

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный  
научный центр медико-профилактических технологий  
управления рисками здоровью населения»

**Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева,  
М.А. Землянова**

# **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ИНДИКАЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ВНЕШНЕСРЕДОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**Монография**

*Под редакцией академика РАМН Г.Г. Онищенко*

**Пермь 2011**

УДК 614.878.086+504.75.05/.06

О-58

Рецензент

доктор медицинских наук, профессор *В.А. Хорошавин*  
(Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю)

О-58

**Онищенко, Г.Г.**

Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова; под ред. Г.Г. Онищенко. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.

ISBN 978-5-91754-094-8

В монографии рассмотрены особенности гигиенической индикации последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов. Представлены комплексы биологических маркеров экспозиции и эффектов, их критериальные параметры в условиях устойчивого воздействия тяжелых металлов, хлорорганических соединений, ароматических углеводородов, формальдегида и его производных.

Выявлены особенности воздействия химических веществ с мутагенной и репротоксикантной активностью на организм матери и плода, детей и подростков на основании эпидемиологических и углубленных исследований. Представлен алгоритм организации и проведения исследований хромосомных нарушений у населения в условиях внешнесредовой экспозиции химических мутагенов.

Показаны высокоперспективные направления научных исследований по обоснованию принципиально новых биомолекулярных маркеров эффекта на основе синтеза постгеномных технологий – протеомики, метаболомики, метабономики – и современных аналитических подходов.

Теоретически обоснованы и реализованы на практике методические подходы к установлению гигиенических нормативов содержания вредных химических веществ в биологических средах человека. Показатели безопасного содержания токсичных соединений в биологических средах человека, системы маркеров эффекта, системного анализа причинно-следственных связей используются в практике в качестве гигиенических критериев осуществления государственного санитарного надзора и контроля, гигиенических исследований, экспертизы.

Предназначено для специалистов органов и организаций системы Роспотребнадзора, научно-исследовательских институтов, работающих в области профилактической медицины, гигиены окружающей среды и защиты прав потребителей, при повышении квалификации врачей различных профилей, обучении студентов медицинских вузов.

УДК 614.878.086+504.75.05/.06

ISBN 978-5-91754-094-8

© Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А., 2011

© ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 2011

Federal State Scientific Institution «Federal Scientific Center for Medical  
and Preventive Health Risk Management Technologies»  
of Federal State Service on Consumers Rights Protection  
and Human Well-Being Surveillance

**G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva,  
M.A. Zemlyanova**

**IDENTIFICATION OF HEALTH EFFECTS CAUSED  
BY ENVIRONMENTAL CHEMICAL  
EXPOSURE**

**Monography**

*Edited by academician G.G. Onishchenko*

**Perm 2011**

Reviewer

MD, Professor V.A. Khoroshavin (Office Rospotrebnadzor Perm region)

**Onishchenko, G.G.**

Identification of health effects caused by environmental chemical exposure / G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva, M.A. Zemlyanova; under red. G.G. Onishchenko. – Perm, 2011. – 532 p.

ISBN 978-5-91754-094-8

The monograph presents of specific characteristics of the identification and assessment of health effects of environmental chemical exposure.

Present complexes of biomarkers of exposure, biomarkers of effect and their assessment criteria under conditions of persistent environmental exposure of humans to heavy metals, chlororganic compounds, aromatic hydrocarbons, formaldehyde and its derivatives.

In this monograph, we determine the specificity of health effects caused by exposure to chemicals having mutagenic and reprotoxic activity in mothers and fetuses, children using data obtained by epidemiological studies and thorough laboratory investigations. We scientifically substantiate and present an algorithm for organizing and performing thorough investigations of chromosome aberrations in humans exposed to environmental chemical mutagens.

The monograph considers advanced research directions aimed at substantiating fundamentally new biomolecular markers of effect using the synthesis of post-genomic technologies, i.e. proteomics, metabolomics, metabonomics, and current analytical approaches.

We provide theoretical substantiation and show the application of methodical approaches to establishing standards for concentrations of hazardous chemical substances in human biological media. The use of allowable levels of toxic compounds in human biological media, the system of markers of effect, a cause-and-effect systems analysis intended in the practice of public health surveillance and control of hygienic research, expertise.

The materials are intended for use by agencies and organizations of Rospotrebnadzor, research institutes working in the field of preventive medicine, environmental health of the medium and consumer protection, while increasing training of doctors of different profiles, teaching medical students.

UDC 614.878.086+504.75.05/.06

ISBN 978-5-91754-094-8

© Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., 2011  
© FBSI «Federal Scientific Center for Medical  
and Preventive Health Risk Management Technologies»,  
2011

# СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Список сокращений .....                                                                                                                                                            | 11  |
| Введение .....                                                                                                                                                                     | 13  |
| Глава 1. Гигиеническая индикация эффектов в системе доказательств<br>причинно-следственных связей «среда – здоровье» .....                                                         | 22  |
| 1.1. О проблеме роста неинфекционных заболеваний и смертности<br>и химических факторов риска для здоровья населения России .....                                                   | 22  |
| 1.2. Биологические маркеры как инструмент оценки воздействия<br>на организм человека химических факторов .....                                                                     | 29  |
| Глава 2. Гигиеническая индикация последствий для здоровья<br>при внешнесредовой экспозиции химических факторов .....                                                               | 38  |
| 2.1. Хлорорганические соединения .....                                                                                                                                             | 38  |
| 2.1.1. Хлорорганические соединения как фактор загрязнения<br>питьевой воды .....                                                                                                   | 38  |
| 2.1.2. Проблема питьевого водоснабжения населенных мест .....                                                                                                                      | 40  |
| 2.1.3. О механизме токсического действия хлорорганических<br>соединений .....                                                                                                      | 42  |
| 2.1.4. Маркеры эффекта при хроническом поступлении<br>хлорорганических соединений в организм с питьевой водой .....                                                                | 46  |
| 2.2. Тяжелые металлы .....                                                                                                                                                         | 71  |
| 2.2.1. Тяжелые металлы как факторы загрязнения атмосферного<br>воздуха, воды централизованных источников хозяйственно-<br>питьевого водоснабжения, почвы городских поселений ..... | 71  |
| 2.2.2. Поступление ряда тяжелых металлов в организм<br>и негативные эффекты при длительной аэрогенной<br>экспозиции .....                                                          | 77  |
| 2.2.3. Гигиеническая индикация последствий для здоровья<br>при аэрогенной экспозиции тяжелых металлов .....                                                                        | 108 |
| 2.2.4. Маркеры эффекта у детей с остеопеническим синдромом .....                                                                                                                   | 111 |
| 2.3. Ароматические углеводороды .....                                                                                                                                              | 121 |
| 2.3.1. Ароматические углеводороды как факторы загрязнения<br>атмосферного воздуха .....                                                                                            | 121 |
| 2.3.2. Ароматические углеводороды и негативные эффекты<br>при длительной внешнесредовой экспозиции .....                                                                           | 123 |
| 2.3.3. Гигиеническая индикация негативных эффектов<br>при кратковременных повышении концентрации<br>бензола и фенола в атмосферном воздухе .....                                   | 134 |
| 2.3.4. Гигиеническая индикация последствий для здоровья<br>при хронической аэрогенной экспозиции бензола<br>и его гомологов .....                                                  | 145 |
| 2.3.5. Маркеры эффекта у детей с вегетососудистой дистонией<br>как предиктора болезней сердечно-сосудистой системы .....                                                           | 168 |

|                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.4. Формальдегид и его производные, метиловый спирт .....                                                                                                                                                             | 177 |
| 2.4.1 Формальдегид и его производные как факторы загрязнения<br>атмосферного воздуха .....                                                                                                                             | 177 |
| 2.4.2. Негативные эффекты при длительной внешнесредовой<br>экспозиции формальдегида и его производных .....                                                                                                            | 179 |
| 2.4.3. Негативные эффекты при длительной внешнесредовой<br>экспозиции метилового спирта .....                                                                                                                          | 183 |
| 2.4.4. Гигиеническая индикация негативных эффектов<br>при многосредовой, комбинированной экспозиции<br>формальдегида и его производных, ароматических<br>углеводородов, метилового спирта, ряда тяжелых металлов ..... | 188 |
| 2.4.5. Маркеры эффекта у детей с хроническими заболеваниями<br>органов желудочно-кишечной сферы .....                                                                                                                  | 193 |
| 2.4.6. Маркеры эффекта у детей с бронхиальной астмой .....                                                                                                                                                             | 228 |
| Глава 3. Цитогенетические маркеры эффекта при внешнесредовом воздействии<br>химических мутагенов и репротоксикантов .....                                                                                              | 253 |
| 3.1. Химические мутагены и репротоксиканты как факторы риска<br>развития цитогенетических нарушений у населения .....                                                                                                  | 253 |
| 3.2. Цитогенетические маркеры эффекта у детей при внешнесредовом<br>аэрогенном воздействии химических мутагенов .....                                                                                                  | 262 |
| 3.3. Цитогенетические маркеры эффекта при внешнесредовом<br>воздействии химических мутагенов и репротоксикантов<br>на организм матери и плода на основании эпидемиологических<br>и углубленных исследований.....       | 272 |
| 3.4. Организация углубленных исследований цитогенетических<br>нарушений у населения в условиях внешнесредового<br>воздействия химических факторов, обладающих мутагенной<br>и репротоксикантной активностью.....       | 279 |
| Глава 4. Обоснование предельно допустимых концентраций вредных<br>химических веществ в биологических средах человека.....                                                                                              | 296 |
| 4.1. Методология обоснования предельно допустимых концентраций<br>вредных химических веществ в биологических средах человека<br>для условий хронического воздействия.....                                              | 296 |
| 4.1.1. Организация планирования и проведения исследований.....                                                                                                                                                         | 297 |
| 4.1.2. Объекты исследования .....                                                                                                                                                                                      | 304 |
| 4.1.3. Критерии выбора биологических субстратов для обоснования<br>предельно допустимых концентраций химических веществ .....                                                                                          | 310 |
| 4.1.4. Критерии формирования выборки для исследования<br>при обосновании предельно допустимой концентрации<br>химического вещества в крови.....                                                                        | 313 |
| 4.1.5. Алгоритм проведения исследований для обоснования<br>предельно допустимых концентраций химических веществ<br>в крови при хронической внешнесредовой экспозиции .....                                             | 318 |

|                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.1.6. Исследование ответных реакций организма на хроническое воздействие маркера экспозиции .....                                                                                                     | 327 |
| 4.1.7. Обоснование маркеров эффекта при хроническом воздействии химических веществ.....                                                                                                                | 348 |
| 4.1.8. Расчет суточной предельно допустимой концентрации химического вещества в крови для хронического воздействия.....                                                                                | 351 |
| 4.2. Обоснование предельно допустимой концентрации хрома в крови .....                                                                                                                                 | 355 |
| 4.3. Обоснование предельно допустимой концентрации никеля в крови .....                                                                                                                                | 377 |
| 4.4. Обоснование предельно допустимой концентрации марганца в крови .....                                                                                                                              | 396 |
| Глава 5. Научно-методическое сопровождение гигиенического и лабораторного исследования воздействия надзорных объектов на здоровье населения .....                                                      | 416 |
| 5.1. Общие подходы к организации проведения исследований воздействия объектов санитарно-эпидемиологического надзора на здоровье населения .....                                                        | 416 |
| 5.2. Программа исследований по установлению воздействия объекта надзора на здоровье населения .....                                                                                                    | 419 |
| Глава 6. Обоснование биомолекулярных маркеров эффекта на основе протеомных и метаболомных технологий .....                                                                                             | 434 |
| 6.1. Протеомные биотехнологии для анализа биомаркерных молекул.....                                                                                                                                    | 434 |
| 6.2. Становление и развитие метаболомного, метабономного анализов в биомолекулярных исследованиях .....                                                                                                | 445 |
| 6.3. Перспективы использования постгеномных технологий и современных аналитических подходов для повышения эффективности обоснования биомаркеров эффекта при воздействии химических факторов риска..... | 450 |
| Глава 7. Потенциальная опасность производства и применения наноматериалов и нанотехнологий для здоровья человека .....                                                                                 | 452 |
| 7.1. Проблема потенциальной опасности наноматериалов и продукции, полученной с использованием нанотехнологий .....                                                                                     | 452 |
| 7.2. Характеристика наночастиц.....                                                                                                                                                                    | 462 |
| 7.3. Характеристика биологической активности, токсичности и поведения наночастиц и наноматериалов в объектах среды обитания и биологических объектах.....                                              | 471 |
| 7.4. Особенности токсичности отдельных наноматериалов .....                                                                                                                                            | 475 |
| 7.5. Оценка потенциальной опасности продуктов сгорания огнетушащих порошков .....                                                                                                                      | 481 |
| Библиографический список .....                                                                                                                                                                         | 489 |
| Приложения .....                                                                                                                                                                                       | 524 |

# TABLE OF CONTENTS

|                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| List of Abbreviations .....                                                                                                                | 11  |
| Introduction .....                                                                                                                         | 18  |
| Chapter 1. Identification of health effects in the proof system of “environment-health” cause-effect relationships .....                   | 22  |
| 1.1. On an increasing non-infectious disease incidence and mortality rates and chemical health risk factors in Russia .....                | 22  |
| 1.2. Biomarkers as a tool for the assessment of health effects of chemical exposure .....                                                  | 29  |
| Chapter 2. Identification of health effects caused by environmental chemical exposure .....                                                | 38  |
| 2.1. Chlororganic compounds .....                                                                                                          | 38  |
| 2.1.1. Chlororganic compounds as a factor of water pollution .....                                                                         | 38  |
| 2.1.2. Issues of drinking water supply in urban areas .....                                                                                | 40  |
| 2.1.3. On the mechanism of toxic action of chlororganic compounds .....                                                                    | 42  |
| 2.1.4. Biomarkers of effect caused by chronic drinking water exposure to chlororganic compounds .....                                      | 46  |
| 2.2. Heavy metals .....                                                                                                                    | 71  |
| 2.2.1. Heavy metals as factors of pollution of ambient air, water in public water supply systems, urban soil .....                         | 71  |
| 2.2.2. Exposure to heavy metals and adverse health effects caused by long-term inhalation exposure .....                                   | 77  |
| 2.2.3. Identification of health effects of inhalation exposure to heavy metals .....                                                       | 108 |
| 2.2.4. Biomarkers of effect in children with the osteopenic syndrome .....                                                                 | 111 |
| 2.3. Aromatic hydrocarbons .....                                                                                                           | 121 |
| 2.3.1 Aromatic hydrocarbons as factors of ambient air pollution .....                                                                      | 121 |
| 2.3.2. Aromatic hydrocarbons and adverse health effects of long-term environmental exposure .....                                          | 123 |
| 2.3.3. Identification of adverse health effects in case of a short-term increase in benzene and phenol concentrations in ambient air ..... | 134 |
| 2.3.4. Identification of health effects caused by chronic inhalation exposure to benzene and homologues .....                              | 145 |
| 2.3.5. Biomarkers of effect in children with somatoform autonomic dysfunction as a predictor of cardiovascular diseases .....              | 168 |
| 2.4. Formaldehyde and its derivatives, methyl alcohol .....                                                                                | 177 |
| 2.4.1 Formaldehyde and its derivatives as factors of ambient air pollution .....                                                           | 177 |
| 2.4.2. Adverse health effects caused by long-term environmental exposure to formaldehyde and its derivatives .....                         | 179 |
| 2.4.3. Adverse health effects caused by long-term environmental exposure to methyl alcohol .....                                           | 183 |



|                                                                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.4.4. Identification of health effects of multi-media, combined exposure to formaldehyde and its derivatives, aromatic hydrocarbons, methyl alcohol, heavy metals .....                                                  | 188 |
| 2.4.5. Biomarkers of effect in children with chronic gastroduodenal diseases .....                                                                                                                                        | 193 |
| 2.4.6. Biomarkers of effect in children with bronchial asthma .....                                                                                                                                                       | 228 |
| Chapter 3. Cytogenetic biomarkers of effect under conditions of environmental exposure to chemical mutagens and reprotoxicants .....                                                                                      | 253 |
| 3.1. Chemical mutagens and reprotoxicants as risk factors for cytogenetic disorders in humans .....                                                                                                                       | 253 |
| 3.2. Cytogenetic biomarkers of effect in children inhalationally exposed to chemical mutagens .....                                                                                                                       | 262 |
| 3.3. Cytogenetic biomarkers of effect under conditions of environmental exposure of mothers and fetuses to chemical mutagens and reprotoxicants according to epidemiological and thorough laboratory investigations ..... | 272 |
| 3.4. Organization of thorough laboratory investigations of cytogenetic disorders in humans exposed to chemicals having mutagenic and reprotoxic activity .....                                                            | 279 |
| Chapter 4. Substantiation of maximum allowable concentrations of hazardous chemical substances in human biological media .....                                                                                            | 296 |
| 4.1. The methodology for the substantiation of maximum allowable concentrations of hazardous chemical substances in human biological media for chronic exposure .....                                                     | 296 |
| 4.1.1. Planning and performing investigations .....                                                                                                                                                                       | 297 |
| 4.1.2. Subjects of investigations .....                                                                                                                                                                                   | 304 |
| 4.1.3. Criteria for choosing biological substrates for the substantiation of maximum allowable concentrations of chemical substances .....                                                                                | 310 |
| 4.1.4. Sampling criteria for investigations for the substantiation of maximum allowable concentrations of chemical substances in blood .....                                                                              | 313 |
| 4.1.5. An algorithm of investigations for the substantiation of maximum allowable concentrations of chemical substances in blood under conditions of chronic environmental exposure .....                                 | 318 |
| 4.1.6. Investigating response reactions of the human body to a chronic impact of a biomarker of exposure .....                                                                                                            | 327 |
| 4.1.7. The substantiation of biomarkers of effect under conditions of chronic chemical exposure .....                                                                                                                     | 348 |
| 4.1.8. Calculation of daily maximum allowable concentrations of a chemical substance in blood for chronic exposure .....                                                                                                  | 351 |
| 4.2. The substantiation of the maximum allowable concentration of chromium in blood .....                                                                                                                                 | 355 |
| 4.3. The substantiation of the maximum allowable concentration of nickel in blood .....                                                                                                                                   | 377 |

|                                                                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.4. The substantiation of the maximum allowable concentration<br>of manganese in blood .....                                                                                                                         | 396 |
| Chapter 5. Scientific and methodical support of assessments and laboratory<br>investigations of the impact of objects of surveillance<br>on human health .....                                                        | 416 |
| 5.1. General approaches to performing investigations of the impact<br>of objects of sanitation and hygiene surveillance<br>on human health .....                                                                      | 416 |
| 5.2. The programme of investigations of the impact produced<br>by objects of surveillance on human health .....                                                                                                       | 419 |
| Chapter 6. The substantiation of biomolecular markers of effect based<br>on proteomic and metabolomic technologies .....                                                                                              | 434 |
| 6.1. Proteomic technologies and analysis of biomarker molecules .....                                                                                                                                                 | 434 |
| 6.2. The development of metabolomic, metabonomic analyses<br>in biomolecular investigations .....                                                                                                                     | 445 |
| 6.3. The application potential of postgenomic technologies<br>and state-of-the-art analytical approaches to improve<br>the efficiency of substantiating biomarkers of effect caused<br>by chemical risk factors ..... | 450 |
| Chapter 7. Possible health hazards of manufacturing and application<br>of nanomaterials and nanotechnologies .....                                                                                                    | 452 |
| 7.1. Issues concerning possible hazards of nanomaterials and products<br>manufactured using nanotechnologies .....                                                                                                    | 452 |
| 7.2. General characteristics of nanoparticles and nanomaterials .....                                                                                                                                                 | 462 |
| 7.3. Characteristics of biological activity, toxicity and behavior<br>of nanoparticles and nanomaterials in the environment<br>and human biological media .....                                                       | 471 |
| 7.4. The specificity of toxicity of nanomaterials .....                                                                                                                                                               | 475 |
| 7.5. Assessing possible hazards of powders<br>in powder fire extinguishers .....                                                                                                                                      | 481 |
| References .....                                                                                                                                                                                                      | 489 |
| Appendices .....                                                                                                                                                                                                      | 524 |

## Список сокращений

- АОА – антиоксидантная активность  
АОС – антиоксидантная система  
АСАТ – аспаратаминотрансфераза  
АТФ/АДФ – аденозинтрифосфорная кислота/аденазиндифосфорная кислота  
АФП – альфа-фетопротеин  
ВПР – врожденные пороки развития  
ВСД – вегетососудистая дистония  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ГПО – глутатионпероксидаза  
Дельта-АЛК – дельта-аминолевулиновая кислота  
ДХЭ – дихлорэтан  
ЕСЕТОС – European Chemical Industry Ecology-Toxicology Research Centre (Европейский центр экотоксикологии и токсикологии химических веществ, Бельгия)  
КНТ – коэффициент насыщения трансферрина  
КЭА – карциноэмбриональный антиген  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МДА – малоновый диальдегид  
мРНК – матричная РНК  
НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность  
НМ – наноматериалы  
НЧ – наночастицы  
ОЖСС – общая железосвязывающая способность  
ПДК – предельно допустимая концентрация  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
Т<sub>3</sub> – трийодтиронин общий  
Т<sub>4</sub> – тироксин общий

T<sub>4</sub> своб. – тироксин свободный

ТГМ – тригалометаны

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭК – топливно-энергетический комплекс

ФАО – Федеральное агентство образования

ХГД – хронический гастродуоденит

ХОС – хлорорганические соединения

ЦНС – центральная нервная система

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Американское (США) общество промышленных гигиенистов (санитарных врачей))

EFSA – European Food Safety Authority (Европейская организация по безопасности пищевых продуктов)

FDA – Food & Drug Administration (Министерство по контролю продуктов и лекарств, США)

HI – индекс опасности

IEC – International Electrotechnical Commission (Международная электротехническая комиссия, МЭК)

ILSI – International Life Sciences Institute (Международный институт наук о жизни)

OECD – Organization for Economic Co-operation and Development (организация экономического сотрудничества и развития)

ppb – parts per billion (частей на миллиард)

ppm – parts per million (частей на миллион)

Zn-СОД – Zn-зависимая супероксиддисмутаза

## ВВЕДЕНИЕ

Проблемы стратегических и тактических подходов к улучшению состояния здоровья населения различных стран мира, в том числе России, приобретают в последние годы все большую актуальность [167, 175, 194, 222, 205]. Одной из наиболее важных научных проблем современности, которая является как теоретической и фундаментальной, так и прикладной и лежит на стыке ряда отраслей науки и практики, является вопрос о возможности и механизмах регулирования уровня здоровья населения с помощью реализации целенаправленных мероприятий. Одним из таких механизмов, безусловно, является качество среды обитания. В Послании Президента России Федеральному собранию указывается, что по мере развития общества необходимо предпринимать нарастающие усилия по повышению качества среды обитания и укреплению здоровья населения [185]. С научной точки зрения это означает не только прогноз осложнения возможных проблем качества среды обитания для общества, но, в первую очередь, возрастание важности управления здоровьем через развитие и совершенствование методологии гигиенической оценки эффектов в условиях неблагоприятного воздействия факторов среды обитания как составной части оценки рисков для здоровья населения.

В связи с этим приобретает особую актуальность научное определение подходов к применению гигиенических принципов улучшения состояния здоровья населения в тех регионах, где имеют место серьезные проблемы качества среды обитания и связанное с этим нарушение состояния здоровья.

Эффективность деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, направленной на реализацию административной и бюджетной реформ, выполнение комплекса мер по управлению результатами, обеспечению прав граждан на охрану здоровья и среду обитания, во многом зависит от адекватного научно-методического сопровождения системы принятия решений.

В настоящее время деятельность органов и учреждений Роспотребнадзора в области гигиенической оценки последствий для здоровья при экспозиции химических факторов риска методологически поддерживается фундаментальными и прикладными исследованиями, выполненными головными учреждениями науки Российской академии наук, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и их научными школами.

В рамках этого направления специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» для методического обеспечения исследований создана новая система высокочувствительных и селективных методов определения в объектах среды обитания и биологических средах 60 химических соединений, в том числе тяжелых металлов, микроэлементов, ароматических углеводов, алифатических альдегидов, алифатических спиртов, хлорорганических соединений, ароматических углеводов и других соединений. Методические разработки основаны на использовании современных физико-химических методов анализа – газовой хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, атомно-абсорбционного анализа, масс-спектрометрии со связанной плазмой (ICP-MS), хромато-масс-спектрометрии. Для оценки качества среды обитания разрабатываются новые методы анализа, ориентированные на увеличение чувствительности и селективности определения, на уровне референтных концентраций, позволяющие адекватно оценить содержание некоторых высокотоксичных соединений.

Разработка высокочувствительных методов количественного определения загрязнений среды обитания во внутренних средах человека тесно связана с поиском и обоснованием эффективных маркеров эффекта. В результате выполненных направленных исследований обосновано и внедрено в практику гигиенических исследований и экспертиз порядка 40 биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров эффекта и их критериальные уровни, отражающие патоморфоз экодетерминированных болезней крови и кроветворных органов, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, развитие генетиче-

ских и хромосомных нарушений в условиях устойчивой экспозиции химических факторов риска (более 30 веществ).

Активно внедряются методы идентификации маркеров иммунологического гомеостаза, клеточные технологии на основе метода проточной цитофлуорометрии, определения субпопуляций лимфоцитов, характеризующих иммунодефицитные состояния (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD16+CD56+, CD3+CD25+, CD3+CD95+); иммуногенетические исследования методом ПЦР, аллергодиагностика, определение уровня апоптоза лимфоцитов, T-reg клеток, супрессирующих иммунный ответ (онкопролиферативные состояния, аутоиммунитет, репродуктивные нарушения) и др.

В рамках научного анализа также оценивается система причинно-следственных связей. Научно обоснованы на базе анализа более 5 тысяч моделей безопасные уровни содержания 10 маркеров экспозиции в биологических средах у детей как критерии биомониторинга для гигиенической оценки и принятия управленческих решений. В результате исследований внедрены в практику порядка 30 критериев биохимических, цито- и иммуногенетических маркеров для биомониторинга; 10 маркерных диагностических тест-систем для мониторинга 60 показателей здоровья при скрининговых и углубленных исследованиях.

Основными перспективными направлениями являются исследования геномного, протеомного, метаболомного профиля человека и последствий внутримолекулярных взаимодействий (интерактомика) в условиях внешнесредового и производственного воздействия факторов риска. Для этого осуществляются разработка и внедрение высокочувствительных и высокоселективных биомолекулярных методов, базирующихся на гибридных технологиях, позволяющих идентифицировать принципиально новые прямые «биомаркеры-мишени», непосредственно связанные с развитием патологического процесса, а следовательно, являющиеся индикаторами ранних стадий нарушений здоровья.

Результаты реализации методологии гигиенической оценки эффектов при экспозиции вредных факторов среды обитания с применением элементов эпидемиологического анализа и диагностики напряженности санитарно-гигиенической ситуации были положены в основу разработки и оценки эффективности медико-профилактических техно-

логий, рекомендуемых для внедрения в практику как эффективные методы управления рисками здоровью. Создана и успешно реализована 3-ступенчатая организационно-функциональная модель оказания специализированной медицинской помощи детям с экологически модифицированным течением болезней органов дыхания (аллергический бронхит, бронхиальная астма), органов пищеварения (заболевания гастродуоденальной сферы, гепатобилиарной системы), сердечно-сосудистой, нервной системы и органов чувств (вегетососудистая дистония, дисфункции нервной системы), болезней кожи и ее придатков (атопический дерматит, алопеции и др.), болезней костно-мышечной системы (остеомиелит, остеопорозы), эндокринной системы (эндемический зоб, ожирение и т.д.) и др.

На основании комплексных исследований, проводимых на базе широкого спектра клинических и функциональных методов и современного диагностического и лечебного оборудования, накоплен значительный опыт практической организации диагностических, коррекционных и профилактических мероприятий и разработаны соответствующие стандарты и протоколы.

На базе научных исследований специалисты ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» принимают активное участие в развитии такого способа управления рисками, как разработка и совершенствование нормативной базы. Основные направления деятельности в этой области: гармонизация отечественных гигиенических нормативов с действующими международными стандартами и нормами (предложено 28 гармонизированных среднесуточных и среднегодовых ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе), разработка региональных гигиенических нормативов (региональных среднесуточных нормативов содержания вредных веществ в атмосферном воздухе), обоснование предельно допустимых концентраций содержания вредных веществ в биосредах (крови, моче, волосах, желчи и др.).

Дальнейшее совершенствование научного и методического обеспечения деятельности государственной санитарно-эпидемиологической службы, в том числе на базе системного моделирования и оптими-



зации управления рисками здоровью, позволит повысить обоснованность и эффективность планирования и реализации государственных функций (услуг) в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

---

Авторы выражают благодарность сотрудникам Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей, предоставившим материалы для подготовки настоящей монографии: д.м.н., проф. О.Ю. Устиновой, д.м.н., проф. О.В. Долгих, д.б.н., проф. И.В. Май, д.м.н., проф. П.З. Шуру, д.м.н., проф. В.Б. Алексееву, д.б.н., проф. Т.С. Улановой, к.т.н. Д.А. Кирьянову, к.м.н. С.В. Клейн.

## INTRODUCTION

Issues concerning strategic and tactical approaches to human health improvement in various countries including Russia are becoming more urgent nowadays [167, 175, 194, 222, 205]. One of the most important present-day cross-disciplinary scientific issues which is both theoretical, fundamental and applied is an opportunity and of human health control by means of targeted measures. Undoubtedly, among such mechanisms is environmental quality management. In the President's Annual Message to the Federal Assembly of the Russian Federation, it is indicated that the progress of the society requires increasing efforts to enhance environmental quality and promote human health [185]. From the standpoint of science, such efforts include not only the prediction of potential environmental problems but also an increase in the significance of health management by developing and improving the methodology for health effects assessment under adverse environmental impacts as part of health risk assessment.

In this context, scientific substantiation of approaches to the application of health improvement principles in regions that are characterized by significant environmental problems and environment-related health disorders becomes particularly urgent.

The efficiency of the activity performed by the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance aimed at implementing administrative and budget reforms, taking result-oriented comprehensive management measures, ensuring human rights' for health protection and environment is dependent on adequate scientific and methodical support of the decision-making system.

Today, the activity of institutions of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance in the field of health effects assessment in case of environmental chemical exposure gains methodological support from basic and applied research carried out by leading scientific institutions of the Russian Academy of Sciences, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance and their scientific schools.

In order to provide methodical support of basic and applied research, specialists of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, the Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, have developed a new system of highly sensitive and selective methods for the determination of 60 chemical compounds including heavy metals, trace elements, aromatic hydrocarbons, aliphatic aldehydes, aliphatic alcohols, chlororganic compounds, etc. in the environment and human biological media. The methodical developments are based on the employment of state-of-the-art physicochemical analytical methods, i.e. gas chromatography, high-performance liquid chromatography, atomic absorption analysis, inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), chromatography-mass spectrometry. New analytical methods are developed for environmental quality assessment to improve the sensitivity and selectivity of determination in the reference concentration range allowing adequate evaluation of concentrations of some highly toxic compounds.

The development of highly sensitive methods for the quantification of environmental pollutants in human biological media is closely connected with the identification and substantiation of efficient biomarkers of effect. The performed investigations resulted in the substantiation and implementation of 40 biochemical, immunological and molecular genetic biomarkers of effect and their assessment criteria reflecting pathomorphism of environmentally induced blood, respiratory, gastrointestinal, cardiovascular and endocrine diseases, genetic and chromosome aberrations under conditions of persistent environmental exposure of humans to chemical risk factors (more than 30 substances).

Methods for identifying biomarkers of immunological homeostasis, cellular technologies based on flow cytofluorometry, determination of lymphocyte subpopulations characterizing immune deficiency conditions (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD16+CD56+, CD3+CD25+, CD3+CD95+); immunogenetic investigations using PCR, allergy diagnostics, determination of levels lymphocyte apoptosis, T-reg cells suppressing the immune response (cancer proliferation, autoimmunity, reproductive health disorders), etc. are actively implemented today.

Scientific analysis also estimates a system of cause-and-effect relationships. Within the analysis, more than five thousand mathematical simulations of allowable levels of 10 biomarkers of exposure in children's biological media were scientifically substantiated as biomonitoring criteria for assessments and management decision making. The investigations resulted in the implementation of 30 criteria for biochemical, cyto- and immunogenetic biomarkers for biomonitoring; 10 biomarker diagnostic test systems for the monitoring of 30 health indicators in screening and thorough laboratory investigations.

The main advanced research directions are studies of human genomic, proteomic, metabolomic profile and consequences of intramolecular interactions (interactomics) under conditions of environmental and occupational exposure to risk factors. For this direction, highly sensitive and highly selective biomolecular methods based on hybrid technologies allowing identification of fundamentally new direct “target biomarkers” related to the pathological process and, therefore, indicating early stages of health disorders are developed and implemented.

The results of applying health effects assessment methodology under conditions of adverse environmental exposure using epidemiological analysis and diagnostics of unfavorable environmental conditions have been employed as basis for the development and estimation of the efficiency of medical and preventive technologies which are recommended for the implementation as efficient health risk management methods. We developed and successfully applied a three-stage organizational and functional model of specialized health care provided to children with environmentally modified course of respiratory (allergic bronchitis, bronchial asthma), digestive (gastroduodenal, hepatobiliary diseases), cardiovascular, nervous and sensory diseases (somatoform autonomic dysfunction, nervous system dysfunction), skin and its appendages diseases (atopic dermatitis, alopecia, etc.), musculoskeletal diseases (osteomyelitis, osteoporosis), endocrine (endemic goiter, obesity, etc.) and other diseases.

Based on comprehensive studies carried out using a wide range of clinical and functional methods as well as modern diagnostic and treatment equipment, we have gained significant experience in the field of organizing

diagnostic, correction and preventive measures, and have developed appropriate standards and protocols.

Along with performing research investigations, specialists of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, the Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, actively participate in such means of risk management as the development and improvement of the regulatory system. The main activities in this field are the harmonization of the national standards with current international standards and norms (we have proposed 28 harmonized average daily and annual MACs of hazardous substances in ambient air); the development of regional standards (regional average daily standards for the levels of hazardous substances in ambient air), the substantiation of maximum allowable concentrations of hazardous substances in human biological samples (blood, urine, hair, bile, etc.).

Further improvement of scientific and methodical support of the activity of the federal sanitation and epidemiology service including that based on systems modeling and health risk management optimization will enhance the substantiation and efficiency of developing and implementing national functions (services) in the sphere of customers’ rights protection and human well-being.

---

The authors would like to thank their colleagues at FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, the Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-Being Surveillance: Prof. O.Yu. Ustinova, PhD, Prof. O.V. Dolgikh, PhD, Prof. I.V. May, PhD, Prof. P.Z. Shur, PhD, Prof. V.B. Alexeev, PhD, Prof. T.S. Ulanova, PhD, Dr. D.A. Kiryanov for their assistance in the preparation of this monography.

## Глава 1

# **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ИНДИКАЦИЯ ЭФФЕКТОВ В СИСТЕМЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ «СРЕДА – ЗДОРОВЬЕ»**

### **1.1. О проблеме роста неинфекционных заболеваний и смертности и химических факторов риска для здоровья населения России**

На современном этапе развития науки и техники загрязнение среды обитания стало глобальным, стабильным и постоянно действующим фактором. Большая часть населения России (около 75 %) постоянно проживает в условиях неблагоприятной санитарно-гигиенической ситуации [161]. Наиболее сложная ситуация складывается в крупных городах и регионах с высокоразвитой индустрией. Для этих же регионов характерен и высокий уровень загрязнения от выбросов автотранспорта. На загрязнение среды обитания от функционирования промышленных предприятий приходится 58 %, от транспорта – 42 %. Наибольший «вклад» в загрязнение среды обитания вносят предприятия нефтеперерабатывающей промышленности (11 %), цветных металлов (9 %), энергетики (9 %) [68].

В докладе Всемирного банка «Рано умирать. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения» определены десять основных факторов риска для здоровья населения России, которые в наибольшей степени влияют на уровень смертности; среди них загрязнение атмосферного воздуха. Эксперты Всемирного банка оценивают вклад этого фактора в смертность населения на уровне примерно 1,2 % от общей смертности, что соответствует 24 тыс. дополнительных смертей в год [194]. По оценкам других авторов, количество дополнительных смертей может достигать 40 тыс. в год, что составляет около 3 % от общей смертности населения [203]. Европейское бюро ВОЗ приводит примерную цифру – 37 тыс. дополнительных смертей в год. Существуют и другие, значительно более высокие оценки влияния этого фактора риска – до 17,5 % от общей смертности населения [195]. Для сравнения: в городах Европы вследствие воздействия загрязненного атмосферного воздуха наступает до 23 тыс. дополнительных смертельных исходов.

Вклад влияния загрязненного атмосферного воздуха в уровень впервые выявленной заболеваемости достигает 5,8–14,3 %, в общую смертность – от 4 до 19 % [86].

Данные наблюдений показывают, что уровень загрязнения атмосферы остается высоким. В 130 городах (64 % городов, где оценен уровень загрязнения) степень загрязнения воздуха оценивается как очень высокая и высокая и в 18 % городов – как низкая. В городах с высоким и очень высоким уровнем загрязнения атмосферы проживают 56,3 млн человек, что составляет 54 % населения России [150].

