

Читать
онлайн
Read
online

Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Пустовалова О.В.

Изменения биохимических показателей у детей, подвергавшихся воздействию объектов накопленного вреда окружающей среде

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

Введение. В настоящее время чрезвычайно актуальными являются оценка и доказательства воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье населения, в первую очередь детского, что отражено в приоритетных целях Федерального проекта «Генеральная уборка».

Цель исследования — характеристика изменения некоторых биохимических показателей негативных эффектов у детей, подвергавшихся воздействию объектов бывшего производства химической продукции.

Материалы и методы. Проведены оценка риска, химико-аналитические, биохимические и общеклинические исследования, статистический анализ.

Результаты. У детей, подвергавшихся воздействию объектов бывшего производства химической продукции, относительно группы сравнения идентифицированы токсичные метаболиты эпихлоргидрина, установлены повышенные концентрации фенола, бенз(а)пирена, марганца, никеля, свинца, мышьяка, хрома, цинка в крови, ртути, кадмия, мышьяка в моче. Выявлена более частая регистрация развития негативных эффектов, свидетельствующих о более выраженном развитии общей и специфической сенсibilизации к никелю и повышенной чувствительности к бенз(а)пирену, ртути, фенолу, снижении фильтрующей способности почек, развитии функциональных расстройств печени и билиарного тракта, повышении синтеза нейротрансмиттеров и нарушении нейроэндокринной регуляции состояния стресса, ассоциируемых с негативным воздействием загрязняющих веществ.

Ограничения исследования. Проведенное исследование учитывает только влияние химических факторов накопленного экологического ущерба на здоровье детского населения в возрасте 3–6 лет.

Заключение. Выявлена и оценена связь нарушений состояния здоровья населения с воздействием факторов накопленного экологического ущерба в результате бывшей экономической деятельности по производству химической продукции.

Ключевые слова: объекты накопленного вреда окружающей среде; повышенные концентрации химических веществ в биосредах; негативные эффекты; детское население

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.).

Для цитирования: Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Пустовалова О.В. Изменения биохимических показателей у детей, подвергавшихся воздействию объектов накопленного вреда окружающей среде. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(6): 675–682. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-675-682>
<https://www.elibrary.ru/qfkdmr>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Землянова М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Кольдибекова Ю.В. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, написание текста; Пустовалова О.В. — сбор и обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 11.04.2022 / Принята к печати: 08.06.2022 / Опубликовано: 30.06.2022

Marina A. Zemlyanova, Nina V. Zaitseva, Yuliya V. Koldibekova, Olga V. Pustovalova

Changes in biochemical parameters in children exposed to objects of accumulated environmental damage

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation

Introduction. At present, the assessment and evidence of the impact of objects of accumulated environmental damage on the health of the population, primarily children, is extremely relevant, which is reflected in the priority goals of the Federal Project “General Cleaning”.

The purpose of the study is to evaluate the changes in some biochemical indicators of negative effects in children exposed to objects of the former production of chemical products.

Materials and methods. Risk assessment, chemical-analytical, biochemical and general clinical studies, statistical analysis were carried out.

Results. In children exposed to objects of the former production of chemical products, relative to the comparison group, there were identified, toxic metabolites of epichlorohydrin, elevated concentrations of phenol, benzo(a)pyrene, manganese, nickel, lead, arsenic, chromium, zinc in the blood, mercury, cadmium, arsenic in the urine; more frequent registration of the development of negative effects was revealed, indicating a more pronounced development of general and specific sensitization to nickel and hypersensitivity to benzo(a)pyrene, mercury, phenol; a decrease in the filtering ability of the kidneys, the development of functional disorders of the liver and biliary tract, an increase in the synthesis of neurotransmitters and a violation of the neuro-endocrine regulation of the stress state associated with the negative impact of chemical risk factors.

Limitations. The conducted study takes into account the influence of only chemical factors of accumulated environmental damage on the health of the child population aged 3–6 years.

Conclusion. The relationship between public health disorders and the impact of factors of accumulated environmental damage as a result of the former economic activity for the production of chemical products was identified and evaluated.

Keywords: objects of accumulated environmental damage; increased concentration of chemicals in biological media; negative effects; child population

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Local Ethics Committee of the “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Risk Management of the Russian Federation” of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, conducted according to the generally accepted scientific principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2013).

For citation: Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Pustovalova O.V. Changes in biochemical parameters in children exposed to objects of accumulated environmental damage. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2022; 101(6): 675-682. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-675-682> <https://elibrary.ru/qfkdmr> (in Russian)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci., Professor, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about authors:

Zemlyanova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>
Koldibekova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526> Pustovalova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-8050-7674>

Contribution: Zemlyanova M.A. – the research concept and design, editing; Zaitseva N.V. – the research concept and design, approval of the final version of the article; Koldibekova Yu.V. – the concept and design of the study, statistical processing of the material, writing the text; Pustovalova O.V. – collection and processing of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: April 11, 2022 / Accepted: June 8, 2022 / Published: June 30, 2022

