

Кольдибекова Ю.В.

## Обоснование биохимических маркеров цитотоксических эффектов у детей при хронической внешнесредовой экспозиции ароматических углеводородов

Отдел биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь

*Koldibekova Y.V.*

### Substantiation of biochemical markers of cytotoxic effects in children with chronic exposure by environmental aromatic hydrocarbons

#### Резюме

Статья посвящена обоснованию биохимических маркеров цитотоксических эффектов у детей при хронической внешнесредовой экспозиции ароматических углеводородов. Доказана зависимость изменения биохимических показателей, характеризующих нарушение окислительно-восстановительных, кроветворных и метаболических процессов в организме от повышенного содержания в крови бензола, этилбензола, м-крезола, о-ксилола, толуола, фенола.

**Ключевые слова:** биомаркеры эффектов, ароматические углеводороды, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, кроветворная система

#### Summary

The article is devoted to the justification of biochemical markers of cytotoxic effects in children with chronic by environmental exposure of aromatic hydrocarbons. Proved by the variation of biochemical parameters characterizing the violation of redox-forming, hematopoietic and metabolic processes in the organism with increased content in the blood of benzol, etilbenzol, m-cresol, o-xyllol, toluene and phenol.

**Key words:** biomarkers of effects, aromatic hydrocarbons, lipid peroxidation, antioxidant protection, blood-forming system

#### Введение

По данным экспертов ВОЗ загрязнение атмосферного воздуха является приоритетным фактором риска для здоровья населения, большая часть которого (около 75%) постоянно проживает в условиях неблагоприятной санитарно-гигиенической ситуации. Наиболее распространенными химическими компонентами промышленных эмиссий в атмосферу производств органического синтеза, в том числе нефтеперерабатывающей, целлюлозно-бумажной и химической отраслей промышленности, являются бензол и его гомологи (толуол, ксилол, фенол, этилбензол) [1]. Данные соединения, среди прочих органических веществ, в течение последних пяти лет являются ведущими загрязнителями атмосферного воздуха, превышающими ПДКс.с. в 5 и более раз в большинстве субъектов РФ. По данным федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга, количество населения, под-верженного высоким уровням экспозиции перечисленных веществ составляет порядка 330 тыс. человек [2].

Загрязнение атмосферного воздуха ароматическими углеводородами характерно для промышленно развитых территорий Пермского края, в том числе г. Краснокамска, характеризующегося преимущественным размещением предприятий целлюлозно-бумажного и нефтеперерабатывающего профиля [2]. Оценка качества атмосферного воздуха данной территории свидетельствует, что в селитебных зонах стабильно регистрируется превышение максимальной разовой ПДК по фенолу до 2,2 раза, по ксилолу до 3,5 раз, по этилбензолу до 4 раз, что представляет опасность для здоровья населения.

Для ароматических углеводородов (бензола и его гомологов) характерно образование в процессе их метаболизма промежуточных продуктов в форме свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клеточные мембраны и нарушающих функциональные и метаболические процессы в клетках, преимущественно печени. Кроме того, ароматические углеводороды, в первую очередь бензол, обладают угнетающим действием на процессы кроветворения организма [2, 3].

**Цель настоящего исследования** - обоснование биомаркеров цитотоксических эффектов у детей при хронической внешнесредовой экспозиции ароматических углеводородов.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели обследовано 574 ребенка в возрасте 3–7 лет, проживающих в условиях внешнесредовой экспозиции ароматических углеводородов (группа наблюдения), и 287 детей аналогичного возраста, проживающих в условиях удовлетворительной санитарно-гигиенической ситуации (группа сравнения).

В ходе исследования использован комплекс унифицированных химико-аналитических и биохимических методов [4, 5], позволяющих оценить:

- содержание ароматических углеводородов (бензол, этилбензол, м-крезол, о-ксилол, толуол, фенол) в крови;
- окислительные процессы (содержание малонового диальдегида (МДА) и гидроперекиси липидов в сыворотке крови);
- антиоксидантные процессы (активность Cu/Zn-супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД), глутатионпероксидазы (ГлПО), каталазы и общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови);
- состояние процессов кроветворения и свертывания крови (содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, время начала и конца свертывания крови);
- клеточное и функциональное состояние печени (содержание общего белка и альбумина, активность аланинминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ) в сыворотке крови);
- активность метаболических процессов (содержание дельта-аминолевулиновой кислоты ( $\Delta$ -АЛК) в моче, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в цельной крови).

Установление зависимостей биохимических и гематологических показателей от уровня содержания ароматических углеводородов в крови осуществляли методами множественного корреляционно-регрессионного анализа. Адекватность модели оценивали с помощью процедуры дисперсионного анализа по критерию Фишера (F) и коэффициенту детерминации (R<sup>2</sup>). Различия принимали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [6].

