

УДК 614.7: 616.24

ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ ХЛОРОФОРМОМ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

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

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

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

Приводится оценка индивидуального риска метаболических нарушений у детского населения, потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа. Выявлены контингенты детей, угрожаемых по развитию метаболических нарушений, с вариацией AG гена рецептора серотонина (HTR2A), имеющих повышенную чувствительность к внешнесредовой пероральной экспозиции хлороорганических соединений. Установлено, что дети с вариацией AG гена HTR2A имеют пониженное (в 1,3 раза) содержание функционально связанного с ним серотонина в сыворотке крови относительно группы сравнения. Индивидуальный риск развития негативных эффектов (метаболические нарушения: избыточное питание E67.8 и ожирение E66.0) у данных лиц выше ($1,32 \cdot 10^{-4}$ и $1,12 \cdot 10^{-4}$ соответственно), чем в целом в популяции, проживающей в условиях экспозиции хлороформом (HQ 1,72).

Ключевые слова: индивидуальный риск, метаболические нарушения, полиморфизм кандидатных генов, избыток массы тела, ожирение, хлороформ.

Право граждан России на благоприятную среду обитания, на безопасное водопользование, удовлетворение физиологических и хозяйственно-бытовых потребностей в воде закреплено Конституцией и законодательством РФ. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2014 году» доброкачественной питьевой водой в стране было обеспечено только 63,9 % населения, доля проб, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, составила 15,5 %. По этой причине для обеззараживания питьевой воды системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения в РФ повсеместно используется метод хлорирования, являющийся одним из са-

мых эффективных и экономически целесообразных [11].

Из химических факторов, загрязняющих питьевую воду, серьезную опасность из-за возможности нарушения состояния здоровья, в том числе метаболических нарушений (патологии жирового и углеводного обмена), при хроническом пероральном поступлении представляют тригалометаны, в частности хлороформ [2, 4, 7, 11, 17]. Хлор и его соединения при поступлении в организм в процессе биотрансформации образуют более токсичные, по сравнению с исходными загрязнителями, метаболиты, способные преодолевать гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, кумулироваться в жировой ткани, путем алкилирования и (или) стимуляции перекисного окисления

© Лужецкий К.П., Шур П.З., Устинова О.Ю., Долгих О.В., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., 2015

Лужецкий Константин Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий клиникой экозависимой и производственно-обусловленной патологии (e-mail: nemo@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-80-98).

Шур Павел Залманович – доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37).

Устинова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе (e-mail: ustanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64).

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики, профессор кафедры охраны окружающей среды, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30).

Кирьянов Дмитрий Александрович – кандидат технических наук, заведующий отделом математического моделирования систем и процессов (e-mail: kda@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04).

Чигвинцев Владимир Михайлович – научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04).

липидов повреждать плазматические и внутриклеточные мембраны, запуская кальциевые механизмы гибели клеток и нарушение липидного обмена [1]. Повышенное содержание в питьевой воде хлорорганических соединений (ХОС) является значимой причиной опасности для здоровья населения, увеличивает уровень общей и детской заболеваемости, является фактором риска развития патологии регуляторных систем и основных видов обмена [3, 6, 7]. Метаболические нарушения (избыток массы тела и ожирение) развиваются в первую очередь на фоне несбалансированного питания, имеют многофакторную природу и наследственную предрасположенность, при этом модулирующая роль факторов среды обитания приобретает все более весомое значение [12, 13].

По данным литературы вероятность развития негативных эффектов воздействия техногенных факторов среды обитания обусловлена индивидуальной чувствительностью организма человека [8, 18]. В гигиенических нормативно-методических документах под термином «индивидуальный риск здоровью» понимают возможность развития негативных изменений здоровья от воздействия факторов среды обитания в течение определенного периода времени для кого-либо из представителей в группе, что не позволяет учитывать персональные конституциональные особенности отдельных индивидуумов [5, 15, 16]. В контексте настоящего исследования под термином «индивидуальный риск» подразумевается вероятность развития негативных изменений здоровья определенной тяжести от воздействия факторов опасности с учетом биологических, например генетических, характеристик конкретного индивидуума.

В этой связи количественная оценка риска здоровью, связанного с воздействием факторов опасности, учитывающая индивидуальные особенности биологического статуса организма человека, приобретает особое значение.

Цель исследования – провести оценку индивидуального риска метаболических нарушений у детей при экспозиции хлороформом с питьевой водой.