Введение

Химическое производство занимает одно из лидирующих положений в экономическом потенциале Российской Федерации, обеспечивая стабильную поставку продукции для приоритетных отраслей промышленности, в том числе машиностроения, металлургии, нефтехимии и нефтепереработки, медицины, фармакологии. Несмотря на опережающие темпы развития, предприятия химической промышленности относятся к опасным объектам, деятельность которых может обуславливать высокую концентрацию загрязняющих веществ в объектах окружающей среды [1]. Опасные химические производства с течением времени выводятся из эксплуатации по ряду причин, а именно: возможная нерентабельность, низкая эффективность реализуемых наилучших доступных технологий, несоответствие международным экологическим стандартам, нарушения требований по утилизации, обезвреживанию и размещению отходов. После ликвидации химических производств остаётся большое количество бездействующих объектов, так называемого «накопленного вреда» окружающей среде (НВОС). Существование объектов НВОС чревато серьёзными негативными последствиями для природной среды, здоровья и продолжительности жизни граждан [2]. По данным Государственного реестра (на 11.06.2021 г.), к объектам НВОС отнесено порядка 123 тыс. наименований, из которых 418 присвоена первая категория риска (площадки размещения производств, шламонакопители, полигоны промышленных отходов, короотвалы)*. На территориях размещения объектов НВОС стабильно фиксируются существенные превышения гигиенических нормативов от 1,2 до 6,8 ПДКсс по бенз(а)пирену, взвешенным веществам, формальдегиду, свинцу, сероводороду, диоксиду азота, диоксиду серы, оксиду азота и другим веществам, относящимся преимущественно к I–II классам опасности. Загрязняющие вещества могут накапливаться в объектах окружающей среды и/или мигрировать с различными средообразующими компонентами. В конечном итоге токсичные компоненты могут попадать в организм человека, что представляет потенциальную опасность развития нарушений здоровья [3]. Оценка и доказательство воздействия объектов НВОС на здоровье граждан являются актуальными для решения общегосударственных задач по ликвидации данных объектов в приоритетном порядке по степени риска и способствуют эффективной реализации Федерального проекта «Генеральная уборка» Национального проекта «Экология» (2021–2024 гг.).

* Федеральная служба по надзору в сфере природопользования. Государственный реестр объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду (по состоянию на 11.06.2021 г.) [Электронный ресурс]. URL: <https://rpn.gov.ru/opendata/7703381225-reestr-onv> (дата обращения: 24.02.2022 г.).

Выявление негативных эффектов со стороны жизненно важных органов и систем (органы дыхания, нервная, сердечно-сосудистая системы) в качестве ответных реакций организма на долговременную хроническую экспозицию химических факторов риска является актуальным для решения гигиенических проблем, связанных с установлением причин и условий возникновения и распространения нарушений состояния здоровья населения.

Цель исследования – оценка изменений некоторых биохимических показателей негативных эффектов у детей, подвергающихся воздействию объектов бывшего производства химической продукции.

Материалы и методы

Работа выполнена во исполнение распоряжения Правительства Российской Федерации от 29.10.2020 г. № 2819-р (п. 1.10 «План мероприятий («Дорожная карта») «Оценка состояния здоровья населения г. Усолье-Сибирское Иркутской области в связи с экономической деятельностью, связанной с производством химической продукции»). Объектом исследования явилось здоровье детей 3–6 лет, посещающих детские дошкольные образовательные организации, расположенные на расстоянии 1,4–2,7 км от промышленной площадки размещения ликвидированного крупного химического предприятия (группа наблюдения, 299 человек) и в селитебной застройке территории с отсутствием воздействия изучаемых приоритетных химических факторов риска (группа сравнения, 134 человека). Проведение исследований с участием детей осуществлялось согласно общепринятым научным принципам исследовательской этики Хельсинкской декларации (World Medical Association, 2013 г.) с обязательным получением информированного добровольного согласия законного представителя на медицинское обследование.

Неканцерогенный риск для здоровья выражали через коэффициенты и индексы опасности при хроническом воздействии в соответствии с положениями «Руководства по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04).

Химико-аналитический анализ крови и мочи на содержание химических факторов риска выполнен в отношении тех веществ, для которых существуют действующие в Российской Федерации методические указания: марганца, меди, никеля, мышьяка, свинца, хрома, цинка, бенз(а)пирена, фенола в крови; кадмия, мышьяка и ртути в моче (МУК 4.1.3230-14, МУК 4.1.3040-12, МУК 4.1.3161-14, МУК 4.1.2108-06, МУК 4.1.1483-03). Использовано аналитическое оборудование: газовый хроматограф «Кристалл-2000» (Россия), масс-спектрометр Agilent 7900 (США), жидкостной хроматограф Agilent 1200 (США). Идентификацию в крови эпихлоргидрина

Таблица 1 / Table 1

Концентрация химических веществ в биосредах обследованных детей
The concentration of chemicals in the biological media of the examined children

Химический показатель Chemical index	Диапазон концентраций, мг/дм ³ / Concentrations range, mg/dm ³		Достоверность различий Reliability of differences $p \leq 0.05$	Референтный уровень по Н. Титу, мг/дм ³ [5] Reference level according to N. Tits, mg/dm ³ [5]
	группа наблюдения observation group	группа сравнения comparison group		
<i>Кровь / Blood</i>				
Марганец / Manganese	0.006–0.036	0.007–0.022	0.494	0.004–0.0165
Свинец / Lead	0.0016–0.074	0.004–0.057	0.097	0.1
Хром / Chromium	0.0016–0.028	0.0014–0.011	0.109	0.0007–0.028
Никель / Nickel	0.0018–0.034	0.002–0.020	0.004	0.001–0.028
Медь / Copper	0.455–2.448	0.719–1.106	0.097	0.9–1.5
Цинк / Zinc	2.298–5.225	2.58–4.60	0.866	6.0–8.0
Мышьяк / Arsenic	0.0003–0.007	0.0007–0.002	0.835	0.002–0.023
Фенол / Phenol	0.0–0.277	0.0–0.06	0.0001	–
Бенз(а)пирен / Benz(a)pyrene	$(0.0–0.11) \cdot 10^{-3}$	$(0.0–0.02) \cdot 10^{-3}$	0.0001	–
<i>Моча / Urine</i>				
Мышьяк / Arsenic	0.0001–0.335	0.0008–0.028	0.035	0–0.035
Кадмий / Cadmium	0.0001–0.0008	0.0001–0.0002	0.453	0.0005–0.0026
Ртуть / Mercury	0.0001–0.0054	0.0001–0.0003	0.131	0.002–0.008

