

**РИСК АССОЦИИРОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ИЗБЫТКА МАССЫ ТЕЛА И
ОЖИРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПЕРОРАЛЬНОЙ
ЭКСПОЗИЦИИ ОСТАТОЧНЫМИ
КОЛИЧЕСТВАМИ ПРОДУКТОВ
ГИПЕРХЛОРИРОВАНИЯ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ
(ХЛОРОФОРМ, ТЕТРАХЛОРМЕТАН)**

Лужецкий Константин Петрович

к.м.н., зав. клиникой экозависимой и производственно обусловленной патологии ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора

АКТУАЛЬНОСТЬ

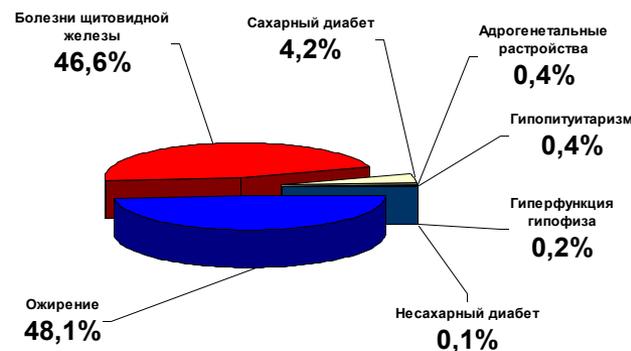


- По данным ВОЗ в 2014 году **39%** взрослого населения Земли имели избыточный вес, **13%** страдали от ожирения, у **42 миллионов** детей в возрасте до 5 лет диагностирован избыток массы тела.
- Среди взрослого населения Европы на избыточную массу тела и ожирение приходилось
 - около **80%** случаев сахарного диабета II типа,
 - **35%** случаев ишемической болезни сердца и
 - **55%** случаев гипертонической болезни,
 - а также свыше **1 млн. смертей** и **12 млн. лет жизни** с нарушенным здоровьем.

АКТУАЛЬНОСТЬ

■ Ожирение и избыток массы тела у детей в Российской Федерации в 2013 году впервые вышли на первое место и составили **10,98‰** (**48,1% случаев в структуре эндокринной заболеваемости**), опередив патологию щитовидной железы – **10,65‰** (**46,6% случаев**).

■ Пермский край по уровню распространенности ожирения занимает **4 ранговое место в РФ** и **2 место в Приволжском федеральном округе (18,0‰)**, рост данной патологии за последние 6 лет составил **40%**, и превысил среднероссийский показатель в **1,6 раза (10,98‰)**.



АКТУАЛЬНОСТЬ

- Наиболее опасными загрязнителями питьевой воды в процессе водоподготовки и хлорирования являются летучие **галогенорганические соединения** (**хлороформ и тетрахлорметан**), способные накапливаться в организме, обладающие канцерогенной и тератогенной активностью, оказывающие общетоксическое и эндокринотоксическое действие.

- По данным Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ) в 2014 году на ряде территорий РФ доля проб питьевой воды **с превышением ПДК по содержанию хлороформа достигала 84,6%**, в Пермском крае – **33,2% (4 ранговое место)**.



Цель исследования: изучить основные патогенетические механизмы формирования избытка массы тела и ожирения у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием продуктов гиперхлорирования (хлороформ, тетрахлорметан).

Макет исследования:

- Группу наблюдения составили **212 детей (114 мальчиков и 98 девочек)** в возрасте 4-7 лет ($6,33 \pm 0,13$ лет), потребляющих питьевую воду неудовлетворительного качества по санитарно-химическим показателям (повышенное содержание продуктов гиперхлорирования – **хлороформа до 2,8 ПДК, тетрахлорметана – до 3,7 ПДК**).
- Группу сравнения составили **146 детей (78 мальчиков и 68 девочек, $p \geq 0,05$)** аналогичного возраста ($6,07 \pm 0,14$ лет, $p \geq 0,05$), потребляющих питьевую воду соответствующую гигиеническому нормативу.

