

# **БИОМАРКЕРЫ НЕКАНЦЕРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ ДЛЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПРИЧИНЕНИЯ ВРЕДА ЗДОРОВЬЮ**



**ФБУН «Федеральный научный центр  
медико-профилактических технологий  
управления рисками здоровью населения»,  
Пермь, Россия**

***докладчик д.м.н. Марина Александровна Землянова***

# Приоритетное направление исследований – развитие научно-методического обеспечения доказательства негативного воздействия факторов среды обитания на здоровье



## Полномочия Управления Роспотребнадзора

- Контрольно-надзорные функции,
- Установление причин и условий распространения массовых неинфекционных заболеваний,
- Санитарно-эпидемиологические экспертизы,
- Расследования, обследования,
- Иные виды оценок.

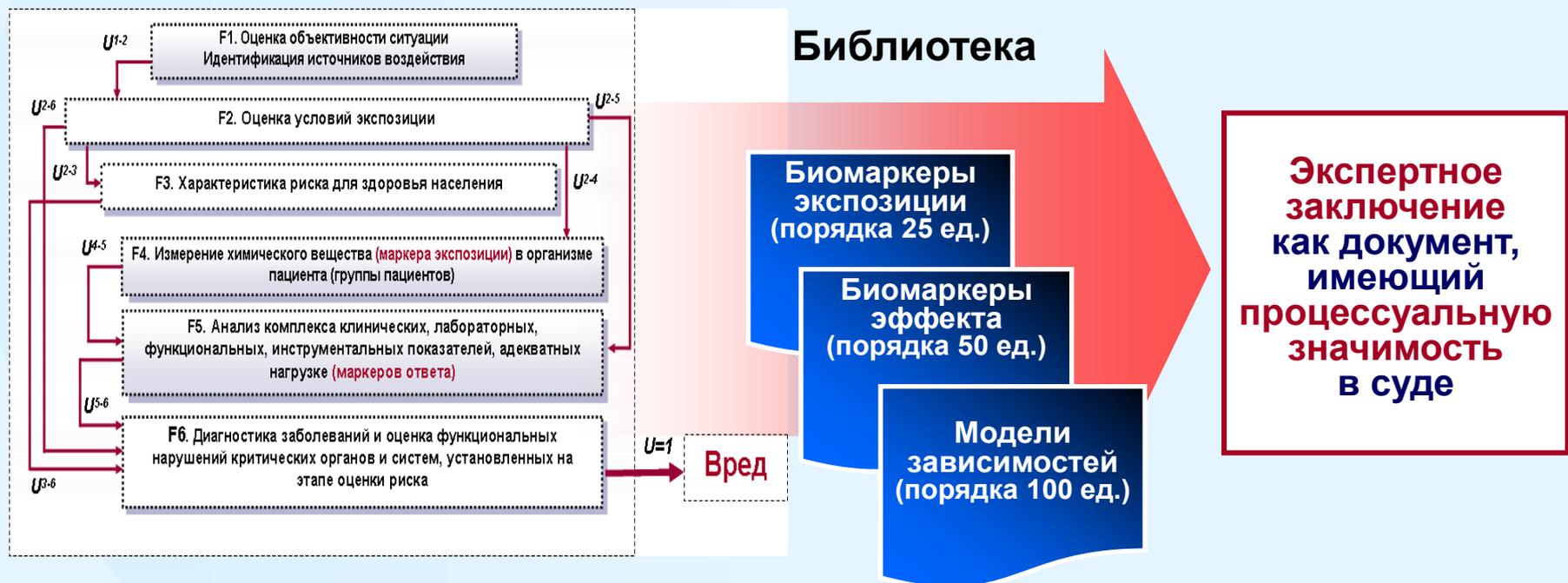


*Принципы оценки рисков для здоровья, связанных с воздействием химических веществ: Критерии гигиены окружающей среды 237 (ВОЗ, Европейское региональное бюро, 2006, 2011)*