(идентификацию фрагментов компонентов эпоксидной смолы 1-хлорпропанон-2, 1,3-дихлорпропанол-2 и 3-хлор-пропандиол-1,2) выполняли гибридным методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии на газовом хроматографе «Хроматэк – Кристалл 5000» с масс-спектрометрическим детектором (MCD) (Россия) и квадрупольным масс-анализатором. Масс-спектры обнаруженных химических соединений в пробах крови сопоставляли с масс-спектрами из банка библиотеки масс-спектральных данных NIST 17 (700 000 масс-спектров), mainlib (267376 масс-спектров) и герlib (39246 масс-спектров).

Для проведения углублённых исследований сформирован перечень показателей с учётом ожидаемых негативных эффектов: эозинофилы, нейтрофилы в назальном секрете, индекс эозинофилии, абсолютное и относительное число эозинофилов в крови, эозинофильно-лимфоцитарный индекс, IgE общий, IgG и IgE специфические (органы дыхания); гамма-аминомасляная кислота, глутаминовая кислота, соматотропный гормон (СТГ), кортизол, серотонин (нейроэндокринная система), трансминазы, щелочная фосфатаза, холинэстераза и лактатдегидрогеназа (ЛДГ), фракции билирубина (печень и желчевыводящие пути); креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (почки); аполипопротеин А1 и В-100 (сердечно-сосудистая система). Для сопоставительного анализа негативных эффектов в исследуемых выборках использовали информацию о количестве случаев заболеваний детей, полученную по результатам полного клинического общесоматического врачебного осмотра, согласно нормативным документам (МКБ-10), обеспечивающим единство методических подходов и международную сопоставимость материалов.

Оценку полученных значений показателей у экспонированных детей выполняли относительно неэкспонированных. Выявление различий в значениях параметров между выборками осуществляли с помощью непараметрических методов статистики с представлением среднего значения (\bar{X}) и ошибки среднего (SEM) при ненормальном распределении, статистического критерия Манна–Уитни ($U \leq U_{кр}$) при уровне значимости $p \leq 0,05$. Качество полученных моделей оценивали по достоверности и степени точности (уровень значимости критерия Фишера ($F \geq 3,96$), коэффициент детерминации (R^2) при статистической значимости $p \leq 0,05$ [4].

Результаты

Оценка риска показала, что приоритетный перечень факторов неканцерогенного риска при многосредовом поступлении включал 22 вещества: диоксид азота, аммиак, бенз(а)пирен, взвешенные вещества, фенол, дигидросульфид, диоксид серы, марганец, медь, никель, оксид азота, оксид углерода, свинец, углерод (сажа), хлор, гидрохлорид, хром, цинк, мышьяк, нитраты, ртуть, эпихлоргидрин. Установлено превышение допустимых значений индекса опасности при комбинированном поступлении веществ с односторонним токсическим действием в отношении развития нарушений со стороны органов дыхания – до 54,70 НИ (основной вклад вносят формальдегид – до 52,03% и хлор – до 87,66%); иммунной системы – 19,53 НИ (основной вклад вносят бенз(а)пирен – 67,19%, формальдегид – 29,64%, никель – 1,66%), процессов развития – до 13,31 НИ (основной вклад вносят бенз(а)пирен – до 98,11% и свинец – до 65,76%), системы крови – до 4,40 НИ (основной вклад вносит азота диоксид – до 64,95%), центральной нервной системы – до 1,95 НИ (основной вклад в разных точках контроля вносят гидроксibenзол (фенол) – 50,02%, марганец – 58,48%, оксид азота – до 50,02%, свинец – до 65,76%, никель – до 18,53%).

Основной средой, действующей на здоровье, является атмосферный воздух. Критические органы и системы, со стороны которых можно ожидать развития негативных эффектов, это органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, кровь и кроветворные органы, центральная и вегетативная нервная, мочеполовая, сердечно-сосудистая системы.

В результате детального исследования высокотоксичных метаболитов эпихлоргидрина в 2 и 3% проб крови детей группы наблюдения идентифицированы соответственно 3-хлорпропандиол-1,2 и 1,3-дихлорпропанол-2 с вероятностью совпадения масс-спектров с библиотечными 62–66%, 1-хлорпропанон-2 в крови не обнаружен. Эпихлоргидрин и его метаболиты в крови детей группы сравнения не идентифицированы. Установлено повышенное до 2,2 раза и максимально до 4,6 раза содержание фенола и бенз(а)пирена в крови, повышенное максимально до 3,1 раза содержание марганца, никеля, свинца, мышьяка, хрома, цинка в крови; повышенное максимально до 21,7 раза содержание ртути, кадмия, мышьяка в моче детей группы наблюдения относительно группы сравнения (табл. 1).

