МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ НАДЕЖНОСТИ ОЦЕНОК РИСКА ЗДОРОВЬЮ, АССОЦИИРОВАННОГО С ВОДОПОЛЬЗОВАНИЕМ, ДЛЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

Дроздова Е.В.

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр
гигиены»,
Минск, Беларусь*

На основании данных, полученных в результате реализации комплекса экспериментальных исследований научно обоснована совокупность методических приемов (методик), включая определение биомаркеров экспозиции и чувствительности, применение экспериментальных моделей патологии животных на этапе установления зависимостей «доза-эффект», применение которых позволяет повысить надежность и точность оценок риска здоровью при воздействии факторов среды обитания для чувствительных групп населения.

***Ключевые слова:** оценка рисков здоровью; чувствительные группы населения; биомаркер чувствительности; биомаркер экспозиции; экспериментальные модели патологии животных.*

METHODOLOGICAL APPROACHES TO INCREASING THE RELIABILITY OF HEALTH RISK ASSESSMENTS ASSOCIATED WITH WATER USE FOR SENSITIVE POPULATIONS

Drazdova A.V.

*Republican unitary enterprise "Scientific practical centre of hygiene",
Minsk, Belarus*

On the basis of the data obtained as a result of realization of the complex of experimental researches the set of methodical methods (techniques) including determination of biomarkers of exposure and sensitivity, application of experimental models of pathology of animals at the stage of establishment of dependences "dose-effect", application of which allows to increase reliability and accuracy of estimations of health risk at influence of factors of environment for sensitive groups of the population is scientifically grounded.

***Key words:** health risk assessment; sensitive groups of population; sensitivity biomarker; exposure biomarker; experimental animal pathology models.*

Загрязнение питьевой воды относится к приоритетным факторам риска

здоровью, определяя на глобальном и региональном уровнях существенный вклад в бремя болезней, ассоциированных с воздействием среды обитания [1]. В этой связи обеспечение населения безопасной и качественной питьевой водой в достаточном количестве является одной из Целей в области устойчивого развития до 2030 года (далее – ЦУР), достижение которой возможно только при комплексном подходе, предполагающем реализацию совокупности мероприятий природоохранного, инфраструктурного, организационно-технического, нормативно-методического характера и др.

Указанная цель относится к важнейшим национальным приоритетам для Республики Беларусь. С 2002 г. в стране успешно реализуются профильные государственные программы по водоснабжению и водоотведению «Чистая вода» (с 2015 г. – подпрограмма государственной программы «Комфортное жилье»), содержащие мероприятия по улучшению инфраструктуры в секторе водоснабжения и водоотведения (далее – ВСГ), внедрению современных технологий водоочистки, строительству сооружений локальной очистки сточных вод и др. Их реализация позволила добиться значительных успехов в обеспечении доступа населения к безопасной и качественной питьевой воде, услугам централизованного питьевого водоснабжения и водоотведения по всем регионам. Принципиальное внимание уделяется и внедрению рационального управления водными ресурсами, позволяющего сохранить качество воды источников водоснабжения, а также эффективных механизмов лабораторного контроля качества воды в рамках производственного и социально-гигиенического мониторинга. Данный системный подход нашел отражение в Комплексе мер по реализации обязательств, принятых Республикой Беларусь по Протоколу по проблемам воды и здоровья к Конвенции по охране и использованию трансграничных водотоков и международных озер 1992 года, до 2030 года (далее – Комплекс мер), утвержденном совместно 17–18.03.2021 Министерством здравоохранения, Министерством природных ресурсов и охраны окружающей среды и Министерством жилищно-коммунального хозяйства [2]. Он включает 29 приоритетных задач в области ВСГ до 2030 г. и 43 целевых показателя (индикатора) для мониторинга их достижения. Задачей 1.3. Комплекса мер «Повышение устойчивости и надежности системы мониторинга безопасности питьевой воды в современных условиях» с целью профилактики водно-ассоциированных заболеваний предполагается совершенствование методических подходов к оценке безопасности питьевого водопользования, методов исследований и системы мониторинга безопасности питьевой воды.

Учитывая, что современные тенденции развития национальной и региональной нормативно-правовой базы в области гигиенической регламентации безопасности жизнедеятельности человека характеризуются

широким внедрением наилучших международных научно-обоснованных практик, в частности, методологии оценки рисков здоровью как более гибкого и адресного инструмента, мероприятия по реализации целевого показателя 1.3.2. предполагают разработку до 2025 г. методической базы для внедрения подходов анализа и управления рисками в системах питьевого водоснабжения.

В Республике Беларусь оценка рисков здоровью при поступлении химических веществ с водой проводится с 2005 г. Результаты комплексных научных исследований, проведенных в 2016–2022 гг, позволили развить и усовершенствовать данную методологию. Проработан вопрос оценки рисков при многосредовом поступлении химических веществ из воды, что позволяет учесть экспозицию населения летучими органическими соединениями не только при питьевом, но и при хозяйственно-бытовом водопользовании (в т.ч., побочными продуктами дезинфекции) [3].