**Основным инструментом установления причинно-следственных связей является обоснование биомаркеров экспозиции и эффекта**

# Одно из направлений научного обеспечения деятельности Роспотребнадзора – разработка методологии доказательства причинения вреда

## Методология формирования системы доказательств причинения вреда здоровью



Зайцева Н.В., Май И.В. и др. Анализ риска здоровью, 2014, № 2, С. 7-13

# Интенсивное хлорирование питьевой воды – типичная ситуация для многих регионов РФ, в том числе для Пермского края

Технологии  
интенсивного  
хлорирования  
питьевой воды (п. 3.4.3.  
СанПиН 2.1.4.1074-01)

В питьевой воде **продукты  
гиперхлорирования**  
(остаточный хлор,  
тригалометаны: хлороформ -70-  
90%, тетрахлорметан,  
дихлорэтан, дихлорбромметан)

**Развитие негативных  
эффектов**  
при хронической экспозиции

- В регионах РФ **15-30% проб** питьевой воды в концентрациях **2-8 ПДК**;
- В списке **показателей качества воды** по требованиям санитарных норм РФ и ВОЗ;
- В списке **загрязняющих веществ**, рекомендуемых для контроля в питьевой воде в соответствии с директивой ЕС (№ 98/83/ЕС).

- ЦНС,
- Кровь и кроветворные органы
- Печень,
- Поджелудочная железа,
- Почки,
- Эндокринная система.

*(базы данных Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (ATSDR) 1997, 2005, 2007).*

# Оценка гигиенической ситуации и экспозиции населения продуктами гиперхлорирования с питьевой водой

## 1. Оценка ситуации

❖ Территории исследования - г. Пермь и Нытвенское городское поселение Пермского края (2013-2014 гг.)

Источник централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения – река Кама, Нытвенский пруд

### Гигиеническая ситуация

- Хлороформ 2,8-3,5 ПДК (максим. 7,5 ПДК)
- Дихлорбромметан 2,5-3,6 ПДК,
- Тетрахлорметан до 2,1 ПДК,
- Хлор остаточный до 3 ПДК.
- 
- Нестандартных проб – 78-97 %

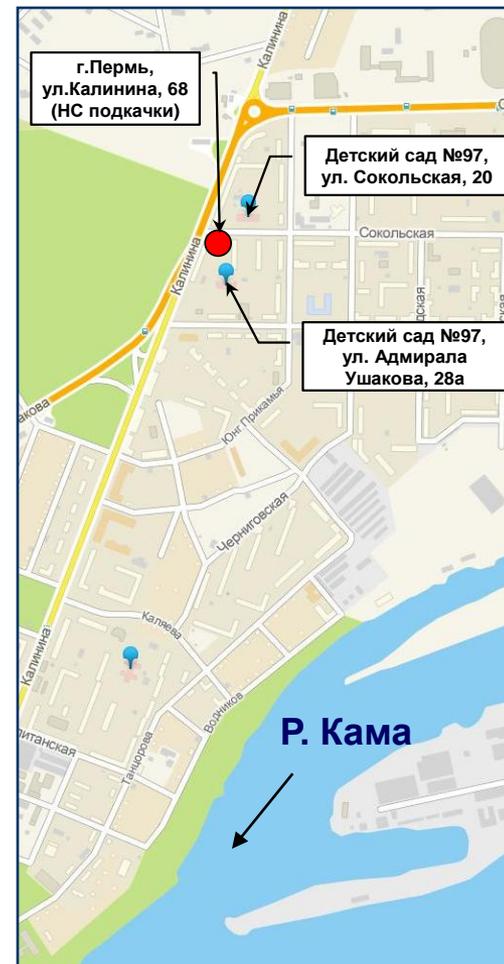
### Хроническая экспозиция

- Средняя суточная доза ХОС от 0,00005 до 0,008 мг/(кг · сут),
- Экспонируемая субпопуляция порядка 120 тыс. населения, в т.ч. ~ 18 тыс. детей от 0 до 14 лет