На подавляющем большинстве территорий ведущими загрязнителями объектов среды обитания являются органические вещества (полициклические ароматические углеводороды, фенол, формальдегид), тяжелые металлы (свинец и его соединения, хром<sup>+6</sup>), взвешенные вещества, 3,4-бензпирен, оксиды азота и углерода, диоксид серы.

Несмотря на ежегодное снижение доли проб атмосферного воздуха городских поселений с превышением гигиенических нормативов, указанный показатель по-прежнему превышает в 1,3–5,5 раза средние показатели по Российской Федерации по ряду загрязняющих веществ:

алифатическим и ароматическим аминам (7,9 %), бенз(а)пирену, взвешенным веществам (3,1 %), сероводороду (1,9 %), формальдегиду и окиси углерода (1,8 %). При этом лидирующими по проценту нестандартных проб атмосферного воздуха являются Сибирский, Южный, Дальневосточный федеральные округа [150].

В атмосферном воздухе городов России, по сравнению с городами Европы, США, регистрируются более высокие концентрации аммиака, бенз(а)пирена, стирола, фенола, более низкие – оксида серы (IV), а содержание оксида азота (IV) и формальдегида такое же, как в европейских странах.

Качество водопроводной воды в большом количестве населенных мест практически не является питьевым: каждая 5-я проба воды не соответствует регламентируемым санитарно-химическим и каждая 10-я проба – санитарно-микробиологическим стандартам [135, 162, 222]. Мощным источником загрязнения поверхностных водоемов являются не только недостаточно очищенные бытовые и производственные сточные воды, но и смывы с загрязненных сельскохозяйственных угодий и площадей водосбора, недоочищенные выбросы промышленных предприятий в атмосферу. При этом установлено, что более чем из 230 выявляемых химических веществ в воде поверхностных водисточников 2/3 из них не имеют гигиенических нормативов, что не позволяет в полной мере оценить безопасность их использования для питьевых и рекреационных целей [150].

Для источников питьевого водоснабжения приоритетными загрязнителями являются химические вещества, состав которых во многом определяется региональными особенностями развития производства и водоподготовки. По данным федерального информационного фонда СГМ в 2006–2009 гг. к числу приоритетных веществ, загрязняющих питьевую воду централизованных источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, отнесены: алюминий, железо, хлор, хлороформ, формальдегид, фториды, хлориды, хром<sup>+6</sup>, ртуть, цинк и т.д. В 2009 г. доля проб воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, водных объектов I категории составила в среднем по Российской Федерации 21,9 %, воды источников централизованного питьевого водоснабжения в месте водо-



забора – 28,0 %, воды из водопроводной сети после водоподготовки – 16,8 %, в том числе по содержанию химических веществ, нормируемых по санитарно-токсикологическому признаку (хлороформ, формальдегид, кадмий, хром, никель и т.д.) – 1,3 % [150].

Значительную опасность для здоровья населения представляет загрязнение почвы отходами производства, в первую очередь, соединениями тяжелых металлов. Средний показатель по Российской Федерации доли проб почвы, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям в селитебной зоне, составил в 2009 г. 7,2 %, по содержанию тяжелых металлов (свинец, кадмий, ртуть) – 5,8 % [150].

Международное агентство по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ATSDR) составило перечень 275 ранжированных по степени опасности химических соединений. К приоритетным загрязнителям отнесены мышьяк, свинец, ртуть, винилхлорид, бензол, полихлорированные бифенилы, кадмий, бен(а)пирен, бензо(б)флуорантен, полициклические ароматические соединения, оксиды азота и углерода, диоксид серы, фенол, формальдегид и др.

Неблагоприятная санитарно-гигиеническая ситуация является важным аспектом, влияющим на уровень популяционного здоровья населения [160, 186, 222].

В структуре причин смертности населения РФ за последние 5 лет ведущее место занимают болезни системы кровообращения (удельный вес составляет 56–57 %), новообразования (14–15 %), болезни органов пищеварения и дыхания (4 и 5 % соответственно).

Ведущими причинами смерти детей в возрасте до 1 года являются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (удельный вес в общей структуре причин составляет 46 %), врожденные аномалии, деформации, хромосомные нарушения (24 %), болезни органов дыхания (7 %) [150].

Результатом длительной экспозиции населения повышенных концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе является появление до 40 тысяч дополнительных случаев смерти или 2,4 % от числа смертей в городах и 1,75 % от общего числа (по оценкам с использованием методологии оценки риска) [201]. Дополнительная

смертность формируется от заболеваний органов дыхания, в том числе от бронхита у детей, сердечно-сосудистых заболеваний [199, 202]. Для сравнения: в городах Европы вследствие воздействия загрязненного атмосферного воздуха наступает до 23 тысяч дополнительных смертельных исходов [201].

При экспозиции свинца дополнительные случаи смерти в России по глобальным оценкам составляют 0,6 тысячи смертей или 0,26% от общего числа смертей. С повышенным содержанием свинца в крови (более 10 мкг/дл) зарегистрировано свыше 400 тысяч детей [26]. Сравнительно: в мире выявлено 120 млн человек с содержанием свинца в крови на уровне 5–10 мкг/дл, при этом 40 % обследованных детей с содержанием более 5 мкг/дл и 20 % – с содержанием более 10 мкг/дл, из них 97 % живут в развивающихся странах. Зарегистрировано 229 тысяч смертей от болезней сердечно-сосудистой системы, что составляет 0,3 % от общего числа смертей [201].

От употребления загрязненной инфицированной питьевой воды дополнительная смертность в России по статистическим данным составляет от 1,0 до 7,5 тысячи случаев или от 0,04 до 0,5 % (в разные годы). Сравнительно: в мире регистрируется до 2 млн смертей в год от диареи, что соответствует 2,9 % от всех смертельных исходов [201].

Следствием неблагоприятного воздействия химических факторов среды обитания является рост неинфекционной заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы, злокачественными новообразованиями, хроническими респираторными заболеваниями, болезнями обмена веществ и др. [222].

Повышенные концентрации диоксида азота, по данным экспертов ВОЗ, ведут к увеличению заболеваний нижних дыхательных путей у детей на 20 % и увеличению числа симптомов со стороны верхних дыхательных путей. Воздействие оксида углерода проявляется в увеличении числа случаев госпитализации по поводу заболеваний сердца у лиц старше 65 лет [199].

Определение численности населения с экологически зависимыми заболеваниями на Европейской части России (без городов Москва и С.-Петербург, в которых определить численность экспонированного населения пока не представляется возможным) подчеркивает

остроту проблемы. По ориентировочным данным, негативное воздействие наиболее распространённых загрязняющих веществ испытывают до 10,5 млн человек, в результате чего возможно увеличение заболеваемости болезнями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы; ориентировочно среди 13,4 млн человек возможны нарушения репродуктивного здоровья; 7,8 млн человек испытывают воздействие канцерогенных веществ, присутствующих в атмосферном воздухе. В результате воздействия загрязнённого атмосферного воздуха возможны нарушения эндокринной системы среди населения у 6,9 млн человек, заболевания почек – среди 4,4 млн человек, заболевания печени – среди 1,6 млн человек; нарушения функций центральной нервной системы – среди 1,8 млн человек; заболевания опорно-двигательной системы – среди 1,1 млн человек [199].

Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что наиболее распространенные химические факторы техногенного происхождения оказывают негативное воздействие на основные жизненно-важные органы и системы с последующим формированием нарушений или заболеваний по приоритетно поражаемым системам [30, 71, 129, 138, 239]. К числу таких систем относятся система дыхания (заболевания органов дыхания с аллергокомпонентом – респираторный аллергоз, бронхиальная астма, астматический бронхит; хронические заболевания органов дыхания – рецидивирующий бронхит, хроническая бронхопневмония; заболевания ЛОР-органов – хронический тонзиллит, ринотонзиллопатия, аденотонзиллит, хронический фарингит), эндокринная система (нарушение функции щитовидной железы, роста и полового созревания, дефицит и избыток массы тела), система крови и кроветворных органов (анемия), сердечно-сосудистая система.

В последнее десятилетие опубликовано много работ о чувствительности человека к сверхмалым – пико- ( $\times 10^{-12}$  моль) и фемто- ( $\times 10^{-15}$  моль) – дозам токсичных химических веществ. Показано, что действие сверхмалых доз приводит к продлению времени влияния загрязняющего вещества на организм [118, 223]. В этой связи вопросы повышения эффективности существующих подходов и методов к выявлению и установлению причин и условий возникновения и распространения массовых неинфекционных заболеваний людей для задач их профи-

лактики и обеспечения гигиенической безопасности населения в условиях длительной экспозиции неблагоприятных химических факторов приобретают особую актуальность.

Согласно современным представлениям все токсичные химические соединения, поступающие в организм в малых дозах, повторяют свойственное им действие в больших дозах. Полученные новые данные свидетельствуют о необходимости пересмотра безопасных и предельно допустимых уровней воздействия химических веществ на организм человека.

Особо значимым в решении данной проблемы является научное обоснование адекватных показателей и критериев для гигиенической оценки эффектов вредного воздействия неблагоприятных химических факторов среды обитания на здоровье населения. Гигиеническая индикация и критериальная оценка эффектов в условиях хронической экспозиции химических факторов являются важнейшим инструментом в построении системы доказательств причинно-следственных связей между факторами среды обитания и здоровьем населения. Эти задачи реализуются в рамках деятельности учреждений науки Роспотребнадзора с разработкой конкретных рекомендаций для практического применения в деятельности органов и организаций Роспотребнадзора при осуществлении санитарно-эпидемиологического надзора, контроля, экспертиз, исследований для установления причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и средой их обитания, предупреждения вредного воздействия на человека факторов среды обитания и профилактики массовых неинфекционных заболеваний населения.

## **1.2. Биологические маркеры как инструмент оценки воздействия на организм человека химических факторов**

Гигиеническая оценка факторов среды обитания человека и состояния здоровья населения и выявление причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и средой их обитания являются информационной основой для разработки рекомендаций, обоснования приоритетных мероприятий по устранению неблагоприятного влияния факторов среды обитания на здоровье населения, оценки эффективности и прогноза состояния здоровья населения [154, 187, 279].

К методам гигиенической индикации эффектов вредного воздействия химических факторов внешней среды на здоровье человека относят: эпидемиологические, инструментальные (лабораторные), клинические [106].

Эпидемиологические методы – это специфическая совокупность приемов и способов, позволяющих обеспечить анализ и синтез явлений, касающихся возникновения, развития, ограничения и прекращения эпидемического процесса. Эпидемиологическая оценка неинфекционных болезней («неинфекционная эпидемиология») предусматривает применение ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа для изучения закономерностей возникновения и распространения различных по своей природе неинфекционных массовых нарушений состояния здоровья на популяционном уровне в связи с изменением качества среды обитания [122, 203].

Эпидемиологическая диагностика использует комплекс методических приемов (гигиенических, статистических), позволяющих выделить «территории риска», «факторы риска» и целевые «группы риска» среди населения, которые являются наиболее чувствительными к воздействию вредных факторов [262, 280, 332]. К целевым группам риска относятся [262]:

- население, проживающее в зонах риска вредного воздействия;
- детское население от 0 до 14 лет;
- беременные и женщины фертильного возраста;
- работники, занятые на работах с вредными и (или) опасными производственными факторами.

Лабораторные и клинические методы используются при углубленном специализированном обследовании населения и являются инструментом оценки воздействия вредных химических факторов на организм человека и развивающиеся при этом неблагоприятные эффекты, отражающие воздействие [106].

Под **воздействием** понимается контакт организма (рецептора) с химическим, физическим или биологическим агентом [216].

**Неблагоприятный (вредный) эффект** – изменения в морфологии, физиологии, росте, развитии или продолжительности жизни организма, популяции, проявляющиеся в ухудшении функциональной способности или способности компенсировать дополнительный стресс, или в увеличении чувствительности к другим воздействиям вредных факторов [216].

Данные методы позволяют оценить уровень воздействия (экспозицию) путем замера уровней содержания загрязнителей или их метаболитов в различных биологических субстратах человека (крови, волосах, моче, грудном молоке), а также событий, происходящих в организме, отражающих воздействие токсичного соединения. Иными словами, данные методы позволяют выявить и оценить экспозицию (уровень воздействия) вредных химических факторов на население и развивающиеся при этом неблагоприятные (вредные) эффекты, результатом чего является установление биологических маркеров.

**Биологический маркер** (синоним **биомаркер**, *англ. biomarker*) – система показателей (маркеров), характеризующих взаимодействие организма с потенциально опасными агентами разной природы (физической, химической, биологической) [301]. Термин введен Национальной академией наук США для биологического мониторинга населения.

Согласно определению ВОЗ «биомаркер – практически любой измеряемый показатель, отражающий взаимодействие между биоло-

гической системой и фактором окружающей среды (химическим, физическим или биологическим). Этот показатель может быть функциональным, физиологическим или биохимическим и отражает взаимодействие на клеточном или молекулярном уровне [351].

Биомаркеры позволяют:

- выявлять лица с повышенным риском, т.е. с повышенным содержанием в организме тех или иных опасных веществ;
- определять (или опровергать) наличие негативного эффекта, вызванного токсичным соединением;
- оценивать воздействия специфических веществ на организм;
- определять повышенную чувствительность к воздействию конкретного химического вещества;
- оценивать правильность фармакокинетических моделей;
- проверять предполагаемый механизм действия или токсикологическую модель;
- осуществлять контроль мониторинга воздействия вредных химических факторов на чувствительные субпопуляции;
- оценивать эффективность профилактических мероприятий для субпопуляций, подвергшихся воздействию.

Оценка воздействия часто считается самым слабым звеном в оценке риска. Связь между воздействием загрязнителей и последующим биологическим действием является важным аспектом экологической эпидемиологии. Использование биологических маркеров – показателей, характеризующих взаимодействие организма с потенциально опасными агентами различной природы, предоставляет наиболее точную информацию о воздействии химических агентов на организм, поскольку позволяет экстраполировать данные из доступных биообразцов на процессы в недоступных областях [356, 368]. Будучи однажды выявленными в лаборатории, биомаркеры могут обеспечить прямое измерение фактического эффекта на живые организмы в естественных условиях, тем самым преодолевая неопределённость при оценке риска [322, 335].

Существуют определенные ограничения при выборе и использовании биомаркеров, а также интерпретации полученных результатов.

В первую очередь, это влияние генетических факторов. Многие биомаркеры, установленные в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, не могут быть перенесены на человека. Некоторые химические вещества могут депонироваться в организме человека и не оказывать повреждающего воздействия длительное время или оказывать воздействие на органы и системы, оценка которого с помощью биомаркеров затруднена (например, воздействие на ЦНС). Применение биомаркеров нецелесообразно для химических веществ с коротким жизненным циклом в организме [367]. Использование новых технологий (протеомики, метаболомики, метабеномики) в сочетании с современными аналитическими подходами направлено на поиск принципиально новых биомолекулярных маркеров.

Различают три вида биологических маркеров: биомаркеры экспозиции (воздействия), биомаркеры эффекта и биомаркеры восприимчивости.

**Маркер экспозиции (воздействия)** – экзогенное химическое вещество или его метаболит, количество которого определяется в биологических средах организма.

Маркерами экспозиции могут быть:

- неизменяемые экзогенные агенты – тяжёлые металлы, полихлорированные бифенилы, некоторые растворители и др.;
- метаболиты экзогенных агентов – фенол (бензол), котинин (никотин), бенз(а)пирен (дигидродиолэпоксид), акролеин (циклофосфамид).

Современные аналитические методы позволяют достоверно регистрировать биомаркеры экспозиции в биологических субстратах.

Очень важно для правильной интерпретации результатов при обосновании маркеров экспозиции учитывать путь введения токсичного соединения в организм, обуславливающий преобладание в биологических субстратах как самого вещества, так и его метаболитов. Кроме этого, необходимо установление зависимости между дозой поступления токсичного соединения в организм и его концентрацией в анализируемом биосубстрате.

Качественная и количественная характеристика эффекта при действии конкретных маркеров экспозиции осуществляется с помощью установления биомаркеров эффекта.



**Маркер эффекта** – показатель, количественно характеризующий биохимическое, физиологическое, поведенческое или иное изменение в организме, от степени выраженности которого определяется фактическое или потенциальное нарушение здоровья или развитие болезни [166, 216].

Анализируемые неблагоприятные эффекты определяются конкретным сочетанием факторов, уровнями и продолжительностью экспозиции, специфичностью для каждого конкретного фактора. Это определяет более высокую надежность устанавливаемых безопасных уровней воздействия, рекомендуемых в качестве гигиенических нормативов, которые должны быть достигнуты в процессе осуществления профилактических и оздоровительных мероприятий [23, 136, 195]. Профилактические санитарно-гигиенические мероприятия направлены на всю совокупность воздействующих факторов с выделением приоритетов, что позволяет достичь большей эффективности планирования мероприятий по предупреждению и устранению вредного воздействия химических факторов на здоровье населения [119, 216].

Биомаркеры эффекта делят на специфические и неспецифические.

**Специфические маркеры эффекта** указывают на биологический эффект при воздействии конкретного вредного фактора. Например, образование повышенного содержания копропорфирина в моче при избыточном содержании свинца в организме, повышенного содержания карбоксигемоглобина в крови при повышенном содержании  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе [119, 166, 216].

**Неспецифические маркеры эффекта** указывают на общий, комплексный ответ организма при воздействии различных вредных факторов. Например, повышенное содержание малонового диальдегида в плазме крови, отражающего развитие окислительного стресса при воздействии ряда тяжелых металлов, ароматических углеводородов, хлорорганических соединений [4, 158, 286, 374].

В качестве маркера эффекта используется отклонение лабораторного показателя (биохимического, иммунологического, цито-, иммуногенетического и др.), отражающее функциональные нарушения критических органов и систем при воздействии, или показатель фактической заболеваемости по индикаторным классам болезней (нозологическим формам), имеющие доказанную связь с маркером экспозиции. Показатель фактической заболеваемости используется при отсутствии воз-

возможности количественного определения токсичного химического вещества в биологической среде.

Маркеры эффекта делятся на несколько категорий [367]:

- молекулярные продукты воздействия: ДНК-аддукты (продукты взаимодействия токсичного соединения со структурными фрагментами ДНК), гликозилированный гемоглобин, продукты присоединения электрофильных соединений к белкам и аминокислотам, хромосомные изменения;

- эндогенные биомолекулы: ацетилхолинэстераза (при воздействии фосфорорганических пестицидов), гамма-глутамилтрансфераза (токсическое повреждение гепатоцитов), дельта-аминолевулиновая кислота, копропорфирин (при воздействии свинца) и маркеры заболеваний, например, альфа-фетопротеин (рак печени), АСАТ (инфаркт миокарда) и креатининкиназа (повреждение мышц);

- изменения клеток/тканей: количество и подвижность сперматозоидов, активность макрофагов, соотношение эритроцитов и лимфоцитов.

Типичные маркеры экспозиции и эффекта тяжелых металлов представлены в табл. 1.1 [367].

Таблица 1.1

**Типичные биомаркеры экспозиции и эффекта тяжелых металлов**

| Металл | Биомаркер экспозиции          | Биомаркер эффекта                                                                                              |
|--------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мышьяк | Мышьяк в моче                 | Метиларсоновая кислота, диметиларсоновая кислота, соединения триметиларсония в моче                            |
| Кадмий | Кадмий в моче, кадмий в крови | Бета-2-микроглобулин                                                                                           |
| Хром   | Хром в моче, хром в крови     | Обмен сестринских хроматид                                                                                     |
| Свинец | Свинец в моче, свинец в крови | Дельта-аминолевулиновая кислота в моче, дегидратаза дельта-аминолевулиновой кислоты, протопорфирин эритроцитов |
| Ртуть  | Ртуть в моче, ртуть в крови   | —                                                                                                              |
| Никель | Никель в моче, никель в крови | —                                                                                                              |

**Маркер чувствительности** – это индикатор чувствительности организма человека к эффекту токсического воздействия вредного фактора или его метаболитов.

Гиперчувствительность может быть вызвана как наследственными причинами, так и вредными факторами среды обитания. Особое внимание уделяется генетически обусловленной чувствительности. Восприимчивость отдельных групп популяции или генетически обусловленных состояний к токсичности ряда тяжелых металлов представлена в табл. 1.2.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости адекватного набора индикаторных маркеров среды и здоровья для доказательства причинно-следственных связей, что является предпосылкой и основой санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Таблица 1.2

**Повышенная чувствительность субпопуляции (или генетически обусловленных состояний) к воздействию ряда тяжелых металлов**

| Группа риска / генетически обусловленные состояния | Металлы, к которым повышена чувствительность |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Подростки, особенно носители гена порфирии         | Свинец, металлсодержащие лекарства           |
| Беременные                                         | Свинец, ртуть                                |
| Циркадные ритмы, включая фазовые сдвиги            | Мышьяк, хром, ртуть                          |
| Цистиноз                                           | Кадмий, свинец, ртуть, уран                  |
| Цистинурия                                         | Кадмий, свинец, ртуть, уран                  |
| Дефицит глутатиона                                 | Свинец                                       |
| Дефицит глутатионпероксидазы                       | Свинец                                       |
| Дефицит глутатионредуктазы                         | Свинец                                       |
| Порфирия                                           | Свинец, ртуть                                |
| Талассемия (анемия Кули)                           | Свинец                                       |
| Тирозинемия                                        | Кадмий, свинец, ртуть, уран                  |
| Болезнь Вильсона                                   | Медь, свинец, ванадий                        |

В настоящее время ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления риском здоровью населения» на базе анализа более 5 тысяч моделей и систематизации накопленных научных данных обоснованы маркеры экспозиции для 15 химических соединений, установлены их действующие уровни в крови (до 2–5 раз, а для отдельных веществ до 10 раз превышающие референтные концентрации), обуславливающие негативные ответные реакции организма [80].

Предложены безопасные уровни содержания маркеров экспозиции в крови детей – марганца, хрома, никеля, свинца, ванадия, метанола, бензола, формальдегида, 1,2-дихлорэтана; 50 значений фоновых показателей для 30 химических соединений в биологических средах (крови, моче) как критерии биомониторинга для гигиенической оценки и принятия управленческих решений [260].

В результате исследований внедрены в практику 45 критериев биохимических, цито- и иммуногенетических маркеров для биомониторинга; 10 маркерных диагностических тест-систем для мониторинга 60 показателей здоровья при скрининговых и углубленных исследованиях, 70 критериев фоновых биохимических, иммунологических, общеклинических лабораторных показателей; для оценки неблагоприятных эффектов при повышенном содержании в биологических средах токсичных соединений (более 30 веществ) обоснованы и внедрены лабораторные диагностические тест-системы.

Внедрение в практику гигиенических исследований и экспертиз безопасных уровней содержания токсичных соединений в крови и показателей эффектов, отражающих внешнесредовую экспозицию, позволит оценивать реальную нагрузку на организм и повысит эффективность планирования санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на обеспечение гигиенической безопасности населения.

Научный анализ системных связей маркеров экспозиции с маркерами негативного ответа, в том числе с использованием методов решения прямых и оптимизационных задач методами логистического моделирования, позволяет обосновать особенности реализации токсического действия повышенных концентраций химических веществ в биоредах, обуславливающих патоморфоз развития и течения неинфекционных заболеваний в условиях воздействия химических факторов среды обитания.

По результатам многолетних наблюдений (за 15-летний период порядка 150 000) теоретически обоснована и сформирована доказательная база патоморфоза неинфекционных заболеваний в условиях воздействия химических факторов среды обитания по 7 классам болезней: органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пи-

щеварения, эндокринной системы, костно-мышечной системы, крови и кроветворных органов и т.д. [33, 39, 81, 82, 138].

На базе научных исследований системных связей «маркер эффекта – маркер экспозиции» осуществлена разработка патогенетически обоснованных программ профилактики для целевых групп населения. В настоящее время разработано порядка 20 профилактических программ, в том числе для детей, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов предприятий порошковой металлургии, целлюлозно-бумажного производства, нефтедобычи и нефтепереработки, химического органического синтеза; для лиц, проживающих в санитарно-защитных зонах; для женщин фертильного возраста [3, 192].

Применение критериев биомониторинга, системы маркеров эффекта, системного анализа причинно-следственных связей в практике гигиенических исследований, экспертиз и других видов оценок позволяет сформировать доказательную базу неблагоприятного воздействия факторов внешнесредовой экспозиции и повысить эффективность планирования санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий по предупреждению и устранению вредного воздействия факторов внешней среды на здоровье населения.

# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ИНДИКАЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ВНЕШНЕСРЕДОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

## 2.1. Хлорорганические соединения

### 2.1.1. Хлорорганические соединения как фактор загрязнения питьевой воды

Хлорорганические соединения (ХОС) относятся к суперэкоотоксикантам – чужеродным веществам для организма, отличающимся чрезвычайной стойкостью, высокой биологической активностью; распространяются в объектах внешней среды далеко за пределы своего первоначального местонахождения и уже на уровне микропримесей оказывают негативное воздействие на организм [9, 69].

В число хлорорганических соединений, наряду с другими, входят хлорпроизводные предельных углеводородов: дихлорметан –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , трихлорметан (хлороформ) –  $\text{CHCl}_3$ , тетрахлорметан (четырёххлористый углерод) –  $\text{CCl}_4$ , 1,2-дихлорэтан (этилена дихлорид) –  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ , дихлорбромметан –  $\text{CH}_2\text{BrCl}_2$ , дибромхлорметан –  $\text{CH}_2\text{Br}_2\text{Cl}$  [43].

Поступление хлорпроизводных предельных углеводородов в объекты внешней среды возможно в результате загрязнения источников питьевого водоснабжения промышленными сточными водами, содержащими данные соединения [147]. При этом поверхностные источники водоснабжения содержат небольшие количества хлорорганических соединений, так

как в открытых водоемах активно идут процессы самоочищения. Кроме этого, летучие ХОС удаляются из воды в результате поверхностной аэрации [211]. Содержание хлорорганических соединений в подземных водоисточниках может достигать значительных величин, и концентрация их возрастает при поступлении новых порций загрязнений [211, 261].

Другим источником поступления летучих хлорорганических соединений в питьевую воду является существующая практика дезинфекции питьевой воды, принятая в большинстве развитых стран, когда хлорирование представляет собой один из основных приемов обработки воды (первичная и вторичная обработка питьевой воды), обеспечивающих ее надежное обеззараживание в любой точке распределительной сети, в любой момент времени, благодаря эффекту последействия, а также позволяющих поддерживать санитарное состояние очистных сооружений [16, 72].

В соответствии с п. 3.4.3. СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения» производится хлорирование водопроводной воды на станции водоподготовки при подаче в систему хозяйственно-питьевого водоснабжения населения [224]. Эта процедура является источником опасности загрязнения воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения не только хлором, но и при существующем уровне санитарно-химического загрязнения воды источника водоснабжения побочными продуктами – галогенсодержащими соединениями, большую часть которых составляют тригалометаны: хлороформ, дихлорбромметан, дибромхлорметан. Процесс образования тригалометанов обусловлен взаимодействием соединений активного хлора с органическими веществами природного происхождения, присутствующими в исходной воде, и представляет опасность для здоровья населения [16, 43, 117].

К органическим веществам, ответственным за образование ХОС, относятся оксосоединения, имеющие одну или несколько карбонильных групп, находящихся в орто- и пара- положении, а также вещества, способ-

ные к образованию карбонильных соединений при изомеризации, окислении или гидролизе. К таким веществам относятся, прежде всего, гумусовые и другие органические примеси, особенно ацетильных и дикетонных групп, присутствующих в исходной воде [72, 211, 261]. Исследования ряда авторов показали, что около 10 % хлора, используемого при хлорировании, участвует в образовании побочных продуктов – галогенсодержащих соединений [72]. В сумме образующихся при водоподготовке тригалометанов хлороформ составляет 70–90 %. При этом необходимо отметить, что в исходной воде, поступающей на водоподготовку, содержание хлороформа может быть незначительным и увеличивается только на этапах обработки воды после хлорирования.

Гигиенические исследования, проведенные в России и за рубежом, свидетельствуют, что основные концентрации летучих хлорорганических соединений образуются на этапе первичного хлорирования воды при введении хлора в неочищенную воду. В хлорированной воде обнаруживается несколько десятков различных ХОС. Наиболее часто отмечается присутствие хлороформа и четыреххлористого углерода. При этом количество хлороформа обычно на 1–3 порядка превышает содержание других летучих хлорорганических соединений, и в большинстве случаев концентрация их в питьевой воде регистрируется выше установленного норматива в 2–8 раз [211, 261]. Наличие хлороформа в питьевой воде рассматривается как индикатор содержания в ней продуктов хлорирования [92].

### **2.1.2. Проблема питьевого водоснабжения населенных мест**

Проблема питьевого водоснабжения населенных мест в большинстве регионов России остается острой на сегодняшний день. В настоящее время около 70 % населения России обеспечивается питьевой водой из поверхностных источников, при этом 40 % из них не соответствуют санитарным нормам [162]. Это обусловлено помимо прочих



причин интенсивным химическим и микробным загрязнением источников питьевого водоснабжения. Неудовлетворительное состояние источников питьевого водоснабжения, низкий уровень внедрения современных технологий водоочистки и обеззараживания в отношении наиболее устойчивых химических и биологических агентов, высокая (более 60%) изношенность разводящих сетей напрямую связаны с низким качеством питьевой воды, подаваемой населению, что является одним из факторов, оказывающих негативное влияние на здоровье [135, 162, 178].

Неблагоприятная санитарно-гигиеническая ситуация по качеству воды из источников централизованного питьевого водоснабжения, не соответствующих гигиеническим нормативам, отмечается во многих регионах Российской Федерации. По данным государственной статистической отчетности 2009 года, в 35 субъектах отмечалось превышение среднероссийского уровня (28,0 %) доли проб воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, из них в 20 субъектах этот показатель превышал среднероссийский в 1,5 раза и более. Больше всего нестандартных проб воды регистрировалось в г. Москве, Томской, Тюменской, Новгородской, Омской, Самарской областях и других [150].

Особенно неблагоприятная ситуация складывается с источниками питьевого централизованного водоснабжения из открытых водоемов, так как 42 % от их числа на сегодняшний день не отвечают санитарным правилам и нормам. Причиной неудовлетворительной ситуации, в первую очередь, является отсутствие зон санитарной охраны (вклад данной причины составляет 36 %), необходимого комплекса очистных сооружений (40 %), обеззараживающих установок (2,5 %) [150].

Качество питьевой воды источников централизованного питьевого водоснабжения после водоподготовки, не соответствующее гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, стабильно сохраняется в последние 3 года в 43–45 субъектах Российской Федерации. В 2009 г. доля нестандартных проб питьевой воды из водопроводной сети превышала среднероссийский показатель в 1,5–4 раза в 28 регионах [150]. В большей степени не соответствовало гигиеническим нормативам содержание в пробах ряда химических веществ,

нормируемых по санитарно-токсикологическому признаку, в том числе хлора, хлороформа (до 8–13 % нестандартных проб) [150].

Опасным для здоровья человека остается фактор микробиологического загрязнения питьевой воды. Так, ряд исследований свидетельствует, что опасность заболеваний от микробиологических загрязнений воды во много тысяч раз выше (до 100 000 раз), чем при загрязнении воды химическими соединениями различной природы [417, 439]. В 40 субъектах Российской Федерации отмечается превышение среднероссийского показателя доли проб воды из водопроводной сети, не соответствующих гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям, из них в 17 – от 1,5 до 18 раз [150].

Высокий уровень микробиологического загрязнения обуславливает необходимость, в случае использования поверхностного водоема в качестве источника хозяйственно-питьевого водоснабжения, интенсивного обеззараживания воды, следствием чего также является образование летучих хлорорганических углеводородов, таких как тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, дихлорбромметан, дибромхлорметан.

### **2.1.3. О механизме токсического действия хлорорганических соединений**

Общим свойством представленных хлорорганических соединений является образование более токсичных метаболитов в процессе биотрансформации при поступлении в организм [43, 69].

Токсичные метаболиты хлорорганических соединений путем алкилирования и (или) стимуляции перекисного окисления липидов повреждают плазматические и внутриклеточные мембраны и запускают, судя по всему, кальциевый механизм гибели клеток [38]. Внутриклеточное накопление кальция блокирует митохондриальное окислительное фосфорилирование, дестабилизирует лизосомальные мембраны, активирует находящиеся в лизосомах эндопротеазы, обладающие аутопротеолитическими свойствами. Следствием этих изменений, а также расстройств липидного обмена (увеличение количества липидов, поступающих в клетку, и угнетение их выведения) являются дистрофи-

ческие (преимущественно жировая дистрофия) и некротические поражения клеток паренхиматозных органов (печени, почек) [38, 43, 69].

Указанные механизмы (неэлектролитное и электролитное действие токсиканта) являются первичными, реализующимися уже в начальной стадии воздействия. Они вызывают изменения в различных органах и тканях, приводят к серьезным расстройствам гомеостаза (метаболическому ацидозу, водно-электролитным, гемокоагуляционным сдвигам и т.д.), формированию ряда вторичных синдромов (центральных и аспирационно-обтурационных нарушений дыхания, острой недостаточности паренхиматозных органов и т.д.) [38].

Представители хлорорганических соединений – хлороформ, дибромхлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан – в результате биотрансформации в организме инициируют процессы свободно-радикального окисления с образованием активных форм кислорода (супероксидный анион –  $O^{\cdot -}$ , пероксид водорода –  $H_2O_2$ , гидроксильный ион –  $OH^{\cdot}$ ) и тем самым вызывают значительные расстройства со стороны внутренних органов, в частности, существенные изменения в культуре клеток печени, нарушение белоксинтезирующей функции [43].

**Хлороформ** по степени опасности вредных веществ для здоровья человека относится к чрезвычайно опасным (1-й класс опасности) [56, 60].

Характеризуется как слабый источник прооксидантных процессов, поскольку обладает низкой способностью к одноэлектронному восстановлению, но при этом в процессе его биотрансформации образуются токсичные метаболиты, негативно воздействующие на мембрану клетки [43, 117].

Биотрансформации подвергаются 30–50 % поступившего в организм хлороформа. Основной процесс метаболизма происходит в печени. На первой стадии метаболизма хлороформа образуется гидрокситрихлорметан, обладающий выраженным канцерогенным действием. На второй стадии образуется главный метаболит данного соединения – фосген. Дальнейшая метаболическая трансформация хлороформа приводит к образованию тетрахлорметана и хлорсодержащих метаболитов. Конечными продуктами биотрансформации являются оксид углерода (IV) и хлороводород. Метаболиты хлороформа разрушают белково-липидный слой мембраны эритроцитов, вызывая гемолиз, ослабляют процессы ды-

хания [49]. Хлороформ является высококумулятивным соединением. Значительное депо хлороформа находится в жировой ткани. Способен проникать через плацентарный барьер, поскольку установлено, что его концентрация в пуповинной крови выше, чем в крови матерей.

Токсичность тетралорметана и 1,2-дихлорэтана объясняется не только их физико-химическими свойствами (симметричное строение молекулы, наличие и количество хлора), но в значительной мере связана с высокой метаболизирующей активностью в организме.

**Тетрахлорметан** относится к чрезвычайно опасным химическим веществам (1-й класс опасности) [56]. В процессе своего метаболизма образует свободные радикалы: активный трихлорметильный радикал ( $\text{CCl}_3^\cdot$ ) и высокореактивный трихлорметилпероксильный радикал ( $\text{CCl}_3\text{OO}^\cdot$ ) [444, 467]. Одним из метаболитов является хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ).

Схема метаболизма хлороформа и тетрахлорметана представлена на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Метаболизм хлороформа и тетрахлорметана

Основным местом образования свободно-радикальных метаболитов являются эндоплазматическая сеть и митохондрии клеток печени. Взаимодействие образующихся радикалов  $\text{CCl}_4$  с полиненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов внутриклеточных мембран инициирует перекисное окисление липидов с последующим развитием цепной реакции свободно-радикального окисления и образованием

активных форм кислорода ( $O^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot-}$ ). Это приводит к глубоким нарушениям функциональных свойств мембран – подавлению активности мембраносвязанных ферментов, торможению их белоксинтезирующей активности, выходу цитозольных ферментов в кровь, деструкции нуклеотидов, декомпартментализации кальция и, в конечном итоге, к апоптозу и некрозу гепатоцитов [43, 47, 59, 228]. Из изложенного следует, что метаболические превращения четыреххлористого углерода являются основой гепатотоксического действия этого соединения. Показано подавление синтеза белков микросомальной фракцией печени [265]. Действие тетрахлорметана на организм сходно с действием хлороформа, но изменения в органах (печени, почках, сердце) более глубокие (жировое перерождение).

Нефротоксический эффект четыреххлористого углерода связан с действием некоторых аминокислот на проксимальные отделы почечных канальцев. В норме они дезаминируются печенью, но при повреждении ее паренхимы выводятся почками, вызывая аминоцидурийный нефроз [38]. Происходит нарушение функций почек: снижение клубочковой фильтрации, угнетение канальцевой реабсорбции, снижение почечного плазмотока [47].

Индукцированный тетрахлорметаном окислительный стресс усугубляется подавлением активности антиоксидантных ферментов, усилением расхода и снижением содержания в клетке таких приоритетных антиоксидантов, как  $\alpha$ -токоферол и восстановленная форма убихинона [265, 424].