Таблица 2 / Table 2

Значения биохимических и общеклинических показателей у детей группы наблюдения и группы сравнения
The values of biochemical and general clinical indices in children of the observation group and the comparison group

Показатель Indicator	Биосреда Biomedia	Среднее значение показателя Average value of the indicator $\bar{X} \pm SEM$		Достоверность различий (p) средних значений Significance of differences (p) average values
		группа наблюдения observation group	группа сравнения comparison group	
<i>Местная сенсibilизация верхних и нижних отделов дыхательных путей / Local sensitization of the upper and lower respiratory tract</i>				
Абсолютное число эозинофилов, 10 ⁹ /дм ³ Absolute number of eosinophils, 10 ⁹ /dm ³	Цельная кровь Whole blood	292.31 ± 43.05	206.27 ± 57.31	0.020
Эозинофилы, % Eosinophils, %	Цельная кровь Whole blood	5.63 ± 0.69	4.21 ± 1.03	0.027
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, у.е. Eosinophilic-lymphocytic index, c.u.	Цельная кровь Whole blood	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.756
Индекс эозинофилии, % Eosinophilia index, %	Назальный секрет Nasal secret	1.49 ± 0.44	3.11 ± 1.58	0.129
Нейтрофилы, ед./п.зр. Neutrophils, units/p.z.	Назальный секрет Nasal secret	20.91 ± 2.29	27.71 ± 5.68	—
Эозинофилы, ед./п. зр. Eosinophils, units/p. sp.	Назальный секрет Nasal secret	4.53 ± 1.28	8.81 ± 3.98	0.636
<i>Специфическая сенсibilизация и повышенная чувствительность к химическим веществам / Specific sensitization and hypersensitivity to chemicals</i>				
IgG спец. к бенз(а)пирену, у.е. IgG spec. to benzo(a)pyrene, c.u.	Сыворотка крови Blood serum	0.201 ± 0.02	0.077 ± 0.01	0.0001
IgG к ртути, у.е. IgG to mercury, c.u.	Сыворотка крови Blood serum	0.206 ± 0.021	0.153 ± 0.023	0.002
IgG спец. к фенолу, у.е. IgG spec. to phenol, c.u.	Сыворотка крови Blood serum	0.208 ± 0.015	0.074 ± 0.01	0.0001
IgE общий, МЕ/см ³ IgE total, IU/cm ³	Сыворотка крови Blood serum	135.624 ± 26.239	138.83 ± 64.993	0.927
IgE спец. никель, МЕ/см ³ IgE spec. nickel, IU/cm ³	Сыворотка крови Blood serum	0.132 ± 0.015	0.087 ± 0.015	0.0001
IgE спец. хром, МЕ/см ³ IgE spec. chromium, IU/cm ³	Сыворотка крови Blood serum	0.123 ± 0.012	0.071 ± 0.009	0.0001
<i>Фильтрующая способность почек / The filtering capacity of the kidneys</i>				
Креатинин, мкмоль/дм ³ Creatinine, μmol/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	56.01 ± 1.28	49.40 ± 2.13	0.0001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/min	Сыворотка крови Blood serum	77.02 ± 1.89	85.22 ± 4.07	0.001
<i>Обменные процессы в печени / Metabolic processes in the liver</i>				
АЛАТ, Е/дм ³ ALAT, units/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	12.544 ± 0.676	11.058 ± 0.925	0.011
АСАТ, Е/дм ³ ASAT, units/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	30.615 ± 0.601	30.019 ± 1.517	0.479
Холинэстераза, Е/дм ³ Cholinesterase, U/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	5489.19 ± 167.73	6047.91 ± 437.54	0.016
Щелочная фосфатаза, Е/дм ³ Alkaline phosphatase, units/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	392.06 ± 12.07	447.5 ± 28.99	0.793
ЛДГ, Е/дм ³ LDH, units/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	482.55 ± 9.70	444.08 ± 20.57	0.001
<i>Моторно-эвакуационная функция гепатобилиарного тракта / Motor-evacuation function of the hepato-biliary tract</i>				
Билирубин общий, мкмоль/дм ³ Total bilirubin, μmol/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	8.6 ± 0.69	5.76 ± 0.98	0.0001
Билирубин прямой, мкмоль/дм ³ Direct bilirubin, μmol/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	2.82 ± 0.20	2.08 ± 0.317	0.0001

Продолжение таблицы 2 на стр. 679.

Продолжение таблицы 2. Начало на стр. 678.