### Риск негативных эффектов

- Индекс опасности (ИО=1)
- Печени, почек – в 2 раза,
- ЦНС, крови и эндокринной системы – в 1,5 раза
- 
- Вклад хлороформа – 78-100%

### Население в зоне экспозиции ХОС



# Углубленные медико-биологические исследования - обоснование маркеров экспозиции и биомаркеров эффекта

## 2. Оценка содержания ХОС в крови детей (порядка 300 человек 4-7 лет), в 2013-2014 гг.

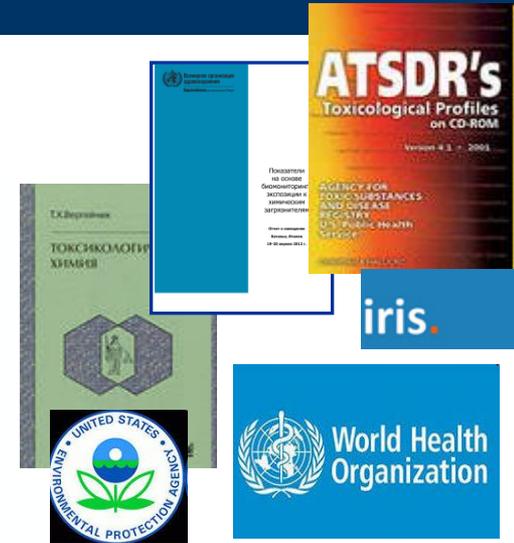
### Критерии:

- ❖ подтверждение научными данными возможности присутствия ХОС в биосредах в условиях экспозиции с питьевой водой (базы данных ВОЗ, US EPA, АРИПС «Опасные вещества», ATSDR);
- ❖ достоверное превышение содержания вещества в крови детей группы наблюдения относительно показателя у детей группы сравнения:  $(M_n \pm m_n) > (M_k \pm m_k) (p \leq 0,05)$ .

**Содержание хлорорганических соединений в крови детей, мг/дм<sup>3</sup>**

Вещество	Экспонированная группа	Неэкспонированная группа	Частота проб с ХОС, %	Достоверность различий (p ≤ 0,05)
Хлороформ	0,0002-0,0008	н.п.о.	97	0,0001
Тетрахлорметан	0,00001-0,00003	- « -	86	0,0001
Дибромхлорметан	0,000002-0,000008	- « -	16	0,001

Ведение информационной базы данных (более 100 тыс. ед.инф.)



Обследование выполнено с соблюдением этических принципов *Хельсинкской декларации (1975, 1983 гг.)*, при получении информированного согласия добровольца (волонтера)

# Обоснование маркеров экспозиции на основании установления связи «экспозиция ХОС – маркер экспозиции»

## 3. Установление достоверной зависимости концентрации ХОС в крови от величины экспозиции ХОС с питьевой водой ( $F \geq 3.36$ , $p \leq 0,05$ )

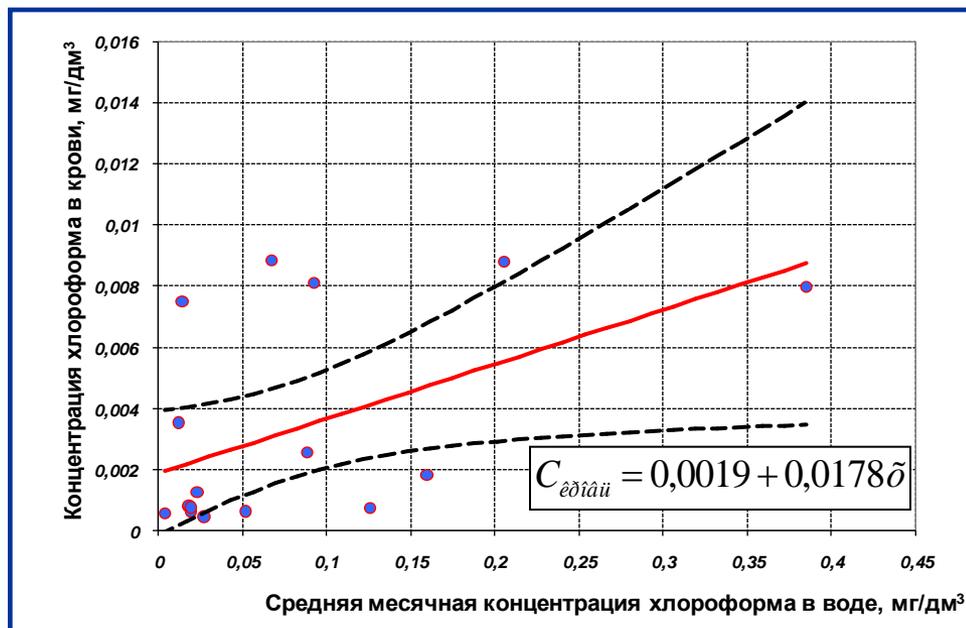
Факторы  
экспозиции  
с питьевой  
водой