**1,2-дихлорэтан** является изомером дихлорэтана. Относится к опасным веществам для здоровья (2-й класс опасности) [56].

В основе механизма токсического действия 1,2-дихлорэтана лежит способность вытеснять в клетках нуклеопротейды и разрушать внутриклеточные структуры [38]. В процессе метаболизма 1,2-дихлорэтана образуются высокотоксичные вещества – 1-хлорэтанол, который при участии алкоголь- и альдегиддегидрогеназы окисляется до хлорацетальдегида и монохлоруксусной кислоты. Метаболиты 1,2-дихлорэтана обладают высокой активностью и, вступая во взаимодействие с сульфгидрильными группами ферментов, нарушают их структуру и функцию. Оказывают еще более выраженное токсическое действие на клеточные структуры, вызы-

вая повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточного обмена и цитолиз клеток, а в наибольшей степени данное действие проявляется в ретикулоэндотелии печени, где осуществляется основной этап метаболизма 1,2-дихлорэтана [38]. Депонируется в жировой ткани.

1,2-дихлорэтан при поступлении в организм с питьевой водой оказывает нейротоксическое, гепатотоксическое, нефротоксическое, местное раздражающее действие. По данным Агентства по токсикологии химических веществ и регистра заболеваний, а также Центра питьевой воды (США), единичные пероральные дозы 1,2-дихлорэтана в 2,5–15 мл (57–343 мг/кг массы тела) могут вызвать в тканях печени и почек негативные изменения, включая накопление жира в печени и набухание ткани почек. У некоторых взрослых наблюдаются вредные эффекты, включая смерть, при пероральном поступлении 1,5 мл (34 мг/кг массы тела). Доза в 0,18–0,92 мл (29–150 мг/кг массы тела) может быть смертельной для детей [420, 453].

Способен вызывать системные заболевания, и специалистами многих стран рассматривается как загрязнитель первого порядка (т.е. как вещество, относительно которого нормативные органы требуют всесторонних исследований по определению его токсичности) [302, 373].

**Дибромхлорметан** относится к опасным химическим веществам (2-й класс опасности) [56]. Из-за наличия замещающих радикалов является менее токсичным соединением по сравнению с тетрахлорметаном. В условиях хронической экспозиции обладает преимущественно гепатотоксическим действием на организм [113].

#### **2.1.4. Маркеры эффекта при хроническом поступлении хлорорганических соединений в организм с питьевой водой**

К настоящему времени накоплена достаточная информация, свидетельствующая об опасности для здоровья человека побочных продуктов хлорирования питьевой воды. Взаимосвязь влияния химического состава питьевой воды на состояние здоровья и заболеваемость населения установлена в исследованиях, проведённых на протяжении ряда лет специалистами организаций Роспотребнадзора совместно со специа-

листами НИИ гигиенического профиля [178]. В ряде эпидемиологических исследований выявлено влияние тригалометанов, типичным представителем которых является хлороформ, на репродуктивную функцию женщин. Установлено повышение частоты нарушений течения беременности, внутриутробного развития плода и появления врожденных уродств, вызванных хлорированной питьевой водой с концентрациями тригалометанов более 80–100 мкг/дм<sup>3</sup> [265, 302]. Подтверждены полученные ранее данные об увеличении риска заболеваний органов кровообращения, пищеварения, эндокринной системы, мочевыводящих путей в результате длительного воздействия питьевой воды с нарушением гигиенических нормативов, регламентирующих содержание химических веществ [178, 369].

Характеризуя пути поступления тригалометанов в организм человека, необходимо отметить актуальность проблемы комплексного воздействия хлороформа и других хлорсодержащих соединений питьевой воды на население в условиях России. Установлено, что в жилых помещениях человек (ориентировочно) получает с питьевой водой 32 %, а через воздух и кожу (при принятии душа) – 68 % ежедневной дозы хлороформа [178]. При вдыхании тетрахлорметана в организм проникает до 30–40 % его количества. При потреблении с водой этот показатель составляет уже 85–91 %.

При длительном поступлении хлорсодержащих органических соединений с питьевой водой в организм человека существует потенциальная вероятность повреждения жизненно важных органов и систем или развитие вредных эффектов (табл. 2.1) [216].

Оценка риска здоровью населения, связанного с качеством воды сети хозяйственно-питьевого водоснабжения, проведенная в соответствии с Руководством по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ [216] на основании среднесуточных данных (2006–2010 гг.), позволила установить, что воздействие хлорорганических соединений, поступающих в организм детей с питьевой водой, является причиной недопустимого уровня неканцерогенного риска нарушений со стороны системы крови (индекс опасности до 1,8), печени (индекс опасности составил 1,45–1,54), центральной нервной системы (индекс опасности 1,33–2,18), почек (индекс опасности 1,28–1,83), эндокринной системы (индекс опасности 1,28–2,25). Среди пока-

зателей качества воды ведущее место по величине коэффициента опасности (НҚ) занимает хлороформ (НҚ – 1,28–1,85). По результатам идентификации опасности установлено, что повышенный уровень хлора в воде может явиться причиной патологии иммунной системы и раздражающе действовать на слизистые оболочки.

В ходе конкретного наблюдения выполненные инструментальные исследования (2010 г.) подтвердили факт присутствия в питьевой воде, поступающей в разводящую сеть централизованного водоснабжения, хлороформа на уровне до 0,06 мг/дм<sup>3</sup> (0,3 ПДК), тетрахлорметана – до 0,03 мг/дм<sup>3</sup> (0,5 ПДК), дихлорэтана – до 0,0056 мг/дм<sup>3</sup> (0,2 ПДК), дихлорбромметана – до 0,04 мг/дм<sup>3</sup> (1,3 ПДК), дибромхлорметана – до 0,013 мг/дм<sup>3</sup> (0,4 ПДК). Установлено, что по критерию суммы отношений обнаруженных концентраций к ПДК, рассчитанной в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01, допустимый уровень превышен в 2,5 раза.

Таблица 2.1

**Критические органы и системы, вызываемые эффекты  
при хроническом поступлении в организм с питьевой водой  
хлорорганических соединений**

| Вещество        | Референтная доза (RfD), мг/кг | Критические системы и органы                    | Эффекты                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,2-дихлорэтан  | 0,0029                        | Печень, ЦНС, почки,                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитолиз гепатоцитов</li> <li>• Угнетение нервных центров</li> </ul>                                                                                                                                    |
| Дибромхлорметан | 0,02                          | Печень                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитолиз гепатоцитов</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Дихлорбромметан | 0,02                          | Почки, печень                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитолиз гепатоцитов</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Хлороформ       | 0,01                          | Печень, почки, ЦНС, гормональная система, кровь | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитолиз гепатоцитов</li> <li>• Снижение белоксинтезирующей функции</li> <li>• Угнетение нервных центров</li> <li>• Активация свободно-радикального окисления</li> <li>• Гемолиз эритроцитов</li> </ul> |



Окончание табл. 2.1

| Вещество                 | Референтная доза (RfD), мг/кг | Критические системы и органы                                   | Эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Четыреххлористый углерод | 0,0007                        | Печень, почки, поджелудочная железа, система свертывания крови | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация ПОЛ</li> <li>• Снижение антиоксидантной активности</li> <li>• Цитолиз гепатоцитов</li> <li>• Снижение белоксинтезирующей функции</li> <li>• Снижение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, почечного плазмотока</li> <li>• Нарушение свертывающей системы крови в сторону гипокоагуляции</li> </ul> |

Для гигиенической индикации и критериальной оценки эффектов, вызываемых длительным комбинированным поступлением в организм с питьевой водопроводной водой ХОС, выполнены углубленные исследования и оценка зависимости вероятных ответов со стороны здоровья (отклонений гематологических, биохимических, иммунологических и других показателей) от концентрации в крови ХОС, обусловленной экспозицией побочных продуктов хлорирования воды сети централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения [119, 172].

В качестве экспонированной субпопуляции выбраны дети в возрасте 3–7 лет, посещающие дошкольные учреждения с централизованным хозяйственно-питьевым водоснабжением и проживающие в условиях обеспечения этой же водопроводной водой.

Дети выбраны в качестве исследуемого контингента в силу наибольшей чувствительности к внешнесредовой экспозиции химических факторов, что является научно доказанным фактом [8, 32]. Повышенная чувствительность детского организма обусловлена [32]:

- продолжающейся морфофункциональной дифференцировкой органов и регуляторных систем;
- несовершенством нейроэндокринной регуляции в силу роста и развития центральной нервной и эндокринной систем;

- высоким уровнем обмена веществ;
- критическими периодами роста и развития;
- возрастными особенностями вентиляции легких, процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте, проницаемости барьерных структур.

Длительное использование питьевой воды с нарушением гигиенических требований по химическому составу обуславливает развитие различных заболеваний у населения. Неблагоприятное биологическое воздействие избыточного поступления в организм ряда хлорорганических соединений проявляется не только в повышении общей или специфической заболеваемости, но и в изменении отдельных показателей здоровья, свидетельствующих о начальных патологических или предпатологических сдвигах в организме.

По результатам эпидемиологических исследований заболеваемости детского населения (3–7 лет), потребляющего питьевую воду, содержащую ХОС, по деперсонифицированным данным обращаемости за медицинской помощью в системе фонда обязательного медицинского страхования (за 2009 г.), в сравнении с контрольной группой детей территорий, где питьевые воды не проходят стадию хлорирования, выявлены существенные различия.

Установлено что обращаемость детей исследуемой территории за медицинской помощью по причине желчнокаменной болезни, других болезней желчного пузыря, поражений желчевыводящих путей и поджелудочной железы (рубрики K<sub>80-87</sub> по МКБ-10) в 4,64 раза выше, чем на контрольных территориях. Установлена в 4,01 раза большая болезненность детей по таким нозологическим формам, как иммунодефициты и другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, в 8,58 раза – конъюнктивиты (H<sub>10-13</sub>) и в 7,21 раза – расстройства вегетативной нервной системы и другие нарушения нервной системы.

На основании результатов эпидемиологических исследований статистически доказаны причинно-следственные связи между факторами риска питьевой воды и вероятностью развития у детей врожденных аномалий и пороков развития, а также заболеваний системы крови, кроветворных органов, иммунной системы, нервной системы, органа зрения и его придаточного аппарата (по расчету отношения шансов – OR) (табл. 2.2) [262].

Таблица 2.2

**Причинно-следственные связи между факторами риска  
питьевой воды и заболеваниями детей**

| Органы, системы, эффекты                              | Отношение шансов (OR) | Доверительный 95%-ный интервал (DI) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Орган зрения и его придаточный аппарат                | 7,45                  | 3,17–17,47                          |
| Система крови, кроветворных органов, иммунная система | 3,78                  | 1,69–8,45                           |
| Нервная система                                       | 1,52                  | 1,03–2,25                           |
| Врожденные аномалии и пороки развития                 | 3,97                  | 1,93–8,16                           |

При когортном исследовании детей, потребляющих питьевую воду с хлорорганическими соединениями ( $n = 296$ ), в крови идентифицированы те же токсичные компоненты в концентрациях от 0,0001 до 0,02 мг/дм<sup>3</sup>, что и в питьевой хлорированной воде. В крови детей контрольной группы данные примеси не обнаружены (табл. 2.3, рис. 2.2, 2.3).

Анализ частоты встречаемости нестандартных проб крови с хлорорганическими соединениями в обследуемой выборке показал, что четыреххлористый углерод идентифицирован во всех исследованных пробах, хлороформ – в 98 %, дибромхлорметан – в 60 %, дихлорбромметан – в 98 %, 1,2-дихлорэтан – в 52 % от общего количества проб.

При идентификации ХОС в крови на уровне концентраций 0,0001–0,02 мг/дм<sup>3</sup> выделен комплекс лабораторных показателей, имеющих достоверный характер отклонений, отражающих негативные эффекты со стороны критических органов и систем.

Таблица 2.3

**Содержание хлорорганических соединений в крови  
обследованных детей**

| № п/п | Хлорорганическое соединение | Концентрация ( $M \pm m$ ), мг/дм <sup>3</sup> |                    | Достоверность различий ( $p \leq 0,05$ ) |
|-------|-----------------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|
|       |                             | Основная группа                                | Контрольная группа |                                          |
| 1     | Хлороформ                   | 0,0113±0,0024                                  | 0,0                | 0,000                                    |
| 2     | 1,2-дихлорэтан              | 0,0196±0,0037                                  | 0,0                | 0,000                                    |
| 3     | Дибромхлорметан             | 0,0001±0,000                                   | 0,0                | 0,000                                    |
| 4     | Дихлорбромметан             | 0,0005±0,0002                                  | 0,0                | 0,000                                    |
| 5     | Тетрахлорметан              | 0,0012±0,0003                                  | 0,0                | 0,000                                    |

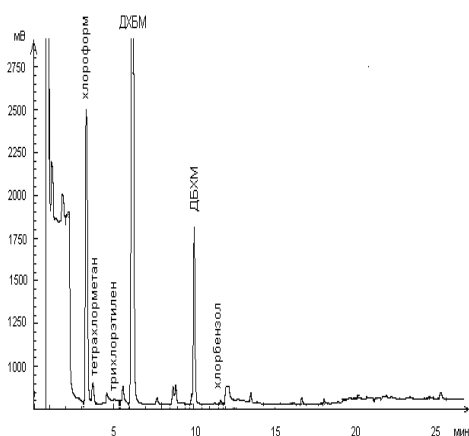


Рис. 2.2. Хроматограмма образца пробы питьевой воды (2010 г.), мг/дм<sup>3</sup>:

- хлороформ – 0,06,
- тетрахлорметан – 0,0004,
- дихлорбромметан – 0,04,
- дибромхлорметан – 0,0063

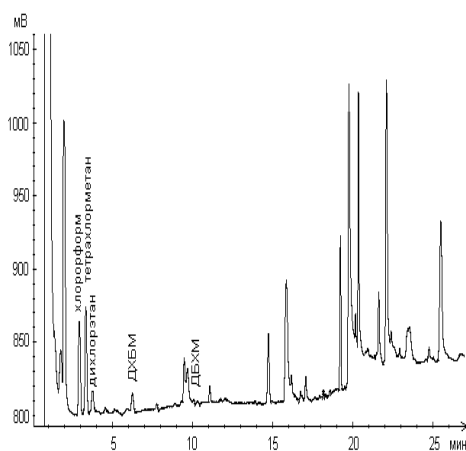


Рис. 2.3. Хроматограмма образца пробы крови ребенка, потребляющего хлорированную питьевую воду (2010 г.), мг/дм<sup>3</sup>:

- хлороформ – 0,031,
- тетрахлорметан – 0,0004,
- дихлорбромметан – 0,02,
- дибромхлорметан – 0,0034

О повышенном цитолизе мембраны клеток печени свидетельствуют частота регистрации проб и уровень повышенной активности АСАТ в сыворотке крови. У детей основной группы активность АСАТ повышена в 26 % случаев против 12 % случаев в контрольной группе, среднее значение в этих пробах в 1,2 раза выше у детей основной группы относительно показателя в контроле ( $p = 0,003$ ) (табл. 2.4).

Таблица 2.4

**Сравнительный анализ гематологических и биохимических показателей у детей,  
потребляющих питьевую воду с хлорорганическими соединениями**

| Вид<br>анализа                | Показатель                                                     | Контрольная группа |                                                                         |      | Основная группа |                                                                         |      | Досто-<br>верность<br>разли-<br>чий (p) |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------|
|                               |                                                                | $M \pm m$          | Частота реги-<br>страции проб<br>с отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | $M \pm m$       | Частота реги-<br>страции проб<br>с отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      |                                         |
|                               |                                                                |                    | ниже                                                                    | выше |                 | ниже                                                                    | выше |                                         |
| Об-<br>щий<br>анализ<br>крови | Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>                                  | 124,4±2,19         | 10,4                                                                    | 6,3  | 120,74±0,961    | 21,6                                                                    | 3,1  | <b>0,002</b>                            |
|                               | Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /дм <sup>3</sup>                  | 4,32±0,07          | 4,2                                                                     | 0,0  | 4,24±0,035      | 6,6                                                                     | 0,3  | <b>0,049</b>                            |
|                               | Цветной показатель, пг                                         | 28,83±0,27         | 0,0                                                                     | 0,0  | 28,57±0,131     | 0,0                                                                     | 0,0  | 0,086                                   |
|                               | Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>                    | 6,45±0,514         | 27,1                                                                    | 20,8 | 6,33±0,216      | 37,3                                                                    | 19,9 | <b>0,037</b>                            |
|                               | СОЭ, мм/ч                                                      | 7,92±0,906         | 0,0                                                                     | 12,5 | 7,17±0,49       | 0,0                                                                     | 15,3 | 0,148                                   |
|                               | Эозинофилы, %                                                  | 3,94±0,996         | 0,0                                                                     | 45,8 | 2,64±0,286      | 0                                                                       | 25,1 | 0,012                                   |
|                               | Абсолютное число эозинофилов, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 275,9±81,02        | 45,8                                                                    | 27,1 | 169,16±22,02    | 60,3                                                                    | 8,4  | <b>0,011</b>                            |
|                               | Палочкоядерные нейтрофилы, %                                   | 1,17±0,125         | 0,0                                                                     | 0,0  | 1,46±0,096      | 0,0                                                                     | 3,8  | <b>0,000</b>                            |
|                               | Сегментоядерные нейтрофилы, %                                  | 49,71±2,926        | 4,2                                                                     | 31,3 | 48,75±1,194     | 2,1                                                                     | 32,4 | 0,542                                   |
|                               | Лимфоциты, %                                                   | 40,4±2,977         | 25,2                                                                    | 10,4 | 42,41±1,202     | 23,0                                                                    | 10,5 | 0,209                                   |
|                               | Моноциты, %                                                    | 4,885±0,474        | 13,1                                                                    | 10,4 | 4,501±0,235     | 32,1                                                                    | 20,6 | 0,041                                   |
|                               | Базофилы, %                                                    | 0,06±0,071         | 0,0                                                                     | 0,0  | 0,003±0,007     | 0,0                                                                     | 0,0  | 0,097                                   |
|                               | Плазматические клетки, %                                       | 0,02±0,042         | 0,0                                                                     | 2,1  | 0,01±0,012      | 0,0                                                                     | 1,0  | 0,633                                   |
|                               | Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, у.е.                        | 0,11±0,033         | 0,0                                                                     | 79,2 | 0,067±0,009     | 1,4                                                                     | 72,1 | <b>0,012</b>                            |
|                               | Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>                   | 299,8±7,79         | 0,0                                                                     | 2,1  | 294,57±3,486    | 0                                                                       | 9,8  | 0,222                                   |
|                               | Ретикулоциты, %                                                | 0,33±0,028         | 0,0                                                                     | 0,0  | 0,37±0,015      | 0,7                                                                     | 1,0  | <b>0,011</b>                            |
|                               | Гематокрит (НСТ), %                                            | 35,62±0,666        | 17,1                                                                    | 0,0  | 35,19±0,293     | 28,6                                                                    | 0,0  | 0,241                                   |

Продолжение табл. 2.4

| Вид<br>анали-<br>за                        | Показатель                                                                   | Контрольная группа |                                                                         |      | Основная группа |                                                                         |      | Досто-<br>верность<br>разли-<br>чий ( <i>p</i> ) |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------|
|                                            |                                                                              | <i>M±m</i>         | Частота реги-<br>страции проб<br>с отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | <i>M±m</i>      | Частота реги-<br>страции проб<br>с отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      |                                                  |
|                                            |                                                                              |                    | ниже                                                                    | выше |                 | ниже                                                                    | выше |                                                  |
|                                            | Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм <sup>3</sup> | 342,6±1,97         | 0,0                                                                     | 0,0  | 338,24±1,039    | 0,3                                                                     | 0,0  | <b>0,000</b>                                     |
|                                            | Средний объем эритроцита (MCV), фл                                           | 82,67±0,98         | 0,0                                                                     | 4,2  | 83,15±0,426     | 1,7                                                                     | 10,5 | <b>0,000</b>                                     |
|                                            | Средний объем тромбоцита (MPV), фл                                           | 7,51±0,204         | 20,8                                                                    | 0,0  | 7,69±0,088      | 10,1                                                                    | 0,7  | 0,097                                            |
|                                            | Тромбокрит (PCT), %                                                          | 0,26±0,012         | 0,0                                                                     | 0,0  | 0,32±0,015      | 0,3                                                                     | 1,4  | 0,000                                            |
|                                            | Анизоцитоз тромбоцитов (PDWc), %                                             | 39,94±1,54         | 0,0                                                                     | 6,3  | 37,64±0,685     | 0                                                                       | 4,5  | 0,007                                            |
|                                            | Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %                                             | 18,1±0,355         | 0,0                                                                     | 2,1  | 17,36±0,163     | 0,3                                                                     | 10,8 | 0,000                                            |
|                                            | Время свертываемости крови по Сухареву, нача-<br>ло, мин                     | 1,80±0,156         | 0,0                                                                     | 17,9 | 3,80±0,197      | 0,0                                                                     | 97,9 | <b>0,000</b>                                     |
|                                            | Время свертываемости крови по Сухареву, ко-<br>нец, мин                      | 4,01±0,115         | 2,1                                                                     | 10,2 | 4,44±0,216      | 2,1                                                                     | 22,9 | <b>0,001</b>                                     |
|                                            | Длительность кровотечения по Дукке, мин                                      | 2,45±0,137         | 15,6                                                                    | 0    | 1,45±0,137      | 70,8                                                                    | 0    | <b>0,000</b>                                     |
| Биохи-<br>миче-<br>ский<br>анализ<br>крови | Глюкоза, ммоль/дм <sup>3</sup>                                               | 4,01±0,109         | 2,1                                                                     | 0,0  | 3,61±0,047      | 18,8                                                                    | 0    | <b>0,000</b>                                     |
|                                            | Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>                                      | 4,18±0,235         | 10,4                                                                    | 8,3  | 4,15±0,079      | 7,7                                                                     | 3,8  | 0,854                                            |
|                                            | Холестерин ЛПВП, ммоль/дм <sup>3</sup>                                       | 1,14±0,057         | 2,1                                                                     | 0,0  | 1,35±0,038      | 1,7                                                                     | 0,4  | 0,000                                            |
|                                            | Холестерин ЛПНП, ммоль/дм <sup>3</sup>                                       | 2,35±0,196         | 8,3                                                                     | 0,0  | 2,36±0,079      | 7,4                                                                     | 0,9  | 0,972                                            |
|                                            | Триглицериды, ммоль/дм <sup>3</sup>                                          | 0,64±0,056         | 0,0                                                                     | 0,0  | 0,72±0,068      | 1,5                                                                     | 0,0  | 0,097                                            |
|                                            | Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>                                              | 4,24±0,241         | 0,0                                                                     | 0,0  | 4,67±0,118      | 0,3                                                                     | 0,0  | <b>0,002</b>                                     |
|                                            | Креатинин, мкмоль/дм <sup>3</sup>                                            | 42,91±1,737        | 0,0                                                                     | 0,0  | 43,12±1,043     | 2,8                                                                     | 0,0  | 0,838                                            |
|                                            | АЛАТ, Е/дм <sup>3</sup>                                                      | 16,62±3,39         | 0,0                                                                     | 4,3  | 15,4±0,524      | 0,0                                                                     | 0,3  | 0,477                                            |
|                                            | АСАТ, Е/дм <sup>3</sup>                                                      | 24,25±2,505        | 0,0                                                                     | 12,0 | 32,87±1,095     | 0,0                                                                     | 25,9 | <b>0,003</b>                                     |

Окончание табл. 2.4

| Вид анализа | Показатель                      | Контрольная группа |                                                         |      | Основная группа |                                                         |      | Достоверность различий (p) |
|-------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|------|-----------------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|
|             |                                 | M±m                | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | M±m             | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      |                            |
|             |                                 |                    | ниже                                                    | выше |                 | ниже                                                    | выше |                            |
|             | Щелочная фосфатаза, Е/дм³       | 251,28±15,818      | 0,0                                                     | 0,0  | 244,07±6,831    | 0,3                                                     | 0    | 0,402                      |
|             | Железо сывороточное, мкмоль/дм³ | 18,13±1,921        | 2,1                                                     | 12,5 | 15,21±0,644     | 8,0                                                     | 3,5  | <b>0,004</b>               |
|             | ОЖСС, мкмоль/дм³                | 63,33±2,872        | 0,0                                                     | 16,7 | 65,42±1,344     | 4,2                                                     | 28,0 | 0,349                      |
|             | НЖСС, мкмоль/дм³                | 48,20±4,337        | 5,0                                                     | 50,0 | 50,26±1,532     | 5,2                                                     | 57,5 | 0,754                      |
|             | Сиаловые кислоты, у.е.          | 153,28±9,42        | 11,1                                                    | 5,6  | 118,44±66,71    | 85,7                                                    | 14,3 | <b>0,015</b>               |
|             | Общий белок, г/дм³              | 72,79±1,088        | 2,1                                                     | 0,0  | 71,61±0,632     | 8,7                                                     | 0,0  | <b>0,050</b>               |
|             | Альбумины, г/дм³                | 40,44±1,096        | 4,6                                                     | 4,2  | 40,61±0,476     | 14,6                                                    | 3,8  | <b>0,000</b>               |
|             | С-реактивный белок, мг/дм³      | 3,52±0,158         | 0,0                                                     | 0,0  | 5,21±0,521      | 0,0                                                     | 2,09 | <b>0,000</b>               |
|             | Дельта-АЛК (моча), мкмоль/см³   | 0,013±0,002        | 0,0                                                     | 27,9 | 0,014±0,001     | 0,0                                                     | 48,9 | <b>0,006</b>               |

Нарушение синтеза белка рибосомами гепатоцитов в сторону гипофункции вследствие повреждения клеток печени характеризует снижение уровня общего белка, альбумина, сиаловых кислот в сыворотке крови [120].

У детей основной группы доля проб с пониженным уровнем общего белка и альбумина относительно физиологической нормы составила 9 и 15 % соответственно, что 3,5 раза больше по сравнению с показателями в контроле (менее 5 %,  $p=0,049...0,000$ ). Сиаловые кислоты, являющиеся производными нейраминовой кислоты, являются наиболее активными и лабильными компонентами гликопротеидов, белков (глобулиновых фракций) [247]. Достоверно сниженный уровень сиаловых кислот в сыворотке крови ( $118,44 \pm 66,71$  у.е. в основной группе против  $153,28 \pm 9,42$  у.е.,  $p=0,015$ ), а также в 7,7 раза большая доля проб со сниженным уровнем данного показателя по сравнению с нормой относительно аналогичного показателя в контроле свидетельствуют о снижении синтеза составных компонентов белковых фракций.

Об активизации окислительных процессов на уровне клеточной мембраны свидетельствует повышение содержания в плазме крови гидроперекиси липидов – первичного продукта ПОЛ, характеризующего общую активность свободно-радикального (перекисного) окисления, и малонового диальдегида, являющегося наряду с другими альдегидами, кетонами и низкомолекулярными кислотами вторичным продуктом деструкции фосфолипидов клеточных мембран и липопротеидов плазмы крови в результате инициации перекисного окисления [158, 247, 446, 286].

Уровень гидроперекиси липидов в плазме крови у детей основной группы составил  $498,3 \pm 24,13$  мкмоль/дм<sup>3</sup> и достоверно превысил как физиологическую норму, так и показатель в контроле в 1,4 раза ( $p=0,000$ ). Уровень МДА в плазме крови у детей основной группы в среднем составил  $2,79 \pm 0,08$  мкмоль/см<sup>3</sup> и достоверно в 1,2 раза превысил показатель в контрольной группе ( $p=0,000$ ). Доля проб с повышенным уровнем МДА относительно физиологической нормы составила 46,9 %, что в 8,9 раза больше ( $p=0,000$ ) по сравнению с показателем в контроле (5,3 %) (табл. 2.5).



Таблица 2.5

**Сравнительный анализ отклонений лабораторных показателей окислительно-восстановительных процессов у детей с повышенным содержанием в крови хлорорганических соединений**

| Показатель                                                   |                                                  | Контрольная группа                       |                                                               |      | Основная группа                          |                                                               |      | Досто-<br>верность<br>различий<br>( $p \leq 0,05$ ) |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------|
|                                                              |                                                  | Среднее $\pm$<br>ошибка<br>( $M \pm m$ ) | Частота регистрации<br>проб с отклонением<br>от физ. нормы, % |      | Среднее $\pm$<br>ошибка<br>( $M \pm m$ ) | Частота регистрации<br>проб с отклонением<br>от физ. нормы, % |      |                                                     |
|                                                              |                                                  |                                          | ниже                                                          | выше |                                          | ниже                                                          | выше |                                                     |
| Оксидантные процессы                                         |                                                  |                                          |                                                               |      |                                          |                                                               |      |                                                     |
| Клеточный механизм (на уровне мембраны)                      |                                                  |                                          |                                                               |      |                                          |                                                               |      |                                                     |
| Гидроперекиси липидов плазмы крови, мкмоль/дм <sup>3</sup>   |                                                  | 352,9 $\pm$ 26,36                        | 0,0                                                           | 39,5 | 498,3 $\pm$ 24,13                        | 0,0                                                           | 43,2 | 0,000                                               |
| МДА плазмы крови, мкмоль/см <sup>3</sup>                     |                                                  | 2,25 $\pm$ 0,056                         | 0,0                                                           | 5,3  | 2,79 $\pm$ 0,08                          | 0,0                                                           | 46,9 | 0,000                                               |
| Антиоксидантные процессы                                     |                                                  |                                          |                                                               |      |                                          |                                                               |      |                                                     |
| Внутриклеточные механизмы                                    |                                                  |                                          |                                                               |      |                                          |                                                               |      |                                                     |
| Энзиматические<br>перехватчики                               | Zn-СОД плазмы крови, нг/см <sup>3</sup>          | 31,77 $\pm$ 0,72                         | 4,9                                                           | 14,5 | 46,6 $\pm$ 5,89                          | 11,4                                                          | 28,4 | 0,002                                               |
|                                                              | Каталаза эритроцитов, ммоль/дм <sup>3</sup> ·мин | 160,34 $\pm$ 13,43                       | 8,3                                                           | 4,2  | 342,41 $\pm$ 39,12                       | 4,3                                                           | 76,6 | 0,000                                               |
|                                                              | ГПО плазмы крови, нг/см <sup>3</sup>             | 36,9 $\pm$ 1,47                          | 38,2                                                          | 42,3 | 82,3 $\pm$ 9,35                          | 13,6                                                          | 83,0 | 0,000                                               |
| Внеклеточные механизмы                                       |                                                  |                                          |                                                               |      |                                          |                                                               |      |                                                     |
| Ингибитор ката-<br>лиза СРО с по-<br>мощью Fe <sup>2+</sup>  | КНТ сыворотки крови, %                           | 26,0 $\pm$ 5,13                          | 6,0                                                           | 15,0 | 22,03 $\pm$ 1,14                         | 12,2                                                          | 5,6  | 0,043                                               |
| Интегральный показатель состояния антиоксидантной активности |                                                  |                                          |                                                               |      |                                          |                                                               |      |                                                     |
| Общая АОА плазмы крови, %                                    |                                                  | 37,94 $\pm$ 0,91                         | 10,9                                                          | 19,6 | 42,59 $\pm$ 1,79                         | 44,4                                                          | 42,7 | 0,000                                               |

Увеличению эффективности стадии инициации перекисного окисления липидов, приводящего к ускорению свободно-радикального поражения компонентов клетки и липопротеидов, противостоит антиоксидантная система организма. Исследования ряда авторов показывают, что гомеостатический характер взаимодействия АОС с реакциями перекисного окисления липидов (т.е. соотношение между интенсивностью реакций, связанных с генерацией перекисных соединений, и активностью систем их детоксикации) ведет к формированию фазовых изменений содержания в тканях продуктов ПОЛ до тех пор, пока в условиях хронического воздействия фактора интенсивность перекисеобразования не превысит способность антиоксидантной системы к детоксикации [91, 193, 270]. Происходит нарушение баланса в системе «окисление – антиокисление». После компенсаторного повышения активности антиокислительных процессов наступает стадия истощения (декомпенсации), уровень активности антиоксидантных процессов снижается [4]. В этом случае реакции ПОЛ из регуляторного механизма превращаются в одно из звеньев в патогенезе целого ряда заболеваний воспалительного и невоспалительного характера [14, 30].

По результатам выполненных исследований установлено разнонаправленное изменение интегрального показателя общей антиоксидантной активности, отражающего нарушение баланса в системе «прооксиданты – антиоксиданты», с преимущественным усилением антиоксидантной защиты клеток, с последующим переходом в стадию истощения [158]. Об этом свидетельствует средний уровень АОА у детей основной группы, который составил  $42,59 \pm 1,79$  % и имел достоверные отличия как от физиологической нормы ( $p=0,001$ ), так и от показателя в контроле ( $p=0,000$ ). Частота регистрации проб с повышенным уровнем АОА относительно физиологической нормы в плазме крови детей основной группы составила 42,7 % и в 2,2 раза превысила аналогичный показатель в контрольной группе – 19,6 % ( $p=0,000$ ). Частота регистрации проб с пониженным уровнем АОА также превысила показатель в контроле (кратность превышения составила 4,1 раза).

Внутриклеточные ферменты (СОД, каталаза, ГПО) антиоксидантного действия отражают активизацию процесса в ответ на инициацию свободно-радикальной цепной реакции [247]. СОД как индуцируемый фермент первого звена защиты, синтез которого в клетках печени увели-

чивается при активации перекисного окисления, характеризуется повышением активности в плазме крови [158, 247, 286, 446]. Об этом свидетельствует достоверное увеличение среднего уровня Zn-СОД у детей основной группы относительно показателей у детей в контрольной группе (кратность превышения составила 1,5 раза,  $p=0,002$ ). Количество проб плазмы крови с повышенным уровнем Zn-СОД в основной группе в 2 раза больше по сравнению с контролем (28,4 и 14,5 % соответственно).

Глутатионпероксидаза – геминовый фермент, обеспечивающий инактивацию активных форм кислорода, так как он разрушает пероксид водорода и гидропероксиды липидов в составе мембран. Глутатионпероксидаза катализирует восстановление пероксидов с помощью трипептида глутатиона ( $\gamma$ -глутамилцистеинилглицин) [159, 374, 446]. В выполненных углубленных исследованиях установлено выраженное увеличение активности глутатионпероксидазы у детей с повышенным содержанием хлорорганических соединений в крови и активацией окислительных механизмов. Уровень активности глутатионпероксидазы в плазме крови детей составил в основной группе  $82,3 \pm 9,35$  нг/см<sup>3</sup>, что в 2,2 раза выше показателя в контроле и физиологической нормы ( $p=0,000$ ). Доля проб плазмы крови с повышенной активностью глутатионпероксидазы составила 83 % в основной группе против 42 % проб в контроле.

Каталаза является компонентом внутриклеточной ферментативной антиоксидантной системы. При высоких концентрациях H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ключевая роль в защите клеток от окислительного стресса принадлежит каталазе. Максимальная концентрация каталазы регистрируется в эритроцитах [91].

Активность каталазы эритроцитов в группе наблюдения в 2,1 раза превысила показатель в контрольной группе ( $p=0,000$ ) и в 1,4 раза физиологическую норму ( $p=0,009$ ). Количество проб с повышенной активностью каталазы составила 76,6 %, что в 18,2 раза выше показателя в контроле.

В сыворотке крови основной вклад в общую антиоксидантную активность вносят внеклеточные механизмы, реализуемые сывороточными белками, к числу которых относится трансферрин. Трансферрин входит в группу хелатных агентов, которые предотвращают катализ свободно-радикальных реакций с помощью металлов переменной ва-

лентности [446]. Косвенным показателем активности трансферрина является коэффициент насыщения трансферрина.

Установлено достоверное снижение КНТ у обследованных детей основной группы ( $p=0,043$ ). При этом доля проб со сниженным показателем КНТ сыворотки крови составила 12,2 %, что в 2 раза больше показателя в контроле. Достоверные различия между показателями КНТ могут свидетельствовать о недостаточной активности внеклеточных механизмов антиокислительной защиты у детей основной группы.

Характеризуя негативные эффекты со стороны ведущих органов и систем, необходимо отметить нарушение процесса свертываемости крови, который имеет более выраженные проявления по сравнению с контролем. При этом выявляется в 5,4 раза чаще удлинение времени начала свертываемости крови (у 97,9 % обследованных детей основной группы против 17,9 % в контроле,  $p=0,001$ ) на фоне более частой регистрации укорочения времени длительности кровотечения (у 70,8 % обследованных детей основной группы против 15,6 % в контрольной группе,  $p=0,001$ ). Начало времени свертываемости крови у детей обследуемой выборки составило  $3,80 \pm 0,20$  мин, что в 2,1 раза больше показателя у детей контрольной группы ( $1,80 \pm 0,16$  мин,  $p=0,000$ ), в то время как длительность кровотечения составила  $1,45 \pm 0,14$  мин, что в 1,7 раза меньше данного показателя в контроле ( $2,45 \pm 0,14$  мин,  $p=0,000$ ). Замедление начала свертываемости крови может являться вторичной реакцией на снижение белоксинтезирующей функции печени и патологических изменений гепатоцитов, синтезирующих ряд необходимых факторов свертываемости крови (протромбин, фактор VII) [19].