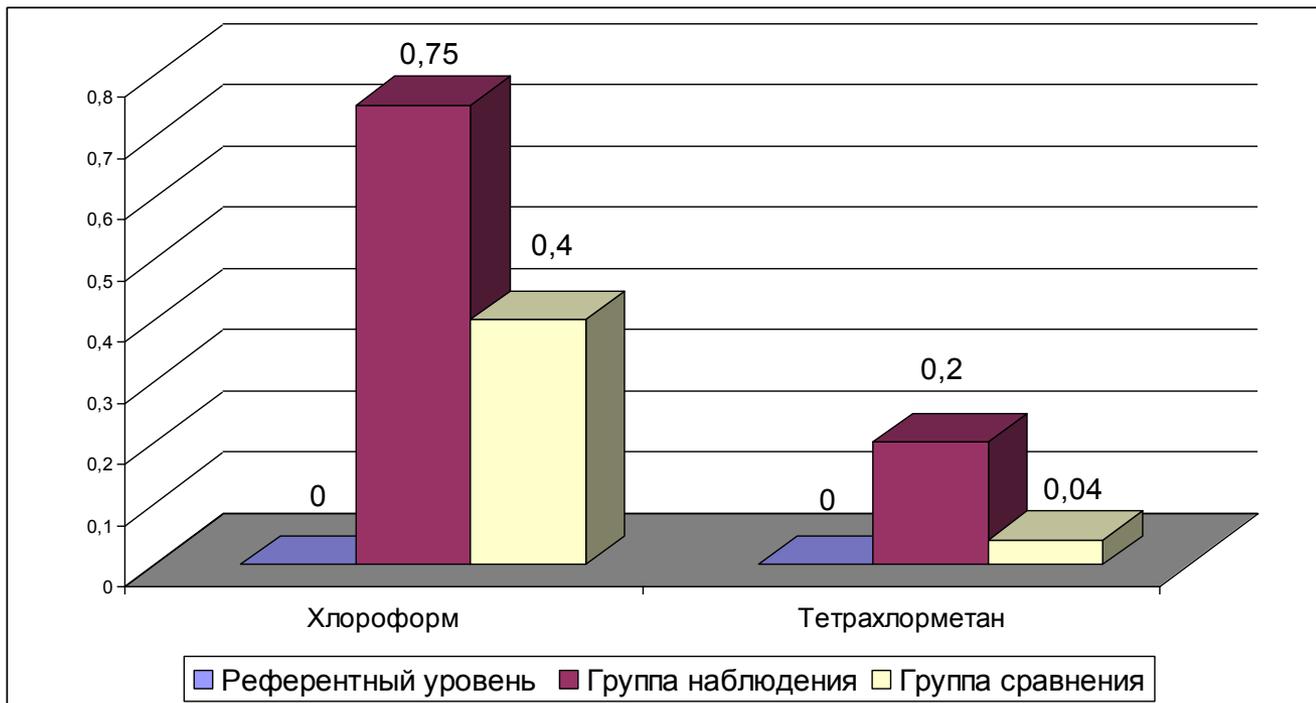
Оценка риска

- При длительном поступлении с питьевой водой остаточных продуктов гиперхлорирования (хлороформ) у экспонированного населения формируется **неприемлемый неканцерогенный риск развития патологии эндокринной системы (HI=1,72)**, что в 11,5 раз выше, чем на территории сравнения (**HI=0,15**).
- Наибольший вклад в индекс опасности развития эндокринных нарушений при пероральном поступлении **вносит хлороформ (85,7%)**.

Эпидемиологические исследования

- По данным обращаемости за медицинской помощью (ПФОМС, 2013) количество случаев выявленной эндокринной патологии у детей, проживающих на территории исследования, **составляло 184,1‰**, что **в 2,4** раза выше уровня заболеваемости на территории сравнения (**74,9‰**).
- В качестве приоритетной эндокринной патологии у детей на территории исследования диагностировались различные формы **нарушения жирового и углеводного обмена (избыточность питания E67.8 – 17,4‰, ожирение E66.0 – 30,6‰)**, уровень распространенности которых в течение последних трех лет в **4,2-7,0** и **6,4-8,5** **раза превышал** показатели территории сравнения (2,4-4,1‰ и 3,6-9,4‰ соответственно, $p=0,001-0,041$).