Материалы и методы. Гигиеническая оценка качества питьевой воды по содержанию хлороформа выполнена на примере территорий Пермского края, население которых при централизованном хозяйственно-питьевом водоснабжении постоянно потребляет воду с повышенным содержанием ХОС. Питьевое водоснабжение населения территорий исследования

осуществляется из поверхностных водозаборов, сооружения очистки которых в технологии водоподготовки применяют дезинфектанты (жидкий хлор или гипохлорит натрия). 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 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Используются результаты мониторинговых наблюдений за период 2013–2014 гг. (данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае») и натуральных исследований (данные ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»).

Группу наблюдения составили 212 детей (114 мальчиков и 98 девочек) в возрасте 4–10 лет (в среднем $6,33 \pm 1,63$ г.), 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 %). В группу сравнения вошли 146 детей (78 мальчиков и 68 девочек, $p \geq 0,05$) аналогичного возраста ($6,07 \pm 1,74$ г., $p \geq 0,05$), потребляющих питьевую воду, соответствующую гигиеническим нормативам (содержание хлороформа – 0,0003–0,0004 мг/л). Других загрязняющих питьевую воду веществ, превышающих ПДК и способных оказывать негативное влияние на эндокринную систему и гормоногенез, выявлено не было. Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, этническому составу, сопутствующей патологии, социально-экономическому уровню семьи, качеству и рациону питания.

Содержание хлороформа в крови рассматривалось для каждого обследуемого в качестве маркера экспозиции [4, 6, 22]. Определение уровня хлороформа в крови детей выполнялось методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» с капиллярной колонкой DB-624 и селективным детектором электронного захвата в соответствии с МУК 4.1.2115-06.

Показатели, характеризующие вариации 9 патогенетически значимых для развития метаболических (в том числе антиоксидантных) нарушений генов (глутатионтрансферазы (GSTA4), сульфотрансферазы (SULTA), супероксиддисмутаза-2 (SOD2), эстрогенового рецептора

(ESR1), серотонинового рецептора (HTR2A), белка сиртуина (SIRT1), гамма-рецептора пероксисом (PPARG), белка апо-Е (APOE) и прогестеронового рецептора (NR3C1), идентифицировались как маркеры индивидуальной чувствительности (маркеры предрасположенности к негативным ответам на воздействие хлороформа). Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику ПЦР, в основе которой лежит реакция амплификации и детекция продуктов ПЦР. Отбор материала проводился методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. Затем проводили выделение ДНК с помощью сорбентного метода. Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации [10].

Моделирование влияния хлороформа на возможность 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 [9] 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 описывалась логистической функцией:

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

Оценка риска здоровью (R) производилась с учетом вероятности (p) и тяжести (g) заболевания с использованием формулы $R = pg$. Показатель тяжести формирования нарушений жирового и углеводного обменов (МКБ-10: E67.8 – избыток массы тела, E66.0 – ожирение) оценивался в соответствии со шкалой степени тяжести нарушений здоровья на уровне верхней границы для заболеваний легкой тяжести – 0,0004 [14].

Сравнение групп по количественным признакам осуществляли с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента; оценку зависимостей между признаками – методом корреляционно-регрессионного анализа для количественных переменных. Значимость взаимосвязей и различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен по методу Спирмена. Тесты на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона χ^2 выполняли с помощью программы «ГенЭксперт»

(Государственный научный центр Российской Федерации «ГосНИИ генетика»). Исследуемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов изученных генов ($p < 0,05$). Анализ полученной информации осуществлялся статистическими методами (Statistica 7.0) и с помощью специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office.

Результаты и их обсуждение. По данным обращаемости за медицинской помощью в 2013 г. распространенность эндокринной патологии у детей, проживающих на территории исследования, составляла – 175,0 ‰, что в 2,3 раза выше уровня заболеваемости на территории сравнения – 74,9 ‰. В качестве приоритетной эндокринной патологии диагностировались различные формы нарушения жирового и углеводного обмена (избыточность питания – 17,4 ‰, ожирение – 30,6 ‰), уровень распространенности которых на протяжении 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, $p = 0,001–0,041$).

По данным 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 раза выше показателей группы сравнения ($0,29 \pm 0,01$ мкг/л) ($p < 0,05$).

В ходе проведенной оценки риска здоровью установлено, что при пероральном поступлении с питьевой водой хлороформа у экспонированных детей формируется неприемлемый неканцерогенный риск развития патологии эндокринной системы ($HQ = 1,72$).