При повышенном уровне содержания хлорорганических соединений в крови установлены признаки нарушения нормобластического типа костномозгового кроветворения. Об этом свидетельствует достоверное снижение среднего значения гемоглобина и средней концентрации гемоглобина внутри эритроцита относительно показателей в контрольной группе ( $p=0,002$  и  $p=0,000$  соответственно). Количество проб с пониженным уровнем гемоглобина, гематокрита и анизоцитозом составляет в 2, 1,7 и 5 раз соответственно больше относительно показателей в контроле. Выявлены признаки нарушения лейкопоэтической функции процесса кроветворения. Среднее содержание абсолютно-го числа лейкоцитов в крови у детей основной группы было достоверно

ниже ( $p=0,037$ ) и частота регистрации проб с пониженным уровнем в 1,7 раза выше показателей в контроле (37,3 и 27,1 % соответственно).

К числу негативных эффектов при повышенном содержании хлорорганических соединений в крови относится нарушение железосвязывающей способности сыворотки крови. На фоне снижения среднего уровня сывороточного железа ( $p=0,004$ ) отмечается повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (доля проб с повышенным уровнем ОЖСС составила 28 % в основной группе и 16,7 % в контроле) и, как результат, достоверно сниженный показатель насыщения трансферрина. Средний уровень КНТ в пробах детей основной группы составил  $22,03 \pm 1,14$  %, что в 1,2 раза ниже показателя в контроле ( $p=0,043$ ).

Развитие такого неблагоприятного эффекта, как нарушение метаболических процессов в организме при повышенном уровне хлорорганических соединений в крови и нарушении баланса окислительно-восстановительных реакций подтверждает достоверно повышенный уровень выведения дельта-аминолевулиновой кислоты с мочой ( $p=0,006$ ) и количество проб с повышенным содержанием данного метаболита (48,9 % в основной группе и 27,9 % в контроле). Кроме этого, отражением наличия повышенной реактивности организма является увеличение уровня реактивного белка в сыворотке крови и снижение абсолютного числа эозинофилов в крови. Среднее содержание С-реактивного белка у детей основной группы составило  $5,21 \pm 0,52$  мг/дм<sup>3</sup>, что в 1,5 раза выше аналогичного показателя в контроле ( $3,52 \pm 0,16$  мг/дм<sup>3</sup>,  $p=0,000$ ). Средний уровень абсолютного числа эозинофилов у детей основной группы составил  $169,16 \pm 22,02 \cdot 10^9$ /дм<sup>3</sup>, что достоверно в 1,6 раза ниже показателя в контроле ( $275,9 \pm 81,02 \cdot 10^9$ /дм<sup>3</sup>,  $p=0,011$ ).

Признаки супрессии клеточного иммунитета выявлены при оценке состояния иммунной системы (табл. 2.6). Установлен дефицит фагоцитарного звена, проявлением которого является достоверное снижение в крови процента фагоцитоза ( $p=0,000$ ), уровня фагоцитарного числа ( $p=0,019$ ), абсолютного количества фагоцитов ( $p=0,022$ ). Доля проб с пониженным уровнем данных показателей в крови детей основной группы составила 15,2–32,8 % (при 5,2–13,4 % в контрольной группе).

Таблица 2.6

**Сравнительный анализ иммунологических показателей у детей, потребляющих питьевую воду  
с хлорорганическими соединениями**

| Показатель                                                 | Контрольная группа |                             |                                                               |      | Основная группа |                             |                                                               |      | Досто-<br>вер-<br>ность<br>разли-<br>чий (p) |
|------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|
|                                                            | Среднее<br>(M)     | Ошибка<br>средне-<br>го (m) | Частота регистрации<br>проб с отклонением<br>от физ. нормы, % |      | Среднее<br>(M)  | Ошибка<br>средне-<br>го (m) | Частота регистрации<br>проб с отклонением<br>от физ. нормы, % |      |                                              |
|                                                            |                    |                             | ниже                                                          | выше |                 |                             | ниже                                                          | выше |                                              |
| IgG, г/дм <sup>3</sup>                                     | 10,11              | 0,391                       | 18,8                                                          | 20,8 | 10,14           | 0,222                       | 12,9                                                          | 25,8 | 0,916                                        |
| IgA, г/дм <sup>3</sup>                                     | 1,31               | 0,126                       | 0,0                                                           | 16,7 | 1,368           | 0,034                       | 0,0                                                           | 34,1 | 0,372                                        |
| IgM, г/дм <sup>3</sup>                                     | 1,24               | 0,045                       | 50,0                                                          | 0,0  | 1,266           | 0,021                       | 17,1                                                          | 1,0  | 0,357                                        |
| IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>                              | 139,32             | 46,90                       | 0,0                                                           | 55,3 | 112,6           | 18,176                      | 0,0                                                           | 47,7 | 0,288                                        |
| Фагоцитарное число, у.е.                                   | 1,13               | 0,073                       | 4,2                                                           | 33,3 | 1,028           | 0,050                       | 32,8                                                          | 30,7 | <b>0,019</b>                                 |
| Фагоцитарный индекс, у.е.                                  | 1,89               | 0,055                       | 0,0                                                           | 27,1 | 1,908           | 0,034                       | 8,0                                                           | 33,8 | 0,597                                        |
| Фагоцитоз, %                                               | 59,71              | 2,993                       | 0,0                                                           | 43,8 | 52,58           | 1,949                       | 15,7                                                          | 36,6 | <b>0,000</b>                                 |
| Абсолютный фагоцитоз, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>     | 2,342              | 0,288                       | 2,1                                                           | 18,8 | 1,979           | 0,132                       | 15,3                                                          | 15,7 | <b>0,022</b>                                 |
| Интерлейкин-1β, пг/см <sup>3</sup>                         | 3,40               | 1,340                       | 0,0                                                           | 6,4  | 3,858           | 0,402                       | 0,0                                                           | 1,4  | 0,509                                        |
| Интерлейкин-4, пг/см <sup>3</sup>                          | 1,39               | 0,465                       | 0,0                                                           | 8,5  | 3,019           | 1,406                       | 0,0                                                           | 11,0 | <b>0,031</b>                                 |
| Интерлейкин-6, пг/см <sup>3</sup>                          | 1,53               | 0,927                       | 0,0                                                           | 2,1  | 6,638           | 2,917                       | 0,0                                                           | 16,4 | <b>0,001</b>                                 |
| Интерлейкин-8, пг/см <sup>3</sup>                          | 1,62               | 0,623                       | 0,0                                                           | 2,1  | 1,916           | 0,527                       | 0,0                                                           | 1,4  | 0,464                                        |
| Интерлейкин-10, пг/см <sup>3</sup>                         | 3,99               | 1,154                       | 0,0                                                           | 0,0  | 5,200           | 1,981                       | 0,0                                                           | 4,1  | 0,294                                        |
| Интерферон-γ, пг/см <sup>3</sup>                           | 1,69               | 0,444                       | 0,0                                                           | 0,0  | 3,274           | 0,736                       | 0,0                                                           | 2,5  | <b>0,000</b>                                 |
| CD16+56+-лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,29               | 0,048                       | 0,0                                                           | 6,3  | 0,366           | 0,023                       | 0,3                                                           | 12,6 | <b>0,007</b>                                 |
| CD16+56+-лимфоциты,отн., %                                 | 11,56              | 1,506                       | 2,1                                                           | 0,0  | 13,98           | 0,731                       | 1,7                                                           | 4,9  | <b>0,004</b>                                 |
| CD19+-лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>    | 0,35               | 0,036                       | 0,0                                                           | 2,1  | 0,451           | 0,026                       | 0,0                                                           | 15,0 | <b>0,000</b>                                 |
| CD19+-лимфоциты, отн., %                                   | 13,79              | 1,011                       | 0,0                                                           | 0,0  | 17,33           | 0,835                       | 1,0                                                           | 7,7  | <b>0,000</b>                                 |

Окончание табл. 2.6

| Показатель                                                  | Контрольная группа      |                                      |                                                               |      | Основная группа         |                                      |                                                               |      | Досто-<br>вер-<br>ность<br>разли-<br>чий ( <i>p</i> ) |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|
|                                                             | Среднее<br>( <i>M</i> ) | Ошибка<br>средне-<br>го ( <i>m</i> ) | Частота регистрации<br>проб с отклонением<br>от физ. нормы, % |      | Среднее<br>( <i>M</i> ) | Ошибка<br>средне-<br>го ( <i>m</i> ) | Частота регистрации<br>проб с отклонением<br>от физ. нормы, % |      |                                                       |
|                                                             |                         |                                      |                                                               | выше |                         |                                      | ниже                                                          | выше |                                                       |
| CD3+CD25+-лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,16                    | 0,018                                | 14,9                                                          | 2,1  | 0,167                   | 0,013                                | 9,5                                                           | 3,3  | 0,575                                                 |
| CD3+CD25+-лимфоциты, отн., %                                | 6,43                    | 0,550                                | 12,8                                                          | 0,0  | 6,494                   | 0,463                                | 15,4                                                          | 2,5  | 0,850                                                 |
| CD3+CD4+-лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>  | 1,02                    | 0,088                                | 0,0                                                           | 6,3  | 0,949                   | 0,038                                | 1,0                                                           | 4,5  | 0,131                                                 |
| CD3+CD4+-лимфоциты, отн., %                                 | 40,58                   | 1,982                                | 8,3                                                           | 0,0  | 36,26                   | 0,682                                | 18,5                                                          | 0,0  | <b>0,000</b>                                          |
| CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,69                    | 0,070                                | 8,3                                                           | 39,6 | 0,679                   | 0,037                                | 11,6                                                          | 40,5 | 0,837                                                 |
| CD3+CD95+-лимфоциты, отн., %                                | 27,54                   | 2,099                                | 0,0                                                           | 46,3 | 26,03                   | 1,006                                | 2,9                                                           | 47,5 | 0,119                                                 |
| CD3+-лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>      | 1,83                    | 0,130                                | 0,0                                                           | 4,2  | 1,788                   | 0,065                                | 1,0                                                           | 8,4  | 0,565                                                 |
| CD3+-лимфоциты, отн., %                                     | 72,58                   | 1,490                                | 0,0                                                           | 0,0  | 68,05                   | 0,695                                | 1,7                                                           | 0,0  | <b>0,000</b>                                          |

Кроме этого, снижение неспецифической резистентности организма характеризует большая частота встречаемости у детей основной группы пониженного уровня в крови относительного содержания моноцитов (32,1 против 13,1 % в контроле, кратность различий составила 2,5 раза) и достоверное снижение среднего содержания моноцитов в крови по сравнению с показателем в контрольной группе ( $p=0,040$ ).

Выявлено наличие избыточной или хронической антигенной стимуляции, которая способствует перестройке рецепторов иммунокомпетентных клеток и повышает их готовность к Fas-зависимому апоптозу. Причем данный процесс протекает с признаками угнетения основных рецепторов  $CD3^+$ -лимфоцитов на фоне стимуляции рецепторов  $CD19^+$ -лимфоцитов. Установлено статистически значимое снижение относительного числа  $CD3^+$  клеток ( $68,05 \pm 0,70$  % в основной группе против  $72,58 \pm 1,49$  % в контроле,  $p=0,000$ ) и повышение относительного содержания  $CD19^+$  клеток ( $17,33 \pm 0,83$  % в основной группе и  $13,79 \pm 1,013$  % в контрольной группе,  $p=0,000$ ).

О формировании атопической (аллергической) ориентации иммунной системы свидетельствует уровень медиаторов межклеточной иммунной регуляции – маркеров цитокинового профиля [18]. Установлено достоверное увеличение продукции цитокинов T $\gamma$ 2 типа (IL-4, IL-6) по сравнению с контролем (кратность превышения составила 2,2 и 4,3 раза соответственно,  $p=0,03...0,001$ ).

Отмечается тенденция уменьшения экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза среди  $CD95^+$ -лимфоцитов (маркера запрограммированной клеточной гибели) относительно показателя в контрольной группе, но достоверных различий не выявлено.

Анализ вероятностных связей между содержанием в крови детей хлорорганических соединений и показателями ответных реакций позволил установить, что выявленные закономерности проявляются при идентификации хлороформа в крови на уровне  $0,01 \text{ мг/дм}^3$ , 1,2-дихлорэтана –  $0,02 \text{ мг/дм}^3$ , дибромхлорметана и дихлорбромметана –  $0,0001\text{--}0,0005 \text{ мг/дм}^3$ , тетрахлорметана –  $0,0012 \text{ мг/дм}^3$ . На основе сопряженного корреляционно-регрессионного анализа доказано, что установленные в проведенных исследованиях негативные эффекты у детей обусловлены не только прямым воздействием повышенного



уровня содержания в крови исследуемых токсичных веществ, но и спектром опосредованных негативных реакций, реализация которых сопряжена с хронической внешнесредовой экспозицией хлорорганических соединений при употреблении хлорированной питьевой воды.

Доказательством активизации процессов свободно-радикального окисления в организме вследствие образования агрессивных метаболитов при биотрансформации хлорорганических соединений является установленная достоверная связь между содержанием в крови ряда таких ХОС, как 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан с биохимическими показателями активации окислительных процессов (как следствие повреждения клеточных мембран печени): повышение уровня гидроперекиси липидов и малонового диальдегида в плазме крови ( $R^2=0,22...0,48$ ;  $10,88 \leq F \leq 101,22$   $p=0,000...0,028$ ) (табл. 2.7).

Эпидемиологическими исследованиями подтверждена связь между повышенным уровнем 1,2-дихлорэтана в крови и повышением активности окислительных процессов ( $OR=15,65$ ,  $DI$  от 5,57 до 43,99).

Установлены статистически достоверные причинно-следственные связи между уровнем в крови 1,2-дихлорэтана, хлороформа, тетрахлорметана, дибромхлорметана и показателями напряжения функционального состояния системы антиоксидантной защиты организма (повышение общей АОА, активности внутриклеточных ферментов – глутатионпероксидаза,  $Zn$ -зависимая супероксиддисмутаза) ( $R^2=0,04...0,74$ ;  $10,27 \leq F \leq 409,3$   $p=0,000...0,002$ ). Установлена достоверная зависимость истощения внеклеточных механизмов регуляции образования активных форм кислорода (снижение коэффициента насыщения трансферрина в сыворотке крови) от повышенного уровня в крови 1,2-дихлорэтана ( $R^2=0,16$ ,  $F=39,43$ ,  $p=0,000$ ). У 10 % детей изменения показателей антиоксидантной активности обусловлены повышенным содержанием в крови дибромхлорметана и тетрахлорметана ( $F=13,69$ ,  $p=0,000$ ).

Установлена достоверная зависимость нарушения костномозгового кроветворения (снижение эритроцитов и лейкоцитов в крови) от повышенного уровня в крови 1,2-дихлорэтана ( $R^2=0,03$ ,  $6,36 \leq F \leq 7,66$ ,  $p=0,006...0,012$ ) (рис. 2.4).

**Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта»**

| Маркер экспозиции | Маркер эффекта          | Направление изменения показателя | $b_0$        | $B_1$        | $R^2$ | $F$    | $p$   |
|-------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------|--------------|-------|--------|-------|
| 1,2-дихлорэтан    | Лейкоциты               | Понижение                        | 0,47±0,0008  | 2,53±0,84    | 0,03  | 7,66   | 0,006 |
|                   | Эритроциты              | Понижение                        | 2,41±0,0008  | 3,44±1,86    | 0,03  | 6,36   | 0,012 |
|                   | АСАТ                    | Повышение                        | -2,25±0,002  | 16,31±0,001  | 0,58  | 291,86 | 0,000 |
|                   | КНТ                     | Понижение                        | 1,88±0,001   | 8,75±1,94    | 0,16  | 39,43  | 0,000 |
|                   | ОЖСС                    | Повышение                        | 1,16±0,0003  | 9,17±0,36    | 0,12  | 28,99  | 0,000 |
|                   | МДА                     | Повышение                        | -0,15±0,001  | 2,28±0,002   | 0,22  | 10,88  | 0,028 |
|                   | Гидроперекиси липидов   | Повышение                        | -0,36±0,003  | -2,32±0,004  | 0,54  | 16,24  | 0,000 |
|                   | АОА                     | Повышение                        | -1,25±0,005  | 15,56±2,78   | 0,34  | 155,11 | 0,000 |
| Дибромхлорметан   | АОА                     | Повышение                        | 1,88±0,001   | 193,6±78,9   | 0,55  | 278,80 | 0,000 |
|                   | ГПО                     | Повышение                        | 1,53±0,004   | 33,92±8,79   | 0,04  | 10,27  | 0,041 |
| Хлороформ         | Число эозинофилов, абс. | Понижение                        | -1,65±0,0042 | 30,47±3,27   | 0,55  | 283,93 | 0,000 |
|                   | АСАТ                    | Повышение                        | 0,84±0,0057  | 29,03±0,002  | 0,32  | 106,86 | 0,000 |
|                   | Общий белок             | Понижение                        | -1,94±0,005  | 5,58±1,31    | 0,10  | 23,74  | 0,000 |
|                   | Альбумины               | Понижение                        | -1,22±0,002  | 18,31±4,17   | 0,26  | 80,28  | 0,000 |
|                   | АОА                     | Повышение                        | -2,72±0,004  | 31,37±1,01   | 0,64  | 409,31 | 0,000 |
|                   | ГПО                     | Повышение                        | 1,12±0,001   | 32,71±5,00   | 0,74  | 291,98 | 0,000 |
|                   | Дельта-АЛК              | Повышение                        | 2,25±0,002   | 45,16±4,25   | 0,25  | 355,6  | 0,000 |
| Тетрахлорметан    | АСАТ                    | Повышение                        | -2,01±0,003  | 110,09±0,0   | 0,25  | 70,89  | 0,000 |
|                   | Общий белок             | Понижение                        | -0,64±0,003  | 198,3±76,78  | 0,45  | 142,07 | 0,000 |
|                   | Альбумины               | Понижение                        | -0,23±0,002  | 224,53±45,52 | 0,40  | 145,91 | 0,000 |
|                   | МДА                     | Повышение                        | -1,66±0,001  | 155,42±21,35 | 0,36  | 101,23 | 0,000 |
|                   | Гидроперекиси липидов   | Повышение                        | -0,47±0,010  | -39,39±0,002 | 0,48  | 15,91  | 0,000 |
|                   | АОА                     | Повышение                        | -1,5±0,0012  | 137,78±46,16 | 0,23  | 66,94  | 0,000 |
|                   | ГПО                     | Повышение                        | 1,89±0,003   | -266,4±83,78 | 0,48  | 92,8   | 0,000 |
|                   | СОД                     | Понижение                        | -1,00±0,002  | 73,16±4,07   | 0,29  | 10,62  | 0,002 |

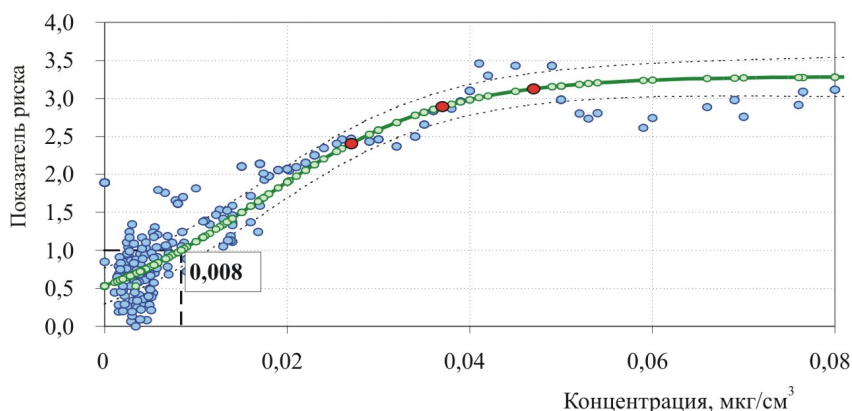


Рис. 2.4. Зависимость «концентрация 1,2-дихлорэтана в крови – показатель риска эритропении»

Высокорекреационные метаболиты ХОС характеризуются способностью прямого цитотоксического действия на гепатоциты, следствием чего является повреждение клеток и функциональной активности печени. Установлены статистически достоверные причинно-следственные связи между содержанием в крови ряда хлорорганических соединений и биохимическими показателями клеточного и функционального повреждения печени. Доказана зависимость повышенного цитолиза мембраны клеток печени (повышение активности АСАТ в сыворотке крови) от повышенного уровня в крови 1,2-дихлорэтана, хлороформа, тетрахлорметана ( $R^2=0,15...0,74$ ;  $28,5 \leq F \leq 540,6$ ,  $p=0,000$ ) (рис. 2.5). Полученные зависимости подтверждаются исследованиями ряда авторов, установивших, что поражение печени обнаруживается в течение 1–3 дней после попадания хлороформа в организм, при этом регистрировалось повышение активности АСАТ, АЛАТ, увеличение уровня билирубина [435].

Результатами эпидемиологических исследований подтверждена связь между данными факторами и повышением активности печеночных ферментов ( $OR=13,5$ ,  $DI$  от 7,48 до 24,41).

Снижение синтеза белковых компонентов печенью (снижение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови) зависит от повышенного уровня в крови хлороформа и четыреххлористого углерода ( $R^2=0,10...0,45$ ;  $23,7 \leq F \leq 145,9$ ,  $p=0,000$ ).

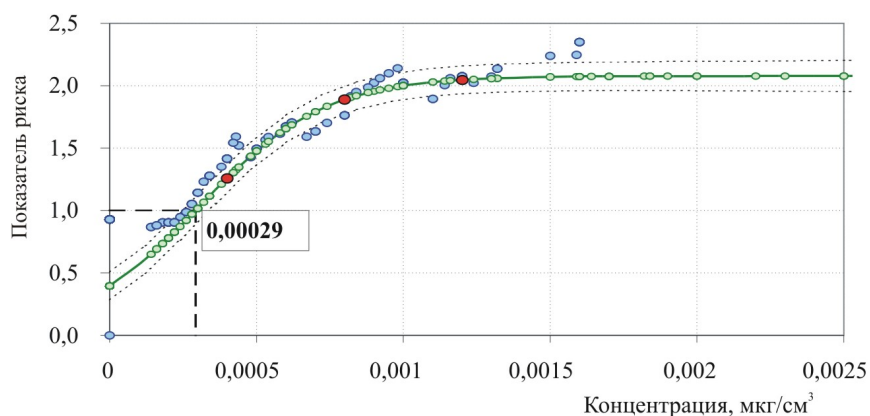


Рис. 2.5. Зависимость «концентрация тетрахлорметана в крови – показатель риска гемоглобинемии»

Способность четыреххлористого углерода при поступлении в организм с питьевой водой вызывать нарушение свертывающей системы крови подтверждена установлением достоверной зависимости замедления начала процесса свертываемости крови от повышенного уровня четыреххлористого углерода в крови ( $R=0,25$ ,  $F=241$ ,  $p=0,001$ ).

Установлена статистически достоверная причинно-следственная связь между повышенным содержанием хлороформа в крови и нарушением процессов метаболизма в организме, характеризующихся повышением выведения дельта-аминолевулиновой кислоты с мочой ( $R^2=0,35$ ;  $F=255,6$ ,  $p=0,000$ ).

Оценка математических моделей зависимости нарушений клеточного и гуморального иммунитета от повышенного уровня в крови ХОС позволила доказать, что дефицит фагоцитарного звена иммунитета (снижение фагоцитарного числа и процента фагоцитоза) в 15 % случаев обусловлен повышенным уровнем в крови хлороформа и 1,2-дихлорэтана ( $F=10,99$ ,  $p=0,003...0,040$ ). Показано, что супрессия гуморального иммунитета (снижение IgM) в 10 % случаев обусловлена повышенным уровнем в крови тетрахлорметана ( $F=15,26$ ,  $p=0,001$ ). Достоверно доказаны статистические зависимости содержания специфического IgE к 1,2-дихлорэтану от концентрации токсиканта в крови ( $r=0,467$ ,  $p\leq 0,05$ ) в диапазоне значений  $2\div 10$  МЕ/см<sup>3</sup> и  $0,02\div 0,4$  мкг/см<sup>3</sup> соответственно.

Установлена зависимость уменьшения экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза среди CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов от повышенного уровня в крови дибромхлорметана ( $F=101,28$ ,  $p=0,001$ ). Доказана досто-

верная зависимость угнетения основных рецепторов CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов от повышенного уровня в крови тетрахлорметана ( $F=155,21$ ,  $p=0,001$ ).

Обобщение полученных результатов в ходе проведения углубленных исследований позволило обосновать негативные эффекты и маркеры данных эффектов при хронической внешнесредовой экспозиции хлорорганических соединений, поступающих в организм с питьевой водой (табл. 2.8).

Таблица 2.8

**Эффекты и маркеры эффекта при хронической внешнесредовой экспозиции хлорорганических соединений, поступающих в организм с питьевой водой**

| Маркер экспозиции | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | Эффект                                                             | Маркер эффекта          | Критериальная оценка (относительно физиолог. нормы) |
|-------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1,2-дихлорэтан    | 0,016–0,023                              | Активация процессов окисления и нарушения метаболизма              | • Гидроперекись липидов | • Повышение на 20 %                                 |
| Тетрахлорметан    | 0,0009–0,0015                            |                                                                    | • МДА                   | • Повышение на 10 %                                 |
| Хлороформ         | 0,009–0,014                              |                                                                    | • Дельта-АЛК            | • Повышение на 7,7 %                                |
| 1,2-дихлорэтан    | 0,016–0,023                              | Активация антиоксидантных процессов                                | • АОА                   | • Повышение на 8 %                                  |
| Тетрахлорметан    | 0,0009–0,0015                            |                                                                    | • Zn-СОД                | • Повышение на 12,5 %                               |
| Хлороформ         | 0,009–0,014                              |                                                                    | • ГПО                   | • Повышение на 17 %                                 |
| Дибромхлорметан   | 0,0001                                   |                                                                    |                         |                                                     |
| 1,2-дихлорэтан    | 0,016–0,023                              | Цитолиз клеток печени и снижение белоксинтезирующей функции печени | • АСАТ                  | • Повышение на 15 %                                 |
| Тетрахлорметан    | 0,0009–0,0015                            |                                                                    | • Общий белок           | • Снижение на 8 %                                   |
| Хлороформ         | 0,009–0,014                              |                                                                    | • Альбумин              | • Снижение на 6 %                                   |
|                   |                                          |                                                                    | • Сиаловые кислоты      | • Снижение на 15 %                                  |

Окончание табл. 2.8

| Маркер экспозиции | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | Эффект                                                                     | Маркер эффекта                           | Критериальная оценка (относительно физиолог. нормы) |
|-------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1,2-дихлорэтан    | 0,016–0,023                              | Супрессия клеточного иммунитета                                            | • Фагоцитарное число                     | • Снижение на 25 %                                  |
| Тетрахлорметан    | 0,0009–0,0015                            |                                                                            | • Процент фагоцитоза                     | • Снижение на 12 %                                  |
| Хлороформ         | 0,009–0,014                              |                                                                            | • CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты отн.       | • Снижение на 6 %                                   |
| Дибромхлорметан   | 0,0001                                   | Супрессия клеточной гибели (апоптоза)                                      | • CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты отн.      | • Снижение на 4 %                                   |
| 1,2-дихлорэтан    | 0,016–0,023                              | Супрессия костномозгового кроветворения. Специфическое антителообразование | • Эритроциты                             | • Снижение на 5 %                                   |
|                   |                                          |                                                                            | • Лейкоциты                              | • Снижение на 7 %                                   |
|                   |                                          |                                                                            | • IgE <sub>спец.</sub> к 1,2-дихлорэтану | • Повышение на 10 %                                 |
| Тетрахлорметан    | 0,0009–0,0015                            | Нарушение системы свертываемости крови (гипокоагуляция)                    | • Время начала свертываемости крови      | • Увеличение на 15 %                                |

Таким образом, в результате гигиенической индикации и критериальной оценки эффектов при хронической внешнесредовой экспозиции хлорорганических соединений, содержащихся в питьевой воде, доказана зависимость изменения ряда показателей биорегуляции (биохимических, иммунологических) от повышенного содержания в организме хлорорганических соединений.

Установлено, что при идентификации в крови хлороформа на уровне 0,009–0,014 мг/дм<sup>3</sup>, 1,2-дихлорэтана – 0,016–0,023 мг/дм<sup>3</sup>, дибромхлорметана и дихлорбромметана – 0,0001–0,0005 мг/дм<sup>3</sup>, тетрахлорметана – 0,0009–0,0015 мг/дм<sup>3</sup> развиваются эффекты, отражающие повреждение клеток и функциональной активности печени в результате активизации окислительных реакций, и, как следствие, развивается супрессия клеточного иммунитета, костномозгового кроветворения, замедление процессов свертываемости крови.

## 2.2. Тяжелые металлы

### 2.2.1. Тяжелые металлы как факторы загрязнения атмосферного воздуха, воды централизованных источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, почвы городских поселений

Тяжелые металлы входят в список приоритетных загрязняющих веществ, принятый Европейским сообществом (ЕС) в 1982 г. и Агентством по охране окружающей среды США (US EPA) [67, 408]. Наблюдения за загрязняющими веществами, входящими в список приоритетных веществ, обязательны во всех средах.

В современных исследованиях термин «тяжелые металлы», характеризующий широкую группу загрязняющих веществ, получил в последнее время значительное распространение. В различных научных и прикладных работах авторы по-разному трактуют значение этого понятия. В связи с этим количество элементов, относимых к группе тяжелых металлов, изменяется в широких пределах. В качестве критериев принадлежности используются многочисленные характеристики: атомная масса, плотность, токсичность, распространенность в природной среде, степень вовлеченности в природные и техногенные циклы [234, 243]. В некоторых случаях под определение тяжелых металлов попадают элементы, относящиеся к хрупким (например, висмут) или металлоидам (например, мышьяк) [206].

Обобщение данных свидетельствует, что к тяжелым металлам на сегодняшний день относят группу химических элементов, включающих более 40 металлов с относительной плотностью более 6 тыс. кг/м<sup>3</sup> и атомной массой более 50 у.е. [234].

Токсичность ряда тяжелых металлов, их участие в биогеохимических процессах и значительное техногенное поступление в атмосферу обусловили ведущее место среди загрязняющих веществ, подлежащих наблюдению и контролю. Прежде всего, представляют интерес те металлы, которые наиболее широко и в значительных объемах исполь-

зуются в производственной деятельности и в результате накопления во внешней среде представляют серьезную опасность с точки зрения их биологической активности и токсических свойств. К ним относят свинец, ртуть, кадмий, цинк, висмут, кобальт, никель, медь, олово, сурьму, ванадий, марганец, хром, молибден и мышьяк [234]. Однако в группу «тяжелых» входят и некоторые микроэлементы (например, марганец, хром, медь, цинк, никель и др.), жизненная необходимость и широкий спектр биологического действия которых неопровержимо доказаны [43, 130, 234]. При низких концентрациях они активируют биологические процессы, при высоких – угнетают их. Различия в терминологии в основном связаны с концентрацией металлов в природной среде. С одной стороны, концентрация металла может быть избыточной и даже токсичной, тогда этот металл называют «тяжелым», с другой стороны, при нормальной концентрации или дефиците его относят к микроэлементам. Таким образом, термины «микроэлементы» и «тяжелые металлы» – категории скорее всего качественные, а не количественные, и привязаны к крайним вариантам санитарно-гигиенической ситуации [250, 340, 389].

Техногенное поступление тяжелых металлов в объекты внешней среды происходит в виде газов и тонких аэрозолей (возгона металлов и пылевидных частиц), за исключением ртути, и в составе сточных вод [152, 281]. Спектр металлов и их уровень концентрации в аэрозолях определяются специализацией промышленных и энергетических предприятий. Изучение долевого участия промышленных производств в глобальный поток эмиссии тяжелых металлов показывает: 73 % общего поступления в окружающую среду меди и 55 % кадмия связаны с выбросами предприятий по производству меди и никеля; 87 % никеля – с выбросами предприятий цветной металлургии; 60 % марганца – с выбросами предприятий черной металлургии; 54 % ртути приходится на сжигание угля [90, 95, 230]. До 2003 года 70 % суммарных выбросов свинца поступало в атмосферу с выбросами передвижных источников, использующих свинецсодержащий (этилированный) бензин. В результате принятия закона в России запрещены производство и оборот этилированного автомобильного бензина [146]. В настоящее время 98 % общего поступления свинца составляют выбросы предприятий черной и цветной металлургии [198].



Анализ распределения плотности суммарных выпадений свинца показал, что в ряде регионов России (Липецкая область, Вологодская область, Московская область, Республика Башкортостан) в 2007 г. плотность суммарных выпадений свинца составляла более  $3 \text{ кг/км}^2/\text{год}$  при трансграничной составляющей на этих территориях менее 10 % [152]. Наибольшая плотность суммарных выпадений кадмия, составляющая в основном от 50 до  $100 \text{ г/км}^2/\text{год}$  (в отдельных районах более  $100 \text{ г/км}^2/\text{год}$ ), относится к Ленинградской, Вологодской, Московской, Владимирской, Нижегородской, Ярославской, Тверской, Тульской областям, республикам Башкортостан, Татарстан и Удмуртия. Во всех этих субъектах Российской Федерации доля трансграничной составляющей была меньше 20 % (от 5 до  $20 \text{ г/км}^2/\text{год}$ ). Основные же выпадения кадмия на этих территориях были обусловлены выбросами от российских источников.

Основными источниками поступления тяжелых металлов являются выбросы в атмосферный воздух и сбросы в поверхностные водоемы предприятий металлургического и топливно-энергетического комплексов, выбросы автотранспорта [90]. Некоторое количество тяжелых металлов во внешние объекты среды поставляют и агропромышленные комплексы, где применяются пестициды и минеральные удобрения, в частности, в суперфосфатах содержатся значительные количества хрома, кадмия, кобальта, меди, никеля, ванадия, цинка и др. [230].

Металлургический и топливно-энергетический комплексы России являются основными структурными составляющими российской экономики. Вклад металлургического комплекса в промышленное производство России в 2009 г. составил порядка 16 % [246]. Более 70 % предприятий металлургии являются градообразующими. Доля топливно-энергетического комплекса в 2009 г. достигла в экспортном балансе страны более 65 %. Вклад ТЭК в ВВП России составляет порядка 30 % [282].

Интенсивное развитие предприятий металлургического и топливно-энергетического комплексов, реализуемое в соответствии с основными направлениями «Стратегии развития металлургической промышленности России на период до 2020 года» и «Энергетической стратегии России на период до 2030 года» [246, 282], определяет выраженный рост техногенной химической нагрузки на объекты внешней среды – атмосферный

воздух, воду поверхностных и подземных источников, почву. Формируется целый комплекс санитарно-гигиенических проблем: увеличение концентрации химических загрязнений в атмосферном воздухе, снижение качества питьевой воды, повышение уровня загрязненности почв, наличие загрязнений в продуктах питания, что оказывает прямое и опосредованное воздействие на население [160, 186, 222].

Предприятия металлургического комплекса являются крупнейшими источниками загрязнения атмосферного воздуха. По объемам выбросов в атмосферный воздух от стационарных источников среди всех видов экономической деятельности металлургическое производство занимает второе место (долевой вклад в суммарный объем выбросов по России составляет 22,5 %) после добычи топливно-энергетических полезных ископаемых (25,6 %) [152]. Необходимо отметить, что валовые выбросы от металлургических производств значительно меньше выбросов от предприятий теплоэнергетики. Доля ТЭК в общем балансе выбросов за последние годы возросла почти на 10 % и составляет 56 % [142, 200].

По объемам сброса загрязненных сточных вод в поверхностные водоемы металлургические производства занимают 7-е место. Долевой вклад в общий объем загрязненных сточных вод, сбрасываемых в водные объекты России, составляет 3,8 % [152].

По суммарному количеству образующихся за год отходов производства и потребления всех классов опасности по всем регионам России металлургическое производство занимает 3-е место, долевой вклад в общий объем образования отходов составляет 4,9 % [152].

Из всего спектра химических веществ, загрязняющих объекты внешней среды на территориях с размещением металлургического производства, тяжелые металлы являются наибольшими факторами риска для здоровья населения. В выбросах металлургических производств тяжелые металлы находятся в основном в нерастворимой форме. По мере удаления от источника загрязнения наиболее крупные частицы оседают, доля растворимых соединений металлов увеличивается, и устанавливаются соотношения между растворимой и нерастворимыми формами [90]. Аэрозольные загрязнения, поступающие в атмосферу, удаляются из нее путем естественных процессов самоочище-

ния. Важную роль при этом играют атмосферные осадки. В итоге выбросы предприятий металлургических производств в атмосферу, сбросы сточных вод создают предпосылки для поступления тяжелых металлов в почву, подземные воды и открытые водоемы [142, 200].

Токсичность тяжелых металлов во многом зависит от химических форм нахождения в объектах внешней среды [90].

В атмосферном воздухе тяжелые металлы присутствуют в форме органических и неорганических соединений в виде пыли и аэрозолей, а также в газообразной элементной форме (ртуть). При этом аэрозоли свинца, кадмия, меди и цинка состоят преимущественно из субмикронных частиц диаметром 0,5–1 мкм, а аэрозоли никеля и кобальта – из крупнодисперсных частиц (более 1 мкм), которые образуются в основном при сжигании дизельного топлива [90].