Химико-аналитические исследования



Содержание химических веществ в крови детей групп исследования, $\mu\text{г}/\text{дм}^3$

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения
Хлороформ	$0,0 \pm 0,0$	$0,75 \pm 0,0^*, **$	$0,4 \pm 0,0$
Тетрахлорметан	$0,0 \pm 0,0$	$0,02 \pm 0,0^*, **$	$0,004 \pm 0,0$

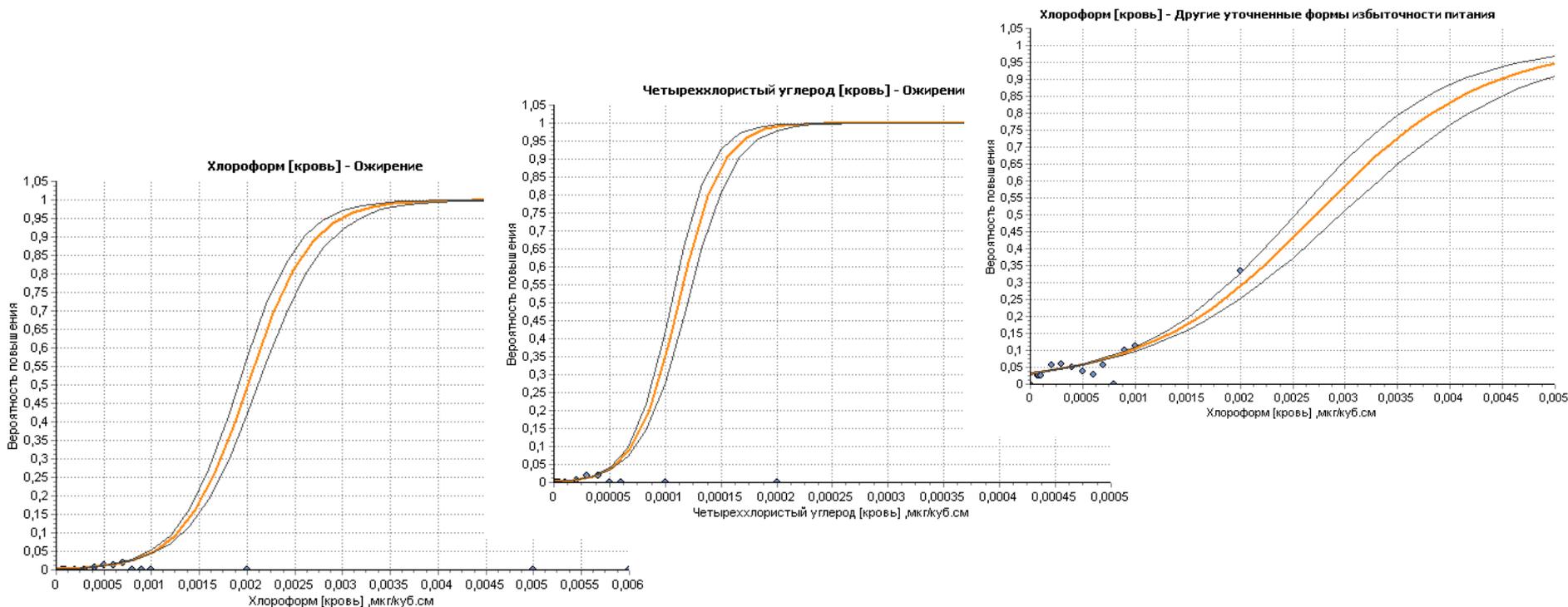
* достоверность различия с референтным уровнем, $p_1 \leq 0,05$

** достоверность различия с группой сравнения, $p_2 \leq 0,05$

Результаты клинического осмотра

- Патология эндокринной системы занимала третье ранговое место и диагностировалась в два раза чаще (23,8%), чем в группе сравнения (10,7%, $p=0,11$), относительный риск развития эндокринных нарушений в 2,4 раза превышал показатели в группе сравнения ($OR=2,39$; $DI=0,84-6,82$; $p<0,05$).
- В качестве основных нозологических форм в структуре заболеваемости детей преобладали:
 - избыточное питание (E67.8) – 10,7% и
 - ожирение (E66.0) – 5,3%, что в 2,4 раз чаще, чем в группе сравнения (4,3% и 2,2% соответственно, $p=0,021-0,14$).
- Установлена достоверная причинно-следственная связь развития заболеваний эндокринной системы и избыточного питания с повышенным содержанием хлороформа в крови ($R^2=0,57-0,8$; $289,5 \leq F \leq 708,9$; $p=0,001$).

