

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 612.43+612.12:613.32

DOI: 10.17072/1994-9952-2020-3-247-254.

Д. В. Ланин<sup>a,b,c</sup>, О. В. Долгих<sup>a,b</sup>, К. Н. Лихачев<sup>b</sup>, М. В. Зюлева<sup>a</sup>, А. Д. Образцова<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

<sup>b</sup> ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

<sup>c</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

### ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО СТАТУСА НАСЕЛЕНИЯ ГЕОХИМИЧЕСКОЙ ПРОВИНЦИИ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ МЫШЬЯКА В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

Оценено влияние мышьяка, содержащегося в воде централизованных источников водоснабжения, на параметры эндокринной системы и биохимический профиль детей и взрослых, проживающих в регионе с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде. Проведена оценка качества питьевой воды, исследованы содержание мышьяка в крови, концентрация ряда гормонов и биохимические параметры крови. Установлено, что содержание мышьяка в ряде проб воды (4.3 мг/дм<sup>3</sup>) в 86 раз превышает ПДК, при этом у 8% взрослых и 19% детей из группы наблюдения найдено повышенное содержание мышьяка в крови. Основные изменения метаболического и биохимического контуров у детей, употребляющих воду с повышенным содержанием мышьяка, связаны с изменением печеночных и почечных маркеров, а у взрослых сходные изменения обнаружены по большому числу параметров (снижение альбумина, повышение билирубина, повышение не только креатинина, но и мочевой кислоты), также у взрослых группы наблюдения обнаружены изменения ряда гормональных маркеров. Таким образом, употребление воды с повышенным содержанием мышьяка в качестве питьевой, вызывает зависящие от возраста изменения в биохимических показателях и гормональной регуляции, что подтверждается наличием причинно-следственных связей, детектируемых адекватными моделями логистической регрессии.

**Ключевые слова:** мышьяк; питьевая вода; эндокринная система; биохимический анализ крови.

D. V. Lanin<sup>a,b,c</sup>, O. V. Dolgikh<sup>a,b</sup>, K. N. Likhachev<sup>b</sup>, M. V. Zyuleva<sup>a</sup>, A. D. Obratsova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Perm State University, Perm, Russian Federation

<sup>b</sup> Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

<sup>c</sup> Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

### FEATURES OF THE ENDOCRINE AND BIOCHEMICAL STATUS OF THE POPULATION OF THE GEOCHEMICAL PROVINCE WITH AN INCREASED CONTENT OF ARSENIC IN DRINKING WATER

The aim of research is assessing the effect of arsenic contained in water from centralized water supply sources on the parameters of the endocrine system and the biochemical profile of children and adults (objects of study) living in a region with high arsenic content in drinking water. The quality of drinking water was assessed, the arsenic content in the blood, the concentration of hormones and biochemical parameters of the blood were studied. It has been established that the arsenic content in a number of water samples (4.3 mg/dm<sup>3</sup>) is 86 times higher than the MPC, while in 8% of adults and 19% of children from the observation group an increased arsenic content in the blood was found. The main changes in the metabolic and biochemical contours in children who use water with a high content of arsenic are associated with a change in hepatic and renal markers, and in adults they are more changes (decreased albumin, increased bilirubin, increased not only creatinine, but also urinary acid), also in adults of the observation group, changes in a number of hormonal markers were found. Thus, the use of drinking water increased content of arsenic causes age-dependent changes in biochemical parameters and hormonal regulation, which is confirmed by the presence of causal relationships detected by adequate logistic regression models.

**Key words:** arsenic; drinking water; endocrine system; biochemical blood test.

Проблема обеспечения качественными источниками водоснабжения населения является достаточно острой как для всего мира [Environmental

toxicants: human exposures and their health effects, 2009], так и для РФ [Унгуряну, Новиков, 2014; Барабаш, Булгаков, 2015]. Существуют хорошо до-