Разработаны подходы к нормированию химических веществ в средах по критериям риска здоровью (risk-based) и с учетом их вклада в комплексное поступление вещества в организм, обоснованы критерии актуализации гигиенических нормативов безопасности питьевой воды путем гармонизации с наилучшими международными стандартами, в том числе с учетом новых данных об отдаленных эффектах воздействия [4–8]. В 2021 г. вступил в силу гигиенический норматив «Показатели безопасности питьевой воды» (утвержден постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 37 от 25 января 2021 г.), не только формализовавший актуализированные на основе разработанных подходов показатели безопасности, но и закрепивший возможность корректировки программы производственного контроля питьевой воды на основе оценки рисков здоровью (в части перечня показателей и кратности их контроля).

Самостоятельным направлением в области научных исследований стала отработка методических подходов, позволяющих повысить надежности оценок риска для чувствительных групп населения. По результатам реализации задания 01.01. «Разработать метод гигиенической оценки летучих химических веществ в питьевой воде» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг. и гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № M20-071 «Экспериментальные модели патологии в оценке рисков воздействия химических факторов на здоровье чувствительных групп населения» научно обоснована совокупность методических приемов (методик), позволяющих повысить надежность и точность оценок риска для чувствительных групп населения, включая определение биомаркеров экспозиции и чувствительности, применение экспериментальных моделей патологии животных на этапе установления зависимостей «доза-эффект» [9–12].

Применение современных методических подходов, например, данных биомониторинга является одним из путей повышения надежности доказательной базы и снижения неопределенности при оценке рисков здоровью в связи с воздействием химических веществ и их гигиеническом нормировании. Одной из задач научно-исследовательской работы по заданию 01.01. являлось обоснование возможности применения результатов определения хлороформа в крови человека как биомаркера экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды в условиях республики. Проведенные исследования показали, что содержание хлороформа в крови населения, проживающего на территориях населенного пункта, обеспечиваемых хлорированной питьевой водой, достоверно выше, чем у населения на территориях, снабжаемых водой без применения хлорирования (0,03–0,54 нг/мл, 95-й перцентиль (далее – P95) 0,27 нг/мл против 0,00–0,37 нг/мл, P95 0,13 нг/мл). Предложена модель линейной зависимости, позволяющая прогнозировать уровень содержания хлороформа в крови экспонированного населения от содержания его в воде и наоборот. Установленные закономерности позволили рекомендовать определение хлороформа в цельной крови населения как информативного биомаркера кумулятивной экспозиции, учитывающего реальные сценарии воздействия за предшествующий период времени.

Также было установлено, что наличие в генотипе изученных мутаций (полиморфизм A415G гена EPHX1, полиморфизм C1091T гена CYP2E1, нулевые мутации генов глутатионтрансферазы GSTT1 и GSTM1) ассоциировано со повышением содержания хлороформа в крови населения, проживающего на территориях, снабжаемых водой из поверхностных источников: медиана (далее – Me) 0,1892 нг/мл [0,1495; 0,2281] у волонтеров с наличием полиморфизма/полиморфизмов и Me 0,1082 нг/мл [0,0822; 0,1341] в группе с нормальными генотипами анализируемых генов ($U = 492$, $Z = 8,53$, $p < 0,0000001$). Наличие полиморфизмов генов коррелирует с более высоким уровнем содержания хлороформа в крови – для полиморфизма гена GSTM1 на 43,8 % и выше (по Me), GSTT1 – на 68,2 % и выше, EPHX1 – на 80,4 % и выше (различия статистически значимы при $p < 0,01$). Присутствие полиморфизма гена EPHX1 существенно увеличивает вероятность наличия более высокой концентрации хлороформа в крови, особенно в сочетании с полиморфизмом гена GSTT1. Установленные закономерности позволяют рассматривать гетеро- и гомозиготные мутантные генотипы AG/GG по гену EPHX1, CT/TT по гену CYP2E1, а также наличие нулевого аллеля в генах GSTT1 и GSTM1 в качестве факторов генетической предрасположенности к накоплению хлороформа в организме, что, вероятно, происходит вследствие нарушения процессов его трансформации. Данные полиморфизмы могут выступать в качестве биомаркеров чувствительности при оценке подверженности населения

воздействию тригалометанов, поступающих в организм с водой централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения, и применяться для совершенствования мер профилактики.