Показатель Indicator	Биосреда Biomedica	Среднее значение показателя Average value of the indicator $\bar{X} \pm SEM$		Достоверность различий (<i>p</i>) средних значений Significance of differences (<i>p</i>) average values
		группа наблюдения observation group	группа сравнения comparison group	
<i>Риск сердечно-сосудистых нарушений / Risk of cardiovascular disorders</i>				
АпоВ/АпоА1, г/дм ³ ApoB/ApoA1, g/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	0.534 ± 0.025	0.567 ± 0.04	0.169
Аполипопротеин А1, г/дм ³ Apolipoprotein A1, g/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	1.552 ± 0.029	1.398 ± 0.023	0.0001
Аполипопротеин В-100, г/дм ³ Apolipoprotein B-100, g/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	0.83 ± 0.038	0.795 ± 0.062	0.337
<i>Баланс нейромедиаторов / Neurotransmitter balance</i>				
Гамма-аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³ Gamma-aminobutyric acid, μmol/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	0.214 ± 0.018	0.148 ± 0.025	0.0001
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм ³ Glutamic acid, μmol/dm ³	Сыворотка крови Blood serum	115.939 ± 4.572	55.062 ± 9.722	0.0001
<i>Нейроэндокринная регуляция обменных процессов / Neuro-endocrine regulation of metabolic processes</i>				
Соматотропный гормон, нг/см ³ Somatotrophic hormone, ng/cm ³	Сыворотка крови Blood serum	7.68 ± 0.256	2.784 ± 1.044	0.0001
Кортизол, нмоль/см ³ Cortisol, nmol/cm ³	Сыворотка крови Blood serum	273.65 ± 16.14	320.55 ± 44.42	0.049
Серотонин, нг/см ³ Serotonin, ng/cm ³	Сыворотка крови Blood serum	322.33 ± 36.15	248.79 ± 78.56	0.070
<i>Состояние системы крови / The state of the blood system</i>				
Гематокрит (НСТ), % Hematocrit (HCT), %	Цельная кровь Whole blood	38.592 ± 0.472	37.788 ± 0.606	0.041
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (МСНС), г/дм ³ Average concentration of hemoglobin inside of the erythrocyte (MCHC), g/dm ³	Цельная кровь Whole blood	345.291 ± 1.545	347.904 ± 1.831	0.035
Средний объём эритроцита (MCV), фл Mean erythrocyte volume (MCV), fl	Цельная кровь Whole blood	84.301 ± 0.752	83.077 ± 0.891	0.041
Средний объём тромбоцитов (MPV), фл Mean platelet volume (MPV), fl	Цельная кровь Whole blood	10.881 ± 1.748	9.715 ± 0.248	0.209
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), % Erythrocyte anisocytosis (RDWc), %	Цельная кровь Whole blood	13.322 ± 0.179	12.727 ± 0.188	0.0001
Гемоглобин, г/дм ³ Hemoglobin, g/dm ³	Цельная кровь Whole blood	134.495 ± 1.533	133.115 ± 2.306	0.322
Эритроциты, 10 ¹² /дм ³ Erythrocytes, 10 ¹² /dm ³	Цельная кровь Whole blood	4.576 ± 0.061	4.581 ± 0.087	0.927

Кратность превышения содержания марганца, никеля, свинца, мышьяка, хрома, цинка в крови относительно референтных значений [5] составила до 1,6 раза; ртути, кадмия, мышьяка в моче - до 22,3 раза.

В группе наблюдения чаще в 1,7–2,7 раза регистрировалось развитие негативных эффектов, свидетельствующих о более выраженной (в 1,3–2,9 раза) общей и специфической сенсibilизации к никелю, хрому и повышенной чувствительности к бенз(а)пирену, ртути, фенолу ($p = 0,0001–0,028$), сопровождающихся повышенным в 1,3–1,4 раза средним значением относительного и абсолютного числа эозинофилов крови ($p = 0,020–0,027$) (табл. 2).

Установлено, что повышенный уровень абсолютного числа эозинофилов крови ассоциирован с повышенной концентрацией в крови никеля ($R^2 = 0,24$; $b_0 = -3,23$; $b_1 = 167,71$; $p = 0,003$).

В 1,5–3,7 раза чаще регистрировалось снижение фильтрующей способности почек, что подтверждается повышением уровня креатинина в сыворотке крови ($p = 0,0001$) и снижением скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,001$). Доказаны обратные зависимости снижения уровня скорости клубочковой фильтрации от повышенного содержания в крови фенола, марганца ($R^2 = 0,22–0,96$; $-0,95 \leq b_0 \leq -4,17$; $21,46 \leq b_1 \leq 96,53$; $p = 0,0001–0,003$) и ртути в моче ($R^2 = 0,12$; $b_0 = -4,03$; $b_1 = 183,61$; $p = 0,035$). Установлены прямые связи между повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови и повышенной концентрацией фенола и меди в крови ($R^2 = 0,27–0,97$; $-3,15 \leq b_0 \leq -11,17$; $9,47 \leq b_1 \leq 10,09$; $p = 0,0001$) и ртути в моче ($R^2 = 0,5$; $b_0 = -3,37$; $b_1 = 949,19$; $p = 0,0001$).

Показано более частое (в 1,2–3 раза) повышение активности АЛАТ и ЛДГ ($p = 0,001–0,011$) и, напротив, снижение

Таблица 3 / Table 3

Зависимость развития заболеваний у детей от содержания химических веществ в биосредах
Dependence of the development of diseases in children on the content of chemicals in biomedias

Вещество Substance	Биосреда Biological media	Класс / Нозология Class / Nosology	Код по МКБ-10 ICD-10 code	Характеристики модели / Model characteristics				
				параметры модели Model parameters		критерий Фишера Fisher criterion $F \geq 3.96$	достоверность различий Criterion credibility $p \leq 0.05$	коэффициент детерминации Determination coefficient R^2
				b_0	b_1			
Никель Nickel	Кровь Blood	Заболевания органов дыхания Respiratory diseases	J06–J45.0	–0.37	243.06	44.43	0.0001	0.49
Марганец Manganese	Кровь Blood	Хроническая болезнь миндалин и аденоидов Chronic disease of tonsils and adenoids	J35.0–35.9	–2.23	24.52	135.92	0.0001	0.33
		Хронический ринит Chronic rhinitis	J31.0	–0.60	181.69	51.09	0.0001	0.55
Медь Copper	Кровь Blood	Заболевания органов пищеварения Diseases of the digestive system	K00–93	–1.41	0.730	8.65	0.005	0.24
Ртуть Mercury	Моча Urine	Функциональная диспепсия Functional dyspepsia	K30.0	–0.98	470.09	231.69	0.0001	0.44

Примечание. b_0 – группа сравнения; b_1 – группа наблюдения.