Реализация хронического неканцерогенного риска формирования ожирения и избытка массы тела, в условиях пероральной экспозиции питьевой воды хлороформ и тетрахлорметаном



Параметры моделей связи вероятности формирования нарушений жирового обмена у детей с концентрацией хлорорганических соединений в крови

Параметры моделей	b0	b1	R ²	F	p
Хлороформ – Избыточное питание (E67.8)	-3,408	1253,2	0,707	407,3	0,00
Хлороформ – Ожирение (E66.0)	-6,058	5065,2	0,784	3692,47	0,00
Тетрахлорметан – Ожирение (E66.0)	-4,773	28127	0,812	986,45	0,00

Маркеры нарушений жирового и углеводного обмена у детей потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием продуктов гиперхлорирования

- У 22,5%-48,0% детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа и тетрахлорметана, выявлен **повышенный уровень лептина ($9,9 \pm 1,21$ нг/мл) и С-пептида ($2,9 \pm 0,4$ нг/мл)**, которые в 1,4-1,6 раз превышали показатели группы сравнения ($p=0,01$).
- **Маркер инсулинорезистентности – индекс НОМА ($1,14 \pm 0,17$)** в группе наблюдения у **24,2% детей в 1,4 раза превышал** показатель в группы сравнения ($p=0,001$).
- Содержание глюкозы, инсулина, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, аполипопротеина и аполипопротеина В-100 в сыворотке крови не имело достоверных отличий от физиологической нормы и уровней в группы сравнения ($p>0,05$).

Результаты исследования нейроэндокринной регуляции у детей групп исследования, $M \pm m$

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения
Лептин, нг/мл	1,1-27,6	$9,9 \pm 1,21^{**}$	$6,04 \pm 0,7$
С-пептид, нг/мл	0,5-3,2	$2,9 \pm 0,4^{**}$	$2,05 \pm 0,5$
НОМА ir	$>2,86$	$1,14 \pm 0,17^{**}$	$0,79 \pm 0,12$

** достоверность различия с группой сравнения, $p \leq 0,05$

Состояние нейромедиаторных процессов в условиях пероральной экспозиции продуктами гиперхлорирования

- У 29,2% детей группы наблюдения в сыворотке крови выявлено **снижение уровня тормозного нейромедиатора – ГАМК** ($0,09 \pm 0,02$ мкмоль/дм³) относительно группы сравнения ($0,11 \pm 0,02$ мкмоль/дм³, $p=0,000$), достоверно **связанное с повышением концентрации хлороформа** в крови ($R^2=0,94$, $F=661,1$, $p=0,000$).
- В 35,5% проб установлено повышение в сыворотке крови **возбуждающей аминокислоты – глутамата**, при отсутствии таковых в группе сравнения ($p=0,048$), при этом среднегрупповое содержание данного нейромедиатора ($126,89 \pm 6,8$ мкмоль/дм³) в 1,4 раза превышало показатель в группе сравнения
- и было достоверно **связано с повышением концентрации хлороформа и тетрахлорметана в крови** ($R^2=0,32-0,65$, $64,12 \leq F \leq 188,38$, $p=0,000$).

Результаты исследования нейромедиаторных процессов у детей групп исследования, $M \pm m$

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения
ГАМК, мкмоль/дм ³	0,039-0,319	<i>0,09±0,02*,**</i>	0,11±0,02
Глутамат, мкмоль/дм ³	83,24-131,24	<i>126,89±6,8*,**</i>	91,6±5,7

* достоверность различия с референтным уровнем, $p_1 \leq 0,05$

** достоверность различия с группой сравнения, $p_2 \leq 0,05$

Состояние нейроэндокринной регуляции в условиях пероральной экспозиции продуктами гиперхлорирования