По результатам углубленного клинического врачебного обследования патология эндокринной системы в общей структуре заболеваний в группе наблюдения занимала третье ранговое место и диагностировалась в два раза чаще (23,8 ‰), чем в группе сравнения (10,7 ‰), при этом отношения шансов составили – ОШ=2,39; ДИ 0,84–6,82; $p \geq 0,05$. В качестве основных нозологических форм в структуре заболеваемости детей из группы наблюдения преобладали: избыточное питание (E67.8) – 10,7 ‰ и ожирение (E66.0) – 5,3 ‰, что в 2,4 раза чаще, чем в группе сравнения (4,3 и 2,2 ‰ соответственно).

По данным генетического тестирования у детей, длительное время проживающих в условиях пероральной экспозиции ХОС и потребляющих питьевую воду с повышенным со-

держанием хлороформа, полиморфизм кандидатных генов HTR2A и SOD2 характеризовался увеличением в 1,7–2,0 раза частоты встречаемости мутантного гомозиготного и гетерозиготного генотипа относительно группы сравнения ($p=0,001-0,005$) (табл. 1).

В процессе моделирования не было выявлено достоверных различий вариаций гена супероксиддисмутазы-2 (SOD2) от показателей в целом по выборке. Следовательно, вариации этого гена нецелесообразно рассматривать как маркеры чувствительности изменений эндокринной системы под воздействием хлороформа. В качестве маркера индивидуальной чувствительности к экспозиции хлороформа для развития метаболических нарушений в дальнейшем анализировалась вариация гена серотонинового рецептора (HTR2A) [19, 21].

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

При оценке индивидуального риска для выборки в целом определены коэффициенты,

характеризующие зависимость вероятности формирования метаболических нарушений – избыточного питания ($b_0=-2,13$, $b_1=238,4$) и ожирения от экспозиции хлороформом ($b_0=-3,25$, $b_1=294,6$). 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, представленные в табл. 2, свидетельствуют о различии в индивидуальной чувствительности к экспозиции хлороформом у детей с вариациями гена HTR2A, определяющего передачу сигнала к рецептору серотонина и патогенетически связанного с формированием нарушений жирового и углеводного обмена. Обращает на себя внимание, что если в изучаемой субпопуляции в целом уровень риска здоровью, проявляющийся развитием метаболических нарушений, оценивается как приемлемый во всем диапазоне

Таблица 1

Распространенность полиморфизма генов у детей, включенных в исследование

Ген	Генотип/аллель	Группа наблюдения ($n=24$)		Группа сравнения ($n=24$)		p
		Распространенность, абс. (относ. %, $M \pm m$)	Частота	Распространенность, абс. (относ. %, $M \pm m$)	Частота	
APOE	T	30 (62,5±6,9)	0,62	34 (70,8±6,5)	0,71	0,51
	C	18 (37,5±6,9)	0,37	14 (29,2±6,5)	0,29	
	TT	6 (25,0±8,4)	0,25	10 (41,7±10,7)	0,42	0,22
	TC	18 (75,0±8,4)	0,75	14 (58,3±10,7)	0,58	0,22
	CC	0 (0,0±0,0)	0,00	0 (0,0±0,0)	0,00	1,0
HTR2A	A	14 (31,8±6,7)	0,32	24 (54,7±7,2)	0,55	0,11
	G	30 (68,2±6,7)	0,68	20 (45,5±7,2)	0,45	
	AA	2 (9,1±5,8)	0,09	10 (45,5±10,6)	0,45	0,005
	AG	10 (45,5±10,2)	0,45	4 (18,2±7,9)	0,18	0,04
	GG	10 (45,5±10,2)	0,45	8 (36,4±9,8)	0,36	0,52
SOD2	C	16 (36,4±6,9)	0,36	34 (77,3±6,1)	0,77	0,004
	A	28 (63,6±6,9)	0,63	10 (22,7±6,1)	0,23	
	CC	2 (9,1±5,9)	0,09	12 (54,5±10,2)	0,54	0,001
	CA	12 (54,5±10,2)	0,54	10 (45,5±10,2)	0,45	0,53
	AA	8 (36,4±9,8)	0,36	0 (0,0±0,0)	0,00	0,001
PPARGC1A	G	26 (54,2±7,2)	0,54	34 (70,8±6,5)	0,71	0,22
	A	22 (45,8±7,2)	0,46	14 (29,9±6,5)	0,3	
	GG	10 (41,7±10,1)	0,42	12 (50,0±10,2)	0,5	0,58
	GA	6 (25,0±8,8)	0,25	10 (41,7±10,1)	0,42	0,22
	AA	8 (33,3±9,6)	0,33	2 (8,3±5,5)	0,08	0,03
SULTA	G	28 (58,3±7,1)	0,58	32 (66,7±6,8)	0,67	0,52
	A	20 (41,7±7,1)	0,42	16 (33,3±6,8)	0,33	
	GG	6 (25,0±8,8)	0,25	12 (50,0±10,2)	0,50	0,074
	GA	16 (66,7±9,6)	0,67	8 (33,3±9,6)	0,33	0,019
	AA	2 (8,3±5,5)	0,08	4 (16,7±7,7)	0,17	0,35