Note: b_0 – comparison group; b_1 – observation group.

холинэстеразы в сыворотке крови детей группы наблюдения ($p = 0,016$). Данные изменения свидетельствуют о возможном развитии функциональных нарушений в печени, ассоциированных с повышенным содержанием марганца, меди и никеля в крови ($R^2 = 0,28-0,74$; $-2,28 \leq b_0 \leq -2,98$; $3,93 \leq b_1 \leq 485,54$; $p = 0,0001$). Обращают на себя внимание повышенные в 1,4–1,5 раза уровни общего и прямого билирубина в сыворотке крови детей группы наблюдения относительно аналогичных показателей в группе сравнения ($p = 0,0001$), связанные с повышенным содержанием фенола в крови ($R^2 = 0,21$; $b_0 = -2,48$; $b_1 = 5,01$; $p = 0,0001$).

У детей группы наблюдения чаще (до 1,4 раза) регистрировались изменения показателей, отражающие негативные эффекты в виде повышенного синтеза нейротрансмиттеров и нарушений нейроэндокринной регуляции, обмена веществ, адаптации, а также развития состояния стресса. Об этом свидетельствует повышенный до 2,1 раза уровень γ -аминомасляной и глутаминовой кислот ($p = 0,0001$), до 2,8 раза уровень СТГ в сыворотке крови ($p = 0,0001$), пониженное до 1,2 раза содержание кортизола ($p = 0,049$). Доказаны прямые зависимости между изменением перечисленных показателей и содержанием никеля, марганца и меди в крови ($R^2 = 0,71-0,93$; $-3,64 \leq b_0 \leq -8,32$; $2,83 \leq b_1 \leq 340,76$; $p = 0,0001$) и ртути в моче ($R^2 = 0,12-0,14$; $-3,59 \leq b_0 \leq -4,35$; $215,47 \leq b_1 \leq 349,97$; $p = 0,002-0,047$). Выявлена обратная причинно-следственная связь между снижением уровня кортизола в сыворотке крови и повышенной концентрацией в крови никеля ($R^2 = 0,95$; $b_0 = -6,91$; $b_1 = 672,52$; $p = 0,0001$).

Установленные негативные эффекты верифицируются результатами сравнительного анализа заболеваемости детей. У детей группы наблюдения относительно группы сравнения выявлена большая в 1,3 раза распространённость болезней органов дыхания ($p = 0,0001$), в том числе в 2,4–3,2 раза – хронических лимфопролиферативных и воспалительных заболеваний носоглотки ($p = 0,01-0,04$); заболеваний нервной системы, в том числе нарушений сна ($p = 0,01-0,05$); в 1,3 раза – болезней органов пищеварения в виде билиарной дисфункции и функциональной диспепсии ($p = 0,03-0,04$). Доказана зависимость частоты регистрации болезней органов дыхания от концентрации никеля и марганца в крови ($R^2 = 0,33-0,55$; $p = 0,0001$);

болезней желудочно-кишечного тракта – от концентрации меди и ртути в моче ($R^2 = 0,24-0,44$; $p = 0,0001-0,005$) (табл. 3).

Установленные связи позволили оценить реализацию риска для здоровья в виде дополнительных (23%) случаев заболеваний у детей, подвергавшихся воздействию объектов бывшего производства химической продукции.

Обсуждение

Результаты, характеризующие повышенное содержание химических веществ в биосредах детей, позволяют предположить длительное поступление токсикантов и их накопление в организме даже после ликвидации химического производства, что может формировать негативные эффекты со стороны чувствительных органов и систем. Используемые в настоящем исследовании биосреды (кровь, моча) являются адекватными биологическими материалами, позволяющими дать объективную оценку фактического содержания изучаемых химических веществ относительно референтных значений [6, 7], которое отражает длительную предшествующую экспозицию [8–13].

В экспериментальных исследованиях установлено, что бенз(а)пирен вызывает атрофию, гипертрофию слизистой оболочки верхних дыхательных путей и развитие соединительной ткани в воздухообменной зоне [14]; фенол способствует увеличению содержания альвеолярных макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, что может приводить к изменению местного иммунитета дыхательных путей [15]. При ингаляционном поступлении в организм лабораторных животных токсический эффект хрома и никеля представлен повышенным содержанием индуцированных цитокинами нейтрофилов, скоплением альвеолярных макрофагов, длительным увеличением уровня интерлейкинов в лизатах лёгочной ткани с последующим развитием воспалительных процессов и сенсibilизации [16, 17]. Установленные в настоящем исследовании изменения показателей общей, местной сенсibilизации и повышенной чувствительности слизистой оболочки верхних и нижних отделов дыхательных путей (повышение уровня относительного и абсолютного числа эозинофилов, IgG специфического к бенз(а)пирену и фенолу, IgE специфического к никелю и хрому) также отражают развитие негативных эффектов со стороны органов