кументированные сведения о наличии отклонений в различных системах организма, ведущих к формированию таких заболеваний, для которых имеются доказанные причинно-следственные связи с загрязнением воды химическими соединениями [Рустембекова, Барабошкина, 2006; Барабаш, Булгаков, 2015; Степанова, Фомина, 2017; Устинова, Шур, Носов, 2019]. В частности, установлена связь изменений в эндокринном статусе у детей, употребляющих воду, с повышенным содержанием ряда органических соединений [Зайцева, Ланин, Черешнев, 2016]. Также имеются свидетельства о нарушениях здоровья и появлении различной патологии при употреблении питьевой воды с повышенным содержанием мышьяка у лиц, проживающих в «мышьяковой» провинции [Environmental toxicants: human exposures and their health effects, 2009; Hong, Song, Chung, 2014]. Так, до 20% смертей в некоторых районах Бангладеш связано с хроническим отравлением мышьяком, обусловленным употреблением воды с высоким содержанием этого элемента [Королик, Аль Сабунчи, 2013]. С прямым действием мышьяка связывают развитие арсеникоза, характеризующегося прежде всего дерматологическими изменениями. При этом обнаружено значительное повышение риска онкопатологии, нарушений сердечно-сосудистой, нервной и других систем [Устинова, Шур, Носов, 2019]. Кроме того, имеется информация о влиянии мышьяка на различные ферменты, повышении активности процессов перекисного окисления, а также о нарушениях, связанных с ассоциацией мышьяка с тиольными и сульфгидрильными группами белков [Скальный, 2003; Скальный, Оберлис, Харланд, 2008; Hong, Song, Chung, 2014], что опосредованно затрагивает регуляторные, и, в частности, эндокринную, системы и различные биохимические и метаболические маркеры. Однако проблема комплексной оценки гормонального фона и биохимических маркеров к длительной экспозиции повышенной концентрации мышьяка, поступающих с питьевой водой, изучена недостаточно.

Цель работы – оценка влияния мышьяка, содержащегося в воде централизованных источников водоснабжения на параметры эндокринной системы и биохимический профиль детей и взрослых, проживающих в регионе с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде.

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования явилась группа наблюдения в количестве 149 чел. (детская группа 29; взрослые – 120 чел.), проживающих в поселке городского типа в Дальневосточном федеральном округе на территории с повышенным содержанием мышьяка в источниках централизованного питьевого водоснабжения («мышьяковая» геохимиче-

ская провинция) в сравнении детьми и взрослыми, проживающими в условиях удовлетворительной санитарно-гигиенической ситуации (дети – 14 чел.; 37 чел. – взрослая группа сравнения). За исключением употребления в качестве питьевой воды с различным содержанием мышьяка детские и взрослые группы (наблюдения и сравнения) сопоставимы по возрасту (дети 5–11 лет, взрослые – 16–57 лет), времени проживания в данных условиях (длительность проживания более 70% детей в обеих группах составляла более 5 лет, взрослых – более 10 лет), прочим санитарно-гигиеническим условиям.

Все обследования проводились с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации ВМА с актуальными изменениями [Этические принципы проведения медицинских исследований ..., 2013].

Оценка качества питьевой воды проводилась в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 [Питьевая вода. Гигиенические требования ..., 2018] по данным мониторинговых исследований территориальным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии», а также натурных собственных исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Оценка содержания мышьяка в крови проводилась методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на масс-спектрометре ICP-MS по методическим указаниям «Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой» (МУК 4.1.3161-14, 2014 г.)

С целью маркирования изменений регуляторах систем определяли содержание в сыворотке крови следующих гормонов: кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), Т<sub>4</sub> свободный. Тесты проводились с помощью ИФА коммерческими наборами («Хема-Медика», РФ). Для идентификации изменений биохимических параметров проводилось определение щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтрансферазы ( $\gamma$ -ГТ), альбуминов, билирубинов (общий и прямой), гаптоглобина, железа, кальция, фосфора, креатинина, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины и мочевой кислоты, холестерина общего, щелочной фосфатазы, глутаминовой кислоты, С-пептида на автоматическом биохимическом анализаторе Kone-lab 20 "Thermo Fisher", Финляндия. Проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по стандартной методике. IgG к мышьяку определяли аллергосорбентным методом.

Для большинства параметров рассчитывали значение средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). В этом случае статистическую значимость различий оценивали по непарному  $t$ -

критерию Стьюдента. При неправильном распределении показателя в выборке (содержание мышьяка в крови) применялся расчет медианного значения показателя (медианы). Причинно-следственные связи между воздействием химического вещества и ответной реакцией организма («маркер экспозиции – маркер эффекта»), описывали при помощи модели логистической регрессии [Bartholomew et al., 2008].