В водных средах металлы присутствуют в трех формах: взвешенные частицы, коллоидные частицы и растворенные соединения. Последние представлены свободными ионами и растворимыми комплексными соединениями с органическими (гуминовые и фульвокислоты) и неорганическими (галогениды, сульфаты, фосфаты, карбонаты) лигандами. Большое влияние на содержание этих элементов в воде оказывает гидролиз, во многом определяющий форму нахождения элемента в водных средах. Значительная часть тяжелых металлов переносится поверхностными водами во взвешенном состоянии [90, 230].

Сорбция тяжелых металлов донными отложениями зависит от особенностей состава последних и содержания органических веществ. В конечном итоге тяжелые металлы в водных экосистемах концентрируются в донных отложениях и биоте.

В почвах тяжелые металлы содержатся в водорастворимой, ионообменной и непрочной адсорбированной формах. Водорастворимые формы, как правило, представлены хлоридами, нитратами, сульфатами и органическими комплексными соединениями. Кроме того, ионы тяжелых металлов могут быть связаны с минералами как часть кристаллической решетки [230].

Результаты регулярных наблюдений за загрязнением атмосферного воздуха в городах и промышленных центрах, воды водных объектов в местах водопользования населения, почвы в жилой зоне насе-

ленных мест, проводимых Федеральной службой по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, свидетельствуют о постоянном присутствии ряда тяжелых металлов (свинец, марганец, никель, хром) в объектах внешней среды на уровнях, соответствующих или превышающих установленные гигиенические нормативы (ПДК).

Оценка качества атмосферного воздуха в городах РФ за период с 2005 по 2009 г., выполненная по данным федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга, свидетельствует, что свинец и его соединения и хром<sup>+6</sup> вошли в перечень ведущих загрязнителей (превышающих ПДК<sub>с.с</sub> в 5 раз и более) [152]. Количество населения, подверженного высоким уровням загрязнения атмосферного воздуха, в 2005–2007 гг. составляло до 3587,8 тысяч человек. В условиях среднегодовой концентрации свинца в пределах 0,1–0,2 мкг/м<sup>3</sup> (0,3–0,7 ПДК<sub>с.с</sub>) проживает около 10 млн человек [52, 198].

Среднегодовые концентрации марганца в атмосферном воздухе крупных городов, не имеющих металлургических предприятий, составляют 0,03–0,07 мкг/м<sup>3</sup> (0,1–0,2 ПДК<sub>с.с</sub>).

В воде водных объектов субъектов Российской Федерации характерными загрязняющими веществами из изучаемых тяжелых металлов остаются соединения марганца, свинца, никеля, цинка. За последние 5 лет повторяемость концентраций, превышающих 1 ПДК, марганца в отдельных регионах (например, в Липецкой области, Пермском крае, Хабаровском крае) достигала 86–100 %, свинца – до 5 % (Воронежская область), никеля – до 15 % (г. Мурманск), цинка – до 7 % [156]. Среднегодовые концентрации соединений марганца в ряде регионов составляли 12–15 ПДК, максимальные концентрации достигали 30–35 ПДК. Средние за год концентрации соединений свинца составляли 2–2,5 ПДК, максимальные достигали 5 ПДК.

Регулярные наблюдения за загрязнением почвы в районах источников промышленных выбросов тяжелых металлов в атмосферу (функционирование предприятий цветной и чёрной металлургии, энергетики, машиностроения и металлообработки) свидетельствуют о значительных уровнях загрязнения почв.

К числу приоритетных тяжелых металлов, загрязняющих почву населенных мест, относятся кадмий, марганец, свинец, медь, ртуть, мышьяк, цинк. В 2009 г. зарегистрировано содержание в почве под-

вижных форм металлов в городах (или в 5-километровых зонах вокруг источников, расположенных в этих городах): марганца – в Первоуральске (от 1 до 9 ПДК), Ревде (от 1 до 3 ПДК); никеля – в Асбесте (4–9 ПДК); свинца – во Владивостоке (7–53 ПДК), Первоуральске (5–15 ПДК), Ревде (12–140 ПДК); хрома – в Первоуральске (1–17 ПДК) при средней массовой доле тяжелых металлов в почвах территории города не ниже 1 ПДК [156].

В целом в 2009 г. зарегистрировано 27 территорий субъектов РФ, где доля проб почвы, не соответствующих гигиеническим нормативам по содержанию тяжелых металлов (марганца, кадмия, ртути) в селитебной зоне, превысила средний показатель по РФ (5,8 %) до 9 раз. В условиях загрязнения почвы свинцом на уровне больше 1 ПДК на территории России проживают 8780,4 тыс. человек, в условиях высокого загрязнения почвы на уровне более 10 ПДК – 256,3 тыс. человек.

### **2.2.2. Поступление ряда тяжелых металлов в организм и негативные эффекты при длительной аэрогенной экспозиции**

Наибольший риск для здоровья населения промышленно развитых городов, в первую очередь с размещением металлургического, машиностроительного производства и электроэнергетики, представляют тяжелые металлы и их соединения, относящиеся к чрезвычайно опасным и опасным химическим веществам (1-й и 2-й класс опасности) [60]: свинец, хром<sup>6+</sup>, никель, марганец, ванадий, кадмий. Данные металлы характеризуются высокой распространенностью в объектах внешней среды селитебных зон и высокой повреждающей способностью при длительном внешнесредовом поступлении в организм в концентрациях, не превышающих существующие гигиенические нормативы.

Опасность данных представителей тяжелых металлов определяется тем, что они обладают способностью накапливаться в организме, вмешиваться в метаболические циклы, быстро изменять свою химическую форму при переходе из одной среды в другую, не подвергаются биохимическому разложению, вступают в многочисленные химические реакции друг с другом и с другими химическими соединениями, могут

обуславливать дефицит эссенциальных элементов, вытесняя их из связи с белковыми компонентами [130, 134].

#### *Пути поступления тяжелых металлов в организм*

Поступление тяжелых металлов в организм происходит ингаляционным путем в виде аэрозоли с атмосферным воздухом и алиментарным – с пищей, водой либо после ингаляции металлической пыли [47, 198, 234]. Отдельные соединения металлов могут поступать в организм через неповрежденную кожу (металлорганические соединения).

Аэрозольно-ингаляционный путь поступления ряда тяжелых металлов имеет большее значение в результате высокой сорбционной способности легких, а также отсутствия у бронхолегочной системы эволютивно сложившейся многозвеньевой лимфатической системы защиты при резорбции чужеродных соединений, столь характерной для пищеварительного тракта. Кроме того, местное действие металлов на дыхательные пути, в отличие от пищеварительного тракта, не подвержено гомеостатическому регулированию резорбции и может сопровождаться более быстрым развитием общетоксического процесса и более продолжительным проявлением.

После абсорбции на поверхности дыхательных путей невсосавшиеся частицы металла и его соединений размером более 5 мкм мукоциллиарным током выносятся из дыхательных путей в полость рта. После попадания в желудочно-кишечный тракт они всасываются в лимфатическую систему (в том числе попадают в региональные лимфатические пути) и затем вновь поступают в кровь [237].

Механизмы поступления металлов в организм через желудочно-кишечный тракт пока остаются неизвестными. В настоящее время изучается роль специальных «молекул-носителей» клеток слизистых оболочек, обеспечивающих активный транспорт через мембраны металлов, в частности, необходимых для жизнеобеспечения организма (Cu, Zn, Fe) [237].

#### *Транспорт, распределение, депонирование*

Интимные механизмы транспорта и распределения металлов в организме изучены в настоящее время недостаточно.

Транспорт металлов от места всасывания к области депонирования осуществляется через кровь и интерстициальную жидкость. В кро-

ви металлы распределяются между клетками и плазмой. В плазме крови металлы по большей части связаны с белками (более 99 % ионов Hg и Cd). Дальнейшее распределение многих металлов существенно зависит от наличия специфических процессов, вовлеченных в транспорт и тканевое распределение химических веществ. Например, ионы меди связываются и транспортируются церрулоплазмином; ионы цинка, кадмия, ртути – металлотионеинами [130, 47, 234, 252].

В подавляющем большинстве случаев в наибольшей степени повреждаются органы, в которых металл накапливается в максимальном количестве. Однако отдельные ткани обладают высокой чувствительностью к поражающему действию некоторых металлов и потому страдают сильнее, чем те, в которых металл депонируется в больших количествах. Орган, обладающий самым низким порогом чувствительности к металлу, является критическим органом.

#### *Биотрансформация и экскреция тяжелых металлов*

Каждый металл имеет свой, характерный для него окислительно-восстановительный потенциал. Однако практически все металлы способны превращаться в тканях организма в катионы путем отдачи одного или более электронов (окисление). Противоположный процесс (восстановление) может происходить лишь в ограниченном количестве.

В целом, присоединение или отдача металлом электрона сказывается на его химической активности, а следовательно, и на способности взаимодействовать с тканевыми лигандами, т.е. определяет количественную и качественную характеристики его токсичности. Изменения валентности металла проходят в организме либо вследствие простых химических реакций в клетках или межклеточной жидкости, либо вследствие ферментативических процессов [252].

В отличие от большинства органических соединений, элиминирующихся из организма путем метаболических превращений, единственный способ элиминации металлов – выделение.

Скорость выведения химического компонента из организма характеризуется периодом полувыведения ( $t_{1/2}$ ). За этот период концентрация вещества в плазме крови снижается на 50 % [255]. В течение  $5t_{1/2}$  выводится около 97 % поступившего химического соединения. Скорость выведения различных металлов имеет широкий диапазон (от не-

скольких часов до десятков лет). Скорость выведения одного и того же металла из разных тканей также различна.

Интимные механизмы экскреции металлов в настоящее время по большей части недостаточно изучены. Основные пути выведения: с мочой, калом, выдыхаемым воздухом и путем слущивания клеток покровных тканей и их дериватов (клетки эпителия слизистых, кожи, волосы, ногти) [130, 255, 256].

Выделение в мочу осуществляется с помощью трех процессов: гломерулярной фильтрации, канальцевой секреции и слущивания эпителия почечных канальцев. Экскреция через ЖКТ происходит в результате желчеотделения, выделения панкреатического сока, секреции желез слизистой, транспорта – через слизистую оболочку, путем слущивания эпителия.

При длительной внешнесредовой экспозиции ряда тяжелых металлов в организме развиваются комплексные изменения, связанные с политропизмом повреждающего действия, представленного тремя составляющими: общетоксическим влиянием, гистаминолиберацией и сенсibilизацией. Преобладание того или иного эффекта зависит от вида металла [89, 129].

#### *Механизмы токсичности [255]*

В организме реализуются многие пути воздействия тяжелых металлов – микроэлементов и ультрамикроэлементов – на клетку:

- действие на специфические рецепторы;
- действие на мембраны клеток;
- влияние на активность ферментов;
- влияние на активность гормонов;
- влияние на белки-переносчики;
- влияние на продукцию иммуноглобулинов;
- влияние на процессы апоптоза;
- влияние на процессы хемотаксиса;
- влияние на процессы адгезии;
- влияние на процессы фагоцитоза и др.

*Молекулярными мишенями воздействия* ионных или атомных форм тяжелых металлов служат:



- гемсодержащие белки и ферменты;
- система пероксидного и свободно-радикального окисления липидов и белков;
- система антиоксидантной защиты;
- ферменты транспорта электронов и синтеза АТФ;
- белки клеточных мембран и ионные каналы мембран.

Факторы, влияющие на токсическое действие тяжелых металлов:

- способность токсиканта конкурентно взаимодействовать с эссенциальными элементами;
- способность к образованию металл-белковых комплексов с различными кинетическими и термодинамическими характеристиками;
- возможность длительного воздействия на структуру-мишень;
- наличие различных химических форм элемента;
- состояние иммунного статуса организма.

В основе механизма повреждающего действия тяжелых металлов на клеточном уровне лежит:

- образование комплексов с аминокислотами и другими биомолекулами, содержащими сульфгидрильные группы ( $-SH$ );
- конкуренция и замещение катионов эссенциальных элементов;
- нарушение синтеза цитохрома P450;
- нарушение регуляции апоптоза.
- повреждение клеточных мембран.

*Образование комплексов с аминокислотами и другими биомолекулами, содержащими сульфгидрильные группы ( $-SH$ ).* Ряд тяжелых металлов имеет значительную аффинность к сульфгидрильным группам белковых молекул. Большинство ферментов ингибируется металлами, относящимися к группе реагентов на SH-группы, или тиоловых ядов. SH-группы как сильные нуклеофилы отличаются высокой реакционной способностью, что обусловлено значительной поляризуемостью атома серы. Тиоэфирные и дисульфидные группы вступают не в столь разнообразные реакции, как SH-группа. Устойчивость S–S-связей при физиологических значениях pH соответствует их основной функции – участию в стабилизации макромолекулярной структуры белков. Дисульфидные группы в активных центрах окислительных ферментов

подвергаются обратимому превращению в SH-группы при взаимодействии с субстратами и участвуют в каталитических реакциях. Белки часто являются мишенями для металлов. Формированием ковалентных связей –SH и/или RS-металлы могут ингибировать активность ферментов или нарушать целостность клеточных мембран [255].

*Конкуренция и замещение катионов эссенциальных элементов.* Замена металлов в металлсодержащих биоконплексах вызывает изменение их биологической активности. Например, свинец, замещая цинк в цинкзависимом ферменте дегидратазе 5-аминолевулиновой кислоты (ALA-D), ингибирует синтез гемаважного компонента гемоглобина и гемсодержащих ферментов, таких как цитохромы.

*Нарушение синтеза цитохрома P450.* Цитохром P450 осуществляет биотрансформацию токсикантов и эндогенных биологически активных веществ: гормонов, витаминов, холестерина и др. Нарушение синтеза цитохрома P450 приводит к накоплению органических токсикантов в тканях или нарушению синтеза или активности эндогенных метаболитов природных веществ.

*Нарушение регуляции апоптоза.* Апоптоз – автономный процесс клеточной смерти, который требует активного участия эндогенных клеточных ферментов для демонтажа клетки. Тяжелые металлы могут модулировать программу апоптоза посредством как уже известных механизмов, так и пока еще окончательно не установленных. Апоптоз реализуется разными путями, во всех из них участвуют каспазы — цистеиновые протеазы.

*Мембранная концепция* исходит из предпосылки, что большинство представителей тяжелых металлов обладает сильными прооксидантными свойствами [4, 159, 289, 374]. Многочисленные исследования функционального состояния тканевых, клеточных и внутриклеточных структур жизненно важных систем органов и систем организма свидетельствуют, что под влиянием тяжелых металлов с переменной валентностью на уровне указанных структур возникают деструктивные изменения, в основе которых лежит усиление процессов свободно-радикального и перекисного окисления. В результате образуются активные свободно-радикальные формы –  $O_2^-$ ,  $H_2O_2^-$ ,  $OH^-$  и др. [30, 193]. Продукты ПОЛ повреждают проницаемость клеточных мембран, нарушают их структуру, в

результате чего образуются многочисленные токсичные продукты распада ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов клеточных мембран: перекиси и гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид и др., формируется дефицит функциональных резервов клетки [20, 47]. Развитие выраженного окислительного стресса, наслаивающегося на энергетическую недостаточность, неминуемо ведет к ускорению процессов перекисного окисления структур, поражению мембран, развитию тканевого ацидоза [30].

Результатом инициации процесса свободно-радикального окисления является нарушение функции митохондрий, приводящее к снижению продукции макроэргов, уменьшению соотношения АТФ/АДФ, падению активности АТФ-зависимых ферментных систем и, прежде всего, К-Na-АТФазы, на долю которой приходится около 1/3 всей клеточной АТФ, а также Са-Mg-АТФазы. Изменение активности АТФаз ведет к электролитным нарушениям и, в конечном итоге, к изменению мембранного потенциала клетки [130, 256].

*Сенсибилизация* обуславливается окислением металлов с превращением в отрицательно заряженный катион и последующим вступлением в соединение с сывороточными и тканевыми белками (органификация). В результате образуются специфичные комплексные антигены, в которых металлам принадлежит ведущая роль как гаптенам [89, 129]. Непосредственное взаимодействие металлов с тучными клетками и базофилами ведет к высвобождению биологически активных веществ – медиаторов. Медиаторы стимулируют местные изменения в тканях бронхо-легочной системы и обуславливают воспаление, подобное аллергическому, с последующей гиперреактивностью бронхов и формированием бронхиальной астмы [129, 256].

*Спектр иммунопатологических воздействий*, вызываемых тяжелыми металлами, можно подразделить на иммунологическую недостаточность, аутоиммунные процессы, аллергию немедленного и замедленного типа, псевдоаллергию [71, 256].

Существует общая закономерность иммунотоксических реакций: воздействие тяжелых металлов, в первую очередь не являющихся эссенциальными, на развивающийся организм в раннем онтогенезе ведет к изменениям вилочковой железы и системы Т-лимфоцитов. Их

действие на более поздних стадиях онтогенеза и на зрелую иммунную систему в большей степени нарушает функции В-лимфоцитов и продукцию антител [71]. При этом механизмы иммунотоксического действия тяжелых металлов включают:

- образование аддуктов ДНК, нарушение репарации ДНК; генотоксический эффект: приобретенные мутации генов иммунокомпетентных клеток (наиболее изучены мутации генных локусов аденозин-деаминазы, гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы);
- изменение молекулярной структуры мембранных рецепторов, антигенов, эпитопов лимфоцитов и фагоцитов;
- нарушение процессов межклеточного взаимодействия – подавление секреции интерлейкинов, интерферона;
- активацию синтеза медиаторов воспаления и аллергии (гистамина, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.);
- нарушение процессов клеточной биоэнергетики (повреждение митохондрий);
- инактивацию белков системы комплемента.

В зависимости от преобладания того или иного эффекта выделяют группу металлов, оказывающих общетоксическое действие на организм (свинец, кадмий, ванадий, ртуть, мышьяк, алюминий), и металлов, обладающих преимущественно сенсибилизирующим эффектом (хром, никель, марганец, медь, кобальт, бериллий) [47, 130]. Известно, что соединения группы платиновых металлов (хром, никель, кобальт) являются наиболее опасными аллергенами и между ними существует перекрестная чувствительность [101, 382]. Медь, марганец и цинк аллергическое действие обнаруживают в значительно меньшей степени.

Наряду с этим установлено, что тяжелые металлы (свинец, марганец, никель, кадмий и др.) связывают сульфгидрильные группы глутатиона и белков плазмы крови и тканей (трансферрин, металлотионеин), в результате чего происходит активизация процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран и белков, в том числе и иммунокомпетентных клеток, что вызывает нарушение их функции [70, 94, 383].

Нейро- и кардиотоксические эффекты экспозиции тяжелых металлов проявляются дискоординацией механизмов возбуждения и торможения сосудодвигательного центра в сторону гиперреактивных

компонентов, что приводит к повышению периферического сопротивления сосудов и ухудшению реологических свойств крови. Это, в свою очередь, увеличивает нагрузку работы миокарда в уже имеющихся условиях гипоксии [40, 43].

Наиболее чувствительными субпопуляциями к экспозиции тяжелых металлов, даже в низких дозах, являются пожилые лица, женщины фертильного возраста, дети [8, 14, 32, 70, 89]. Из детского контингента особыми группами риска являются дети:

- раннего возраста;
- с перинатальной патологией и хроническими заболеваниями;
- из семей с наследственным предрасположением;
- родители которых имеют контакт с профессиональными вредностями;
- проживающие в зонах промышленного производства и биогеохимических провинций;
- проживающие в неблагополучных социальных условиях.

**Свинец** – условно эссенциальный микроэлемент с неустановленной биологической ролью в организме [234, 255]. По своему воздействию на организм человека согласно гигиенической классификации относится к чрезвычайно опасным веществам (1-й класс опасности) [60].

Поступление свинца в организм происходит ингаляционным путем в виде аэрозоли с атмосферным воздухом и оральным – с пищей, водой, на пылевых частицах. Вдыхаемая пыль примерно на 30–50 % задерживается в легких, значительная доля её всасывается током крови. Всасывание в желудочно-кишечном тракте составляет в целом 5–10 %, у детей – 50 % [89, 235].

Свинец способен депонировать в костной ткани в виде трифосфат-свинца, поверхностных тканях, паренхиматозных органах (в почках, печени, селезенке).

При хроническом ингаляционном воздействии свинца критическими органами и системами являются: ЦНС, система крови и кроветворных органов (гемопоз), почки, эндокринная система, система репродукции, костно-мышечная система, а также процессы развития [5, 46, 216]. При хроническом пероральном пути поступления свинца в первую очередь воздействие происходит на систему крови и крове-

творных органов, ЦНС, периферическую нервную систему, процессы развития, эндокринную и репродуктивную системы, костную ткань [216].

Механизмы токсического действия свинца связаны с блокированием тиоловых ферментов, лактатдегидрогеназы, взаимодействием с карбоксильными и фосфатными группами биополимеров, нуклеотидами, особенно цитидином, инаktivацией эстераз [255, 256]. В основе гематоксического эффекта лежат два основных механизма: угнетение эритропоэза вследствие нарушения процесса синтеза гема, опосредованное подавление активности дегидрогеназы дельтааминолевулиновой кислоты и повреждение мембраны эритроцитов, проявлением чего является снижение стойкости эритроцитов [117] .

Эффектами неблагоприятного воздействия свинца при хронической внешнесредовой экспозиции являются [5, 46, 52, 89, 130, 135, 198, 235, 256, 414]:

- нарушение гемопоэза в результате расстройства порфиринового обмена (снижение синтеза порфобилиногена и протопорфирина) и, как следствие этого, нарушение синтеза гема;
- повышение проницаемости мембранных систем клеток, преимущественно костного мозга, блокирование активных центров – насосов эритроцитов;
- супрессия костномозгового кроветворения, выражающаяся в повреждении ультраструктуры клеток эритроидного, лейкобластного, мегакариоцитарного рядов периферической крови и костного мозга;
- нарушение биосинтеза порфиринов и гема на стадии включения железа в порфириновое кольцо в результате угнетения ряда ферментов (дегидрогеназы дельта-аминолевулиновой кислоты, гемсинтазы), участвующих в обмене порфиринов;
- угнетение синтеза белка;
- снижение энергетического баланса клетки и её генетического аппарата вследствие угнетения процесса дыхания, фосфорилирования и активного транспорта, функциональных и морфологических изменений в митохондриях;
- активизация процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран за счет связывания сульфгидрильных, фосфатных и

карбоксильных групп, увеличение ее жесткости и снижение устойчивости к осмотическому шоку;

- супрессия функции иммунокомпетентных клеток;
- дисбаланс цитокинов, подавление антителогенеза (IgM и IgG);
- подавление окислительного метаболизма макрофагов, стимулированных активирующими факторами;
- снижение антителозависимой и митогениндуцированной клеточной цитотоксичности;
- нарушение липидного обмена;
- угнетение процесса ремоделирования, что приводит к деминерализации костной ткани в результате конкурентного взаимодействия свинца и кальция и детерминированное свинцом нарушение метаболизма витамина D;
- Са-опосредованные эффекты, обусловленные конкурентным взаимодействием с кальцием за участки связывания на эритроцитах, в митохондриях и инсулине, обеспечивающие секрецию ферментов и электролитов;
- нарушение функции мочеобразования и выведения в результате образования внутриклеточных включений с помощью Pb-связывающего в почечных канальцах;
- нарушение скорости проведения импульса через синапсы, замедление деятельности холинэргических рецепторов мозга в результате накопления в сером веществе и базальных ганглиях;
- нарушение секреторной и резорбтивной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в результате угнетения гуморальных регуляторных механизмов, обеспечивающих секрецию бикарбонатов и соляной кислоты;
- нарушение регуляторной функции гипоталамо-гипофизарной системы и системы «гипофиз – щитовидная железа», обусловленной торможением выработки тиролиберина в гипоталамусе, либо тиреотропина – в гипофизе.

**Марганец** – эссенциальный микроэлемент [234, 255]. По своему воздействию на организм человека согласно гигиенической классификации относится к опасным веществам (2-й класс опасности) [60]. Со-

единения марганца (марганца<sup>+4</sup> оксид) наиболее распространены и опасны для человека [43].

Марганец поступает в организм в основном алиментарным путем через желудочно-кишечный тракт с питьевой водой и продуктами питания, частично – респираторным путем с вдыхаемым воздухом. Возможно комплексное поступление в организм одновременно ингаляционным и оральным путями. Поступление через кожу – незначительно.

Резорбция из ЖКТ составляет 2–4 %, из легких в кровь – 80 % [43, 255]. Марганец концентрируется в печени, почках, железах внутренней секреции, где присутствует в митохондриях клеток. В органах и тканях марганец распределяется преимущественно в легких, костной ткани, волосах, паренхиматозных органах (печени, почках). Усвоенный марганец выводится из организма, главным образом через ЖКТ с желчью, часть которой реабсорбируется в процессе кишечной циркуляции, частично – с соком поджелудочной железы (80 %) и в меньшей степени – с мочой, потом (0,1–1,3 %). Период полувыведения – 40 суток [43, 255].

Марганец обладает кумулятивной способностью. Депонируется в костной ткани (трубчатые кости), головном мозге, печени почках. Способен проникать через гематоплацентарный барьер. В научной литературе данных о биотрансформации марганца в организме нет [43, 255].

Острое действие не характерно для марганца. Характеризуется преимущественно хроническим общерезорбтивным действием и специфическими эффектами токсического действия: нейротоксическим, гематоксическим, гепатотоксическим, кардиотоксическим, иммунотоксическим, репротоксическим. Марганец и его соединения в соответствии с Перечнем-классификатором промышленных аллергенов относятся к умеренно опасным аллергенам – 2-й класс опасности [213].

Характеризуется политропизмом общего токсического действия при поступлении в организм. Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: органы дыхания, ЦНС, печень, система крови и кроветворных органов, костная ткань; при пероральном воздействии – ЦНС, система крови и кроветворных органов, печень [216]. Имеются сведения о воздействии марганца на сердечно-сосудистую и гепатобилиарную системы, систему репродукции.



Механизм токсичности марганца связан с потерей конкурента кальция, уменьшением абсорбции и метаболизма железа (марганец антагонист железа), что приводит к снижению синтеза гемоглобина [43].

Эффектами длительной внешнесредовой экспозиции марганца являются [5, 40, 46, 125, 130, 135, 181, 198, 235, 237, 318, 414]:

- сенсibilизация;
- функциональные и органические изменения нервной системы;
- активация свободно-радикального окисления;
- повышение кислотообразующей функции желудка;
- угнетение метаболизма липидов;
- угнетение обмена углеводов (гипогликемизирующий эффект);
- нарушение белковообразовательной функции печени;
- угнетение процесса биосинтеза и минерализации кости вследствие активации щелочной фосфатазы и угнетения процессов резорбции;
- избыточная оссификация метафизарных отделов, увеличение размеров костных трабекул.

**Хром** – эссенциальный микроэлемент [234, 255]. По своему воздействию на организм человека относится к чрезвычайно опасным веществам (1-й класс опасности) [60]. Токсичность соединения хрома находится в прямой зависимости от его валентности: наиболее опасны соединения хрома (VI), высокотоксичны соединения хрома (III), металлический хром и его соединения (II) – менее токсичны.

В организм хром и его соединения поступают ингаляционным путем с вдыхаемым воздухом, в меньшей степени алиментарным путем – с питьевой водой, с продуктами питания. Резорбция из ЖКТ осуществляется в объеме 0,5–1 %, из легких в кровь – 70 %. Всасывание хрома происходит преимущественно в тощей кишке, при этом неусвоенный хром выводится с калом. Хром концентрируется в большей степени в легких, печени, почках, кишечнике, щитовидной железе, хрящевой и костной ткани. Усвоенный хром выводится из организма главным образом через почки (80 %) и в меньшей степени через легкие, кожу и кишечник (около 19 %). Период полувыведения – 80 суток [43, 130, 255, 256].

При хронической внешнесредовой экспозиции оказывает местное раздражающее действие на слизистые оболочки, общерезорбтивное действие [404].

Хром (VI) обладает общетоксическим и специфическими эффектами действия: раздражающим, сенсибилизирующим, гематотоксическим, гепатотоксическим, нефротоксическим, системным, репротоксическим [43, 213, 256, 271].

Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: органы дыхания, печень, почки, иммунная система, ЖКТ (преимущественно печень и поджелудочная железа), органы репродукции; при пероральном воздействии – печень, почки, слизистые оболочки [255, 216].

При поступлении в организм обладает высокой кумулятивной способностью. Депонируется внутри клеток легочной ткани и ретикуло-эндотелиальной системы печени, почек, селезенки, костной ткани и костном мозге. При депонировании обычно не наблюдается нейтрализации вещества, однако концентрация его в крови значительно уменьшается и поэтому снижается токсическое действие. Способен проникать через гематоплацентарный барьер. В научной литературе данных о биотрансформации хрома в организме нет [117, 255, 256].

Эффектами длительной внешнесредовой экспозиции хрома (VI) являются [5, 46, 130, 135, 198, 235, 270, 271, 414, 454]:

- сенсибилизация;
- угнетение тканевого дыхания, приводящее к подавлению энергетического обмена в клетках;
- активация процессов биологического окисления, в частности, цикла трикарбоновых кислот;
- цитотоксическое действие на гепатоциты, эпителиоциты желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ингибирование ферментов;
- угнетение кислотообразующей функции при незначительном изменении пепсинообразования, моторной функции желудка;
- снижение репаративных процессов в клетках;
- нарушения регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности;
- снижение иммунологической реакции организма;
- нарушение транспорта железа в результате блокирования трансферрина, который служит переносчиком не только железа, но и хрома;

- струмогенный эффект с усилением гормонообразовательной функции и увеличением массы щитовидной железы;
- нарушение обмена йода вследствие блокирования тирозинйодиназы и Т<sub>4</sub>-монодейодиназы.

**Никель** – эссенциальный микроэлемент [234, 255]. По своему воздействию на организм человека относится к опасным веществам (2-й класс опасности) [60]. Цельный металлический никель не опасен для организма человека. Пыль, аэрозоли никеля и его соединений (никель<sup>+2,+3</sup>) являются факторами риска для здоровья.

Поступление никеля в организм происходит, главным образом, ингаляционным путем с атмосферным воздухом, а также алиментарным путем с продуктами питания и питьевой водой, через кожу – при контактах с никелированными предметами обихода [43]. Возможно комбинированное и комплексное поступление никеля в организм

Резорбция никеля из ЖКТ составляет 1–10 %. Между тканями организма никель распределяется равномерно – в легких, печени, почках, мышцах, костной ткани. В дальнейшем проявляется тропность никеля к легочной ткани. Общим качеством для всех видов никельсодержащих аэрозолей является высокая степень дисперсности взвешенной в воздухе пыли (размеры частиц менее 1 мкм), связанные с этим глубина проникновения и интенсивность воздействия на структурные элементы дыхательных путей [43].

Из организма никель выводится в основном через ЖКТ (до 95 %) и в незначительных количествах – через почки [43]. В плазме крови никель находится в основном в связанном состоянии с белками никелоплазмином (альфа-2-макроглобулин) и альфа-1-гликопротеином. Из крови с помощью металлотиониенов проникает в клетки. Депонируется в поджелудочной и околощитовидных железах [20, 233, 236]. Никель способен проникать через гематоплацентарный барьер. В научной литературе данных о биотрансформации никеля в организме нет [43].

При хронической экспозиции никель характеризуется общетоксическим действием и специфическими эффектами действия: раздражающим слизистые оболочки кожных покровов, sensibilizing, нейротоксическим, гематотоксическим, иммунотоксическим, кардиотоксическим [43, 255]. Обладает системным воздействием на организм. Никель и его соединения в соответствии с Перечнем-классифи-

котором промышленных аллергенов относятся к высокоопасным аллергенам (1-й класс опасности) [213].

Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: органы дыхания, система крови и кроветворных органов, иммунная система, ЦНС; при пероральном воздействии – печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, система крови и кроветворных органов, иммунная система [216].

Механизм токсичности никеля реализуется в основном на клеточном и субклеточном уровне. Обусловлен ингибированием окислительных металлоферментов вследствие переменной степени окисления у этого элемента, а также ацетилхолинэстеразы. При длительной внешнесредовой экспозиции формируются негативные эффекты [43, 135, 216, 229, 236]:

- аутоиммунный процесс и сенсибилизация определенных клонов Т-клеток;
- индукция свободно-радикальных процессов и разрывов ДНК;
- угнетение синтеза РНК, ДНК, белоксинтезирующей функции печени;
- супрессия ЕК-активности и Т-клеточного ответа;
- цитотоксическое действие на альвеолярные макрофаги;
- угнетение лизоцимсинтезирующей функции трахеобронхиальными слизистыми железами и альвеолярными макрофагами;
- замедление двигательной активности ресничек мерцательных клеток респираторного эпителия;
- цитотоксическое действие на эпителиоциты ворсин ЖКТ;
- нарушение гормональной активности щитовидной железы вследствие замещения цинка в металлоферментах, необходимых для синтеза трийодтиронина;
- цитотоксическое повреждение тиреоцитов щитовидной железы.

**Кадмий** принадлежит к числу токсичных микроэлементов [234, 255]. По своему воздействию на организм человека относится к чрезвычайно опасным веществам (1-й класс опасности) [60].

Поступление кадмия в организм происходит преимущественно оральным путем с питьевой водой, пищевыми продуктами; ингаляционным путем с атмосферным воздухом в виде аэрозоля, пара, пылевых частиц. Возможно комплексное поступление в организм [43, 255]. Поступле-

ние через кожные покровы наблюдается крайне редко (0,5 %) – при длительном контакте с водой с высокой концентрацией кадмия [376].

После поступления кадмия и его соединений с вдыхаемым воздухом степень поглощения в легких зависит от размеров частиц и их растворимости. Крупные частицы, пыль ( $> 10$  мкм в диаметре), как правило, концентрируются в верхних дыхательных путях, а мелкие частицы (около 0,1 мкм) проникают в альвеолы и всасываются в кровь. Степень поглощения суммарно мелких и крупных частиц составляет 50–100 %. При оральном пути поступления поглощение кадмия из желудочно-кишечного тракта составляет около 5 %. Однако у субъектов с дефицитом железа показатель значительно варьирует и может составить до 10 %. После поглощения из легких или желудочно-кишечного тракта кадмий транспортируется в плазме крови с помощью альбумина [287, 348].

Особенностями обмена кадмия в организме являются: крайне замедленное его выведение, составляющее у человека в среднем 25 лет с преимущественным накоплением в печени и почках, интенсивным взаимодействием с другими двухвалентными металлами как в процессе всасывания, так и на тканевом уровне [452]. Экспериментальные и эпидемиологические данные свидетельствуют, что при кумуляции кадмия в почках период полураспада составляет от 6 до 38 лет, в печени – от 4 до 19 лет.

В печени поступивший в организм кадмий связывается со специфическим белком – металлотионеином [395, 401]. Из-за своей низкой молекулярной массы кадмий-металлотионеин эффективно фильтруется через клубочки и концентрируется в канальцах. Выведение кадмия осуществляется в основном с мочой, частично – с помощью мукоцилиарного клиренса с калом. Кроме этого, возможно выведение кадмия из организма через грудное молоко и волосы, но эти маршруты имеют ограниченное значение для общей экскреции.

Кадмий не переходит через плацентарный барьер, поэтому его обнаружение в крови детей всегда указывает на экзогенное поступление [364, 395].

Хроническая экспозиция кадмия характеризуется общетоксическим действием и специфическими эффектами: нефротоксическим, гематотоксическим, иммунотоксическим, кардиотоксическим, гепатоток-

сическим, нейротоксическим [43, 255]. Обладает системным воздействием на организм.

Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: почки, органы дыхания, эндокринная система, костная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система; при пероральном воздействии – почки, эндокринная система [216] .

При длительной внешнесредовой экспозиции кадмия формируются негативные эффекты [43, 216, 236, 255, 353, 395, 401, 414]:

- активация процессов перекисного окисления липидов в культуре фибробластов легких, причем антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза и каталаза, подавляют эту активацию;
- поражение митохондрий и нарушение процессов тканевого дыхания;
- ингибирование синтеза ДНК, белков и нуклеиновых кислот;
- снижение ферментобразующей функции печени;
- дисфункция почечных канальцев и клубочков с замедлением канальцевой реабсорбции;
- активация процесса резорбции костной ткани вследствие нарушения метаболизма  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфоинозитидного обмена ионизированной формой ( $\text{Cd}^{2+}$ );
- активация свободно-радикального окисления и повреждение ДНК в результате конкуренции с  $\text{Zn}^{2+}$  за центры связывания металло-тионеионов;
- супрессия клеточного и гуморального звена иммунитета клеток в результате функционального антогонизма с цинком, оказывающим стимулирующее действие;
- развитие дефицита цинка в организме.

Точный механизм влияния кадмия на минерализацию костей остается неоткрытым. В настоящее время существует предположение, что прямое влияние на функцию остеобластов и остеокластов практически отсутствует, вероятно косвенное влияние через индукцию почечной дисфункции [297, 363, 433].

**Ванадий** – условно эссенциальный микроэлемент [234, 255]. По своему воздействию на организм человека относится к чрезвычайно опасным веществам (1-й класс опасности) [60].

Поступление ванадия в организм происходит преимущественно ингаляционным путем – с атмосферным воздухом в виде аэрозоля, пара, пылевых частиц. Возможно поступление оральным путем с питьевой водой [43, 255]. Чрезкожный путь представляется менее значимым.