дыхания. Полученные результаты исследования уровней биохимических показателей характеризуют обменные процессы в печени (повышение активности ЛДГ и снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови), состояние билиарной системы (повышение уровня фракций билирубина в сыворотке крови) и связаны с воздействием повышенных концентраций фенола, марганца, меди и никеля в крови. Эти результаты сопоставимы с научными данными, отражающими различные функциональные нарушения в работе лизосомальных ферментов печени и желудочно-кишечного тракта при избыточном поступлении в организм изучаемых химических веществ [16, 18, 19]. В ряде зарубежных исследований показано, что при однократной ингаляционной экспозиции крыс токсический эффект фенола, марганца, меди и ртути проявляется в виде повреждения мембраны почечных канальцев, сосудистого застоя в почках, слушивания и некроза эпителия [20–23]. Результаты настоящего исследования отражают нарушение фильтрующей способности почек (снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение креатинина в крови), связанное с воздействием повышенного содержания фенола, марганца и меди в крови, ртути. Во многих научно-исследовательских работах представлены результаты исследования хронического воздействия ртути, марганца и никеля на функциональное состояние нервной системы в виде развития дисбаланса нейромедиаторов, способствующего эксайтотоксическому эффекту, активизации симпатических отделов и повышению возбудимости вегетативных отделов. Перечисленные процессы способны в дальнейшем привести к нейропсихологическим нарушениям речи, внимания и памяти [24–26]. Представленные данные обследованных детей соотносятся с изменением ряда показателей (повышение уровня γ -аминомасляной и глутаминовой кислот, снижение кортизола в сыворотке крови), свидетельствующих о нейромедиаторном дисбалансе, изменении в регуляции процессов адаптации, связанным с повышенным содержанием никеля и марганца в крови.

Установленные прямые достоверные зависимости повышения частоты выявления случаев хронической болезни миндалин и аденоидов (МКБ-10: J35.0–35.9), хронического ринита (МКБ-10: J31.0), функциональной диспепсии (МКБ-10: K30.0) от концентрации в крови никеля, марганца, меди, в моче ртути подтверждают факт хронического негативного воздействия токсикантов на организм обследованных детей.

Исследование нарушений состояния здоровья проводилось на детском населении при воздействии химических факторов накопленного экологического ущерба.

Ограничением при проведении научного исследования является то, что полученные результаты не дают возможности сделать однозначные выводы о влиянии изучаемых химических веществ на изменения биохимических показателей, а также показателей заболеваемости, поскольку не исключается вероятность воздействия иных факторов (наследственность, половозрастные особенности), не изученных в данной работе. Однако полученные адекватные модели зависимости изменения уровня отдельных биохимических показателей и развития фактических заболеваний от повышенного содержания химических веществ в биосредах могут свидетельствовать о наличии таких провоцирующих факторов возникновения заболеваний органов дыхания и пищеварения, как повышенные концентрации никеля, марганца и меди в крови, ртути в моче. Поступление этих веществ в среду обитания связано с деятельностью объектов бывшего производства химической продукции.

Заключение

В результате выполненных социально направленных углублённых исследований выявлена и оценена связь нарушений состояния здоровья детского населения с воздействием факторов накопленного экологического ущерба в результате бывшей экономической деятельности по производству химической продукции. Установлено развитие негативных эффектов, о чём свидетельствуют изменения биохимических показателей, отражающих более выраженное развитие местной, специфической сенсibilизации и чувствительности верхних и нижних отделов дыхательных путей к химическим веществам, снижение фильтрующей способности почек, развитие функциональных обменных процессов гепатобилиарного тракта, становление нейромедиаторного дисбаланса и нарушения нейроэндокринной регуляции. Выявленные негативные эффекты при сохраняющемся содержании токсичных веществ в биосредах могут патогенетически обуславливать развитие заболеваний органов дыхания и пищеварения, что подтверждается результатами оценки дополнительных случаев заболеваний у детей. Полученные результаты позволяют решить одну из гигиенических задач, связанных с доказательством факта воздействия объектов бывшего химического производства на здоровье детского населения, определить приоритетность их ликвидации и предложить комплекс адресных мер по коррекции и профилактике, направленных на предотвращение и устранение негативных последствий нарушений здоровья населения, в первую очередь детского.

Литература

(п.п. 7, 9–13, 17, 20–22, 24, 25 см. References)

- Кулясова Е.В. Химическая промышленность России: современное состояние и проблемы развития. *Вестник университета*. 2019; (5): 93–100. <https://doi.org/10.26425/1816-4277-2019-5-93-100>
- Шамсутдинова Л.Р., Белан Л.Н., Акбалина З.Ф., Майстренко В.Н., Минигазимов Н.С. Реабилитация загрязнённых промышленных территорий ликвидированных химических предприятий (на примере ОАО «УФАХИМПРОМ»). *Вестник Башкирского университета*. 2013; 18(4): 1092–4.
- Ревич Б.А. Риски здоровью населения в «горячих точках» от химического загрязнения арктического макрорегиона. *Проблемы прогнозирования*. 2020; (2): 148–57.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
- Тиц Н.У. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
- Мамайбаев А.А., Бекмухамбетов Е.Ж., Засорин Б.В., Кибатаев К.М. Содержание металлов в волосах и крови детского населения городов Актюбинской области. *Гигиена и санитария*. 2012; 91(3): 61–2.
- ВОЗ. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген; 2015. Доступно: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/environment-and-health/health-impact-assessment/publications/2015/human-biomonitoring-facts-and-figures>
- Смирнова В.М. *Токсикология: промышленные и экологические аспекты*. Нижний Новгород; 2019.
- Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб.: Фолиант; 2002.
- Галимова А.Р., Тунакова Ю.А. Поступление, содержание и воздействие высоких концентраций металлов в питьевой воде на организм. *Вестник Казанского технологического университета*. 2013; 16(20): 165–9.
- Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Оценка риска никельсодержащих наноматериалов: характеристика опасности *in vivo*. *Анализ риска здоровью*. 2021; (3): 177–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.18>
- Исаева Л.К. *Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты*. М.: ПАИМС; 1997.
- Степанков М.С. Особенности бионакопления и токсического действия наночастиц оксида меди (II) при однократной ингаляционной экспозиции крыс. В кн.: *Анализ риска здоровью – 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 2*. Пермь; 2021: 201–9.
- Шинетова Л.Е., Бекеева С.А. Современные представления о влиянии различных форм ртути на организм. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017; (1): 370–5.