### Результаты и их обсуждение

Оценка качества питьевой воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения по данным мониторинговых исследований продемонстрировала повышение содержания мышьяка в ряде проб до  $4.3 \text{ мг/дм}^3$ , что, согласно требованиям к содержанию вредных химических веществ, наиболее часто встречающихся в природных водах на территории Российской Федерации, превышает предельно допустимую концентрацию (ПДК) по мышьяку в 86 раз (ПДК содержания мышьяка не более  $0.05 \text{ мг/дм}^3$  [СанПиН 2.1.4.1 074-01, 2018]).

С учётом этих фактов проведены исследования содержания мышьяка в крови. Медианные значения мышьяка в группе наблюдения (дети  $0.0049$ , взрослые  $0.0065 \text{ мг/л}$ ) находились в пределах общероссийских показателей ( $0.0017$ – $0.0154 \text{ мг/л}$  [Токсикологическая химия..., 2008]). Однако стоит отметить, что при этом у 8% взрослых и 19% детей из группы наблюдения найдено повышенное содержание мышьяка в крови (взрослые – от  $0.0171 \text{ мг/л}$  до  $0.0636 \text{ мг/л}$ , а у детей – от  $0.0162 \text{ мг/л}$  до  $0.0377 \text{ мг/л}$ ). В группе сравнения все значения у наблюдаемых, кроме одного взрослого (у него в крови содержание мышьяка составило  $0.0162 \text{ мг/л}$ ) не превышали общероссийских показателей, более того, у детей показатели были в несколько раз ниже (от 4.7 до 15 раз), чем вышеозначенная верхняя

граница среднего содержания мышьяка в крови человека. Таким образом, в группе наблюдения обнаружена тенденция к более высоким значениям содержания мышьяка в крови, чем в группе сравнения.

Как показал анализ изученных параметров эндокринной системы, у детей группы наблюдения не обнаружено значимых изменений ни при сравнении с нормативными показателями, ни при сравнении этих показателей в группе детей, употребляющих в качестве питьевой воду, концентрация мышьяка в которой не превышала норму (табл. 1). Однако, учитывая возможность влияния мышьяка на прочие органы и системы, проведено исследование ряда параметров биохимического и метаболического профиля. Обнаружено, что у детей группы наблюдения все проанализированные параметры соответствуют физиологической норме (табл. 1). При этом, по сравнению с группой, в которой содержание мышьяка соответствует ПДК, в данной группе повышено содержание  $\gamma$ -ГТ при снижении концентрации АЛАТ и альбуминов, маркеров, отражающих состояние печени. Также обнаружено повышение креатинина – маркера функции почек, поражение которых может наблюдаться при хроническом отравлении мышьяком [Устинова, Шур, Носов, 2019]. Обращает на себя внимание повышение С-реактивного пептида – маркера воспалительных реакций. Как отмечалось, ни один из вышеперечисленных показателей у детей не выходит за границы диапазона нормы. Обнаружено, что содержание ЛДГ превышало нормативные значения как по средним значениям, так и по проценту регистрации проб с превышением нормы (более 50%), однако не было значимых статистических отличий от группы контроля, хотя в группе контроля содержание данного фермента не превышало норм. Таким образом, основные изменения обнаружены в метаболическом профиле детей.

Таблица 1

### Биохимические и гормональные лабораторные показатели у детей групп наблюдения и сравнения

Показатель	Физиолог. норма	Группа наблюдения			Группа сравнения			<i>p</i>
		<i>M</i> ± <i>m</i>	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		<i>M</i> ± <i>m</i>	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		
			выше	ниже		выше	ниже	
$\gamma$ -ГТ, Е/дм <sup>3</sup>	5-27	16.5±1.61	0.0	0.0	14.0±0.653	0.0	0.0	0.005
АЛАТ, Е/дм <sup>3</sup>	5-42	10.0±0.812	0.0	0.0	12.2±1.54	0.0	0.0	0.012
АСАТ, Е/дм <sup>3</sup>	6-37	29.1±4.23	16.7	0.0	26.4±3.2	0.0	0.0	0.302
Альбумины, г/дм <sup>3</sup>	35-50	44.5±0.94	4.2	0.0	46.9±0.871	0.0	0.0	0.000
Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup>	0-18.8	8.0±2.16	8.3	0.0	12.6±8.89	15.4	0.0	0.282
Билирубин прямой, мкмоль/дм <sup>3</sup>	0-4.3	2.08±0.90	13.0	0.0	3.2±1.59	23.1	0.0	0.213
Гаптоглобин, мг/100 см <sup>3</sup>	30-200	73.3±28.0	0.0	20.0	47.5±18.8	0.0	16.7	0.111
Железо, мкмоль/дм <sup>3</sup>	6.6-28	21.6±3.32	29.2	4.2	22.1±6.9	15.4	0.0	0.913