При внешнесредовом поступлении в организм ванадий распределяется по всем органам и тканям. Наибольшие количества обнаруживаются в печени, почках и костях. Предполагается, что отложение в костях обусловлено быстрым обменом ванадия с фосфором. Резорбция из ЖКТ составляет 0,1–2 %. Степень абсорбции соединений ванадия из легких оценивается различно: существует представление об объеме всасывания 25 % [256]. Абсорбируемый ванадий транспортируется в основном кровью, где в плазме он связывается с трансферрином. Выведение происходит через почки с мочой (75 %) и желудочно-кишечный тракт с калом (25 %) [43, 255].

Хроническая экспозиция ванадия характеризуется общетоксическим действием и специфическими эффектами: раздражающим слизистые оболочки верхних дыхательных путей, резорбтивным – сенсibiliзирующим, нефротоксическим, иммунотоксическим, гепатотоксическим [43, 255, 256].

Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: органы дыхания; при пероральном воздействии – волосы (снижение содержания цистина), печень, почки, желудочно-кишечный тракт [216].

Хроническая внешнесредовая экспозиция ванадия может обуславливать развитие следующих негативных эффектов [43, 202, 216, 236, 255, 388, 414]:

- сенсibilизация;
- супрессия гемопоэза;
- ингибирование фосфорилирования и синтеза АТФ, коэнзима А и Q;
- стимуляция синтеза моноаминоксидазы;
- супрессия клеточного иммунитета;
- нарушение жирового обмена со снижением синтеза фосфолипидов, холестерина;
- нарушение обмена углеводов, характеризующееся катализом окисления глюкозы,

- активация процессов диссоциации Bcl-Bad или Bcl-Bax, что ведет к апоптозу.

Особое внимание при оценке эффектов экспозиции тяжелых металлов необходимо уделить таким элементам, как медь и цинк. Особое значение в данном аспекте рассмотрения проблемы имеет медь- и цинкдефицитные состояния.

**Медь** – эссенциальный микроэлемент. Выступает важнейшим индуктором синтеза ряда медьсодержащих металлоферментов (церулоплазмина, галактозидазы, цитохромоксидазы, тирозиназы), функционирования ферментных систем и белков, играющих важную роль в окислительно-восстановительных процессах [4, 43].

Дефицит меди в организме способствует нарушению гомеостаза и проявляется рядом негативных эффектов [89, 233, 235, 236, 295]:

- синергическое действие на усиление ПОЛ и повреждение цитоплазматических мембран, инициируемых тяжелыми металлами;
- угнетение костномозгового кроветворения, так как происходит вакуолизация эритроидных и миелоидных клеток костного мозга;
- снижение осмотической резистентности эритроцитов, всасывания железа;
- снижение активности цитохром-с-оксидазы, что обуславливает влияние на регуляцию апоптоза;
- стимуляция роста костной и соединительной ткани,
- угнетение процесса миелинизации нервных волокон,
- угнетение тироксинсинтетической функции щитовидной железой.

Медь является функциональным антагонистом цинка [130].

**Цинк** – эссенциальный микроэлемент, необходимый для нормального функционирования клетки. Участвует во всех видах обмена в организме как компонент металлоферментов и гормонов, необходим для дифференцировки и стабилизации клеточных мембран, синтеза ДНК, белка, нуклеиновых кислот, нормального хода процессов метаболизма [4, 43]. Входит в состав более 200 металлопротеинов, в перечень которых входят ДНК-связывающие белки [255, 256]. Регулятор минерального обмена (физиологический антагонизм с кальцием и фосфором), оказывает цито- и иммунопротективное действие, регуля-



тор клеточного апоптоза. Дефицит цинка в организме обуславливает развитие следующих эффектов [43, 233, 236, 336]:

- нарушение защиты ДНК и других транскрипционных факторов от свободно-радикального повреждения, ингибции протеиназ;
- угнетение цито- и иммунопротективного действия при активации ПОЛ вследствие снижения синтеза Cu/Zn-зависимой супероксид-дисмутазы, инактивация ядерного рецептора трийодтиронина;
- нарушение процессов репарации, регенерации, стабилизации клеточных мембран кожи и ее придатков;
- иммуносупрессия, характеризующаяся расстройством Т-опосредованных клеточных реакций, фагоцитоза;
- нарушение белкового и жирового обмена вследствие угнетения белоксинтезирующей функции печени и стимуляции синтеза общего холестерина;
- угнетение функций мозга, расстройство поведенческих реакций.

Представленные химические факторы загрязнения атмосферного воздуха, питьевой воды, продуктов питания при длительной внешнесредовой экспозиции в концентрациях, не превышающих гигиенические нормативы, могут нарушать динамическое равновесие между внутренней и внешней средой организма. В результате формируются функциональные и органические повреждения на различных организационных уровнях – органном, клеточном, молекулярном. Повреждающее воздействие характеризуется полисистемным вовлечением в патологический процесс критических органов и систем с развитием неблагоприятных специфических и неспецифических эффектов, проявлением которых являются клинические симптомы и синдромокомплексы.

Ожидаемые виды заболеваний, дифференцированные по классу болезней или нозологической форме в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10), при длительной внешнесредовой экспозиции тяжелых металлов представлены в табл. 2.9.

Таблица 2.9

**Критические органы и системы и ожидаемые виды заболеваний  
при хронической внешнесредовой экспозиции ряда тяжелых металлов**

| Металл   | Ингаляционный путь поступления |                                                                     | Пероральный путь поступления |                                           | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                             | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                                     |
|----------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|          | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                        | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы              |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                                |
| Марганец | 0,00005                        | ЦНС<br>Нервная система<br>Органы дыхания<br>Костно-мышечная система | 0,14                         | ЦНС, система крови и кроветворных органов | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Атопические поражения кожи</li> <li>• Анемия</li> <li>• Астенические расстройства</li> <li>• Йоддефицитные состояния</li> <li>• Малорослость, дефицит массы тела</li> <li>• Нарушение минерализации костной ткани</li> </ul> | L20.8                      | Другие атопические дерматиты                                                        |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | L20.9                      | Атопический дерматит неуточненный                                                   |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | D55-D59                    | Гемолитические анемии                                                               |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | R45.0                      | Нервозность                                                                         |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | R53                        | Недомогание и утомляемость                                                          |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | E01                        | Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | E02                        | Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности                         |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | E03                        | Другие формы гипотиреоза                                                            |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | E23.0                      | Гипопитуитаризм                                                                     |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | M81.8                      | Другие остеопорозы                                                                  |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | M81.9                      | Остеопороз неуточненный                                                             |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | M83                        | Остеомаляция у взрослых                                                             |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | M83.2                      | Остеомаляция вследствие нарушения всасывания                                        |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | M83.9                      | Остеомаляция у взрослых неуточненная                                                |
|          |                                |                                                                     |                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       | M85                        | Другие нарушения плотности и структуры кости                                        |

Продолжение табл. 2.9

| Металл | Ингаляционный путь поступления |                                                                                   | Пероральный путь поступления |                                                                                                                                              | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                                     |
|--------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|        | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                                      | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                                |
| Никель | 0,00005                        | Органы дыхания<br>Система крови и кроветворных органов<br>Иммунная система<br>ЦНС | 0,02                         | Печень<br>Сердечно-сосудистая система<br>Желудочно-кишечный тракт<br>Система крови и кроветворных органов<br>Масса тела<br>Щитовидная железа | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кератит</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы слизистой верхних дыхательных путей</li> <li>• Гипо- и аносмия</li> <li>• Атопические поражения кожи</li> <li>• Кардиопатия</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> <li>• Йоддефицитные состояния</li> </ul> | H16                        | Кератит                                                                             |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | J31                        | Хронический ринит, фарингит                                                         |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | J 35                       | Хронические болезни миндалин и аденоидов                                            |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | J 37.1                     | Хронический ларинготрахеит                                                          |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | R43.0                      | Аносмия                                                                             |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | R43.1                      | Паросмия                                                                            |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | L20.8                      | Другие атопические дерматиты                                                        |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | L20.9                      | Атопический дерматит                                                                |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I51.9                      | Болезнь сердца неуточненная                                                         |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | K71                        | Токсическое поражение печени                                                        |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | E01                        | Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | E02                        | Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности                         |
|        |                                |                                                                                   |                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | E03                        | Другие формы гипотиреоза                                                            |

Продолжение табл. 2.9

| Металл             | Ингаляционный путь поступления |                                                                                                                | Пероральный путь поступления |                                                                                        | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                                     |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                                                                   | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                                |
| Хром <sup>+6</sup> | 0,0001                         | Органы дыхания<br>Печень, почки<br>Иммунная система<br>Желудочно-кишечный тракт<br>Сердечно-сосудистая система | 0,003                        | Печень<br>Почки<br>Желудочно-кишечный тракт<br>Слизистые оболочки<br>Щитовидная железа | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Раздражение верхних дыхательных путей</li> <li>• Бронхообструктивный синдром</li> <li>• Атопические поражения кожи</li> <li>• Анемия</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы в верхних отделах ЖКТ</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> <li>• Астеноневротические расстройства</li> <li>• Анемия</li> <li>• Кардиопатия</li> <li>• Йоддефицитные состояния</li> </ul> | J31                        | Хронический ринит, фарингит                                                         |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | J 35                       | Хронические болезни миндалин и аденоидов                                            |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | J 37.1                     | Хронический ларинготрахеит                                                          |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | J 44.8                     | Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь                        |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | J 45.0                     | Астма с преобладанием аллергического компонента                                     |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | L20.8                      | Другие атопические дерматиты                                                        |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | L20.9                      | Атопический дерматит неуточненный                                                   |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | D55-D59                    | Гемолитические анемии                                                               |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | K20-K 31                   | Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки                                |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | K71                        | Токсическое поражение печени                                                        |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | R45.0                      | Нервозность                                                                         |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | R53                        | Недомогание и утомляемость                                                          |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | I51.9                      | Болезнь сердца неуточненная                                                         |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | E01                        | Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | E02                        | Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности                         |
|                    |                                |                                                                                                                |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | E03                        | Другие формы гипотиреоза                                                            |

Продолжение табл. 2.9

| Металл | Ингаляционный путь поступления |                                                                                                                                                           | Пероральный путь поступления |                                                                                                                                      | Клинические симптомы и синдромокомплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ожидаемые виды заболеваний |                                                           |
|--------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------|
|        | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                                                                                                              | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                      |
| Свинец | 0,0005                         | ЦНС<br>Система крови и кроветворных органов<br>Сердечно-сосудистая система<br>Процессы развития<br>Репродуктивная система<br>Эндокринная система<br>Почки | 0,0035                       | ЦНС<br>Нервная система<br>Система крови и кроветворных органов<br>Процессы развития<br>Репродуктивная система<br>Эндокринная система | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейропатия, энцефалопатия</li> <li>• Анемии</li> <li>• ВСД</li> <li>• Нефропатия</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы в верхних отделах ЖКТ</li> <li>• Малорослость, высокорослость</li> <li>• Нарушение минерализации костной ткани</li> <li>• Йоддефицитные состояния</li> </ul> | G50                        | Поражения тройничного нерва                               |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G51                        | Поражения лицевого нерва                                  |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G52                        | Поражения других черепных нервов                          |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G54                        | Поражения нервных корешков и сплетений                    |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G56                        | Мононевропатия верхней конечности                         |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G57                        | Мононевропатия нижней конечности                          |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G58                        | Другие мононевропатии                                     |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G62.2                      | Полиневропатия, вызванная другими токсичными веществами   |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G62.9                      | Полиневропатия неуточненная                               |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G64                        | Другие расстройства периферической нервной системы        |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G70.1                      | Токсические нарушения нервно-мышечного синапса            |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G70.8                      | Другие нарушения нервно-мышечного синапса                 |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G70.9                      | Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное           |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | G 92                       | Токсическая энцефалопатия                                 |
|        |                                |                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | D61.2                      | Апластическая анемия, вызванная другими внешними агентами |

Продолжение табл. 2.9

| Металл | Ингаляционный путь поступления |                              | Пероральный путь поступления |                              | Клинические симптомы и синдромокомплексы | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                                     |
|--------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|        | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы |                                          | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                                |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | D64.8                      | Другие уточненные анемии                                                            |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | D64.9                      | Анемия неуточненная                                                                 |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | I10-I15                    | Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением                            |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | N28.9                      | Болезни почки и мочеточника неуточненные                                            |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | K20-K 31                   | Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки                                |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | E23.0                      | Гипопитуитаризм                                                                     |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | M81.8                      | Другие остеопорозы                                                                  |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | M81.9                      | Остеопороз неуточненный                                                             |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | M83                        | Остеомаляция у взрослых                                                             |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | M83.2                      | Остеомаляция вследствие нарушения всасывания                                        |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | M83.9                      | Остеомаляция у взрослых неуточненная                                                |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | M85                        | Другие нарушения плотности и структуры кости                                        |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | E01                        | Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | E02                        | Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности                         |
|        |                                |                              |                              |                              |                                          | E03                        | Другие формы гипотиреоза                                                            |

Продолжение табл. 2.9

| Металл  | Ингаляционный путь поступления |                              | Пероральный путь поступления |                                                                                               | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ожидаемые виды заболеваний |                                                              |
|---------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
|         | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                         |
| Ванадий | 0,00007                        | Органы дыхания               | 0,007                        | Волосы<br>Печень<br>Почки<br>Желудочно-кишечный тракт<br>Система крови и кроветворных органов | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспалитель-но-атрофические процессы слизистой верхних дыхательных путей</li> <li>Воспалитель-ные процессы слизистой оболочки глаз</li> <li>Бронхообст-руктивный синдром</li> <li>Атопические поражения кожи</li> <li>Дистрофиче-ское поражение паренхимы печени</li> <li>Нефропатия</li> <li>Анемия</li> </ul> | J31                        | Хронический ринит, фарингит                                  |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | J 35                       | Хронические болезни миндалин и аденоидов                     |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | J 37.1                     | Хронический ларинготрахеит                                   |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | H 10.4                     | Хронический конъюнктивит                                     |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | H 15.0                     | Склерит                                                      |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | H16                        | Кератит                                                      |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | J 44.8                     | Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | J 45.0                     | Астма с преобладанием аллергического компонента              |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | L20.8                      | Другие атопические дерматиты                                 |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | L20.9                      | Атопический дерматит неуточненный                            |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | K71                        | Токсическое поражение печени                                 |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N28.9                      | Болезни почки и мочеточника неуточненные                     |
|         |                                |                              |                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | D55-D59                    | Гемолитические анемии                                        |

Продолжение табл. 2.9

| Металл | Ингаляционный путь поступления |                                                                                                                                         | Пероральный путь поступления |                              | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                   | Ожидаемые виды заболеваний |                                                          |
|--------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|
|        | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                                                                                            | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы |                                                                                                                                                                                                                                                             | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                     |
| Кадмий | 0,00002                        | Почки<br>Органы дыхания<br>Эндокринная система<br>Костная система<br>Система крови и кровеносных органов<br>Сердечно-сосудистая система | 0,0005                       | Почки<br>Эндокринная система | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефропатии</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы слизистой верхних дыхательных путей</li> <li>• Нарушение минерализации костной ткани</li> <li>• Анемия</li> <li>• Кардиопатия,</li> <li>• ВСД</li> </ul> | N28.9                      | Болезни почки и мочеточника неуточненные                 |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | J31                        | Хронический ринит, фарингит                              |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | J 35                       | Хронические болезни миндалин и аденоидов                 |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | J 37.1                     | Хронический ларинготрахеит                               |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | M81.8                      | Другие остеопорозы                                       |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | M81.9                      | Остеопороз неуточненный                                  |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | M83                        | Остеомаляция у взрослых                                  |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | M83.9                      | Остеомаляция у взрослых неуточненная                     |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | M85                        | Другие нарушения плотности и структуры кости             |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | D55-D59                    | Гемолитические анемии                                    |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | I51.9                      | Болезнь сердца неуточненная                              |
|        |                                |                                                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                             | I10-I15                    | Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением |



Продолжение табл. 2.9

| Металл         | Ингаляционный путь поступления |                              | Пероральный путь поступления |                                                                                                                              | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                          |
|----------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                     |
| Медь (дефицит) | 0,00002                        | Органы дыхания               | 0,019                        | Система крови и кроветворных органов<br>ЦНС<br>Костно-мышечная система<br>Сердечно-сосудистая система<br>Эндокринная система | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия (угнетение костно-мозгового кроветворения, гемолиз эритроцитов – гемолитическая и сидеробластная анемия, гепатоспленомегалия)</li> <li>• Нарушение минерализации костной ткани</li> <li>• Дисплазия соединительной ткани</li> <li>• Патологический рост костей</li> <li>• ВСД</li> </ul> | D55-D59                    | Гемолитические анемии                                                    |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | D61.2                      | Апластическая анемия, вызванная другими внешними агентами                |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | D64.8                      | Другие уточненные анемии                                                 |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | D64.9                      | Анемия неуточненная                                                      |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | D64.3                      | Другие сидеробластные анемии                                             |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | R16.2                      | Гепатомегалия со спленомегалией, не классифицированные в других рубриках |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M81.8                      | Другие остеопорозы                                                       |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M81.9                      | Остеопороз неуточненный                                                  |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M83                        | Остеомалация у взрослых                                                  |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M83.9                      | Остеомалация у взрослых неуточненная                                     |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M85                        | Другие нарушения плотности и структуры кости                             |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M35.8                      | Другие уточненные системные поражения соединительной ткани               |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M35.9                      | Системные поражения соединительной ткани неуточненные                    |
|                |                                |                              |                              |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | I10-I15                    | Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением                 |

Продолжение табл. 2.9

| Металл                                 | Ингаляционный путь поступления |                                                        | Пероральный путь поступления |                                                                                                                     | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                                     |
|----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                           | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                                |
| Цинк (экзогенный и эндогенный дефицит) | 0,0009                         | Органы дыхания<br>Система крови и кроветворных органов | 0,3                          | Система крови и кроветворных органов<br>Кожа и слизистые оболочки<br>ЦНС<br>Иммунная система<br>Эндокринная система | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Йоддефицитные состояния</li> <li>• Анемия, связанная с дефицитом железа</li> <li>• Половое недоразвитие</li> <li>• Задержка роста</li> <li>• Аносмия</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы слизистой ротовой полости</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы кожных покровов (контактный дерматит, экзема, фурункулез, алопеция)</li> </ul> | E01                        | Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E02                        | Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности                         |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E03                        | Другие формы гипотиреоза                                                            |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D50.1                      | Сидеропеническая дисфагия                                                           |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D50.8                      | Другие железодефицитные анемии                                                      |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D50.9                      | Железодефицитная анемия неуточненная                                                |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E30.0                      | Задержка полового созревания                                                        |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E30.8                      | Другие нарушения полового созревания                                                |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E30.9                      | Нарушение полового созревания неуточненное                                          |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E23.0                      | Гипопитуитаризм                                                                     |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | R43.0                      | Аносмия                                                                             |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K05.0                      | Острый гингивит                                                                     |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K05.1                      | Хронический гингивит                                                                |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K12                        | Стоматит и родственные поражения                                                    |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | L23.0, L23.4, L23.8        | Аллергический контактный дерматит, вызванный металлами, красителями, др. веществами |
|                                        |                                |                                                        |                              |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | L23.9                      | Аллергический контактный дерматит, причина не уточнена                              |

Окончание табл. 2.9

| Металл | Ингаляционный путь поступления |                              | Пероральный путь поступления |                              | Клинические симптомы и синдромокомплексы                                                                                                              | Ожидаемые виды заболеваний |                                             |
|--------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|
|        | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы |                                                                                                                                                       | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма        |
|        |                                |                              |                              |                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Энцефалопатия</li> <li>• Расстройство поведенческих реакций</li> <li>• Иммунодефицитное состояние</li> </ul> | L24                        | Простой раздражительный контактный дерматит |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L25                        | Контактный дерматит неуточненный            |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L30.8                      | Другой уточненный дерматит                  |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L30.9                      | Дерматит неуточненный                       |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L20.8                      | Другие атопические дерматиты                |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L20.9                      | Атопический дерматит неуточненный           |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L02                        | Абсцесс кожи, фурункул и карбункул          |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L63                        | Гнездная алопеция                           |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L64                        | Андрогенная алопеция                        |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L65                        | Другая нерубцующаяся потеря волос           |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | L66                        | Рубцующаяся алопеция                        |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | G 92                       | Токсическая энцефалопатия                   |
|        |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                       | F91                        | Расстройства поведения                      |

Критериальная оценка эффектов и доказательство причинно-следственных связей негативных ответных реакций организма с воздействием факторов внешней среды являются значимыми для задач повышения эффективности мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

### **2.2.3. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при аэрогенной экспозиции тяжелых металлов**

Научными исследованиями показано, что реализация неблагоприятных эффектов при длительной внешнесредовой экспозиции тяжелых металлов может проявляться функциональными и морфологическими нарушениями со стороны органов дыхания, системы крови и кроветворных органов, костной системы и др.

В ходе выполнения конкретного наблюдения (2008–2010 гг.) на территориях размещения металлургических производств, являющихся градообразующими предприятиями, установлено, что техногенная нагрузка по ряду тяжелых металлов (ванадия пятиокись, марганец, хром<sup>+6</sup> и др.) составляет до 0,19 т/год на 1 км<sup>2</sup> и до 0,62 кг/год/чел. Основными химическими факторами риска для здоровья являются компоненты эмиссий предприятий металлургического комплекса, создающие в атмосфере повышенные концентрации соединений ванадия, хрома<sup>+6</sup>, никеля, марганца, формальдегида, свинца.

Результаты собственных расчетных исследований, направленных на оценку качества атмосферного воздуха, показали, что санитарно-гигиеническая ситуация в зонах выбросов стационарных источников металлургического производства не является благополучной. Формируются участки селитебной территории, на которых кратность превышения ПДК<sub>м.р.</sub> по пятиокиси ванадия, хрому, кадмию, никелю, марганцу, пыли, составляет 1,1–3,5 раза, что не соответствует требованиям ГН 2.1.6.1338 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» [57]. Оценка по критерию суммы отношений обнаруженных концентраций диоксидов

сида марганца и пятиокси ванадия, обладающих эффектом суммации, к величине ПДК выявила превышение допустимого показателя до 1,7 раза. Среднегодовые концентрации ( $\text{мг/м}^3$ ) в атмосферном воздухе составили: марганца и его соединений –  $0,0009 \pm 0,0001$ , никеля –  $0,0005 \pm 0,00007$ , свинца –  $0,0003 \pm 0,00001$ , оксида хрома –  $0,0007 \pm 0,00009$ , что соответствует требованиям гигиенических нормативов, но свидетельствует о постоянном присутствии в атмосферном воздухе данных чрезвычайно опасных и опасных соединений для здоровья.

Результаты натурных исследований атмосферного воздуха территории исследования свидетельствуют о сохранении неблагоприятных тенденций по свинцу, пятиокси ванадия, по которым  $\text{ПДК}_{\text{м.р}}$  и  $\text{ПДК}_{\text{сс}}$  превышены в 12,3 % проб до 3–5 раз (рис. 2.6).

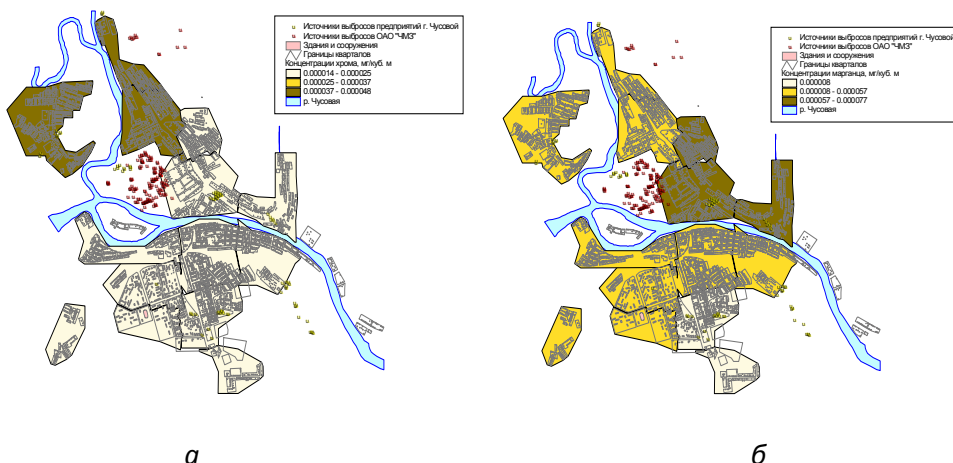


Рис. 2.6. Концентрация загрязняющих веществ по результатам натурных исследований атмосферного воздуха района с размещением металлургического производства (примеры зонирования): а – хром; б – никель

Оценка качества поверхностного источника водопользования населения по данным мониторинговых наблюдений Роспотребнадзора в 2007–2008 гг. показала, что качество воды не отвечает нормативам, предъявляемым к водным объектам хозяйственно-питьевого и санитарно-бытового водопользования [225]. В отдельных пробах отмечались концентрации выше ПДК от 2 до 14 раз по меди, марганцу, железу, хрому. Анализ результатов собственных исследований содержания тяжелых металлов в питьевой воде позволил выявить наличие ванадия

(в концентрации 0,00055–0,005 мг/дм<sup>3</sup>), хрома (0,0008–0,0093 мг/дм<sup>3</sup>), марганца (0,01–0,03 мг/дм<sup>3</sup>), молибдена (0,003 мг/дм<sup>3</sup>) и других компонентов, являющихся потенциально опасными для здоровья населения, но их уровень не превышал ПДК в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» [224].

Результаты натурных исследований почв показали, что уровень их загрязнения ванадием составлял в селитебной части города 33,7 мг/кг, в зоне прилегающих территорий – 450,0–515,0 мг/кг (3,4 ПДК). В среднем по городу ПДК ванадия в почвах зарегистрирована на уровне 1,5 ПДК.

Оценка неканцерогенного риска здоровью детского населения, связанного с качеством атмосферного воздуха на территориях размещения металлургических производств, проведенная в соответствии с Руководством по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ [216], в селитебной зоне (территории дошкольных образовательных учреждений) позволила выявить, что при хроническом воздействии тяжелых металлов от стационарных источников имеется опасность развития патологии органов дыхания, связанная с экспозицией ванадия пятиоксида (вклад в HI до 40 %), опасность развития патологии ЦНС и периферической нервной системы, связанная с экспозицией марганца (вклад в HI до 100 %).

Специальными эпидемиологическими исследованиями, выполненными на примере детских дошкольных учреждений (2008–2010 гг.), установлено, что отношение шансов (рисков) возникновения болезней у детей группы наблюдения и детей контрольной группы составило 99,3, болезней нервной системы – 3,34, болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм – 1,68, болезней нервной системы – 5,89, болезней глаз – 2,41, болезней органов пищеварения – 3,51, болезней костной системы – 2,8.

Аэрогенная химическая нагрузка формирует у детей существенный относительный риск повышения частоты возникновения патологии органов дыхания у детей группы наблюдения по сравнению с детьми контрольного района в 2,2 раза, болезней крови, кроветворных орга-

нов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, – 4,7 раза, болезней нервной системы – 4,6 раз, болезней глаз – 2,2, болезней органов пищеварения – 1,9 раза, болезней костно-мышечной системы – 4,6 раза, в том числе по отдельным видам позвоночника и ребер (1,6–4,2), стопы (1,1–3,2), связочно-суставного аппарата (до 2,5), остеопенического синдрома (до 3,5) с дефицитом костной массы до 24 %, развивающейся на фоне дезадаптационных нарушений со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной систем, антиоксидантной защиты, а также разбалансированности обменных процессов и костного метаболизма.

По результатам расчетов в группе наблюдения установлен наибольший риск развития других поражений головного мозга (OR=14,22, риск возникновения выше в 12,7 раза), хронических болезней миндалин и аденоидов (OR=9,21, риск возникновения выше в 7 раз), конъюнктивита (OR=6,93, риск возникновения выше в 6,5 раза), других хронических обструктивных болезней легких (OR=4,67, риск возникновения выше в 4,5 раза), бронхиальной астмы (OR=2,15, риск возникновения выше в 2,1 раза), болезней костно-мышечной системы (OR=2,5, риск возникновения выше в 2,2 раза). Риск развития заболеваний органов дыхания, костно-мышечной системы связан с экспозицией марганца и его соединений, соединений никеля, хрома шестивалентного, ряда других примесей.

Неканцерогенный риск развития патологии при потреблении воды из хозяйственно-питьевого водоснабжения остается на приемлемом уровне. Органом, наиболее подверженным воздействию веществ при потреблении питьевой воды, является печень (HI для детей составили до 0,84, для взрослых – до 0,36).

#### **2.2.4. Маркеры эффекта у детей с остеопеническим синдромом**

К гигиенически значимым факторам, оказывающим влияние на развитие остеопенического синдрома, относят, прежде всего, избыточное поступление тяжелых металлов [14, 115, 198, 275, 278]. Конкурендно взаимодействуя с кальцием в костной ткани и разбалансируя витаминно-минеральный обмен, тяжелые металлы в ходе длительной

кумуляции и метаболизма в организме приводят к деминерализации костной ткани [110, 297, 343].

Спектр воздействий на молекулярном, тканевом, клеточном и системном уровнях во многом зависит от экспозиции токсического вещества, комбинации его с другими факторами, предшествующего состояния здоровья ребенка, его иммунологической реактивности, наличия генетически обусловленной чувствительности к влиянию ксенобиотиков [188, 277, 278, 430].

Для гигиенической индикации и критериальной оценки негативных эффектов со стороны костно-мышечной системы, вызываемых длительным комбинированным поступлением в организм с атмосферным воздухом тяжелых металлов, выполнены углубленные исследования и оценка зависимости отклонений лабораторных показателей нарушений процесса метаболизма в костной ткани у детей 7–14 лет от дисбаланса эссенциальных и условно эссенциальных микроэлементов в крови в условиях длительной аэрогенной экспозиции тяжелых металлов.

В качестве контрольной группы обследованы дети аналогичной возрастной категории, проживающие в условиях благополучной санитарно-гигиенической ситуации в отношении загрязнения атмосферного воздуха тяжелыми металлами (свинцом, никелем, марганцем, хромом и т.д.).

Сравнительный анализ результатов исследования содержания в крови детей тяжелых металлов, выполненного на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 согласно МУК 44.763-99-4.1.799-99 МЗ РФ [172], позволил установить, что показатели в группе наблюдения практически по всем исследованным ингредиентам были статистически достоверно выше аналогичных показателей группы сравнения (табл. 2.10, рис. 2.7, 2.8).



Таблица 2.10

**Содержание эссенциальных и условно эссенциальных микроэлементов, макроэлементов в крови детей, проживающих в различных условиях аэрогенной экспозиции тяжелых металлов**

| Показатель                                             | Группа наблюдения<br>( $M \pm m$ ) | Группа сравнения<br>( $M \pm m$ ) | Фоновый уровень<br>( $M \pm m$ ) | Референтный предел<br>(Н.Тиц, 2003) | $p_1$ | $p_2$ | $p_3$  | $p_4$ | $p_5$  |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------|-------|--------|-------|--------|
| Тяжелые металлы, мг/дм <sup>3</sup> (цельная кровь)    |                                    |                                   |                                  |                                     |       |       |        |       |        |
| Ванадий                                                | 0,006±0,0003                       | 0,0008±0,0001                     | 0,0005±0,0001                    | 0,00006–0,0009                      | <0,01 | 0,4   | <0,01  | >0,05 | <0,001 |
| Марганец                                               | 0,023±0,0005                       | 0,009±0,002                       | 0,019±0,008                      | 0,0103–0,0115                       | <0,01 | 0,12  | <0,05  | >0,05 | <0,001 |
| Никель                                                 | 0,38±0,19                          | 0,14±0,09                         | 0,23±0,02                        | 0,08–0,12                           | <0,01 | 0,15  | <0,05  | >0,05 | <0,05  |
| Свинец                                                 | 0,134±0,001                        | 0,078±0,002                       | 0,11±0,012                       | 0,1                                 | <0,01 | <0,05 | <0,05  | <0,05 | <0,001 |
| Хром                                                   | 0,039±0,004                        | 0,021±0,005                       | 0,026±0,0008                     | 0,007–0,028                         | <0,01 | 0,9   | <0,01  | <0,05 | <0,001 |
| Эссенциальные микро- и макроэлементы (сыворотка крови) |                                    |                                   |                                  |                                     |       |       |        |       |        |
| Медь, мг/дм <sup>3</sup>                               | 0,69±0,11                          | 1,05±0,17                         | 1,06±0,03                        | 0,9–1,5                             | <0,01 | >0,05 | <0,001 | 0,95  | 0,01   |
| Железо, ммоль/дм <sup>3</sup>                          | 17,3±1,52                          | 18,67±1,19                        | –                                | 6,6–28,3                            | >0,05 | >0,05 | –      | –     | >0,05  |
| Кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>                         | 2,25±0,06                          | 2,34±0,09                         | –                                | 2,02–2,6                            | >0,05 | >0,05 | –      | –     | >0,05  |
| Фосфор, ммоль/дм <sup>3</sup>                          | 1,63±0,1                           | 1,37±0,14                         | –                                | 1,3–2,26                            | >0,05 | >0,05 | –      | –     | <0,01  |
| Магний, мг/дм <sup>3</sup>                             | 39,4±2,16                          | 35,2±2,37                         | 33,2±2,87                        | 37,0–47,0                           | >0,05 | >0,05 | <0,001 | >0,05 | <0,01  |

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий группы наблюдения и референтного предела;  $p_2$  – достоверность различий группы сравнения и референтного предела;  $p_3$  – достоверность различий группы наблюдения и фонового уровня;  $p_4$  – достоверность различий группы сравнения и фонового уровня;  $p_5$  – достоверность различий группы наблюдения и группы сравнения.

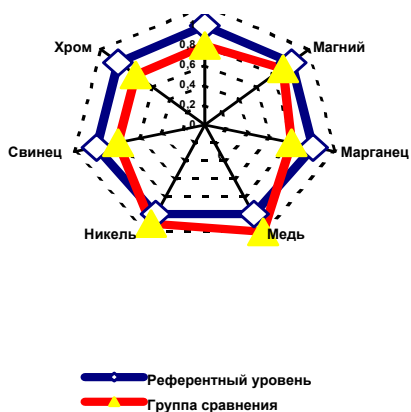


Рис. 2.7. Содержание металлов в крови детей группы сравнения относительно референтного уровня (мг/дм³)

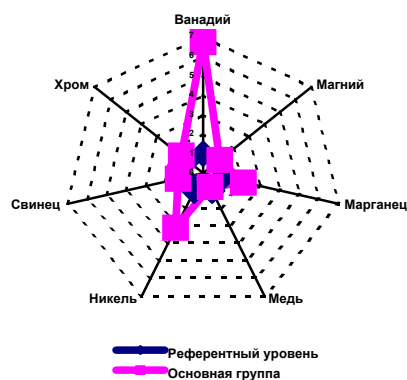


Рис. 2.8. Содержание металлов в крови детей группы наблюдения относительно референтного уровня (мг/дм³)

Уровень ванадия в крови детей основной выборки зарегистрирован значительно выше не только референтного уровня, но и регионального фона ( $p < 0,01$ ), в то время как в группе сравнения он не отличался от регионального фона ( $p > 0,05$ ) и не имел статистически значимых отличий от референтного предела ( $p = 0,4$ ). В среднем уровень содержания ванадия в крови детей группы наблюдения в 8 раз превышал уровень группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Содержание марганца в крови детей группы наблюдения было выше референтного предела ( $p < 0,01$ ) и имело достоверные различия с уровнем регионального фона ( $p < 0,05$ ). У детей группы сравнения содержание марганца не имело значимых различий с референтным уровнем ( $p = 0,12$ ) и не отличалось от регионального фона ( $p > 0,05$ ). В среднем уровень марганца у детей группы наблюдения зарегистрирован в 2,5 раза выше показателя группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Уровень никеля у детей группы наблюдения существенно превышал референтный предел ( $p < 0,01$ ) и до 2,5 раз – значения группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Содержание хрома у детей группы наблюдения было выше референтных значений ( $p < 0,01$ ), регионального фона ( $p < 0,01$ ) и до 2 раз – группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Учитывая цель настоящего исследования и важную роль свинца в кальциевом обмене, особый интерес представляло изучение содержания свинца в крови обследуемых детей. В ходе исследования установ-

лено, что содержание свинца у детей группы наблюдения составляло  $0,134 \pm 0,001$  мг/дм<sup>3</sup>, что достоверно выше референтного уровня ( $0,1$  мг/дм<sup>3</sup>;  $p < 0,01$ ) [102]. У детей группы сравнения содержание свинца в крови зафиксировано существенно ниже ( $0,078 \pm 0,002$  мг/дм<sup>3</sup>). В среднем у детей группы наблюдения уровень свинца в крови зарегистрирован в 1,7 раза выше, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные содержания тяжелых металлов в крови детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного поступления тяжелых металлов в организм, согласуются с результатами биомониторинговых исследований ряда авторов, выполненных на территориях размещения металлургических производств [221, 229].

В ходе исследования установлено, что у детей группы наблюдения, относительно группы сравнения, в моче определялись достоверно более высокие концентрации магния, никеля ( $p < 0,05 \dots 0,001$ ), а содержание марганца, свинца, хрома не имело значимых отличий. Можно предполагать, что сниженный почечный клиренс марганца, никеля и свинца является дополнительным фактором формирования в кровеносном русле повышенных концентраций этих металлов.