### Результаты и обсуждение

В крови детей группы наблюдения идентифицированы ароматические соединения в концентрации от 0,0008 – 0,5 мг/дм<sup>3</sup>. У 94-99% обследованных детей содержание фенола и м-крезола составило 0,01-0,5 мг/дм<sup>3</sup> и 0,01-0,34 мг/дм<sup>3</sup> соответственно, у 50% - бензола (0,0008-0,682 мг/дм<sup>3</sup>), у 53% - толуола (0,0024-0,358 мг/дм<sup>3</sup>), у 52% - о-ксилола (0,015-0,213 мг/дм<sup>3</sup>) (табл. 1). В крови детей группы наблюдения обнаружен этилбензол на уровне 0,0004 мг/дм<sup>3</sup>, не идентифицируемый в крови детей группы сравнения, при этом статистической достоверности не достигнуто ( $p=0,318$ ). Обращают на себя внимание средние концентрации о-ксилола (0,0644±0,0085 мг/дм<sup>3</sup>) и фенола (0,0832±0,0079 мг/дм<sup>3</sup>), достоверно превышающие в 11 раз содержание соответствующих показателей в группе сравнения ( $p=0,000$ ).

Установлено, что у детей группы наблюдения уровень гидроперекиси липидов в сыворотке крови в среднем составил 498,3±24,13 мкмоль/дм<sup>3</sup> и превысил в 1,5 раза показатель в группе сравнения (352,9±26,363 мкмоль/дм<sup>3</sup>,  $p=0,000$ ). Среднее содержание МДА в плазме крови обследуемой выборки составило 2,79±0,08 мкмоль/см<sup>3</sup>, что достоверно превышает в 1,2 раза данный показатель группы сравнения (2,25±0,056 мкмоль/см<sup>3</sup>,  $p=0,000$ ). Это свидетельствует об интенсификации процессов свободно-радикального окисления в организме детей. Выявлена достоверная зависимость вероятности повышения гидроперекиси липидов и МДА от повышенного уровня в крови бензола и фенола ( $R^2=0,11-0,79$ ;  $14,18 \leq F \leq 383,04$ ;  $p=0,000-0,023$ ) у детей группы наблюдения (табл. 2). В обследуемой выборке также установлена зависимость вероятности повышения гидроперекиси липидов в сыворотке крови при повышенном содержании в крови о-ксилола и толуола ( $R^2=0,39-0,41$ ;  $57,16 \leq F \leq 75,5$ ;  $p=0,000$ ).

У детей группы наблюдения отмечена активизация антиоксидантной защиты организма в ответ на усиление перекисного окисления липидов, что подтверждают отклонения биохимических показателей, характеризующие восстановительные процессы. Количество проб с повышенной активностью Cu/Zn-СОД (28,4% случаев), ГлПО (83%) и каталазы (76%) в сыворотке крови детей группы наблюдения в 2-2,5 раза превышает часто-

Таблица 1. Содержание ароматических углеводородов в крови детей, мг/дм<sup>3</sup>

№ п.п.	Химическое соединение	Концентрация (M±m)		Достоверность различий (p)
		Группа наблюдения	Группа сравнения	
1.	м-крезол	0,1115±0,0109	0,00	0,000
2.	фенол	0,0832±0,0079	0,0078±0,007	0,000
3.	бензол	0,0664±0,0163	0,00	0,000
4.	толуол	0,0779±0,0128	0,00	0,000
5.	о-ксилол	0,0644±0,0085	0,006±0,0001	0,000
6.	этилбензол	0,0004±0,0001	0,00	0,318

Таблица 2. Параметры моделей зависимости  
«маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей группы наблюдения ( $p \leq 0,05$ )