- У 42,2-50,0% детей группы наблюдения имело место **повышение в 1,3-1,4 раза уровня адреналина** ($38,02 \pm 6,3$ пг/см³), **норадреналина** ($373,1 \pm 37,5$ пг/см³) и **серотонина** ($258,3 \pm 34,0$ нг/мл), относительно группы сравнения.
- У 81,0% обследованных – **повышение в 1,7 раза уровня кортизола** ($439,1 \pm 48,9$ нм/см³), $p=0,01-0,05$.
- Среднегрупповое содержание ТТГ ($1,7 \pm 0,22$ мкМЕ/см³), Т4 общего ($121,9 \pm 28,6$ нмоль/л), Т4 свободного ($14,8 \pm 0,2$ пкмоль/л) и Т3 общего ($1,8 \pm 0,3$ нг/см³), находилось в пределах физиологического уровня,
- при этом у 14,0-68,2% детей группы наблюдения **содержание тиреоидных гормонов в 1,2-1,3 раза было достоверно ниже** соответствующих показателей в группе сравнения.

Результаты исследования нейроэндокринной регуляции у детей групп исследования, $M \pm m$

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения
Адреналин, мкмоль/дм ³	0,0-100,0	$38,02 \pm 6,3^{**}$	$30,4 \pm 12,2$
Норадреналин, пг/см ³	0,0-600,0	$373,1 \pm 37,5^{**}$	$288,8 \pm 63,6$
Серотонин, нг/мл	40,0-400,0	$258,3 \pm 34,0^{**}$	$180,6 \pm 36,7$
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3-4,0	$1,7 \pm 0,22^{**}$	$2,18 \pm 0,36$
Т4 общий, нмоль/л	83,0-170,0	$121,9 \pm 28,6^{**}$	$155,4 \pm 10,7$
Т3 общий, нг/см ³	0,6-2,1	$14,8 \pm 0,2^{**}$	$18,5 \pm 2,8$
Т4, свободный, пкмоль/л	10,0-25,0	$1,8 \pm 0,3^{**}$	$2,2 \pm 0,15$

**** достоверность различия с группой сравнения, $p \leq 0,05$**

Состояние окислительного гомеостаза в условиях пероральной экспозиции продуктами гиперхлорирования

- У детей группы наблюдения обнаружена **значимая активация процессов свободно-радикального окисления** с последующим накоплением продуктов пероксидации и усилением микросомального окисления.
- Выявленные изменения подтверждают **негативное влияние хлорорганических соединений на функции транспортных и рецепторных протеинов, белково-липидных комплексов клеточных мембран, формирование дезадаптивных и нейроэндокринных нарушений у детей.**

Результаты исследования окислительного гомеостаза у детей групп исследования, $M \pm m$, мкмоль/дм³

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения
Гидроперекиси липидов	0,0-350,0	344,9±31,8**	194,14±56,1
МДА	1,8-2,5	3,45±0,12*,**	2,81±0,12

* достоверность различия с референтным уровнем, $p1 \leq 0,05$

** достоверность различия с группой сравнения, $p2 \leq 0,05$

Состояние окислительного гомеостаза в условиях пероральной экспозиции продуктами гиперхлорирования

- В ответ на активацию свободно-радикального окисления у детей группы наблюдения обнаружено **перенапряжение и истощение ресурсов антиоксидантной защиты**.
- Частота зарегистрированных проб со сниженным уровнем интегрального показателя – антиоксидантной активности сыворотки крови детей группы наблюдения составила 65,3%, что **в 1,4 раза выше числа детей в группе сравнения** (46,6%, $p=0,05$) и
- достоверно **связано с повышенной концентрацией хлороформа в крови** ($R^2=0,48$, $F=96,4$, $p=0,000$).

Результаты исследования окислительного гомеостаза у детей групп исследования, $M \pm m$

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения
ГПО, нг/млЗ	27,5-54,7	<i>122,8±13,9*,**</i>	40,9±13,9
Cu/Zn-СОД, нг/смЗ	45,9-98,3	<i>45,6±3,2**</i>	53,8±2,83
ОАС, %	36,2-38,6	<i>33,9±1,74*</i>	34,9±2,39

* достоверность различия с референтным уровнем, $p_1 \leq 0,05$

** достоверность различия с группой сравнения, $p_2 \leq 0,05$

Параметры моделей «зависимости отклонения лабораторных показателей с вероятностью изменения маркеров нейроэндокринной регуляции» у детей группы наблюдения

- Вероятность **повышения уровня ТТГ** ($R^2=0,16-0,2$; $38,7 \leq F \leq 64,8$, $p=0,001$) и **снижения Т4 общего** ($R^2=0,18-0,79$; $63,8 \leq F \leq 450,1$, $p=0,000$) возрастает, при росте концентрации **хлороформа и тетрахлорметана в крови**;
- вероятность **повышения С-пептида и лептина** ($R^2=0,09-0,77$; $17,8 \leq F \leq 643,2$, $p=0,001$) и **увеличения уровня кортизола** ($R^2=0,81$; $F=903,3$, $p=0,001$) возрастает, при повышении в крови **концентрации хлороформа**.