Окончание табл. 1

Показатель	Физиолог. норма	Группа наблюдения			Группа сравнения			p
		M±m	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		M±m	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		
			выше	ниже		выше	ниже	
Кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>	2.02-2.6	2.45±0.052	8.3	0.0	2.48±0.041	0.0	0.0	0.392
Креатинин, мкмоль/дм <sup>3</sup>	28-88	67.7±12.6	17.6	0.0	53.9±6.14	0.0	0.0	0.049
Креатинкиназа, Е/дм <sup>3</sup>	24-190	124.4±20.2	8.3	0.0	171.3±82.5	15.4	0.0	0.252
ЛДГ, Е/дм <sup>3</sup>	250-460	488.7±44.0	52.9	0.0	425.2±50.5	38.5	7.7	0.053
Мочевая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup>	140-350	244.0±23.9	4.2	0.0	259.6±40.2	7.7	0.0	0.490
Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>	1.8-8.3	4.39±0.323	0.0	0.0	4.5±0.558	0.0	0.0	0.723
Фосфор, ммоль/дм <sup>3</sup>	1.29-2.26	1.42±0.102	0.0	17.6	1.43±0.213	0.0	38.5	0.996
Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>	3.11-5.44	4.43±0.323	12.5	0.0	4.4±0.62	15.4	7.7	0.913
Щелочная фосфатаза, Е/дм <sup>3</sup>	71-645	222.5±24.6	0.0	0.0	183.5±43.7	0.0	7.7	0.112
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup>	83-131	104.2±9.97	0.0	16.7	100.0±10.3	0.0	16.7	0.538
С-пептид, нг/см <sup>3</sup>	0.5-3.2	1.21±0.258	0.0	0.0	0.813±0.256	0.0	27.3	0.025
IgG к мышьяку, усл. ед.	0-0.1	0.169±0.056	75.0	0.0	0.144±0.089	54.5	0.0	0.600
Кортизол, нмоль/см <sup>3</sup>	140-600	168.2±16.306	0.0	0.0	180.4±32.4	0.0	25.0	0.478
T4 свободный, пмоль/дм <sup>3</sup>	10-25	13.326±1.479	0.0	0.0	12.8±1.15	0.0	0.0	0.569
ТТГ, мкМЕ/см <sup>3</sup>	0.3-4	2.79±0.991	12.5	0.0	2.49±0.83	8.3	0.0	0.601

Анализ биохимических и метаболических маркеров крови взрослых пациентов группы наблюдения (табл. 2) позволяет выделить основные изменения со стороны следующих биохимических параметров: повышение  $\gamma$ -ГТ, как в сравнении с показателями группы контроля, так и в сравнении с нормой. При этом изменения касаются как средних показателей, так и частоты регистрации проб с отклонением от физиологической нормы (38% случаев). Также повышено содержание АСАТ в сравнении с группой «контроля», но не с физиологической нормой, однако у пятой части пациентов группы наблюдения обнаружены отклонения от физиологической нормы в сторону повышения. Обнаружено статистически значимое снижение концентрации альбуминов в группе наблюдения, однако средние значения не выходили за пределы физиологической нормы. Также в рамках физиологической нормы находился билирубин общий, а средние значения билирубина прямого лишь на сотые доли превышали физиологические значения, однако оба параметра были статистически значимо выше показателей в группе сравнения. Также обнаружено значимое повышение показателей, характеризующих функции почек, в группе наблюдения относительно группы сравнения. Так, повышено содержание мочевой кислоты по средним показателям, а у трети пациентов (31%) относительно физиологической нормы. Наблюдается в этой

группе и повышение содержания мочевины, а также, снижение скорости клубочковой фильтрации относительно группы сравнения. Последним фактом и объясняется относительное повышение мочевины и мочевой кислоты в данной группе. Также обращает на себя внимание факт повышения в группе наблюдения общего холестерина, причем как по отношению к физиологической норме, так и к показателям в группе сравнения, что также может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе, учитывая данные о выявлении в этой группе большого числа сердечно-сосудистых заболеваний [Устинова, Шур, Носов, 2019].