Примечание: достоверность различий в группах исследования $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Результаты оценки индивидуального риска метаболических нарушений у детей с вариацией гена *HTR2A* при различном уровне содержания хлороформа в крови (уровень допустимого риска – менее $1 \cdot 10^{-4}$)

Концентрация хлороформа в крови, мкг/л	Без учета генотипа	E67.8		E66.0	
		Ген <i>HTR2A</i> , нормальный гомозиготный вариант AA	Ген <i>HTR2A</i> , мутантный гетерозиготный вариант AG	Ген <i>HTR2A</i> , нормальный гомозиготный вариант AA	Ген <i>HTR2A</i> , мутантный гетерозиготный вариант AG
0,01	$2,26 \cdot 10^{-05}$	$1,07 \cdot 10^{-05}$	$1,29 \cdot 10^{-05}$	$5,95 \cdot 10^{-06}$	$6,66 \cdot 10^{-06}$
0,21	$2,38 \cdot 10^{-05}$	$1,16 \cdot 10^{-05}$	$1,41 \cdot 10^{-05}$	$6,00 \cdot 10^{-06}$	$7,41 \cdot 10^{-06}$
0,41	$2,51 \cdot 10^{-05}$	$1,24 \cdot 10^{-05}$	$1,54 \cdot 10^{-05}$	$6,05 \cdot 10^{-06}$	$8,24 \cdot 10^{-06}$
0,83	$2,79 \cdot 10^{-05}$	$1,44 \cdot 10^{-05}$	$1,84 \cdot 10^{-05}$	$6,16 \cdot 10^{-06}$	$1,02 \cdot 10^{-05}$
1,03	$2,95 \cdot 10^{-05}$	$1,55 \cdot 10^{-05}$	$2,01 \cdot 10^{-05}$	$6,21 \cdot 10^{-06}$	$1,13 \cdot 10^{-05}$
1,24	$3,11 \cdot 10^{-05}$	$1,67 \cdot 10^{-05}$	$2,19 \cdot 10^{-05}$	$6,27 \cdot 10^{-06}$	$1,26 \cdot 10^{-05}$
1,45	$3,27 \cdot 10^{-05}$	$1,79 \cdot 10^{-05}$	$2,39 \cdot 10^{-05}$	$6,32 \cdot 10^{-06}$	$1,39 \cdot 10^{-05}$
1,86	$3,63 \cdot 10^{-05}$	$2,07 \cdot 10^{-05}$	$2,85 \cdot 10^{-05}$	$6,43 \cdot 10^{-06}$	$1,72 \cdot 10^{-05}$
2,07	$3,82 \cdot 10^{-05}$	$2,22 \cdot 10^{-05}$	$3,10 \cdot 10^{-05}$	$6,49 \cdot 10^{-06}$	$1,90 \cdot 10^{-05}$
2,28	$4,02 \cdot 10^{-05}$	$2,39 \cdot 10^{-05}$	$3,38 \cdot 10^{-05}$	$6,55 \cdot 10^{-06}$	$2,11 \cdot 10^{-05}$
2,48	$4,24 \cdot 10^{-05}$	$2,57 \cdot 10^{-05}$	$3,68 \cdot 10^{-05}$	$6,60 \cdot 10^{-06}$	$2,34 \cdot 10^{-05}$
2,90	$4,69 \cdot 10^{-05}$	$2,95 \cdot 10^{-05}$	$4,34 \cdot 10^{-05}$	$6,72 \cdot 10^{-06}$	$2,86 \cdot 10^{-05}$
3,10	$4,93 \cdot 10^{-05}$	$3,17 \cdot 10^{-05}$	$4,72 \cdot 10^{-05}$	$6,78 \cdot 10^{-06}$	$3,16 \cdot 10^{-05}$
3,31	$5,18 \cdot 10^{-05}$	$3,40 \cdot 10^{-05}$	$5,12 \cdot 10^{-05}$	$6,84 \cdot 10^{-06}$	$3,49 \cdot 10^{-05}$
3,52	$5,44 \cdot 10^{-05}$	$3,64 \cdot 10^{-05}$	$5,55 \cdot 10^{-05}$	$6,90 \cdot 10^{-06}$	$3,85 \cdot 10^{-05}$
3,93	$6,00 \cdot 10^{-05}$	$4,18 \cdot 10^{-05}$	$6,49 \cdot 10^{-05}$	$7,02 \cdot 10^{-06}$	$4,67 \cdot 10^{-05}$
4,14	$6,29 \cdot 10^{-05}$	$4,47 \cdot 10^{-05}$	$7,01 \cdot 10^{-05}$	$7,08 \cdot 10^{-06}$	$5,14 \cdot 10^{-05}$
4,34	$6,60 \cdot 10^{-05}$	$4,78 \cdot 10^{-05}$	$7,57 \cdot 10^{-05}$	$7,14 \cdot 10^{-06}$	$5,64 \cdot 10^{-05}$
4,55	$6,92 \cdot 10^{-05}$	$5,11 \cdot 10^{-05}$	$8,15 \cdot 10^{-05}$	$7,20 \cdot 10^{-06}$	$6,19 \cdot 10^{-05}$
4,97	$7,59 \cdot 10^{-05}$	$5,82 \cdot 10^{-05}$	$9,42 \cdot 10^{-05}$	$7,33 \cdot 10^{-06}$	$7,40 \cdot 10^{-05}$
5,17	$7,95 \cdot 10^{-05}$	$6,21 \cdot 10^{-05}$	$1,01 \cdot 10^{-04}$	$7,39 \cdot 10^{-06}$	$8,08 \cdot 10^{-05}$
5,38	$8,32 \cdot 10^{-05}$	$6,62 \cdot 10^{-05}$	$1,08 \cdot 10^{-04}$	$7,46 \cdot 10^{-06}$	$8,80 \cdot 10^{-05}$
5,59	$8,70 \cdot 10^{-05}$	$7,05 \cdot 10^{-05}$	$1,16 \cdot 10^{-04}$	$7,52 \cdot 10^{-06}$	$9,56 \cdot 10^{-05}$
5,79	$9,09 \cdot 10^{-05}$	$7,50 \cdot 10^{-05}$	$1,23 \cdot 10^{-04}$	$7,59 \cdot 10^{-06}$	$1,04 \cdot 10^{-04}$
6,00	$9,50 \cdot 10^{-05}$	$7,97 \cdot 10^{-05}$	$1,32 \cdot 10^{-04}$	$7,65 \cdot 10^{-06}$	$1,12 \cdot 10^{-04}$