№	↓↑	Параметры моделей		b0	b1	R2	F	p
1.	Ниже	ГАМК	Кортизол	-3,341	9,619	0,71	189,193	0,00
2.	Выше	ГАМК	Т4 свободный	-3,537	8,314	0,65	78,449	0,00
3.	Выше	Глутамат	ТТГ	-10,382	0,06	0,53	37,813	0,00
4.	Выше	Глутамат	Кортизол	-6,752	0,031	0,82	140,46	0,00
5.	Выше	Глутамат	Лептин	-4,405	0,015	0,38	30,751	0,00
6.	Выше	АОА	Т4 свободный	-5,239	0,065	0,50	83,149	0,00
7.	Выше	АОА	Т-3	-1,663	0,055	0,46	134,283	0,00
8.	Выше	АОА	С-пептид	-0,326	-0,028	0,06	8,097	0,006
9.	Выше	Cu/Zn-СОД	Т4 свободный	-5,511	0,075	0,21	8,425	0,008
10.	Ниже	Cu/Zn-СОД	Глутамат	-4,212	0,044	0,17	5,405	0,035
11.	Выше	ГПО	Глутамат	-0,83	0,006	0,47	64,623	0,00
12.	Выше	ГПО	Кортизол	-4,0	0,016	0,69	435,998	0,00
13.	Выше	ГПО	Лептин	-13,376	0,102	0,70	72,466	0,00
14.	Выше	ГПО	С-пептид	-2,935	0,018	0,69	180,912	0,00
15.	Выше	ГПО	Норадреналин	-5,919	0,113	0,85	270,443	0,00
16.	Ниже	ГПО	Кортизол	-2,743	0,016	0,21	16,96	0,00
17.	Выше	ГПЛ	С-пептид	-2,396	0,003	0,19	20,438	0,00
18.	Выше	ГПЛ	Кортизол	-3,4	0,003	0,79	51,384	0,00

- Проведенные исследования позволили уточнить **последовательность развития взаимосвязанных биохимических реакций**,
- сформулировать **общие механизмы негативного воздействия** хлорорганических соединений,
- выявить **патогенетические закономерности и клинико-лабораторные особенности** формирования избытка массы тела и ожирения у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием продуктов гиперхлорирования.



ВЫВОДЫ:

В качестве основных риск ассоциированных механизмов формирования избытка массы тела и ожирения у детей в условиях пероральной экспозиции остаточными количествами продуктов гиперхлорирования выступают:

- дисфункция гипоталамо-адреналовой (маркеры: повышение уровня адреналина, норадреналина, серотонина, кортизола) и гипофизарно-тиреоидной системы (маркеры: снижение Т3 и Т4, повышение ТТГ),
- развивающаяся на фоне активации процессов свободно-радикального окисления, накопления продуктов пероксидации, перенапряжения и истощение ресурсов антиоксидантной защиты (маркеры: повышение гидроперекисей липидов, МДА, глутатионпероксидазы, снижение ОАС и супероксиддисмутазы),
- с нарушением нейромедиаторных процессов (маркеры: снижение ГАМК, повышение глутамата),
- и последующей дисрегуляцией жирового и углеводного обмена (резкая дисгармоничность физического развития, формирование избытка массы тела и ожирения, повышение уровня лептина и С-пептида в крови).

ВЫВОДЫ:

Выполненные исследования позволяют обосновать комплекс информативных биохимических показателей ранней донозологической диагностики избытка массы тела и ожирения, разработать и реализовать технологии профилактики формирующихся метаболических и функциональных нарушений жирового и углеводного обмена у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием продуктов гиперхлорирования (хлороформ, тетрахлорметан).



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

