-21,77).
3. У детей группы наблюдения установлены достоверные различия среднего содержания алюминия, марганца и никеля в крови (кратность превышения составила 1,2-4,0 раза); превышения в 1,5-4,5 раза средней концентрации алюминия и фторид-иона в моче; превышения в 1,6 раза средней концентрации фенола в крови относительно показателей в группе сравнения; наличие в крови бензола, о-, м-, п-ксилола, толуола, не идентифицированных в крови детей группы сравнения.
4. Повышенные концентрации алюминия и фторид-иона в моче, марганца, никеля, бензола, о-, м-, п-ксилола и фенола в крови обоснованы в качестве маркеров ингаляционной экспозиции.
5. У детей группы наблюдения установлены биохимические показатели, отклонения которых характеризуют развитие негативных эффектов со стороны ЦНС (нарушение передачи импульса в нейронах) и костной системы (нарушение ремоделирования костной ткани), доказано связанных с повышенным содержанием в крови марганца, никеля и ксилола; в моче - алюминия и фторид-иона.



**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!**