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, с ожирением – с уровня более 5,79 мкг/л.

Оценка индивидуального риска развития метаболических отклонений у детей и параметры моделей 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 хлороформом отмечается тенденция к снижению содержания серотонина в сыворотке крови в 1,3 раза ($216,0 \pm 105,8$ нг/мл) относительно такового в группе сравнения ($282,8 \pm 136,3$ нг/мл).

Выявленные отклонения нарушения синтеза серотонина через центральные механизмы

регуляции могут способствовать изменению нормальной структуры пищевого поведения, потенцировать нарушения жирового и углеводного обмена [20].

Выводы. У экспонированных детей формируется неприемлемый неканцерогенный риск развития патологии эндокринной системы, связанный с пероральной экспозицией хлороформом с питьевой водой ($HQ=1,72$). Индивидуальный риск здоровью при уровне маркера экспозиции (концентрация хлороформа в крови) в диапазоне от 0,01 до 6,0 мкг/л в целом по выборке характеризуется как допустимый (менее $1,0 \cdot 10^{-4}$). В то же время у лиц с вариацией AG гена *HTR2A* начиная с уровня содержания хлороформа в крови более 5,17 и 5,79 мкг/л величина индивидуального риска формирования метаболических нарушений – избыточности питания и ожирения (МКБ: E67.7-66.0) – может достигать недопустимых значений ($1,32 \cdot 10^{-4}$ и $1,12 \cdot 10^{-4}$ соответственно).