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Направление изменения показателя	$b_0$	$b_1$	$R^2$	F	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Бензол	Гидроперекиси липидов	Повышение	-0,028±0,00	0,657±0,00	0,11	14,18	0,023
	МДА	Повышение	-0,115±0,00	0,330±0,00	0,11	29,34	0,008
	Cu/Zn-СОД	Повышение	-2,60±0,001	23,467±2,51	0,93	1199,7	0,000
	ГлПО	Повышение	1,64±0,000	-6,64±0,28	0,61	158,4	0,000
	АОА	Повышение	0,44±0,001	1,65±0,042	0,22	64,83	0,000
	Эритроциты	Понижение	2,68±0,0006	4,2±0,087	0,48	201,72	0,000
	Лейкоциты	Понижение	-0,36±0,001	-0,53±0,034	0,13	8,11	0,005
	Общий белок	Понижение	0,47±0,0008	2,89±0,236	0,14	35,22	0,000
	Альбумины	Понижение	1,81±0,0011	3,06±0,102	0,29	92,11	0,000
М-крезол	АСАТ	Повышение	-2,09±0,0	3,02±0,0	0,21	57,21	0,000
	МДА	Повышение	1,93±0,000	26,29±0,0	0,59	282,22	0,000
	Cu/Zn-СОД	Повышение	-2,25±0,009	6,305±1,08	0,16	12,66	0,001
	ГлПО	Повышение	0,66±0,017	10,15±2,53	0,24	25,19	0,000
	АОА	Повышение	0,44±0,001	3,13±0,079	0,29	76,73	0,000
	Время свертывания по Сухареву, конец	Повышение	0,36±0,0003	5,88±0,048	0,18	28,55	0,000
	Общий белок	Понижение	1,81±0,0011	9,35±0,914	0,37	95,60	0,000
	АСАТ	Повышение	0,08±0,0005	4,45±0,0	0,37	110,87	0,000
	Δ-АЛК	Повышение	-2,09±0,000	1,95±0,002	0,08	16,13	0,000
О-ксилол	Гидроперекиси липидов	Повышение	0,22±0,000	-6,69±0,000	0,41	75,5	0,000
	Cu/Zn-СОД	Повышение	-1,28±0,001	-8,88±0,25	0,71	181,3	0,000
	ГлПО	Повышение	1,75±0,002	-4,26±0,26	0,56	127,5	0,000
	Каталаза	Повышение	3,23±0,001	1,51±0,176	0,15	11,03	0,001
	Альбумины	Понижение	2,85±0,0101	1,96±0,092	0,16	41,74	0,000
	Δ-АЛК	Повышение	-1,36±0,0	4,02±0,005	0,35	127,67	0,000
Толуол	Гидроперекиси липидов	Повышение	0,265±0,000	-4,38±0,000	0,39	57,16	0,000
	Cu/Zn-СОД	Повышение	-1,63±0,006	5,12±1,864	0,58	86,6	0,000
	ГлПО	Повышение	1,73±0,004	-3,72±0,290	0,37	54,43	0,000
	Каталаза	Повышение	1,15±0,004	1,92±0,029	0,22	50,77	0,000
	АОА	Повышение	-0,5±0,001	1,21±0,105	0,10	21,23	0,000
	Эритроциты	Понижение	0,71±0,0033	2,37±0,042	0,42	132,77	0,000
	Лейкоциты	Понижение	-0,55±0,001	1,911±0,094	0,14	38,7	0,000
	Время свертывания по Сухареву, конец	Повышение	-2,46±0,0	5,79±0,052	0,59	245,21	0,000
	АСАТ	Повышение	2,24±0,0095	3,08±0,0	0,39	136,42	0,000
	Δ-АЛК	Повышение	-0,18±0,0	1,1±0,001	0,05	13,72	0,000
Фенол	Гидроперекиси липидов	Повышение	0,726±0,00	-11,8±0,000	0,79	383,04	0,000
	МДА	Повышение	0,269±0,00	-3,78±0,000	0,19	44,34	0,000
	Cu/Zn-СОД	Повышение	-2,58±0,911	5,784±0,911	0,14	16,12	0,000
	ГлПО	Повышение	0,918±0,01	3,629±0,469	0,11	9,643	0,003
	АОА	Повышение	-0,33±0,0	6,3±0,383	0,63	327,95	0,000
	Гемоглобин	Понижение	-0,05±0,0	3,89±0,52	0,13	29,07	0,000
	Время свертывания по Сухареву, конец	Повышение	0,41±0,0028	8,73±0,0	0,55	219,06	0,000
	Общий белок	Понижение	-1,81±0,001	6,68±0,951	0,21	46,96	0,000
	Альбумины	Понижение	-1,79±0,001	1,39±0,368	0,13	5,29	0,023
	АСАТ	Повышение	-2,09±0,001	8,99±0,0	0,74	540,67	0,000
	Δ-АЛК	Повышение	-2,46±0,001	2,54±0	0,10	20,75	0,000

ту проб аналогичных показателей в группе сравнения ( $p=0,000$ ). Установлена повышенная частота регистрации проб АОА (44% случаев) в плазме крови у детей группы наблюдения, что в 2 раза превышает количество проб

данного показателя в группе сравнения (21%). Выявлена достоверная зависимость вероятности повышения активности Cu/Zn-СОД и ГлПО от повышенного содержания в крови бензола, м-крезола, о-ксилола, толуола, фе-

нола ( $R_2=0,11-0,93$ ;  $9,64 \leq F \leq 1199,7$ ;  $p=0,000 - 0,003$ ) у детей группы наблюдения. В обследуемой выборке установлена достоверная связь между содержанием в крови о-ксилола, толуола и повышенной активностью каталазы ( $R_2=0,15-0,22$ ;  $11,03 \leq F \leq 50,77$ ;  $p=0,000 - 0,001$ ). Выявлена достоверная зависимость вероятности повышения АОА от содержания в крови детей группы наблюдения бензола, м-крезола, толуола, фенола ( $R_2=0,10-0,63$ ;  $21,23 \leq F \leq 327,95$ ;  $p=0,000$ ).