В связи с особой ролью кальция и фосфора в формировании остеопенического синдрома проведено целенаправленное исследование состояния фосфорно-кальциевого обмена у детей с различным уровнем содержания тяжелых металлов в крови.

В 97 % случаев в группе сравнения уровень кальция в сыворотке крови находился в пределах физиологической нормы или чуть выше и только в 3 % случаев – снижен. У детей с повышенным уровнем содержания исследуемых тяжелых металлов в крови в 33 % случаев уровень кальция был ниже нормы, а относительный риск регистрации его низких значений в сыворотке крови в 1,24 раза выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,03$ ). При этом у детей данной выборки в 90 % случаев содержание фосфора в сыворотке крови находилось на верхней границе нормы или выше ее и достоверно превышало показатель группы сравнения ( $p < 0,01$ ), относительный риск высоких значений фосфора составлял 4,8 ( $p < 0,03$ ). Полученные результаты свидетельствуют о наличии отчетливой тенденции нарушения кальциевого обмена с формированием значимого риска снижения его содержания в сыворотке крови.

Содержание магния в сыворотке крови детей группы наблюдения было в 1,12 раза выше группы сравнения ( $p<0,01$ ) и несколько выше референтного уровня ( $p<0,001$ ). У детей группы сравнения содержание магния в крови не отличалось от референтного предела и регионального фона. Относительный риск формирования высоких значений магния в сыворотке крови в основной группе был в 3,15 раза выше, чем в группе сравнения ( $p=0,025$ ). Уровень железа в сыворотке крови у детей сравниваемых групп не имел статистически значимых отличий ни между собой ( $p=0,16$ ), ни с показателем физиологической нормы ( $p=0,27$ ). Содержание меди у детей группы наблюдения было ниже регионального фона ( $p<0,001$ ), референтного предела ( $p<0,01$ ) и в 1,5 раза ниже группы сравнения ( $p=0,01$ ), что свидетельствует о наличии медьдефицитного состояния.

Полученные результаты полностью совпадают с данными ранее проведенных исследований [135], в ходе которых было установлено, что у населения, проживающего на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения атмосферного воздуха тяжелыми металлами, наблюдается существенный дефицит эссенциальных микроэлементов, связанный с заместительным или антагонистическим характером кинетических процессов эссенциальных элементов и тяжелых металлов [66].

Изучение маркеров, отражающих процессы метаболизма костной ткани [102, 215, 268, 269], позволило установить определенные закономерности и выявить различия в процессах резорбции и ремоделирования костной ткани у детей, проживающих в различных условиях аэрогенной экспозиции тяжелых металлов (табл. 2.11).

При сравнении показателей, отражающих процессы ремоделирования костной ткани, установлено, что в группе наблюдения активность костного изофермента щелочной фосфатазы статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p=0,002$ ). Идентичное соотношение среднегрупповых показателей в группе наблюдения и группе сравнения установлено и по уровню N-остеокальцина ( $p=0,033$ ). Сопоставление показателей, отражающих процессы снижения костной плотности, показало, что в группе наблюдения содержание С-концевых телопептидов статистически достоверно выше ( $p=0,031$ ) показателя у детей группы сравнения. Аналогичное соотношение установлено и по активности тартратрезистентной кислой фосфатазы у обследованных детей ( $p=0,022$ ).

Таблица 2.11

**Уровень маркеров резорбции и ремоделирования костной ткани  
в крови детей, проживающих в различных условиях аэрогенной  
экспозиции тяжелых металлов**

| Показатель                                                                  | Группа<br>наблюдения<br>( $M \pm m$ ) | Группа<br>сравнения<br>( $M \pm m$ ) | Досто-<br>вер-<br>ность<br>разли-<br>чий ме-<br>жду<br>группа-<br>ми ( $p$ ) | Относитель-<br>ный риск |                | Этиологиче-<br>ская доля в<br>изменении<br>маркера, % |                |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|----------------|
|                                                                             |                                       |                                      |                                                                              | повы-<br>шения          | пони-<br>жения | повы-<br>шение                                        | пони-<br>жение |
| Костный изо-<br>фермент ще-<br>лочной фос-<br>фатазы,<br>Ед/дм <sup>3</sup> | 90,66±9,36                            | 122,16±13,84                         | 0,002                                                                        | 0,05                    | 1,41*          | –                                                     | 29,1           |
| Н-остеокаль-<br>цин, нг/см <sup>3</sup>                                     | 9,41±0,71                             | 10,49±0,67                           | 0,033                                                                        | 0,10                    | 2,00*          | –                                                     | 50,0           |
| С-концевые<br>телопептиды,<br>нг/см <sup>3</sup>                            | 2,88±0,35                             | 2,36±0,35                            | 0,031                                                                        | 3,11*                   | 0,68           | 67,9                                                  | –              |
| Тартратрези-<br>стентная кис-<br>лая фосфата-<br>за, Ед/дм <sup>3</sup>     | 6,68±0,63                             | 5,59±0,66                            | 0,022                                                                        | 1,96*                   | 0,35           | 49,0                                                  | –              |

Примечание: \* – неприемлемый относительный риск

Углубленный анализ индивидуальных значений маркеров метаболизма костной ткани позволил рассчитать уровень относительного риска негативных тенденций изучаемых показателей в сравниваемых группах (см. табл. 2.11). В группе наблюдения 61 % детей имели активность костного изофермента щелочной фосфатазы ниже физиологически допустимой, относительный риск снижения этого фермента в основной выборке составил 1,41 ( $p=0,001$ ). Показатель Н-остеокальцина ниже физиологических значений в группе наблюдения имели 33 % детей, при этом относительный риск снижения этого костного белка в группе наблюдения составил 2,0 ( $p<0,03$ ). Содержание С-концевых телопептидов выше допустимых значений в группе наблюдения имели 47 % детей ( $p<0,01$ ), относительный риск – 3,11 ( $p<0,05$ ). Активность тартратрезистентной кислой фосфатазы выше физиологически допус-

тимой в группе наблюдения имели 53 % обследованных детей ( $p<0,05$ ), относительный риск составил 1,96 ( $p=0,01$ ). Анализ содержания в крови показателей, отражающих состояние процессов метаболизма костной ткани, позволил предположить большую активность процессов резорбции и замедление процессов ремоделирования костной ткани у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции тяжелых металлов, в сравнении с аналогичными процессами у детей относительно благополучных территорий. Этиологическая доля нарушения уровня маркеров резорбции и ремоделирования костной ткани у детей основной группы составила в среднем 49,0 %.

Оценка результатов математического моделирования зависимости маркеров костного метаболизма у детей от уровня содержания тяжелых металлов в крови позволила установить и ранжировать по тесноте прямые статистически достоверные связи изменения активности маркеров синтеза костной ткани с повышенным содержанием в крови тяжелых металлов. Так, снижение содержания N-остеокальцина и активности костного изофермента щелочной фосфатазы выявлено в связи с повышенным содержанием в крови у детей свинца, хрома, марганца. Повышение уровня С-концевых телопептидов зависит от содержания в крови ванадия (табл. 2.12).

Таблица 2.12

**Параметры моделей зависимости активности маркеров костного метаболизма от содержания тяжелых металлов в крови детей ( $p<0,01...0,05$ )**

| Маркер остеогенеза                    | Параметры воздействия |                                | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |           |      |          |      |              |                   |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|-----------|------|----------|------|--------------|-------------------|
|                                       | маркер экспозиции     | кратность превышения фона, раз | $B_0$                                          | $B_2$     | $D$  | $AR, \%$ | $p$  | $p_{\Sigma}$ | $AR_{\Sigma}, \%$ |
| N-остеокальцин                        | свинец                | 1,16                           | 2,04±0,15                                      | 7,2±2,8   | 0,13 | 4,4      | 0,26 | 0,49         | 15,0              |
| Костный изофермент щелочной фосфатазы | хром                  | 1,50                           | 0,96±0,02                                      | 27,2±5,5  | 0,25 | 8,2      | 0,53 | 0,65         | 5,0               |
|                                       | марганец              | 1,23                           | 0,88±0,03                                      | 19,7±4,9  | 0,15 | 1,9      | 0,40 |              |                   |
| С-концевые телопептиды                | ванадий               | 1,39                           | 2,53±0,09                                      | 62,4±10,8 | 0,79 | 23,0     | 0,79 | 0,56         | 43,0              |

Установлено, что вероятность негативных изменений активности маркеров костного метаболизма при одновременном воздействии ряда тяжелых металлов ( $P_{\Sigma}$ ) составляет от 0,49 до 0,65, атрибутивный риск суммарного воздействия тяжелых металлов в крови ( $AR_{\Sigma}$ ) – от 5,0 до 53,0 %, коэффициент детерминации ( $D$ ) – от 0,13 до 0,79, что свидетельствует о существенности выявленных нарушений, возникающих при концентрации тяжелых металлов в крови, до 2 раз превышающей фоновую.

Последующий анализ вероятностных моделей позволил расшифровать некоторые звенья патогенетических нарушений метаболизма костной ткани, обусловленных не только прямым воздействием тяжелых металлов, но и широким спектром опосредованных системных негативных процессов, в реализации которых участвуют исследуемые соединения. Так, под воздействием свинца отмечается формирование гемолитических процессов, нарушение пигментного обмена и связанного с ними синтетического звена костного метаболизма ( $D=0,5...0,8$ ). При воздействии хрома формируется вторичный иммунодефицит и страдает синтетическое звено костного метаболизма ( $D=0,4...0,7$ ). Содержание в крови детей ванадия связано с развитием механизмов активации иммунного ответа, сенсibilизации, антиоксидантной защиты, нарушениями белкового и углеводного обменов; при этом наблюдалось наличие сопряженности нарушения процессов как синтеза, так и резорбции костной ткани ( $D=0,6...0,8$ ). С механизмами иммунного ответа и сенсibilизации тесно связано нарушение процессов резорбции костной ткани при наличии в крови детей никеля ( $D=0,4...0,6$ ). Реакции неспецифической защиты, иммунного ответа, нарушения минерального, пигментного, белкового, углеводного и гормонального обменов являются предпосылками нарушения как синтеза, так и резорбции костной ткани при воздействии марганца ( $D=0,7...0,85$ ).

Обобщение полученных результатов в ходе проведения углубленных исследований позволило обосновать негативные эффекты со стороны костной ткани и маркеры данных эффектов при хронической внешнесредовой экспозиции тяжелых металлов и дисбалансе макроэлементов (табл. 2.13).

В условиях устойчивой комбинированной экспозиции тяжелых металлов, создающей концентрации в крови ванадия на уровне

0,0057–0,0063 мг/дм<sup>3</sup>, марганца – 0,0225–0,0228 мг/дм<sup>3</sup>, свинца – 0,133–0,135 мг/дм<sup>3</sup>, хрома – 0,035–0,043 мг/дм<sup>3</sup>, маркерами негативных эффектов со стороны костной ткани, отражающих угнетение процесса ремоделирования и активацию процесса резорбции, являются: повышение уровня С-концевых телопептидов (на 10 % относительно верхней границы физиологической нормы), снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы (на 15 % относительно нижней границы физиологической нормы), уровня N-остеокальцина (на 18 % относительно границы физиологической нормы) в сыворотке крови.

Таблица 2.13

**Эффекты и маркеры эффекта при хронической комбинированной аэрогенной экспозиции тяжелых металлов**

| Маркер экспозиции | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | Эффект                                                   | Маркер эффекта                        | Критериальная оценка относительно физиологического уровня |
|-------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Ванадий           | 0,0057–0,0063                            | Активация процесса резорбции, снижение костной плотности | С-концевые телопептиды                | Повышение уровня на 10 %                                  |
| Марганец          | 0,0225–0,0228                            | Угнетение процессов ремоделирования костной ткани        | Костный изофермент щелочной фосфатазы | Снижение активности на 15 %                               |
| Свинец            | 0,133–0,135                              | Угнетение процессов ремоделирования костной ткани        | N-остеокальцин                        | Снижение уровня на 18 %                                   |
| Хром              | 0,035–0,043                              | Угнетение процессов ремоделирования костной ткани        | Костный изофермент щелочной фосфатазы | Снижение активности на 15 %                               |

Маркеры негативных эффектов и их критериальные значения необходимо учитывать при осуществлении санитарно-эпидемиологического надзора, контроля, проведении экспертизы по оценке влияния внешнесредовой экспозиции тяжелых металлов на здоровье населения, при анализе причинно-следственных связей в системе социально-гигиенического мониторинга.



## 2.3. Ароматические углеводороды

### 2.3.1 Ароматические углеводороды как факторы загрязнения атмосферного воздуха

Состояние среды обитания характеризуется показателями безопасности её основных составляющих: атмосферного воздуха и водных источников. По данным экспертов ВОЗ, загрязнение атмосферного воздуха – приоритетный фактор риска для здоровья населения [470]. В городах Европейского региона примерно 100 000 случаев смерти в год могут быть связаны с загрязнением атмосферного воздуха, что приводит к сокращению ожидаемой продолжительности жизни в среднем на один год, а в мире от загрязнения атмосферного воздуха ежегодно преждевременно умирают около 800 тысяч человек [163].

По объемам выбросов в атмосферный воздух от стационарных источников на территории России на первом месте располагаются «обрабатывающие производства» (третья часть суммарного объема, 2009 г.). В числе лидирующих отраслей промышленности по эмиссии загрязняющих веществ в атмосферу после металлургического производства находятся производства кокса, нефтепродуктов и ядерных материалов, химическое производство, производство резиновых и пластмассовых изделий. Долевой вклад в общий объем выбросов данных отраслей обрабатывающих производств составляет 16,5 % [152].

Среди основных аэрогенных химических факторов риска для здоровья отмечаются бензол и его гомологи (толуол, этилбензол, ксилол, фенол) – компоненты эмиссий предприятий нефтехимической, химической промышленности, основного органического синтеза, создающие в атмосфере повышенные концентрации. Главные источники – это перегонка угля и ряд нефтехимических процессов, в частности, каталитический реформинг, перегонка сырой нефти и алкилирование низших ароматических углеводородов.

Бензол является одним из наиболее распространенных химических продуктов и самым распространенным ароматическим соединением. В физическом весе пластмасс около 30 %, в каучуках и резинах – 66 %, в синтетических волокнах – до 80 % приходится на ароматические

углеводороды, родоначальником которых является бензол. К 2010 г. объем потребления бензола возрос на 332 тыс. т по сравнению с уровнем 2005 г. Спрос на бензол будет расти и к 2020 г. составит 57 млн тонн [155]. Широкое использование бензола и его гомологов в различных отраслях промышленности обуславливает значительный спектр санитарно-гигиенических проблем на территориях городских поселений и требует особого внимания при разработке мер по снижению риска здоровью населения.

Фенол, этилбензол, бензол (введен впервые в 2009 г.) входят в перечень основных веществ, подлежащих обязательному контролю в атмосферном воздухе на территории РФ.

Фенол и этилбензол в течение последних 5 лет являются ведущими загрязнителями атмосферного воздуха, превышающими ПДК<sub>к.с</sub> в 5 раз и более. Количество населения, подверженного высоким уровням экспозиции фенола за 2007–2009 гг. увеличилось в 6,6 раза и составило 325,8 тыс. человек. К территориям «риска» по высоким уровням загрязнения атмосферного воздуха этилбензолом в 2008–2009 годах отнесены города Березники, Соликамск, Губахинский район (Пермский край), город Уфа (Республика Башкортостан) [150].

Кроме стационарных источников загрязнения атмосферного воздуха передвижные источники обуславливают значительный вклад в общий объем выбросов, в том числе бензола. Согласно мнению экспертов ВОЗ, в ближайшее десятилетие автомобильный транспорт будет продолжать вносить значительный вклад в загрязнение воздушной среды. За последние 5 лет объем выбросов автомобильного транспорта возрос, и его доля в суммарном загрязнении атмосферного воздуха в городах РФ составляет 85–95 % [160, 163].

Неблагоприятная ситуация усугубляется неудовлетворительным состоянием дорожно-транспортной инфраструктуры городов России. Высокая плотность улично-дорожной сети, особенно в центральной части, низкий процент дорог высшей категории (22–25 %), невысокое качество дорожного покрытия, близость селитебной территории к автотранспортным магистралям (нередко жилые дома выносятся непосредственно на красную линию и имеют минимальный разрыв от проезжей части) обуславливают перегруженность дорожной сети. Высокая

плотность магистралей приводит к тому, что загрязнение от разных трасс суммируется и фиксируется на расстоянии от автодорог более чем 50 м. Кроме этого продолжается неуклонный рост количества автотранспортных средств в городах, потоки которых также обуславливают перегруженность трасс.

Многочисленными исследованиями установлено, что отработавшие газы двигателей внутреннего сгорания имеют большое количество (от 60 до 280 по данным разных авторов) органических соединений, при этом бензол – один из наиболее опасных составных компонентов [1, 143]. В условиях городского режима движения – задержек на перекрестках, пробок, низких скоростей движения – создаются предпосылки к высокому уровню загрязненности атмосферы выбросами бензола от автотранспорта [182]. В первосортном бензине кроме других ароматических углеводородов содержится 4,2 % п-ксилола, 12,2 % м-ксилола, 5,2 % о-ксилола [445]. Средняя концентрация ксилола в отработанных газах двигателей внутреннего сгорания составляет  $31 \text{ млн}^{-1}$  [1].

Оценка качества атмосферного воздуха свидетельствует, что фоновое содержание бензола стабильно составляет  $0,003\text{--}0,16 \text{ мг/м}^3$  (до 1,6 ПДК<sub>с.с.</sub>), более высокие концентрации отмечаются в крупных городах. В селитебной зоне концентрация бензола составляет  $0,003\text{--}0,03 \text{ мг/м}^3$  (до 0,3 ПДК<sub>с.с.</sub>) и зависит в основном от интенсивности движения автотранспорта. Фоновый уровень толуола в атмосфере составляет  $0,00075 \text{ мг/м}^3$  (0,001 ПДК<sub>м.р.</sub>) [47].

### **2.3.2. Ароматические углеводороды и негативные эффекты при длительной внешнесредовой экспозиции**

На промышленно развитых территориях с размещением предприятий органического синтеза, химической, нефтеперерабатывающей, нефтехимической отраслей наибольший риск для здоровья населения представляют ароматические углеводороды, в первую очередь бензол и его ближайшие гомологи (толуол, о-, м-, п-ксилолы, этилбензол, фенол), относящиеся к чрезвычайно опасным и опасным химическим веществам (1-й и 2-й класс опасности) [60].

Характерной особенностью данных соединений являются значительная распространенность в атмосферном воздухе населенных мест и воде поверхностных водоемов (особенно фенола) и высокая повреждающая способность при длительном внешнесредовом поступлении в организм даже в незначительных количествах и концентрациях, не превышающих существующие гигиенические нормативы.

Основной путь поступления бензола и его гомологов в организм – ингаляционный. При экспозиции через органы дыхания в виде паров загрязнения сразу попадают в кровеносное русло в результате диффузии через альвеолярные капилляры, обходя защитные детоксикационные барьеры, в том числе и печень. Не исключается также поступление бензола и его гомологов перкутанным путем – через неповрежденную кожу [43, 117].

Характер повреждающего действия экспозиции бензольных ароматических углеводородов в значительной мере определяется химической структурой – устойчивой циклической группой атомов (бензольное ядро или кольцо) с особым характером химических связей и наличием метильных ( $=\text{CH}_3$ ) или гидроксильных ( $=\text{OH}$ ) групп у гомологов.

Опасность ароматических углеводородов для организма при длительной экспозиции определяется тем, что они обладают политропностью повреждающего действия, способностью к образованию в процессе биотрансформации агрессивных метаболитов (ареноксидов). Ареноксиды формируют ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран, что является пусковым звеном в развитии патологических нарушений [43, 117, 255, 256].

Персистируя в кровеносном русле, бензол, его гомологи и их метаболиты оказывают негативное политропное воздействие на широкий спектр функционально-метаболических систем как на молекулярном, так и на организменном уровнях [6, 44]. Необходимо отметить, что ароматические углеводороды способствуют большим изменениям в барьерных тканях, органах-мишенях, регуляторно-адаптивных системах по сравнению с другими химическими факторами. Оказывая более выраженное воздействие на детоксикационную, ферментативную, экскре-

торную и другие функции желудочно-кишечного тракта, способствуют нарушению нейро-циркуляторно-эндокринной регуляции [44, 43, 274].

Бензол и его гомологи характеризуются хроническим общерезорбтивным действием и специфическими эффектами токсического действия: нейротоксическим, гематоксическим, гепатотоксическим, кардиотоксическим, иммунотоксическим, репротоксическим [43].

Гематоксический эффект является одним из приоритетных эффектов хронической экспозиции бензольных углеводородов и развивается на ранней стадии. Бензол и его гомологи, связываясь с гемоглобином эритроцитов, приводят к увеличению содержания свободного протопорфирина в эритроцитах и в эритроблестах костного мозга, тем самым угнетая кроветворение и нарушая транспорт кислорода, а также обладают прямым повреждающим действием на эритроцит- и миоглобиновый комплекс, дополнительно нарушая синтез компетентных кровяных телец, что приводит к нарастанию гипоксии и снижению транспорта кислорода к тканям различных органов и систем, в первую очередь, к сердечной мышце [6, 44, 181].

Угнетение гемокоагуляции за счет нарушений во всех звеньях этой сложной ферментативной реакции, а также за счет угнетения мегакариоцитарной функции костномозгового кроветворения в ряде случаев возникает раньше и сохраняются дольше, чем специфические эффекты этой группы соединений [6, 43, 239].

Нейротоксический эффект также относится к числу наиболее ранних реакций хронической экспозиции бензольных ароматических углеводородов. Обусловлен непосредственным воздействием данных соединений на ЦНС, а также выраженными изменениями в системе ацетилхолина крови, имеющего закономерный фазный характер, и функциональными нарушениями гипоталамико-адренальной системы [239].

Вазо- и кардиотоксический эффект бензольных углеводородов (преимущественно бензола и фенола) реализуется в результате блокирования работы ряда ферментов, таких как цитохром-оксидаза и холинэстераза, нарушения транспорта кислорода и ионов в ткани, развития тканевой гипоксии, что еще больше усиливает ацидоз за счет большого появления недоокисленных продуктов (молочной кислоты) [117]. В условиях ацидоза происходит еще большее нарушение работы

ионных каналов, приводящее к нарушению проницаемости мембран. Все это отражается на работе кардиомиоцитов, которые получают избыточные сигналы от вегетативных центров, с учетом того, что повышается чувствительность миокарда к адреналину [117]. Но в условиях общей гипоксии тканей, нарушенной реологии крови, сниженного содержания кислорода в артериальном кровотоке (что дополнительно стимулирует нервные центры) и некомпетентности механизмов тканевого энергообеспечения мышечных клеток сердца избыточные сигналы приводят к выраженным сердечно-сосудистым реакциям [43, 44]. Нейродистрофические изменения миокарда вследствие нарушения биохимической структуры, зависящей от центральной нервной регуляции и повышения чувствительности миокарда к эндогенным катехоламинам, являются результатом кардиотропного действия бензольных углеводородов.

**Бензол ( $C_6H_6$ )** – ароматический углеводород. По степени опасности воздействия на организм относится к чрезвычайно опасным химическим веществам (1-й класс опасности) [43, 60].

*Пути поступления.* Поступление бензола в организм человека происходит преимущественно ингаляционным путем через органы дыхания в виде паров (до 50 %), возможно также пероральным путем через желудочно-кишечный тракт с водой. Возможен перкутанный путь через неповрежденную кожу (20–30 %) [325]. В зависимости от индивидуума резорбция из легких в кровь может достигать 80 % [43, 117]. При исследовании динамики поглощения паров бензола установлено, что максимальное поглощение (70–80 % дозы) происходит в течение первых 5 минут вредного воздействия. В последующем поглощение резко сокращается и достигает плато на 15-й минуте. Далее поглощение остается неизменным в течение оставшегося времени воздействия и равно около 50 % (диапазон: 20–60 %) от дозы воздействия паров бензола [44, 59, 424]. Всасываемый бензол распределяется с током крови: в костном мозге (концентрация в 18 раз больше, чем в крови), в жировой ткани брызжейки (в 10 раз больше, чем в крови), в сердце и мозге (в 5 и 2,5 раза больше, чем в крови, соответственно).

*Метаболизм.* При поступлении в организм большая часть бензола через 0,5–1 ч выводится из организма в неизменном виде с вы-

дыхаемым воздухом (в среднем 16 % с колебаниями от 3,8 до 42 %), с мочой в неизмененном виде выделяется 0,1–0,2 % резорбированной дозы [239].

Основным органом метаболизма бензола в организме человека является печень, благодаря высокой активности ферментов биотрансформации, к которым относится изофермент CYP2E1. Ферменты локализуются на микросомах гепатоцитов. В незначительной степени метаболизм происходит и в костном мозге. Начальные этапы метаболизма проходят в печени при участии цитохром-P450-зависимых оксидаз. Продуктом этих превращений является фенол (рис. 2.9).

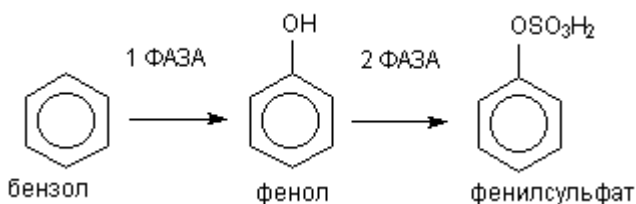


Рис. 2.9. Метаболизм бензола

Превращение фенола под влиянием цитохром-P450-зависимых оксидаз приводит к образованию полифенольных метаболитов, в основном гидрохинонов (гидрохинон, оксигидрохинон), а также под влиянием пероксидаз – бифенолов, р-бензохинона, пирокатехина, муконового альдегида и муконовой кислоты. Выделение метаболитов с мочой составляет в среднем: фенола – 30 %, пирокатехина – 2,9 %, гидрохинона – 1,1 % поступившей в организм дозы [43, 49, 117].

*Органы, системы-мишени.* Характеризуется политропизмом общего токсического действия при поступлении в организм с развитием гематоксического, кардиотропного, иммунотропного, нейротропного, сенсibiliзирующего эффектов. Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: система крови и кроветворных органов, ЦНС, иммунная система, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт [216].

Механизм гематотропного эффекта, по мнению многих авторов, реализуется в результате непосредственного токсического влияния бензола и продуктов его превращения на стволовые клетки костного

мозга, следствием чего является нарушение кариокинеза молодых гранулоцитов костного мозга, появление уродливых ядер в метафазе и, в конечном счете, торможение клеточного деления и развитие цитопении. То есть бензол оказывает влияние на митоз и хромосомный аппарат кроветворных клеток, тем самым обуславливает развитие неопластического процесса в костном мозге. Ключевым ферментом, обеспечивающим повреждающее действие бензола на костный мозг, вероятно, является миелопероксидаза, активность которой чрезвычайно высока в гранулоцитарных элементах костного мозга. Энзим катализирует превращение одного из метаболитов бензола – гидрохинона в высокоактивный 1,4-бензохинон. В процессе метаболизма активируются свободно-радикальные процессы в клетках [117]. Бензол действует на клетки костного мозга, находящиеся в фазе G2 митоза. Эти представления находятся в соответствии с данными о высокой чувствительности цитоскелета (микротрубочки) к метаболитам бензола (гидрохинону, п-бензохинону), которые взаимодействуют с ГТФ-зависимыми структурами, вступая в ковалентную связь с сульфгидрильными группами белков. Эффекты метаболитов бензола не ограничиваются действием на клетки, находящиеся в фазе митоза. В сублетальных дозах возможно действие хинольных метаболитов на вхождение клеток в период клеточного деления [117].

Стволовые клетки являются полипотентными, т.е. общими для всех ростков кроветворения, способными к дифференцировке. Этим, по-видимому, и можно объяснить возможность последовательного поражения при экспозиции бензолом лейкопоэтической, мегакариоцитарной и эритропоэтической функций костного мозга [6, 43, 44, 255]. Клинически это проявляется снижением количества лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Лейкоциты при этом отличаются снижением осмотической стойкости, фагоцитарной активности и более коротким сроком жизни.

В развитии гематологических нарушений, вызванных экспозицией бензола, имеют значение и некоторые другие механизмы, которые, не являясь основными, могут опосредованно способствовать дальнейшему процессу расстройства костномозгового кроветворения. К ним относятся нередко наблюдающиеся нарушения баланса некоторых вита-



минов: снижение содержания витаминов группы В, в первую очередь В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, участвующих в процессе костномозгового кроветворения, а также витамина С, который принимает участие в регуляции свертываемости крови и нормализации проницаемости стенок капилляров [44, 43].

Кроме этого, являясь веществом политропного действия, бензол вызывает активацию мозгового и коркового слоев надпочечников одновременно с началом дистрофических изменений в них.

Механизм действия бензола на ЦНС и периферическую нервную систему недостаточно изучен. Ряд авторов считают, что бензол оказывает непосредственное влияние на ЦНС, вызывая развитие нейродистрофического симптомокомплекса. Возникающие в ЦНС изменения, в свою очередь, могут рефлекторно оказывать влияние и на регуляцию кроветворения [43, 44].

Кардиотропный эффект бензола связан с развитием вегетативно-сосудистой дисфункции, в основе которой лежат экстракардиальные нарушения, циркуляторные расстройства, обычно обусловленные нарушением центральной регуляции системы кровообращения, как результат непосредственного или косвенного воздействия бензола на центральную нервную систему [372, 432]. Сосудистая дисфункция характерна фазностью от гипо- до гипертонических состояний. Гипертензионные реакции на начальных этапах связаны с резким перевозбуждением вегетативных отделов нервной системы. При хронической экспозиции со стороны сердечно-сосудистой системы характерны проявления типичных кардиовазотоксических эффектов: снижение резистентности капилляров, жировая дистрофия интимы сосудов, нарушение тонуса мелких сосудов (прекапиллярного русла) [6]. Кроме этого, гипоксимическую дистрофию миокарда связывают с анемизацией.

Антигенное (гаптенное) действие бензола является одним из трех компонентов его повреждающего влияния на систему крови и проявляется, прежде всего, как раздражение лимфоидной ткани. Антигенное раздражение активирует гемопоэз в условиях, когда активированные ростки гемопоэза приобретают повышенную чувствительность к бензолу, что усиливает его специфический гематотропный эффект. Эти изменения развиваются в силу как бы «самосенсибилизирующего» действия бензола, при этом может развиваться сенсибилизация и к другим

вредным факторам. Конкретные признаки цитотоксичности вследствие антигенного действия бензола: плазматизация кроветворной ткани, возрастание гетерогенности лимфоцитов за счет увеличения доли лимфоцитов с активированным синтезом РНК и изменения ферментативной активности цитоплазмы лимфоцитов.

Иммунотропный эффект бензола обусловлен его свойствами как неспецифического раздражителя и как гаптена. На ранних этапах хронической экспозиции развивается супрессия клеточного иммунитета (Т-клеточная лимфопения, позже присоединяется В-клеточная лимфопения, снижается фагоцитарная активность) [6]. Иммунодепрессивный эффект бензола первичен не только по времени, но и по механизму. Доказано, что именно лимфоидная ткань обеспечивает нормальное течение клеточных дифференцировок в процессе гемопоэза. Нарушение взаимодействия между клетками лимфоидного ряда и другими видами кроветворных клеток является ключевым и служит пусковым механизмом гематотропного действия бензола. Так, тимоциты регулируют дифференцировку стволовых клеток в направлении эритропоэза. Определенные фракции Т-лимфоцитов обеспечивают гранулоцитарную дифференцировку. Не исключено, что регулирующее влияние лимфоцитов опосредовано через макрофаги. В частности, лимфоидная дифференцировка полипотентной стволовой клетки зависит от макрофагов, регулирующих образование Т- и В-лимфоцитов путем выделения как стимуляторов, так и ингибиторов этого процесса [78, 79].

Изменения лимфоидной ткани, связанные в первую очередь с нарушениями иммуногенеза, являются не только самыми ранними, но и самыми стабильными, в отличие от воздействия на пролиферацию стволовых клеток и других кроветворных клеток на всех уровнях созревания. Длительные иммунные сдвиги способствуют «запуску» устойчивых изменений гемопоэза [78].

**Толуол (метилбензол –  $C_6H_5CH_3$ )** – углеводород, член гомологического ряда ароматических углеводородов (аренов). По степени воздействия на организм человека относится к 3-му классу опасности [60].

*Пути поступления.* Основной путь поступления в организм – ингаляционный через органы дыхания в виде пара и в меньшей степени через кожу и ЖКТ. Он проникает через альвеолярный барьер при сме-

си кровь/воздух, а затем распределяется по различным тканям в количествах, зависящих от их перфузии и растворимости.

*Метаболизм.* Соотношение содержания толуола в тканях и крови составляет 1:3, за исключением богатых жиром тканей, где пропорция имеет вид 80:100. Метаболизм толуола происходит в микросомах печени, где окисляются боковые цепочки толуола (микросомная монооксигенация). В процессе биотрансформации 80 % резорбированного толуола преобразуется в бензойную кислоту, а далее – в гиппуровую кислоту, которая выделяется почками в мочу, главным образом в проксимальных канальцах. Небольшие количества *о*-крезола (0,1 %) и *п*-крезола (1 %), которые являются результатом окисления ароматических ядер, могут также быть обнаружены в моче. Установлена корреляционная зависимость между концентрацией толуола в воздухе и концентрацией гиппуровой кислоты в моче [255, 256]. Период полувыведения из организма гиппуровой кислоты очень короток и составляет от 1 до 2 часов. Количество оставшегося в организме толуола зависит от количества жировой ткани в организме.

В печени одна и та же ферментативная система окисляет толуол, стирол и бензол. Поэтому эти три вещества замедляют метаболизацию друг друга, конкурируя между собой.

*Органы, системы-мишени.* Толуол характеризуется политропизмом общего токсического действия при поступлении в организм с развитием гематоксического, кардиотропного, иммунотропного, нейротропного эффектов. При этом возможно раздражающее (выражено сильнее по сравнению с бензолом) и резорбтивное действие. Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: система крови и кроветворных органов, ЦНС, иммунная система, сердечно-сосудистая система, эндокринная система [216].

Гематоксический эффект характерен в меньшей степени по сравнению с бензолом. Возможно угнетение лейкопоэтической и эритропоэтической функций костного мозга (гемоглобинемия, эритропения, лейкопения, нейтропения, лимофпения, ретикулоцитоз, нейтрофилы с патологической зернистостью), мегакариоцитарная функция угнетается в редких случаях [43].

Вызывает эндокринные нарушения, характеризующиеся гипофункцией коры надпочечников с нарушением гипоталамической регуляции, гиперфункцией щитовидной железы [40]. По результатам отдельных исследований предполагается, что толуол может оказывать гепатотоксическое действие, но это не было подтверждено на практике.

**Ксилолы (диметилбензолы –  $C_6H_4(CH_3)_2$ )** – углеводороды ароматического ряда, являются гомологами бензола. Имеют три изомера: *орто*-, *мета*- и *пара*-ксилол. По степени воздействия на организм человека относятся к 3-му классу опасности [60].

*Пути поступления.* Ксилол поступает в организм человека в основном ингаляционным путем через органы дыхания в виде пара, возможно поступление пероральным путем через желудочно-кишечный тракт в виде жидкости, перкутанным путем через неповрежденную кожу.

*Метаболизм.* При поступлении в организм ксилол трансформируется в толуолальдегид, метилбензальдегид и аренокислоты. При дальнейшем окислении образуются толуиловые и фталевые кислоты, которые всасываются и циркулируют в крови [43].

*Органы, системы-мишени.* Ксилолы характеризуются общетоксическим действием на организм резорбтивного характера. Критические органы и системы при хронической экспозиции ксилола – ЦНС, органы дыхания, печень, почки, система крови и кроветворных органов [216]. Характер токсического действия сходен с бензолом, однако гематоксическое и общетоксическое действие выражено слабее [43].

Механизм повреждающего действия связан с циркуляцией в крови его метаболитов, в том числе анероксидов, которые непосредственно действуют на фосфолипидный слой мембраны клеток крови (эритроцитов). Хорошо изучено влияние ароматических углеводородов на центральную нервную систему и кроветворные органы.

**Фенол (гидроксибензол –  $C_6H_5OH$ )** – представитель ароматических углеводородов. По степени воздействия на организм человека относится к 3-му классу опасности [60].

*Пути поступления.* Фенол поступает в организм человека пероральным путем через желудочно-кишечный тракт в виде жидкости, ингаляционным путем через органы дыхания в виде пара, перкутанным путем, затем концентрируется, главным образом в печени и почках.

*Метаболизм.* В процессе биотрансформации частично образуется  $\text{CO}_2$ , гидрохинон, пирокатехин. Связывается с серной и глюкуроновой кислотами и выводится почками в течение суток [251]. При поступлении в организм повышенная концентрация в крови фенола нормализуется в связи с переходом фенола в ткани, где он обнаруживается в свободном и связанном состоянии. Метаболические реакции идут по типу лабильного связывания с белками, окисления ароматического кольца и его разрушения до  $\text{CO}_2$  (количество  $\text{CO}_2$  составляет в среднем 10 %, гидрохинона – 10 %, пирокатехина – 1 %). Незначительное количество фенола подвергается метилированию. Углекислый газ, в свою очередь, вызывая гиперкапнию и ацидоз, оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, в частности на миокард. Гидрохинон, подвергаясь окислению, превращается в *п*-бензохинон, который превращает гемоглобин в метгемоглобин, тем самым препятствует переносу кислорода и способствует накоплению углекислого газа, усиливает явления ацидоза и гиперкапнии [6, 44]. Фенол связывается с серной и глюкуроновой кислотами и выводится из организма в течение суток [6]. По сообщению Управления по охране окружающей среды США (EPA), максимальная доза фенола, которая условно безопасна при попадании внутрь организма человека, составляет 0,6 мг/1 кг живого веса в течение 1 суток.