Анализ гормонального профиля наблюдаемых в группах сравнения и наблюдения не обнаружил отклонений в содержании исследованных гормонов ни в одной из них, однако найдено значимое с точки зрения статистики повышение кортизола и ТТГ в группе наблюдения при сравнении с наблюдаемыми в группе, в которую входили пациенты, употребляющие воду, в которой концентрации мышьяка не превышают ПДК. ТТГ, кроме того, повышен у 25% пациентов группы наблюдения, тогда как в группе сравнения этот показатель не превышал 6%.

В целом, у взрослых пациентов группы наблюдения обнаружены достаточно разнообразные сдвиги в биохимических и метаболических параметрах крови, а также повышение содержания

кортизола и ТТГ относительно пациентов группы сравнения.

Таблица 2

**Биохимические и гормональные лабораторные показатели у взрослых групп наблюдения и сравнения**

Показатель	Физиолог. норма	Группа наблюдения			Группа сравнения			p
		M±m	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		M±m	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		
			выше	ниже		выше	ниже	
γ-ГТ, Е/дм <sup>3</sup>	11-50	53.0±12.9	38.9	0	24.6±3.82	23.5	0	0.000
АЛАТ, Е/дм <sup>3</sup>	0-32	22.4±3.95	10.6	0	17.2±3.9	5.9	0	0.058
АСАТ, Е/дм <sup>3</sup>	0-31	27.8±3.57	19.5	0	18.9±2.55	0	0	0.000
Альбумины, г/дм <sup>3</sup>	38-51	43.9±0.781	3.5	8.0	45.7±1.43	0	0	0.029
Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup>	0-19	15.0±1.75	24.8	0	10.2±2.04	5.9	0	0.001
Билирубин прямой, мкмоль/дм <sup>3</sup>	0-4.3	4.34±0.546	38.9	0	2.96±0.764	11.8	0	0.003
Гаптоглобин, мг/100 см <sup>3</sup>	30-200	126.1±20.5	8.3	0	113.9±21.6	0	0	0.407
Железо, мкмоль/дм <sup>3</sup>	6.6-26	20.9±1.4	20.4	2.7	19.8±2.33	5.9	0	0.362
Кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>	2.02-2.6	2.397±0.03	3.5	1.8	2.41±0.051	0	0	0.629
Креатинин, мкмоль/дм <sup>3</sup>	44-80	85.3±4.19	38.4	0.9	72.3±4.25	17.6	0	0.000
Креатинкиназа, Е/дм <sup>3</sup>	25-190	136.7±54.6	10.6	0	106.8±18.0	0	0	0.307
ЛДГ, Е/дм <sup>3</sup>	225-410	385.6±20.5	27.7	0	339.5±30.9	17.6	0	0.012
Мочевая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup>	200-420	334.2±16.8	31.9	0	290.1±32.5	29.4	0	0.014
Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>	1.7-8.3	6.33±0.397	11.5	0	5.42±0.676	0	0	0.020
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	90-130	92.0±4.49	0.9	39.3	101.5±6.378	0	17.6	0.014
Фосфор, ммоль/дм <sup>3</sup>	0.8-1.62	1.154±0.043	5.4	5.4	1.168±0.053	0	0	0.671
Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>	0-5.16	5.781±0.277	65.5	0	5.41±0.59	64.7	0	0.254
Щелочная фосфатаза, Е/дм <sup>3</sup>	64-306	107.8±8.55	0.9	11.5	73.0±8.96	0	17.6	0.000
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup>	83-131	107.7±7.05	10.3	6.9	98.1±7.74	0	23.5	0.064
С-пептид, нг/см <sup>3</sup>	0.5-3.2	1.892±0.348	17.6	2.9	1.502±0.322	0	0	0.105
IgG к мышьяку, усл. ед.	0-0.1	0.17±0.024	70.7	0	0.158±0.051	0	0	0.645
Кортизол, нмоль/см <sup>3</sup>	140-600	270.7±23.5	0.0	1.4	184.1±33.2	0	5.9	0.000
T4 свободный, пмоль/дм <sup>3</sup>	10-25	12.9±1.247	1.4	11.4	12.7±0.882	0	0	0.870
ТТГ, мкМЕ/см <sup>3</sup>	0.3-4	3.503±0.886	24.3	1.4	1.58±0.551	5.9	5.9	0.001