- хлороформ
- тетрахлорметан
- дибромхлорметан

Маркеры  
экспозиции

▪ хлороформ в крови в концентрации от 0,0002 до 0,0008 мг/дм<sup>3</sup> (ATSDR, 1997, 2005, 2007).

Зависимость концентрации хлороформа в крови от средней месячной концентрации хлороформа в питьевой воде ( $R^2 = 0,46$ ,  $p=0,001$ )



# Обоснование перечня диагностических показателей для исследований ответных реакций базируется на принципе адекватности характеру и уровню экспозиции

## Характер токсического действия хлороформа

- Повреждает нейроны ЦНС.
- Стимулирует ПОЛ клеточных мембран.
- Повреждает мембраны эритроцитов.
- Преодолевает гематоэнцефалический барьер.
- Повреждает мембраны клеток паренхиматозных органов (печени, почек).
- Кумулирует в жировой ткани.

### Ожидаемые неканцерогенные эффекты

Дисбаланс окислительно-антиоксидантных процессов

Дисбаланс нейромедиаторов возбуждения и торможения в ЦНС

Нарушение нейро-эндокринной и сосудистой регуляции

Гемолиз эритроцитов крови

Повышение ферментативной активности и снижение синтеза белка печенью

Повышение клубочковой фильтрации почками

### Показатели на системном, клеточном, молекулярном уровне

- малоновый диальдегид
- супероксиддисмутаза
- глутатионпероксидаза
- гидроперекиси липидов
- антиоксидантная активность
- 8-гидрокси-2-деоксигуанозин

- ГАМК
- глутамат

- серотонин
- кортизол

- эритроциты,
- гемоглобин,
- гематокрит
- анизоцитоз эритроцитов
- железо крови

- АСАТ, АЛАТ
- щелочная фосфатаза
- С-реактивный протеин
- общий белок, альбумин

- креатинин
- $\beta_2$ -микроглобулин

# Выявление и оценка изменений лабораторных показателей ответа для обоснования маркеров эффекта

## 2. Формирование профиля приоритетных лабораторных показателей ответа

### Критерии:

- ❖ достоверное различие значений показателя в группе наблюдения и сравнения ( $M_n \pm m_n > (M_k \pm m_k)$  ( $p \leq 0,05$ ).
- ❖ направленность изменения показателя отражает характер действия хлороформа.