Предложены методические подходы применения экспериментальных моделей патологии для оценки рисков здоровью и гигиенической регламентации химических веществ с учетом чувствительных групп населения (болеющие хроническими неинфекционными заболеваниями либо принимающие на постоянной основе определенные группы лекарственных препаратов). При апробировании методологии применительно к питьевой воде в хроническом эксперименте на моделях спонтанной артериальной гипертензии и экспериментально индуцированной хронической нефропатии и модельных химических показателях, типичных для водоносных горизонтов Республики Беларусь (барий и общая минерализация), было подтверждено предположение о достоверно большей восприимчивости и чувствительности моделей патологии к токсическому действию химических веществ в сравнении с классической моделью на «здоровых» животных. Полученные результаты позволили рекомендовать использование экспериментальных моделей врожденной и индуцированной патологии животных с учетом органов-мишеней токсического действия химических веществ при оценке рисков здоровью и гигиенической регламентации на этапе изучения дозозависимых реакций (определение недействующих и/или пороговых уровней экспозиции) в дополнение к классическим исследованиям на «здоровых» животных. Наиболее целесообразно применение данного подхода при выполнении следующих условий: 1) объект исследования – химические вещества природного генеза, широко распространенные в окружающей среде вследствие природных особенностей ее формирования, 2) мишенями биологического действия тестируемых веществ являются органы (системы), патология которых широко распространена в популяции (заболевания системы кровообращения, выделительной системы и т.д.). Изучение биологических эффектов веществ с установлением недействующих концентраций (доз) для опорных эффектов в хроническом эксперименте на моделях патологии животных, выбранных с учетом органов-мишеней их токсического действия, в дополнение к классическому эксперименту на «здоровых» животных позволит повысить точность результатов оценки риска здоровью и надежность гигиенических регламентов содержания вещества в объектах среды обитания для чувствительных групп населения. Это может быть использовано как «усиление» доказательной базы при актуализации гигиенических нормативов химических веществ в средах с учетом региональных особенностей в сторону их «смягчения» (risk-based нормирование).

Предложенные методические подходы формализованы в инструкции по применению № 021-1221 «Метод гигиенического нормирования

химических веществ в питьевой воде по критерию риска здоровью», утвержденной заместителем Министра здравоохранения – Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 11.05.2022. Их применение позволяет повысить надежность оценок риска, ассоциированных с воздействием факторов химической природы через воду.

Список литературы

1. Дроздова, Е. В. Медико-экологические риски в контексте устойчивого развития / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2019. – Вып. 29. – С. 168–177.

2. Протокол по проблемам воды и здоровья как потенциальный инструмент достижения целей устойчивого развития в области водоснабжения, водоотведения и охраны водных ресурсов / С. И. Сычик [и др.] // Анализ риска здоровью – 2021 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021 : материалы XI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием : [в 2 т.] / под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. – Пермь, 2021. – Т. 1. – С. 44–50.

3. Дроздова, Е. В. Риск здоровью населения, ассоциированный с воздействием побочных продуктов дезинфекции в питьевой воде с учетом множественности путей их поступления / Е. В. Дроздова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск, 2023. – Вып. 13. – Т. 2. – С. 159–168.

4. Дроздова, Е. В. Обоснование актуализации гигиенического норматива бари в питьевой воде на основе данных о комплексном поступлении в организм и оценки рисков здоровью / Дроздова Е. В. // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2022. – Вып. 32. – С. 21–34.

5. Оценка алиментарной экспозиции барием в условиях Республики Беларусь / Е. В. Дроздова [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2021. – Вып. 31. – С. 22–30.

6. К вопросу об образовании побочных продуктов дезинфекции питьевой воды (регламентируемых и эмерджентных), их генотоксических и канцерогенных свойствах: обзор проблемы и направления дальнейших исследований / Дроздова Е. В. [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2016. – Вып. 26. – Т. 1. – С. 123–126.

7. Дроздова, Е. В. Сравнительный анализ национальных показателей безопасности питьевой воды с международными, региональными и национальными стандартами развитых стран / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2018. – Вып. 28. – С. 5–20.

8. Дроздова, Е. В. Научное обоснование актуализации гигиенических нормативов безопасности питьевой воды / Дроздова Е. В. / Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2022. – Вып. 32. – С. 219–240.

9. Дроздова, Е. В. Содержание хлороформа в крови населения как биомаркер экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды / Е. В. Дроздова [и др.] // Медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 23–32.

10. Drozdova, E. V. Polymorphisms of xenobiotic metabolism enzyme genes CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 as biomarkers of sensitivity to exposure to water disinfection byproducts (using chloroform as an example) / E. V. Drozdova [et al.] // Health Risk Analysis. – 2023. – № 1. – P. 157–170.

11. Drozdova, E. V. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups / E. V. Drozdova [et al.] // Health Risk Analysis. – 2022. – № 2. – P. 185–195.

12. Дроздова, Е. В. Разработка экспериментальной модели хронической гентамициновой нефропатии для оценки рисков здоровью при воздействии химических веществ (на примере бария и общей минерализации) / Е. В. Дроздова, В. А. Грынчак, С. Н. Рябцева // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2021. – Вып. 31. – С. 3–13.