Детей с вариацией AG гена HTR2A целесообразно рассматривать как контингенты, наиболее чувствительные к воздействию хлороформа, а данную вариацию генов как маркер индивидуальной чувствительности. К относительной серотониновой недостаточности, помимо несбалансированного питания, также может приводить потребление питьевой воды с повышенным содержанием хлорорганических соединений.

Выполненные исследования позволяют обосновать генетические показатели чувствительности к воздействию хлороформа для ранней донозологической диагностике метаболических нарушений и реализации технологий профилактики избыточности питания и ожирения (МКБ: E67.7-66.0) у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений.

Список литературы

1. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: учебное пособие / под ред. А.Л. Ракова и А.Е. Сесюкина. – СПб.: Изд-во ФОЛИАНТ, 2003. – 384 с.
2. Воинцева И.И. Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид для очистки и обеззараживания воды как альтернатива реагентам-окислителям // Вода: химия и экология. – 2011. – № 7, ч. 1. – С. 39–45.
3. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды / Т.И. Иксанова, А.Г. Мальшова, Е.Г. Растянный, Н.А. Егорова, Г.Н. Красовский, М.Г. Николаев // Гигиена и санитария. – 2006. – № 2. – С. 8–12.
4. Камилов Ф.К. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 76–80.
5. Комплексное обеспечение безопасности и антитеррористической защищенности зданий и сооружений: терминологический словарь / НП СРО «Объединение организаций-разработчиков систем комплексной безопасности». – М., 2010.
6. Красовский Г.Н., Егорова Н.А. Хлорирование воды как фактор повышенной опасности для здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2003. – № 1. – С. 17–21.
7. Кузубова Л.И., Кобрин В.Н. Химические методы подготовки воды (хлорирование, озонирование, фторирование): аналит. обзор / СО РАН, ГННТБ, НИОХ. – Новосибирск, 1996. – 132 с.
8. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1994. – 256 с.
9. МР 2.1.10.0062-12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 36 с.
10. МР 4.2.0075-13. Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов: методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. – 24 с.
11. Мазеев В.Т., Ильницкий А.П., Шлепина Т.Г. Руководство по гигиене питьевой воды и питьевого водоснабжения. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 320 с.
12. Ожирение и избыточный вес: информационный бюллетень ВОЗ № 311. Январь 2015 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. (дата обращения:).
13. Особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях высокого риска ингаляционного воздействия бензола, фенола и без (а) пирена / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, О.А. Маклакова, Л.Н. Палагина // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 2. – С. 97–103.
14. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
15. Словарь терминов МЧС. – М., 2010.
16. Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека: патент № 2368322 РФ / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, П.В. Трусов, М.П. Шевырева, Н.Н. Гончарук; заявитель и патентообладатель ГУЗ «Пермский краевой научно-исследовательский клинический институт экопатологии». – номер заявки 2008101258; дата регистрации 09.01.2008; опублик. 27.09.2009.
17. Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А. Хронический гастродуоденит у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием марганца и продуктов гиперхлорирования // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 795–797.
18. Хайцев Н.В. Возрастные, половые и индивидуальные особенности ответных реакций организма при действии гипоксии и химических веществ, выделяющихся из полимерных материалов: дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1998. – 337 с.
19. Brown R.E., Stevens D.R., Haas H.L. The physiology of brain histamine // Prog. Neurobiol. – 2001. – Vol. 63. – P. 637–672.
20. Kim M., Bae S., Lim K. M. Impact of High Fat Diet-induced Obesity on the Plasma Levels of Monoamine Neurotransmitters in C57BL/6 Mice // Biomol. Therapeut. – 2013. – Vol. 21, № 6. – P. 476–480.

21. Nguyen T., Shapiro D.A., George S.R. [et al.]. Discovery of a Novel Member of the Histamine Receptor Family // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59, № 3. – P. 427–433.
22. White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants / Fifth Ed. – ILSI: Black&Veatch Corp., 2010. – 1062 p.