Перечень приоритетных показателей ответа у детей 4-7 лет, экспонированных хлороформом ( $M \pm m$ ,  $p < 0,05$ )

Показатель ответа	Экспонированная группа	Неэкспонированная группа	Частота измененных показателей, %
<b>Системный уровень</b>			
МДА, мкмоль/см <sup>3</sup>	3,28±0,24	2,51±0,31	73 ↑
АОА, %	30,21±0,33	36,50±0,49	65 ↓
<b>Клеточный уровень</b>			
АСАТ, ЕД/дм <sup>3</sup>	36,61±2,96	9,86±0,19	45 ↑
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм <sup>3</sup>	461,14±20,4	194,21±24,2	50 ↑
<b>Молекулярный уровень</b>			
ГАМК, мкмоль/дм <sup>3</sup>	0,127±0,026	0,111±0,042	29 ↓
Глутамат, мкмоль/дм <sup>3</sup>	126,32±7,01	176,85±5,13	38 ↑
8-OHdG, нг/см <sup>3</sup>	205,2±11,7	128,25±14,5	10 ↑

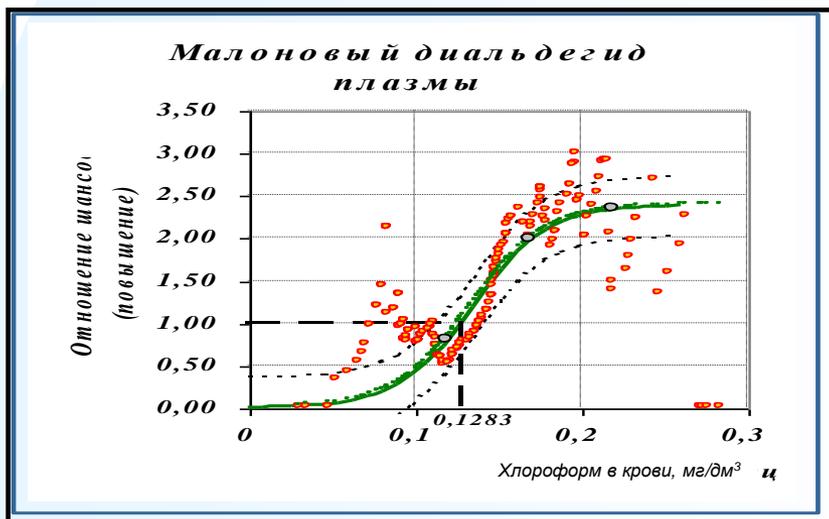
Аналитическое оборудование экспертного класса



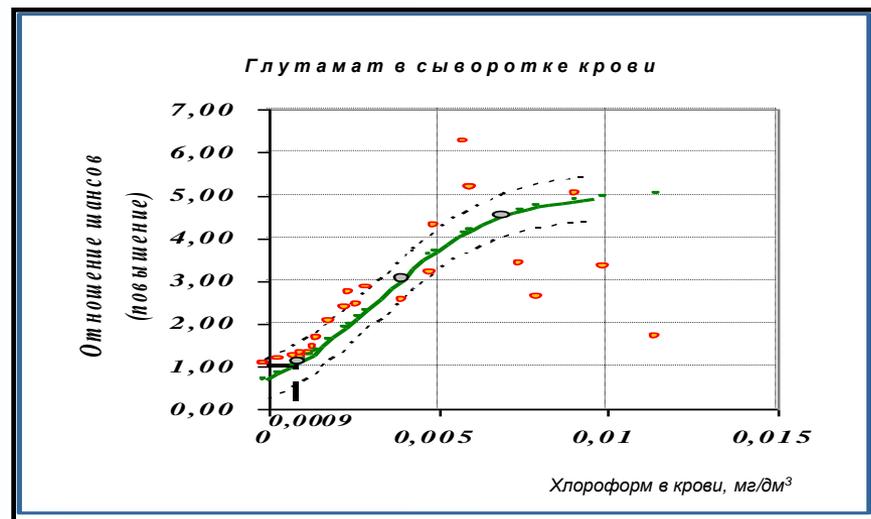
Ведение информационной базы данных (более 250 тыс. ед. инф.)