Также у 75% детей и 70% взрослых соответствующих групп наблюдения обнаружено повышенное содержание специфического иммуноглобулина G к мышьяку (табл. 1, 2), что достаточно необычно, потому что он же был обнаружен в повышенных концентрациях и у 50% детей группы сравнения; при этом у всех взрослых группы сравнения он находился в допустимых нормативных пределах. В результате найдено статистически значимое повышение этого параметра при сопоставлении показателей группы наблюдения с показателями группы сравнения только взрослых пациентов. Возможно, низкие дозы (концентрации) мышьяка у детей группы сравнения вызывают ги-

персенситивность, так как процесс гиперчувствительности не является дозозависимым, в то время как с возрастом формируется аллергенспецифическая гипосенсибилизация, когда клетки памяти толерантны к гаптenu, избыточные же дозы (концентрации) гаптена поддерживают гиперчувствительность, и с возрастом формирование толерантности не происходит. В любом случае, эти факты, на наш взгляд, требуют дальнейшего изучения.

С целью подтверждения наличия причинно-следственных связей между употреблением воды с повышенным содержанием мышьяка и выявленными изменениями со стороны метаболических и биохимических маркеров крови, а также парамет-

ров эндокринного контура регуляции, построены модели логистической регрессии между содержанием мышьяка в крови и изменением указанных параметров. В результате установлено, что с высокой степенью вероятности повышение  $\gamma$ -ГТ может быть связано с повышением содержания в крови мышьяка (параметры эффекта неблагоприятного воздействия –  $R^2$  (коэффициент детерминации) – 0.83,  $p$  – менее 0.0001), также найденное в настоящей работе у ряда пациентов снижение содержания альбуминов в плазме крови может быть обусловлено воздействием мышьяка ( $R^2$  – 0.17;  $p$  – менее 0.0001). Обнаружена прямая связь между повышением АСАТ ( $R^2$  – 0.87;  $p$  – менее 0.0001), билирубина общего ( $R^2$  – 0.18;  $p$  – менее 0.0001) и прямого ( $R^2$  – 0.68;  $p$  – менее 0.0001) и содержанием мышьяка в крови. Все это свидетельствует, что обнаруженные нами изменения, хотя часто и не приводят к значимому сдвигу метаболических параметров по сравнению с нормой, но, учитывая сдвиги при сравнении параметров у пациентов группы, в которой в качестве питьевой используется вода с концентрацией мышьяка, не превышающей ПДК, требуют дальнейшего изучения. Возможно, эти эффекты могут быть «ранними маркерами» сдвигов, которые в дальнейшем приведут к более серьезным, возможно, патологическим изменениям.

Стоит отметить, что у 9 детей и 42 взрослых пациентов группы наблюдения, был установлен диагноз арсеникоз, который проявлялся преимущественно дерматологическими поражениями в виде гипер- или депигментации (последний симптом преобладал в детской группе). Также среди симптомов отмечалась полинейропатия. В группе сравнения ни одного подобного симптома ни у одного из обследованных пациентов не выявилось.

## Заключение

Избыточная экспозиция мышьяком формирует у детей нарушения метаболического и биохимического контуров, ассоциированных преимущественно с изменением печеночных и почечных маркеров. Для взрослого контингента «мышьяковой» провинции спектр биомаркеров эффекта сформирован за счет показателей биохимического профиля (снижение альбумина, повышение билирубина, креатинина, мочевой кислоты), а также гормональных маркеров (ТТГ, кортизол). Зависимые от возраста, а значит, от времени контакта с гаптемом, изменения в биохимических показателях и гормональной регуляции в условиях постоянного употребления питьевой воды с повышенным содержанием мышьяка верифицированы адекватными моделями логистической регрессии. Полученные результаты требуют продолжения изучения особенностей эндокринного и биохимического ста-

туса населения геохимической провинции с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде, а также влияния мышьяка на регуляторные органы с расширением спектра детектируемых маркеров эффекта.

Выражаем особую благодарность заместителю директора по клинической работе ФНЦ МПТ УРЗН, заведующей кафедрой экологии человека и БЖД ПГНИУ О.Ю. Устиновой за предоставленные клинические материалы.