References

1. Rakov A.L., Sesjukin A.E. Vnutrennie bolezni. Voenno-polevaja terapija: uchebnoe posobie [Internal diseases. Military Field Therapy: Textbook]. St. Petersburg: Izd-vo FOLIANT, 2003, 384 p. (in Russian).
2. Voinceva I.I. Poligeksametileneguanidin gidrohlorid dlja ochistki i obezzarazhivaniya vody kak al'ternativa reagentam-okisliteljam [Polyhexamethyleneguanidine hydrochloride for water cleaning and disinfection as an alternative to oxidizing reagents]. *Voda: himija i jekologija*, 2011, no. 7, pt. 1, pp. 39–45. (in Russian).
3. Iksanova T.I., Malysheva A.G., Rastjannikov E.G., Egorova N.A., Krasovskij G.N., Nikolaev M.G. Gigienicheskaja ocenka kompleksnogo dejstvija hloroforma pit'evoj vody [Hygienic evaluation of complex action of drinking water chloroform]. *Gigiena i sanitarija*, 2006, no. 2, pp. 8–12. (in Russian).
4. Kamilov F.K. Patohimija toksicheskogo dejstvija hlororganicheskikh i aromaticeskikh soedinenij [Pathochemistry of organochlorine and aromatic compounds]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*, 2007, vol. 2, no. 6, pp. 76–80. (in Russian).
5. Kompleksnoe obespechenie bezopasnosti i antiterroristicheskoy zashhishhennosti zdaniy i sooruzhenij: terminologicheskij slovar' / NP SRO «Objedinenie organizacij-razrabotchikov sistem kompleksnoj bezopasnosti» [Comprehensive provision of security and counter-terrorism security of buildings and structures: Glossary / Non-commercial partnership Self-regulatory organization “Association of organizations- integrated security system developers”], 2010 (in Russian).
6. Krasovskij G.N., Egorova N.A. Hlorirovanie vody kak faktor povyshennoj opasnosti dlja zdorov'ja naselenija [Water chlorination as a factor of increased danger to public health]. *Gigiena i sanitarija*, 2003, no. 1, pp. 17–21. (in Russian).
7. Kuzubova L. I., Kobrina V. N. Himicheskie metody podgotovki vody (hlorirovanie, ozonirovanie, ftorirovanie): Analit. obzor / SO RAN, GNNTB, NIOH [Chemical methods of water treatment (chlorination, ozonation, fluoridation): Analyt. review / SB RAS, SPSL, NIOC]. Novosibirsk, 1996, 132 p. (in Russian).
8. Luzhnikov E. A. Klinicheskaja toksikologija. – 2-e izd. pererab. i dopolnen. [Clinical Toxicology. - 2nd ed. Revised and enlarged]. Moscow: Medicina, 1994, 256 p. (in Russian).
9. Kolichestvennaja ocenka nekancerogennoho riska pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv na osnove postroenija jevoljucionnyh modelej: Metodicheskie rekomendacii MR 2.1.10.0062-12 [Quantitative assessment of carcinogenic risk when exposed to chemicals on the basis of construction of evolutionary patterns: Guidelines MR 2.1.10.0062-12]. Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2012, 36 p. (in Russian).
10. Perechen' markerov gennogo polimorfizma, otvechajushhij za osobennosti mutagennoj aktivnosti tehngennyh himicheskikh faktorov / Metodicheskie rekomendacii MR 4.2.0075-13 [List of gene polymorphism markers responsible for man-made features of chemical factors' mutagenic activity Guidelines MR 4.2.0075-13]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2013, 24 p. (in Russian).
11. Mazaev V.T., Il'nickij A.P., Shlepina T.G. Rukovodstvo po gigiene pit'evoj vody i pit'evogo vodosnabzhenija [Guidelines for drinking water hygiene and drinking water supply]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2008, 320 p. (in Russian).
12. Ozhirenie i izbytochnyj ves: Informacionnyj bjulleten' VOZ № 311. Janvar' 2015 g. [Obesity and overweight: WHO Fact Sheet № 311, January 2015]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. (in Russian).
13. Luzheckij K.P., Ustinova O.Ju., Maklakova O.A., Palagina L.N. Osobennosti jendokrinnih narushenij u detej, prozhivajushhijh v uslovijah vysokogo riska ingaljacionnogo vozdejstvija benzola, fenola i bez(a)pirena [Features of endocrine disorders in children living in high-risk exposure to inhaled benzene, phenol and benzo(a)pyrene]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2014, no. 2, pp. 97–103. (in Russian).
14. Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv, zagryaznjajushhijh okruzhajushhiju sredu R.2.1.10.1920-04 [Guidelines for assessing health risk in the population exposed to the chemicals polluting the environment R.2.1.10.1920-04]. – Moscow: Federal'nyj centr Gossanjepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004, 143 p. (in Russian).
15. Slovar' terminov MChS [MOE Glossary], 2010 g. (in Russian).
16. Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Trusov P.V., Shevyreva M.P., Goncharuk N.N. Pat. 2368322 Rossijskaja Federacija. Sposob opredelenija integral'nogo dopustimogo riska otdel'nyh klassov i vidov produkcii dlja zdorov'ja chelovek. Zajavitel' i patentoobladatel' GUZ «Permskij kraevoj nauchno-issledovatel'skij klinicheskij institut jekopatologii». – nomer zajavki 2008101258; data registracii 09.01.2008; opubl. 27.09.2009. [Pat. 2368322 of the Russian Federation. The method for determining the integral tolerable risk for individual classes and types of

products for human health. The applicant and patentee SHI "Perm Regional Research Clinical Institute of Ecopathology". - Application number 2008101258; Registration date 09.01.2008; publ. 27-09-2009]. (in Russian).