# Установление и оценка причинно-следственных связей «маркер экспозиции – маркер ответа»

Зависимость «концентрация хлороформа в крови - уровень МДА в крови»



Зависимость «концентрация хлороформа в крови – уровень глутамата в крови»



Модели зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта»

Маркер экспозиции	Маркер ответа	b0	b1	R <sup>2</sup>	F	P
Хлороформ	ГАМК ↑	-0,21 ± 0,02	5,24 ± 0,001	0,55	255,6	0,001
	Глутамат ↓	0,92 ± 0,05	31,03 ± 0,50	0,69	206,8	0,000
	Ca <sup>2+</sup> ↓	-7,66 ± 0,01	99,12 ± 0,05	0,48	178,4	0,001
	Гидроперекиси липидов ↑	-0,55 ± 0,04	4,32 ± 0,002	0,45	134,2	0,000

# Обоснование маркеров неканцерогенных эффектов при экспозиции хлороформа с питьевой водой



# Выявленные негативные эффекты обуславливают повышение заболеваемости детского населения

Длительное потребление питьевой воды с содержанием хлороформа 2,8-3,5 ПДК

## Заболевания центральной и вегетативной нервной системы

- уточненные поражения головного мозга в виде астено-вегетативного и неврозоподобного синдромов (G93.8)
- расстройства вегетативной нервной системы в виде синдрома вегетативной дистонии (G 90.3)

## Заболевания органов пищеварения

- синдром гепато-билиарной дисфункции (K83.8)
- функциональная диспепсия (K30)

## Прямые потери

**Рост заболеваемости дополнительно на 20-30%**

# Бiomаркеры эффекта для оценки реализации опасности развития заболеваний ЦНС и органов пищеварения при хронической экспозиции хлороформа с питьевой водой

При концентрации хлороформа в воде на уровне 1,2-2 ПДК

Опасность негативных эффектов выше (HQ=1) в 1,5 раза

Популяционный уровень

Концентрация хлороформа в крови  
0,0002-0,0005 мг/дм<sup>3</sup>

## Биомаркеры эффекта

- ↑ гидроперекиси липидов на 30%
- ↑ АОА на 25%
- ↑ глутамат на 15%
- ↑ АСАТ на 15%
- ↑ серотонин на 10%

При концентрации хлороформа в воде на уровне 2,1-3,5 ПДК

Опасность негативных эффектов выше (HQ=1) в 2 раза

Концентрация хлороформа в крови  
0,0006-0,0008 мг/дм<sup>3</sup>

## Биомаркеры эффекта

- ↑ 8-OHdG, гидроперекиси липидов, МДА на 35-60%
- ↓ АОА, СОД на 35-45%
- ↑ глутамат, ↓ ГАМК на 20-35%
- ↑ серотонин на 20%,
- ↓ кортизол на 15%,
- ↑ АСАТ на 25%,
- ↑ СРБ высокочувств. на 55%

# Биомаркеры эффекта для оценки реализации опасности развития заболеваний ЦНС и органов пищеварения при хронической экспозиции хлороформа с питьевой водой

При концентрации хлороформа в воде на уровне 1,2-2 ПДК

Опасность негативных эффектов выше (HQ=1) в 1,5 раза

*Индивидуальный уровень*

При концентрации хлороформа в воде на уровне 2,1-3,5 ПДК

Опасность негативных эффектов выше (HQ=1) в 2 раза

**Вывод о причинении вреда здоровью (индивидуальный уровень)**

**\* изменение 4 показателей**  
(легкая степень реализации риска)

**\* изменение 7 показателей**  
(средняя степень реализации риска)

# Заключение

Факт экспозиции  
доказан

Вред здоровью  
доказан 17 детям

Разработаны  
рекомендации

Материалы оформлены в виде  
**Экспертных заключений**  
и переданы  
Роспотребнадзору по Пермскому краю  
для принятия управленческих решений

1

## Здравоохранение

Биомаркеры  
экспозиции и  
эффекта при  
- доказательство  
причинения  
здоровью,  
- для раннего  
выявления  
риска и  
профилактики

## Рекомендации

2

Станции  
водоподготовки  
Дополнительные  
методы очистки  
воды на  
водопод

3

Детские сады и  
школы

Бутилированная  
вода проверен-  
ных марок



***Благодарю за внимание !***