## Библиографический список

- Барабаш А.Л., Булгаков Н.Г.* Влияние химико-микробиологического состава подземных питьевых вод на здоровье человека // *Успехи современной биологии.* 2015. Т. 135, № 5. С. 480–495.
- Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А.* Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза. Пермь: Изд-во Перм. политех. ун-та, 2016. 236 с.
- Королик В.В., Аль Сабунчи А.А.* Санитарно-гигиеническая оценка питьевой воды и здоровья населения в странах Азии // *Здоровье населения и среда обитания.* 2013. № 2 (239). С. 24–26.
- Рустембекова С.А., Барабошкина Т.А.* Микроэлементозы и факторы экологического риска. М.: Логос, 2006. 112 с.
- СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения (с изменениями на 2 апр. 2018 г.). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.docload.ru/Basesdoc/9/9742/index.htm> (дата обращения: 03.06.2020).
- Скальный А.В.* Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Мир, 2003. 35 с.
- Скальный А.В., Оберлис Д., Харланд Б.* Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.
- Степанова Н.В., Фомина С.Ф.* Оценка воздействия и последствия для здоровья химических веществ, поступающих с питьевой водой // *Инновационные процессы: потенциал науки и задачи государства.* Пенза: Наука и просвещение, 2017. С. 62–74.
- Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / под. ред. Н.И. Калетиной. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. 1014 с.
- Унгурияну Т.Н., Новиков С.М.* Результаты оценки риска здоровью населения России при воздействии химических веществ питьевой воды //

- Гигиена и санитария. 2014. № 1. С. 19–24.
- Устинова О.Ю., Шур П.З., Носов А.Е. Санитарно-гигиеническая характеристика риска и клиническая оценка причиненного вреда здоровью населения геохимической провинции при длительном поступлении мышьяка с питьевой водой // Анализ риска здоровью. 2019. № 4. С.148–157.
- Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации: Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями на октябрь 2013 года). [Электронный ресурс]. URL: [http://acto-russia.org/files/WMA\\_Helsinki.doc](http://acto-russia.org/files/WMA_Helsinki.doc) (дата обращения: 03.06.2020).
- Bartholomew D.J. et al. Analysis of Multivariate Social Science Data. Statistics in the Social and Behavioral Sciences Series (2nd ed.). New York: Taylor & Francis, 2008. 371 p.
- Environmental toxicants: human exposures and their health effects / ed. by M. Lippmann, 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2009. 1167 p.
- Hong Y.S., Song K.H., Chung J.Y. Health effects of chronic arsenic exposure // Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014. Vol. 47(5). P. 245–252.
- ### References
- Barabash A.L., Bulgakov N.G. [The influence of the chemical-microbiological composition of underground drinking water on human health]. *Uspechi sovremennoj biologii*. V. 135, N. 5 (2015): pp. 480-495. (In Russ.).
- Zaitseva N.V., Lanin D.V., Chereshev V.A. *Immunnaja i nevroendokrinnaja reguljacija v uslovijach vozdejstvija chimičeskich faktorov različnogo geneza* [Immune and neuroendocrine regulation under conditions of exposure to chemical factors of various origins]. Perm, 2016. 236 p. (In Russ.).
- Korolik V.V. Al Sabunchi A.A. [Sanitary and hygienic assessment of drinking water and public health in Asian countries]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. N 2 (239) (2013): pp. 24-26. (In Russ.).
- Rustembekova S.A., Baraboshikina T.A. *Mikro-èlementy I factory èkologičeskogo riska* [Microelementoses and environmental risk factors]. Moscow, Logos Publ., 2006. 112 p. (In Russ.).
- SanPiN 2.1.4.1074-01. *Sanitary Rules and Regulations*. [Drinking water. Hygienic requirements for water quality of centralized drinking water supply systems. Quality control. Hygienic requirements for ensuring the safety of hot water supply systems (as amended on April 2, 2018)]. Available at: <http://www.docload.ru/Basesdoc/9/9742/index.htm> (accessed 03.06.2020). (In Russ.).
- Skalny A.V. *Chimičeskie èlementy v fiziologii i èkologii čeloveka* [Chemical elements in the physiology and ecology of man]. Moscow, Mir Publ., 2003. 35 p. (In Russ.).
- Skalny A.V., Oberlis D., Harland B. *Biologičeskaja rol' makro- i mikroèlementov u čeloveka i životnyh* [The biological role of macro- and micronutrients in humans and animals]. St-Petersburg, Nauka Publ., 2008. 554 p. (In Russ.).
- Stepanova N.V., Fomina S.F. [Assessment of the impact and health consequences of chemicals coming from drinking water]. *Innovacionnye process: potencial nauki i zadači gosudarstva* [Innovative processes: the potential of science and the state's objectives]. Penza, Nauka i prosveshčeniye Publ., 2017, pp. 62-74. (In Russ.).
- Kaletina N.I., ed. *Toksikologičeskaja chimija* [Toxicological chemistry. Metabolism and analysis of toxicants: a training manual]. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2008. 1014 p. (In Russ.).
- Unguryanu T.N., Novikov S.M. [The results of a risk assessment for the health of the population of Russia under the influence of chemicals of drinking water]. *Gigiena i sanitarija*. N 1 (2014): pp. 19-24. (In Russ.).
- Ustinova O.Yu., Shur P.Z., Nosov A.E. [Sanitary and hygienic risk profile and clinical assessment of harm to the health of the population of the geochemical province with prolonged intake of arsenic with drinking water]. *Analiz riska zdorov'ju*. N 4 (2019): pp.148-157. (In Russ.).
- World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. V. 310 (20) (2013): P. 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Bartholomew D.J., Steele F., Galbraith J., Moustaki I. Analysis of Multivariate Social Science Data. Statistics in the Social and Behavioral Sciences Series (2nd ed.). New York: Taylor & Francis, 2008. 371 p.
- Environmental toxicants: human exposures and their health effects / ed. M. Lippmann, 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2009. 1167 p.
- Hong Y.S., Song K.H., Chung J.Y. Health effects of chronic arsenic exposure. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 47(5) (2014): pp. 245-252.