17. Ustinova O.Ju., Luzhetskij K.P., Maklakova O.A. Hronicheskiy gastroduodenit u detej, potrebljajushhih pit'evuju vodu s povyshennym soderzhaniem marganca i produktov giperhlorirovanija [Chronic gastroduodenitis in children who consume drinking water with elevated levels of manganese and hyperchlorination products]. *Fundamental'nye issledovanija*, 2014, no. 7, pp. 795–797. (in Russian).

18. Hajcev N.V. Vozrastnye, polovye i individual'nye osobennosti otvetnyh reakcij organizma pri dejstvii gipoksii i himicheskih veshhestv, vydelyajushhihsja iz polimernyh materialov: avtoref. dis. ... dok. biolog. nauk [Age, gender and individual characteristics of the body's responses during hypoxia and chemicals released from polymeric materials: Dis. Thesis... Doc. biologist. sciences]. Moscow, 1998, 337 p. (in Russian).

19. Brown R.E., Stevens D.R., Haas H.L. // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 63. – pp. 637–672.

20. Kim M., Bae S., Lim K. M. // *Biomol. Therapeut.* – 2013. – vol. 21, no. 6. – pp. 476–480.

21. Nguyen T., Shapiro DA., George SR. et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – vol. 59, no. 3. – pp. 427–433.

22. White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants // Fifth Ed. / ILSI: Black&Veatch Corp. – 2010. – 1062 p.

INDIVIDUAL RISK ASSESSMENT OF METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN AT EXPOSURE TO CHLOROFORM IN DRINKING WATER

**K.P. Luzhetskij^{1,2}, P.Z. Shur^{1,2}, O.Yu. Ustinova^{1,2}, O.V. Dolgikh^{1,2},
D.A. Kiryanov^{1,2}, V.M. Chigvintsev¹**

¹ FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82 Monastyrskaya St., 614045

² FSBEI "Perm State National Research University", Russian Federation, Perm, 15 Bukireva St., 614990

The article provides an individual risk assessment of metabolic disorders in the child population, consuming drinking water with elevated levels of chloroform. Contingents of children threatened by the development of metabolic disorders are revealed, with a variation of the serotonin receptor gene AG (HTR2A), with increased susceptibility to oral exposure to environmental organochlorines. It was found that children with the gene variation AG HTR2A have the content of serotonin functionally associated with this gene variation reduced by 1.3 times in the blood serum, relative to the comparison group. Individual risk of adverse effects (metabolic abnormalities: excess food and obesity E66.0 E67.8) in these persons is higher ($1.32 \cdot 10^{-4}$ and $1.12 \cdot 10^{-4}$, respectively) than in the general population, living in the exposure to chloroform (HQ 1.72).

Key words: individual risk, metabolic polymorphisms of candidate genes, excess body weight, obesity, chloroform.

© Luzhetskij K.P., Shur P.Z., Ustinova O.Yu., Dolgikh O.V., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., 2015

Luzhetskij Konstantin Petrovich – Candidate of Medicine, Head of the clinic of eco-dependent and industry-induced pathology (e-mail: nemo@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-80-98).

Shur Pavel Zalmanovich – Doctor of Medicine, Professor, academic secretary (e-mail: shur@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37).

Ustinova Olga Yurievna – Doctor of Medicine, Professor, FBSI Deputy Director for medical work (e-mail: ustinaova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64).

Dolgikh Oleg Vladimirovich – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of immunobiological diagnostic methods, Professor of the Department of Environmental Protection, Professor of the Department of Human Ecology and Life Safety (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30).

Kiryanov Dmitry Aleksandrovich – Candidate of Technical Sciences, head of the department of mathematical modeling of systems and processes (e-mail: kda@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04).

Chigvintsev Vladimir Mikhailovich – Researcher at the Department of mathematical modeling of systems and processes (e-mail: cvm@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04).