References

- Kulyasova E.V. Chemical industry of Russia: current state and development problems. *Vestnik universiteta*. 2019; (5): 93–100. <https://doi.org/10.26425/1816-4277-2019-5-93-100> (in Russian)
- Shamsutdinova L.R., Belan L.N., Akbalina Z.F., Maystrenko V.N., Minigazimov N.S. Rehabilitation of polluted industrial areas were dissolved chemical companies (an example PSC “UFAHIMPROM”). *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2013; 18(4): 1092–4. (in Russian)
- Revich B.A. Population health risks in the chemical pollution hotspots of the arctic macroregion. *Problemy prognozirovaniya*. 2020; (2): 148–57. (in Russian)
- Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.
- Tits N.U. *Clinical Guide to Laboratory Tests [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam]*. Moscow: YuNIMED-press; 2003. (in Russian)
- Mamyrbayev A.A., Bekmukhambetov E.Zh., Zazorin B.V., Kibataev K.M. The content of metals in hair and blood in the child population of cities of Aktobe region. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2012; 91(3): 61–2. (in Russian)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta; 2005. Available at: <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html>
- WHO. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen; 2015. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/health-impact-assessment/publications/2015/human-biomonitoring-facts-and-figures>
- Kerger B.D., Paustenbach D.J., Corbett G.E., Finley B.L. Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996; 141(1): 145–58. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.0271>
- Adams S.V., Newcomb P.A. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999–2010. *J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol.* 2014; 24(2): 163–70. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.55>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Arsenic. Atlanta; 2007.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta; 2008.
- Mason R.P., Lawson N.M., Sheu G.R. Mercury in the Atlantic Ocean: Factors controlling air-sea exchange of mercury and its distribution in the upper waters. *Deep Sea Res. Part II Top. Stud. Oceanogr.* 2001; 48(13): 2829–53. [https://doi.org/10.1016/S0967-0645\(01\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S0967-0645(01)00020-0)
- Smirnova V.M. *Toxicology: Industrial and Environmental Aspects [Toksikologiya: promyshlennyye i ekologicheskiye aspekty]*. Nizhniy Novgorod; 2019. (in Russian)
- Kutsenko S.A. *Fundamentals of Toxicology [Osnovy toksikologii]*. St. Petersburg: Foliant; 2002. (in Russian)
- Galimova A.R., Tunakova Yu.A. Receipt, content and impact of high concentrations of metals in drinking water on the body. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*. 2013; 16(20): 165–9. (in Russian)
- Lee K.P., Ulrich C.E., Geil R.G., Trochimowicz H.J. Inhalation toxicity of chromium dioxide dust to rats after two years exposure. *Sci. Total Environ.* 1989; 86(1–2): 83–108. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(89\)90197-6](https://doi.org/10.1016/0048-9697(89)90197-6)
- Gmoshinskiy I.V., Khotimchenko S.A. Assessing risks caused by nickel-containing nanomaterials: hazard characterization *in vivo*. *Analiz riska zdorov'yu*. 2021; (3): 177–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.18> (in Russian)
- Isaeva L.K. *The Impact on the Human Body of Dangerous and Harmful Environmental Factors. Metrological Aspects [Vozdeystvie na organizm cheloveka opasnykh i vrednykh ekologicheskikh faktorov. Metrologicheskie aspekty]*. Moscow: PAIMS; 1997. (in Russian)
- Tootian Z., Louei-Monfared A., Fazelipour S., Shybbani M.T., Rouhollah F., Sasani F., et al. Biochemical and structural changes of the kidney in mice exposed to phenol. *Turkish J. Med. Sci.* 2011; 42(4): 695–703. <https://doi.org/10.3906/sag-1012-1332>
- Avila D.S., Gubert P., Roos D.H., Puntel R., Aschner M. *Encyclopedia of Food and Health*. Elsevier; 2016: 637–40. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-384947-2.00441-4>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for mercury Cadmium. Atlanta; 1999.
- Stepankov M.S. Features of bioaccumulation and toxic effect of copper (II) oxide nanoparticles during a single inhalation exposure of rats. In: *Health Risk Analysis – 2021. External, social, medical and behavioral aspects: materials of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Volume 2 [Analiz riska zdorov'yu – 2021. Vneshnesredovye, sotsial'nye, meditsinskie i povedencheskie aspekty: materialy XI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Tom 2]*. Perm'; 2021: 201–9. (in Russian)
- Bagga S., Levy L. *Overview of Research into the Health Effects of Manganese (2002–2007) Report*. Silsoe: Cranfield University; 2007.
- Grandjean P., Weihe P., White R.F., Debes F., Araki S., Yokoyama K., et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997; 19(6): 417–28. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)00097-4](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)00097-4)
- Shinetova L.E., Bekeeva S.A. The present-day ideas about impact of forms different mercury in the organism. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2017; (1): 370–5. (in Russian)