Поступила в редакцию 03.07.2020

**Об авторах**

Ланин Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» ведущий научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» профессор кафедры иммунологии ГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»  
**ORCID:** 0000-0002-1557-0589  
 614990, Пермь, ул. Букирева, 15; dlan@mail.ru; (342)2396449

Долгих Олег Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» заведующий отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
**ORCID:** 0000-0003-4860-3145  
 614990, Пермь, ул. Букирева, 15; root@fcrisk.ru; (342)2396449

Лихачев Константин Николаевич, аспирант ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
**ORCID:** 0000-0002-9135-2858  
 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82

Зюлева Маргарита Васильевна, студент биологического факультета ФГБОУВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
**ORCID:** 0000-0002-8523-3318  
 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Образцова Александра Дмитриевна, студент биологического факультета ФГБОУВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
**ORCID:** 0000-0001-5911-7148  
 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

**Информация для цитирования:**

Особенности эндокринного и биохимического статуса населения геохимической провинции с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде / Д.В. Ланин, О.В. Долгих, К.Н. Лихачев, М.В. Зюлева, А.Д. Образцова // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2020. Вып. 3. С. 247–254. DOI: 10.17072/1994-9952-2020-3-247-254.

Lanin D.V., Dolgikh O.V., Likhachev K.N., Zyuleva M.V., Obratsova A.D. [Features of the endocrine and biochemical status of the population of the geochemical province with an increased content of arsenic in drinking water]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 3 (2020): pp. 247-254. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2020-3-247-254.

**About the authors**

Lanin Dmitry Vladimirovich, doctor of medicine, Professor, Department of Human Ecology and Life Safety Perm State University.

Leading Researcher, Department of Immunobiological Diagnostic Methods Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. Professor, Department of Immunology Perm State Medical University named after E.A. Wagner.

**ORCID:** 0000-0002-1557-0589  
 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990;  
 dlan@mail.ru; (342)2396449

Dolgikh Oleg Vladimirovich, doctor of medicine, Professor, Department of Human Ecology and Life Safety Perm State University.

Head of Department of Immunobiological Diagnostic Methods Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies.

**ORCID:** 0000-0003-4860-3145  
 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990;  
 root@fcrisk.ru; (342)2396449

Likhachev Konstantin Nikolaevich, graduate student Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies.

**ORCID:** 0000-0002-9135-2858  
 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045

Zyuleva Margarita Vasilevna, student of the faculty of biology, Department of Human Ecology and Life Safety Perm State University.

**ORCID:** 0000-0002-8523-3318  
 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

Obratsova Alexandra Dmitrievna, student of the faculty of biology, Department of Human Ecology and Life Safety Perm State University.

**ORCID:** 0000-0001-5911-7148  
 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