Установлено увеличение проницаемости мембраны клеток печени при интенсификации процесса перекисного окисления липидов. У детей обследуемой группы выявлено достоверное превышение среднего значения активности АСАТ в сыворотке крови ( $32,87 \pm 1,095$  Е/дм<sup>3</sup>) относительно показателя группы сравнения ( $24,25 \pm 2,505$  Е/дм<sup>3</sup>,  $p=0,003$ ). При этом доля проб с повышенной активностью данного фермента (26%) превышает в 2 раза частоту регистрации проб показателя в группе сравнения. У детей группы наблюдения установлена зависимость вероятности увеличения активности АСАТ от повышенного уровня в крови бензола, м-крезола, толуола, фенола ( $R_2=0,21-0,74$ ;  $57,219 \leq F \leq 540,67$ ;  $p=0,000$ ), а также нарушения синтеза белковых компонентов гепатоцитов (снижение общего белка и альбумина в сыворотке крови) от повышенного содержания в крови бензола, м-крезола, о-ксилола, фенола ( $R_2 = 0,05-0,10$ ;  $13,72 \leq F \leq 20,75$ ,  $p=0,000$ ).

У детей обследуемой выборки зафиксированы выраженные проявления анемического синдрома комплекса относительно показателей группы сравнения. Количество проб с пониженным содержанием лейкоцитов (37% случаев), эритроцитов (7%) в обследуемой группе в 1,5 раза превышает аналогичные показатели в группе сравнения ( $p=0,000$ ). Установлена частота регистрации проб удлинения времени конца свертывания крови (23%) и начала свертывания крови (98% случаев), что в 2,5 - 5 раз соответственно выше количества проб с аналогичными показателями в группе сравнения. У детей группы наблюдения выявлена достоверная зависимость вероятно-

сти понижения эритроцитов и лейкоцитов в крови от повышенного содержания бензола и толуола ( $R_2=0,13-0,48$ ;  $8,11 \leq F \leq 201,72$ ;  $p=0,000-0,005$ ). В обследуемой выборке установлена достоверная связь между повышенным содержанием в крови м-крезола, толуола, фенола и удлинением времени конца свертывания крови ( $R_2 = 0,18-0,59$ ;  $28,55 \leq F \leq 245,21$ ;  $p=0,000$ ).

О нарушении процессов метаболизма в организме детей обследуемой выборки свидетельствует большая частота встречаемости проб с повышенным содержанием  $\Delta$ -АЛК в моче (48,9%, что в 1,8 раза превышает показатель в группе сравнения,  $p = 0,006$ ). Количество проб с повышенным показателем СОЭ (15%) у детей группы наблюдения в 1,5 превышает частоту проб данного показателя в группе сравнения (10%). Установлена достоверная связь между содержанием в крови м-крезола, толуола, фенола и повышенным уровнем  $\Delta$ -АЛК в моче ( $R_2=0,05-0,10$ ;  $F=13,72$ ;  $p=0,000$ ).

## Заключение

Таким образом, сравнительный анализ параметров моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» показал, что при концентрации в крови детей бензола, м-крезола, о-ксилола, толуола, фенола на уровне 0,0008 – 0,5 мг/дм<sup>3</sup> установлено отклонение показателей, характеризующих нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов и белоксинтезирующей функции печени; проявление признаков нарушения процессов кроветворения и изменение активности метаболических реакций в организме. ■

*Кальдибекова Ю. В., м.н.с. отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; Адрес для переписки - 614045, г. Пермь, ул. Орджоникидзе д. 82. Тел. 8 (342) 236-39-30, e-mail: gorodnova@fcrisk.ru*

## Литература:

1. Государственный доклад о санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: государственный доклад. – М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — С. 456.
2. Состояние и охрана окружающей среды Пермского края в 2009 году: ежегодный сборник Пермь. — С. 55.
3. Курляндский Б.А. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — С. 608.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. — С.366.
5. Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах: метод указания. ц 763-99-4.1.7799-99. М., 1999.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. — С. 459.