*Органы, системы-мишени.* Фенол при экспозиции обладает местным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, кожу; при поступлении в организм – общим токсическим действием резорбтивного характера. Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии – ЦНС, печень, органы дыхания, сердечно-сосудистая система, почки; при пероральном поступлении с водой – почки, ЦНС, желудочно-кишечный тракт [216].

Кардиотропный эффект обусловлен прямым воздействием фенола на активность холинэстеразы крови, нарушением транспорта ионов через мембраны клеток крови и кардиомиоцитов, нарушением проводимости, автоматизма и сократимости. Фенол вызывает диффузные поражения миокарда, нарушение проводимости и возбудимости, вегетативные расстройства, что ведет к нарушению ритма [43, 44].

Гепатотропный эффект характеризуется нарушением белоксинтезирующей функции печени, угнетением работы транспортных белков, следствием чего является развитие энергодифицита [6].

Гастротропный эффект проявляется раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, нарушением автоматизма, возбудимости и проводимости [216, 251].

Представленная группа ароматических углеводородов – бензол и его гомологи – при хронической экспозиции как с атмосферным воздухом, так и с водой характеризуются однонаправленным политропным повреждающим действием, при этом в качестве критических органов и систем организма выступают: дыхательная система, система крови и кроветворных органов, печень, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт (желудок), ЦНС. Функциональные и морфологические эффекты, возникающие в органах и системах-мишенях, обуславливают развитие новых либо модификацию существующих форм хронической патологии. Ожидаемые виды заболеваний, дифференцированные по классу болезней или нозологической форме в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), при длительной внешнесредовой экспозиции бензола и его гомологов представлены в табл. 2.14.

### **2.3.3. Гигиеническая индикация негативных эффектов при кратковременных повышениях концентрации бензола и фенола в атмосферном воздухе**

Научное обоснование маркеров эффектов позволит совершенствовать систему раннего выявления и снизить риск развития заболеваний у населения в условиях хронической экспозиции бензольных углеводородов.

На сегодняшний день данные стационарных постов наблюдения подтверждают отсутствие высоких концентраций загрязнений в селитебных зонах. Вместе с тем ряд проведенных исследований свидетельствует о наличии зависимости острых реакций населения (увеличение общей смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличение частоты госпитализации по поводу респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний) в ответ на кратковременные и незначительные повышения концентраций загрязняющих веществ (пыли, озона, аммиака, угарного и сернистого газов) в атмосферном воздухе [36].

Таблица 2.14

**Критические органы и системы и ожидаемые виды заболеваний при хронической внешнесредовой экспозиции ряда ароматических углеводородов бензольного ряда**

| Вещество | Ингаляционный путь поступления |                                                                                                            | Пероральный путь поступления |                                             | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ожидаемые виды заболеваний |                                                           |
|----------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------|
|          | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                                                               | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                      |
| Бензол   | 0,03                           | ЦНС<br>Система крови и кроветворных органов<br>Развитие<br>Иммунная система<br>Сердечно-сосудистая система | 0,14                         | ЦНС<br>Система крови и кроветворных органов | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия (гипопластические состояния)</li> <li>• Гемогипокоагуляция (геморрагический диатез)</li> <li>• Кардиопатия</li> <li>• ВСД (гипертония)</li> <li>• Энцефалопатия</li> <li>• Астено-вегетативный синдром</li> <li>• Невростенический синдром</li> <li>• Полиневропатия</li> </ul> | D61.2                      | Апластическая анемия, вызванная другими внешними агентами |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D64.8                      | Другие уточненные анемии                                  |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D64.9                      | Анемия неуточненная                                       |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D69.9                      | Геморрагическое состояние неуточненное                    |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | I51.9                      | Болезнь сердца неуточненная                               |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | I10-I15                    | Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением  |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G 92                       | Токсическая энцефалопатия                                 |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | R45.0                      | Нервозность                                               |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | R53                        | Недомогание и утомляемость                                |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G50                        | Поражения тройничного нерва                               |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G51                        | Поражения лицевого нерва                                  |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G52                        | Поражения других черепных нервов                          |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G54                        | Поражения нервных корешков и сплетений                    |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G56                        | Мононевропатия верхней конечности                         |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G57                        | Мононевропатия нижней конечности                          |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G58                        | Другие мононевропатии                                     |
|          |                                |                                                                                                            |                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | G62.2                      | Полиневропатия, вызванная другими токсичными веществами   |

| Вещество | Ингаляционный путь поступления |                                   | Пероральный путь поступления |                                                                                                           | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                   | Ожидаемые виды заболеваний |                                                         |
|----------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|
|          | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы      | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                                                              |                                                                                                                                                                                                             | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                    |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G62.9                      | Полиневропатия неуточненная                             |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G64                        | Другие расстройства периферической нервной системы      |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G70.1                      | Токсические нарушения нервно-мышечного синапса          |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G70.8                      | Другие нарушения нервно-мышечного синапса               |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G70.9                      | Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное         |
| Толуол   | 0,4                            | ЦНС<br>Развитие<br>Органы дыхания | 0,02                         | Система крови и кроветворных органов<br>Иммунная система<br>ЦНС<br>Печень<br>Почки<br>Эндокринная система | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неврогенный синдром</li> <li>• Синдром вегетативных дисфункций (полиневрит)</li> <li>• Кардиопатия</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> </ul> | R45.0                      | Нервозность                                             |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | R53                        | Недомогание и утомляемость                              |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G50                        | Поражения тройничного нерва                             |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G51                        | Поражения лицевого нерва                                |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G52                        | Поражения других черепных нервов                        |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G54                        | Поражения нервных корешков и сплетений                  |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G56                        | Мононевропатия верхней конечности                       |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G57                        | Мононевропатия нижней конечности                        |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G58                        | Другие мононевропатии                                   |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G62.2                      | Полиневропатия, вызванная другими токсичными веществами |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G62.9                      | Полиневропатия неуточненная                             |
|          |                                |                                   |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             | G64                        | Другие расстройства периферической нервной системы      |



Продолжение табл. 2.14

| Вещество   | Ингаляционный путь поступления |                                           | Пероральный путь поступления |                                     | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                     |
|------------|--------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|            | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы              | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы        |                                                                                                                                                                          | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                |
|            |                                |                                           |                              |                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточность коры надпочечников с нарушением гипоталамической регуляции</li> <li>• Гиперфункция щитовидной железы</li> </ul> | G70.1                      | Токсические нарушения нервно-мышечного синапса                      |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | G70.8                      | Другие нарушения нервно-мышечного синапса                           |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | G70.9                      | Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное                     |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | I51.9                      | Болезнь сердца неуточненная                                         |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | K71                        | Токсическое поражение печени                                        |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | K72                        | Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | K73                        | Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках        |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | K74                        | Фиброз и цирроз печени                                              |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | K75                        | Другие воспалительные болезни печени                                |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | K76                        | Другие болезни печени                                               |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | E27.4                      | Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников            |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | E23.3                      | Дисфункция гипоталамуса, не классифицированная в других рубриках    |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | E05                        | Тиреотоксикоз (гипертиреоз)                                         |
| Этилбензол | 1,0                            | Развитие Печень Почки Эндокринная система | 0,01                         | Почки Иммунная система Почки Печень | • Раздражение верхних дыхательных путей                                                                                                                                  | J31                        | Хронический ринит, фарингит                                         |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | J35                        | Хронические болезни миндалин и аденоидов                            |
|            |                                |                                           |                              |                                     |                                                                                                                                                                          | J37.1                      | Хронический ларинготрахеит                                          |

Продолжение табл. 2.14

| Вещество | Ингаляционный путь поступления |                              | Пероральный путь поступления |                              | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                                     |
|----------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|          | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                                |
|          |                                |                              |                              |                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бронхообструктивный синдром</li> <li>• Атопические поражения кожи</li> <li>• Анемия</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы в верхних отделах ЖКТ</li> <li>• Йоддефицитные состояния</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> <li>• Астено-невротические расстройства</li> </ul> | J 44.8                     | Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь                        |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | J 45.0                     | Астма с преобладанием аллергического компонента                                     |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | L20.8                      | Другие атопические дерматиты                                                        |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | L20.9                      | Атопический дерматит неуточненный                                                   |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | D55-D59                    | Гемолитические анемии                                                               |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | K20-K31                    | Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки                                |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | E01                        | Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | E02                        | Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности                         |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | E03                        | Другие формы гипотиреоза                                                            |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | K71                        | Токсическое поражение печени                                                        |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | K72                        | Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках                 |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | K73                        | Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках                        |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | K74                        | Фиброз и цирроз печени                                                              |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | K75                        | Другие воспалительные болезни печени                                                |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | K76                        | Другие болезни печени                                                               |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | R45.0                      | Нервозность                                                                         |

Продолжение табл. 2.14

| Вещество | Ингаляционный путь поступления |                                                                                       | Пероральный путь поступления |                                                                           | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                             | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                          |
|----------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|          | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                                          | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                              |                                                                                                                                                                                                                       | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                     |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           | • Кардиопатия                                                                                                                                                                                                         | R53                        | Недомогание и утомляемость                                               |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | I51.9                      | Болезнь сердца неуточненная                                              |
| Ксилол   | 0,1                            | ЦНС<br>Органы дыхания<br>Печень<br>Почки<br>Система крови и кро-<br>ветворных органов | 0,2                          | Система<br>крови и<br>кроветвор-<br>ных органов<br>ЦНС<br>Печень<br>Почки | • Анемия ге-<br>молитическая<br>• Астено-<br>вегетативный<br>синдром<br>• Неврастени-<br>ческий син-<br>дром<br>• Дистрофи-<br>ческое пора-<br>жение парен-<br>химы печени<br>• Нефропатия,<br>• Гломеруло-<br>нефрит | D55-D59                    | Гемолитические анемии                                                    |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | R45.0                      | Нервозность                                                              |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | R53                        | Недомогание и утомляемость                                               |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | K71                        | Токсическое поражение печени                                             |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | K72                        | Печеночная недостаточность, не классифици-<br>рованная в других рубриках |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | K73                        | Хронический гепатит, не классифицированный<br>в других рубриках          |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | K74                        | Фиброз и цирроз печени                                                   |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | K75                        | Другие воспалительные болезни печени                                     |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | K76                        | Другие болезни печени                                                    |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | N28.9                      | Болезни почки и мочеточника неуточненные                                 |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | N00                        | Острый нефритический синдром                                             |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | N01                        | Быстро прогрессирующий нефритический<br>синдром                          |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | N02                        | Рецидивирующая и устойчивая гематурия                                    |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | N03                        | Хронический нефритический синдром                                        |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | N05                        | Нефритический синдром неуточненный                                       |
|          |                                |                                                                                       |                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       | N06                        | Изолированная протеинурия с уточненным<br>морфологическим поражением     |

| Вещество | Ингаляционный путь поступления |                                                                         | Пероральный путь поступления |                                                      | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                                                                                                                                                        | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                     |
|----------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|          | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                            | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                |
| Фенол    | 0,006                          | Сердечно-сосудистая система<br>Почки<br>ЦНС<br>Печень<br>Органы дыхания | 0,3                          | Развитие<br>Почки<br>ЦНС<br>Желудочно-кишечный тракт | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Раздражение верхних дыхательных путей</li> <li>• Воспалительные поражения слизистой глаз</li> <li>• Воспалительно-атрофические поражения желудка</li> <li>• Кардиопатия</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> </ul> | J31                        | Хронический ринит, фарингит                                         |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | J 35                       | Хронические болезни миндалин и аденоидов                            |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | J 37.1                     | Хронический ларинготрахеит                                          |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | H 10.4                     | Хронический конъюнктивит                                            |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | H 15.0                     | Склерит                                                             |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | H16                        | Кератит                                                             |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | K20-K31                    | Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки                |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | I51.9                      | Болезнь сердца неуточненная                                         |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | K71                        | Токсическое поражение печени                                        |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | K72                        | Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | K73                        | Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках        |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | K74                        | Фиброз и цирроз печени                                              |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | K75                        | Другие воспалительные болезни печени                                |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | K76                        | Другие болезни печени                                               |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | I10-I15                    | Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением            |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | R45.0                      | Нервозность                                                         |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | R53                        | Недомогание и утомляемость                                          |
|          |                                |                                                                         |                              |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | G50                        | Поражения тройничного нерва                                         |

Окончание табл. 2.14

| Вещество | Ингаляционный путь поступления |                              | Пероральный путь поступления |                              | Клинические симптомы и синдромо-комплексы                                                                                                            | Ожидаемые виды заболеваний |                                                         |
|----------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|
|          | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы |                                                                                                                                                      | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                    |
|          |                                |                              |                              |                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром вегетативных дисфункций</li> <li>• Астено-вегетативный синдром</li> <li>• Полиневропатия</li> </ul> | G51                        | Поражения лицевого нерва                                |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G52                        | Поражения других черепных нервов                        |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G54                        | Поражения нервных корешков и сплетений                  |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G56                        | Мононевропатия верхней конечности                       |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G57                        | Мононевропатия нижней конечности                        |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G58                        | Другие мононевропатии                                   |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G62.2                      | Полиневропатия, вызванная другими токсичными веществами |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G62.9                      | Полиневропатия неуточненная                             |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G64                        | Другие расстройства периферической нервной системы      |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G70.1                      | Токсические нарушения нервно-мышечного синапса          |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G70.8                      | Другие нарушения нервно-мышечного синапса               |
|          |                                |                              |                              |                              |                                                                                                                                                      | G70.9                      | Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное         |

Выполнено наблюдение за влиянием кратковременных повышений концентрации бензола и фенола, потенциально опасных для сердечно-сосудистой системы, в атмосферном воздухе на развитие острых эффектов у населения. В качестве показателя наличия острого эффекта использовали частоту обращаемости населения за скорой медицинской помощью в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2008 г.).

Анализ уровня и динамики в течение года среднесуточных концентраций бензола и фенола, обладающих тропностью к ССС, в атмосферном воздухе крупного промышленного центра, свидетельствует о том, что в селитебных зонах среднегодовая концентрация бензола составила  $0,16 \pm 0,01$  ПДК<sub>с.с.</sub>, фенола –  $0,67 \pm 0,06$  ПДК<sub>с.с.</sub>, что соответствует гигиеническим регламентам. Количество проб, превышающих гигиенические нормативы бензола на уровне 1,1–1,4 ПДК<sub>с.с.</sub>, фенола – на уровне 3,3–4,0 ПДК<sub>с.с.</sub>, составило соответственно 0,2 и 19,1 %. Уровень концентрации бензола, не влияющий на частоту обращений населения за СМП в связи с ССЗ, составил  $0,09 \pm 0,01$  ПДК<sub>с.с.</sub>, фенола –  $0,30 \pm 0,07$  ПДК<sub>с.с.</sub> (рис. 2.10).

Анализ структуры и динамики обращаемости за скорой медицинской помощью населения города за тот же период наблюдения позволил установить, что доля вызовов в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в общем уровне обращаемости составила 24,9 % (80 511 случаев) (рис. 2.11).

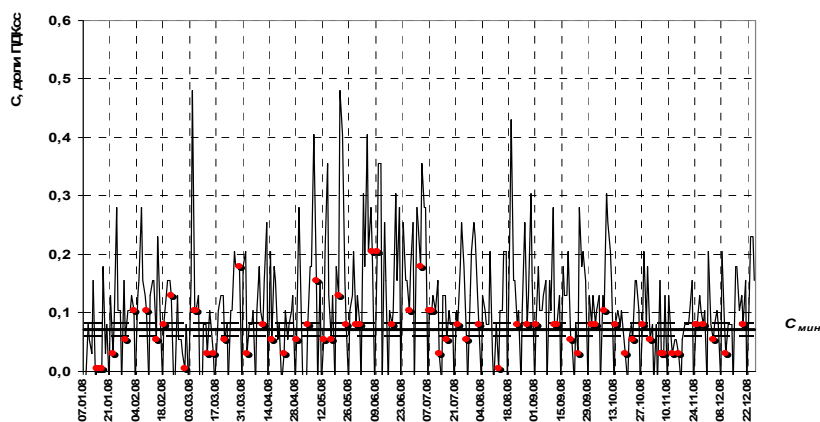


Рис. 2.10. Динамика концентрации бензола в атмосферном воздухе г. Перми, 2008 г.

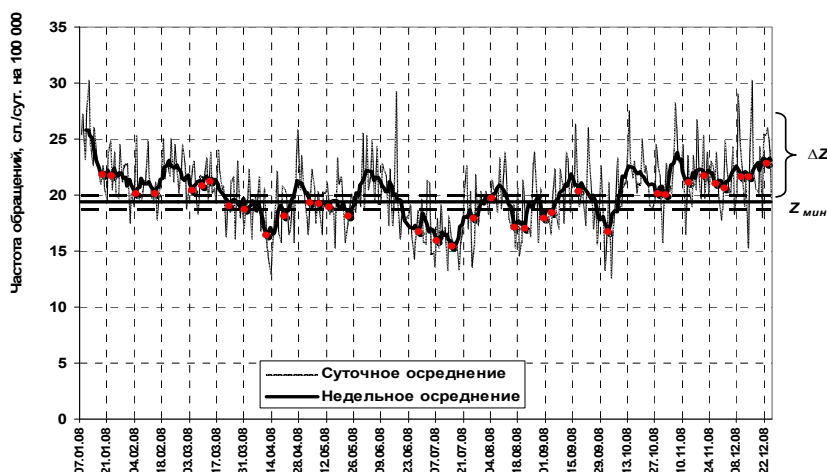


Рис. 2.11. Динамика обращаемости за скорой медицинской помощью в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы у населения г. Перми, 2008 г.

Минимальный уровень обращаемости по причине сердечно-сосудистых заболеваний, не зависящий от уровня загрязнений в атмосферном воздухе города, составил  $19,56 \pm 0,66$  сл./сут. Скорая медицинская помощь детям и подросткам с патологией сердечно-сосудистой системы оказывалась менее чем в 1 % случаев. Наибольшая частота вызовов у взрослых зарегистрирована по причине первичной и вторичной гипертензии (удельный вес 52 %), хронической ишемической болезни сердца (12 %), различных форм стенокардии (7 %), последствий и других цереброваскулярных болезней (5 %).

Установлена зависимость обращаемости дифференцированно по отдельным нозологиям и полу от концентрации бензола и фенола для вторичной гипертензии у женщин ( $0,12 \leq r \leq 0,13$ ;  $0,025 \leq p \leq 0,043$ ); ишемической болезни сердца у женщин и мужчин ( $0,12 \leq r \leq 0,46$ ;  $0,000 \leq p \leq 0,033$ ); нестабильной и других форм стенокардии у мужчин и женщин ( $0,13 \leq r \leq 0,20$ ;  $0,000 \leq p \leq 0,024$ ); других цереброваскулярных болезней у мужчин и женщин ( $0,12 \leq r \leq 0,25$ ;  $0,000 \leq p \leq 0,044$ ) (табл. 2.15).

**Параметры зависимости частоты обращаемости населения за скорой медицинской помощью в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями от концентраций загрязнителя в атмосферном воздухе (2008 г.)**

| Фактор,<br>C <sub>мин</sub> ,<br>доли ПДК <sub>с.с</sub> | Причина<br>обращаемости     | Пол  | Корреляция   |                                    | Регрессионная модель<br>Z(C) при C > C <sub>мин</sub>                    | Z <sub>мин</sub> , сл./сут.<br>на 100 тыс.<br>населения | ΔZ сл./сут.<br>на 100 тыс. | ΔZ <sub>Σ</sub> ,<br>сл./год |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                                                          |                             |      | r            | ρ                                  |                                                                          |                                                         |                            |                              |
| Бензол,<br>0,09±0,01                                     | Вторичная<br>гипертензия    | Жен. | 0,12<br>0,13 | 0,043<br>0,025                     | Z=0,35+2,33·C+0,59·C <sup>2</sup><br>Z=0,36+9,73·C+0,001·C <sup>2</sup>  | 0,44±0,16                                               | 0,84<br>3,67               | 308<br>1339                  |
|                                                          |                             | Муж. | 0,15         | 0,009                              | Z=0,17+10,5·C+0,025·C <sup>2</sup>                                       | 0,10±0,04                                               | 3,97                       | 1448                         |
|                                                          | Хроническая<br>ИБС          | Жен. | 0,15<br>0,46 | 0,012<br>0,000                     | Z =1,77+1,22· C+0,44·C <sup>2</sup><br>Z=3,46+0,54·C+0,62·C <sup>2</sup> | 2,41±0,4                                                | 0,45<br>0,43               | 166<br>157                   |
|                                                          |                             | Муж. | 0,12<br>0,27 | 0,033<br>0,000                     | Z =2,12+0,47· C+1,68·C <sup>2</sup><br>Z=2,03+1,29·C+0,26·C <sup>2</sup> | 1,5±0,2                                                 | 0,23<br>0,90               | 84<br>327                    |
|                                                          | Нестабильная<br>стенокардия | Муж. | 0,14         | 0,015                              | Z =1,14±1,64·C+0,25·C <sup>2</sup>                                       | 0,71±0,05                                               | 0,44                       | 162                          |
|                                                          | Другие формы<br>стенокардии | Жен. | 0,15         | 0,008                              | Z =0,66±1,23·C+1,22·C <sup>2</sup>                                       | 0,28±0,06                                               | 0,66                       | 240                          |
|                                                          |                             | Муж. | 0,13<br>0,20 | 0,024<br>0,000                     | Z=0,39+11,1·C+0,059·C <sup>2</sup><br>Z =0,50±1,56·C+0,67·C <sup>2</sup> | 0,44±0,06                                               | 0,11<br>0,45               | 163<br>165                   |
|                                                          | Другие ЦВБ                  | Жен. | 0,12<br>0,13 | 0,044<br>0,027                     | Z =1,23±0,95·C+1,35·C <sup>2</sup><br>Z=0,51+6,82·C+0,083·C <sup>2</sup> | 1,0±0,26                                                | 0,44<br>3,88               | 160<br>1417                  |
| Муж.                                                     |                             | 0,25 | 0,000        | Z =0,63±0,85·C+0,25·C <sup>2</sup> | 0,33±0,08                                                                | 0,30                                                    | 111                        |                              |
| Суммарный прирост обращаемости ( при повышении бензола)  |                             |      |              |                                    |                                                                          |                                                         |                            | 1396                         |
| Суммарный прирост обращаемости (при повышении фенола)    |                             |      |              |                                    |                                                                          |                                                         |                            | 4851                         |
| Всего прирост обращаемости                               |                             |      |              |                                    |                                                                          |                                                         |                            | 6247                         |



При этом установлен временной лаг увеличения частоты обращаемости при повышении концентрации бензола, относительно минимального уровня, для вторичной гипертензии у женщин – на 2–7-е сутки, у мужчин на 4–7-е сутки; ишемической болезни сердца у женщин – на 4–7-е сутки и у мужчин – на 6–7-е сутки; других форм цереброваскулярных болезней у женщин – на 1–5-е сутки; других форм стенокардии у мужчин – на 3–7-е сутки. Для обращений по поводу различных форм стенокардии, других цереброваскулярных болезней временной лаг отсутствует.

Моделирование влияния концентрации примесей в атмосферном воздухе на частоту обращаемости за скорой медицинской помощью в связи с сердечно-сосудистой патологией позволило получить достоверные ( $p \leq 0,05$ ) и адекватные уравнения регрессии, характеризующие параметры зависимости. Анализ полученных зависимостей показал, что превышение среднегодовой концентрации бензола ( $0,009 \text{ мг/м}^3$ ) и фенола ( $0,001 \text{ мг/м}^3$ ) обуславливает дополнительные случаи обращаемости населения за скорой медицинской помощью по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы: 1396 сл./год – при увеличении концентрации бензола, 4851 сл./год – при увеличении концентрации фенола. При одновременном повышении концентраций исследуемых факторов суммарный прирост обращаемости составит 6247 сл./год.

Маркерами неблагоприятных эффектов при кратковременном повышении концентрации бензола и фенола в атмосферном воздухе в пределах гигиенических нормативов являются вызова скорой медицинской помощи в связи с вторичной гипертензией, хронической ишемической болезнью сердца, стенокардией, цереброваскулярными болезнями.

#### **2.3.4. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при хронической аэрогенной экспозиции бензола и его гомологов**

Бензол и его гомологи при устойчивом комплексном воздействии на организм являются факторами риска для таких жизненно-важных систем организма, как сердечно-сосудистая система, система крови и кроветворных органов и др.

В ходе выполнения конкретных исследований (2009–2010 гг.) на территории многоотраслевого промышленного центра с развитой дорожно-транспортной инфраструктурой и размещением предприятий нефтегазоперерабатывающего, химического и нефтехимического профиля, промышленные зоны которых занимают 42 % от общей площади застройки города, установлено, что бензол и его гомологи (толуол, этилбензол, ксилолы, фенол) являются одними из основных компонентов эмиссии в атмосферный воздух от стационарных и передвижных источников и потенциально опасными для сердечно-сосудистой системы, системы крови и кроветворных органов.

Качество атмосферного воздуха по результатам исследований в 2006–2010 гг. характеризуется превышением гигиенических нормативов в селитебных зонах территории города по содержанию фенола до 2,0–5,6 ПДК<sub>м.р</sub>, бензола – до 1,0–2,2 ПДК<sub>м.р</sub>, этилбензола – до 3,0–5,4 ПДК<sub>м.р</sub>, ксилола – 1,3–2,1 ПДК<sub>м.р</sub>. Среднегодовая концентрация бензола по городу составляла 0,9 ПДК<sub>с.с</sub>.

Данные натурных наблюдений свидетельствуют о более высоких показателях среднегодовых концентраций бензола и фенола – до 2,0–2,3 ПДК<sub>с.с</sub>.

Расчетные концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе селитебной зоны от стационарных источников по бензолу установлены на уровне – 0,28 ПДК<sub>м.р</sub>, при одновременном поступлении бензола с выбросами автотранспорта и стационарных источников – на уровне 1,3–1,7 ПДК<sub>с.с</sub>. Результаты расчета рассеивания бензола вокруг магистралей центральной части города свидетельствуют, что уровень загрязненности атмосферы на самих магистралях и в непосредственной близости от них превышает допустимое значение в 5 раз и более. На некотором удалении от дорожно-транспортного полотна концентрация бензола снижается и достигает приемлемых величин на расстоянии 70–100 м. Наиболее выраженное загрязнение атмосферы по расчетным данным регистрируется на центральных магистралях города (рис. 2.12). В зоне экспозиции находится 844,2 тыс. человек, в том числе 137,6 тыс. детей.

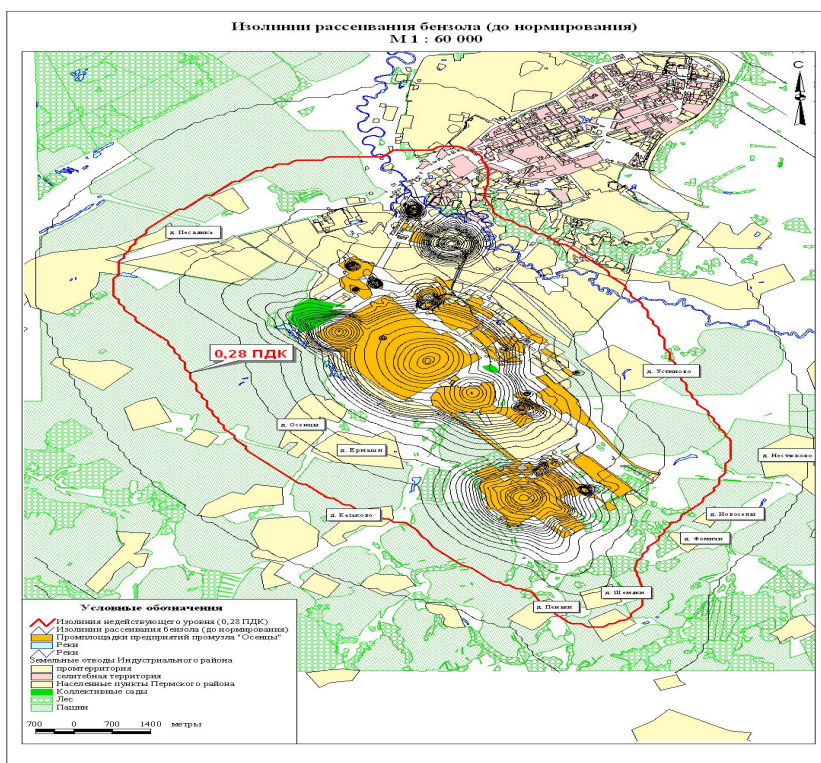


*Рис. 2.12. Изолинии рассеивания бензола от источников выбросов г. Перми*

Источниками питьевого водоснабжения населения территории исследования являются воды поверхностных водоемов 1-й категории. По результатам мониторинговых наблюдений в 2006–2009 гг. в воде, прошедшей предварительную подготовку и поступающей в разводящую сеть, зарегистрировано превышение гигиенических нормативов остаточного свободного хлора и железа на уровне 1,3–3,0 ПДК (8–12 % проб в год). В целом, качество воды централизованных систем питьевого водоснабжения удовлетворяет требованиям СанПин 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода...» [224], вместе с тем в питьевой воде содержится ряд металлов на уровне 0,1–0,7 ПДК (никель, барий, мышьяк, натрий), являющихся потенциально опасными для сердечно-сосудистой системы.

В результате проведения процедуры оценки риска установлено, что риск для сердечно-сосудистой системы при хроническом ингаляционном поступлении приоритетных загрязнений в организм практически на всей территории наблюдения формируется преимущественно

бензолом (долевой вклад 99–100 %), незначительный вклад в отдельных точках установлен для фенола (0–1 %). Риск поражения сердечно-сосудистой системы, выраженный через индекс опасности, при условии одновременного поступления в организм указанных веществ ингаляционным путем по расчетным данным до 5,7 раза, по данным натурных наблюдений до 7,0–8,0 раз превышает приемлемый уровень (табл. 2.16).

Таблица 2.16

**Риск для сердечно-сосудистой системы при хроническом многосредовом (с атмосферным воздухом и питьевой водой), комбинированном поступлении загрязнений в организм**

| Вещество                                                       | Атмосферный воздух (H <sub>Qai</sub> ) |                     | Вещество                                                       | Питьевая вода (H <sub>Qwo</sub> ) |                     |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
|                                                                | Расчетное моделирование                | Натурные наблюдения |                                                                | Натурные наблюдения               |                     |
|                                                                |                                        |                     |                                                                | взрослые                          | дети                |
| Бензол                                                         | 0,033–5,651                            | 6,00–7,00           | Барий                                                          | 0,016–0,067                       | 0,038–0,157         |
|                                                                |                                        |                     | Мышьяк                                                         | 0,457                             | 1,065               |
| Фенол                                                          | 0,0–0,033                              | 0,667–1,333         | Натрий                                                         | 0,009–0,023                       | 0,022–0,053         |
|                                                                |                                        |                     | Никель                                                         | 0,035–0,087                       | 0,048               |
|                                                                |                                        |                     | Нитраты                                                        | 0,038–0,114                       | 0,082–0,204         |
| Суммарный риск (H <sub>II</sub> )                              | 0,033–5,650                            | 7,017–8,00          | Суммарный риск (H <sub>Io</sub> )                              | 0,556–0,603                       | 1,295–1,408         |
| Многосредовое поступление                                      |                                        |                     |                                                                |                                   |                     |
|                                                                | Расчетное моделирование                | Натурные наблюдения |                                                                | Расчетное моделирование           | Натурные наблюдения |
|                                                                |                                        |                     |                                                                | дети (0–14 лет)                   |                     |
| Суммарный риск (ТН <sub>I</sub> )                              | 0,61–6,22                              | 8,05–9,38           | Суммарный риск (ТН <sub>I</sub> )                              | 1,39–6,99                         | 8,83–10,15          |
| Численность населения в зоне экспозиции при ТН <sub>I</sub> >1 | 773 000                                |                     | Численность населения в зоне экспозиции при ТН <sub>I</sub> >1 | 138 000                           |                     |

Пространственный анализ показал, что наибольшие уровни риска формируются в центральной части города, где повсеместное загрязнение, создаваемое промышленными объектами, дополняется значительным влиянием транспортных потоков наиболее нагруженных участков улично-дорожной сети (рис. 2.13).

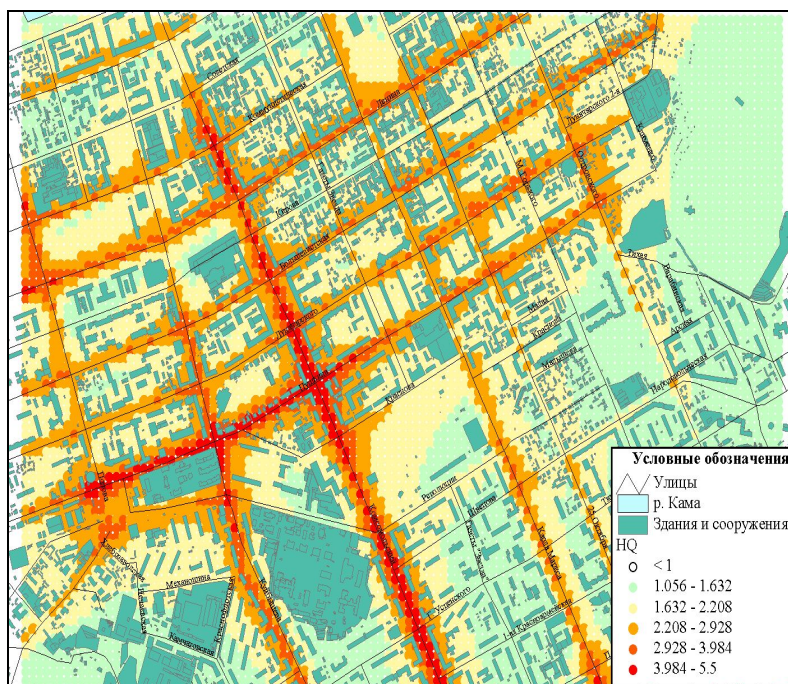


Рис. 2.13. Риск для сердечно-сосудистой системы хронического ингаляционного воздействия бензола при поступлении с выбросами автотранспорта в атмосферный воздух г. Перми

В центральной части города вклад выбросов автотранспорта в индекс опасности для сердечно-сосудистой системы составил 82 %. По мере удаления от магистралей величина вклада снижается, но в целом по городу этот показатель составил порядка 65 %. На 20 % жилой зоны индекс опасности для сердечно-сосудистой системы достигает 3,7–5,6. Определено, что одним из основных факторов риска вблизи автомагистралей является бензол.

Риск для сердечно-сосудистой системы при хроническом пероральном поступлении в организм приоритетных загрязнителей с питьевой водой из сети хозяйственно-питьевого водоснабжения города в

основном формируется мышьяком (вклад в уровень риска 75–79 %) и, в меньшей степени, нитратами (10–11 %), барием (5–10 %).

При хроническом комбинированном поступлении в организм приоритетных загрязнений с питьевой водой для взрослого населения установлен приемлемый уровень риска для сердечно-сосудистой системы ( $HI=0,56...0,60$ ) в зонах всех точек контроля качества воды, для детского населения – неприемлемый уровень ( $HI=1,295...1,408$ ).

Комплексное хроническое воздействие загрязнений создает риск для сердечно-сосудистой системы взрослых, превышающий допустимый уровень по расчетным данным до 6,22 раза, по данным натурных наблюдений – до 9,38 раза.

Суммарный риск для сердечно-сосудистой системы детского населения соответствует неприемлемому уровню ( $THI=1,39...10,15$ ). Приоритетной средой воздействия является атмосферный воздух (в среднем долевым вкладом аэрогенного фактора для взрослых и детей составил 60–74 %), приоритетным путем поступления загрязнений в организм – ингаляционный. Численность взрослых, находящихся в условиях неприемлемого уровня риска для сердечно-сосудистой системы, составляет 773,0 тыс. человек, детей – 138,0 тыс. человек.

Для гигиенической индикации и критериальной оценки негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, вызываемых устойчивым аэрогенным поступлением бензола и фенола, выполнены углубленные исследования и оценка зависимости отклонений специфических и неспецифических показателей функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у детей 5–14 лет ( $n=520$ ) от содержания в крови бензола и фенола в условиях длительной экспозиции. В выборку были включены дети, имеющие в качестве приоритетной патологии синдром вегетососудистой дистонии, верифицированный в соответствии с МКБ-10 на основании клинических, функциональных и лабораторных данных. Группа сравнения ( $n=100$ ) включала детей с вегетососудистой дистонией аналогичной возрастной группы, проживающих в условиях отсутствия экспозиции ароматическими углеводородами.

Вегетососудистая дистония у детей выбрана в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний в связи с тем, что в ранних стадиях патогенеза таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и ише-

мическая болезнь сердца, существенное значение имеют дистонические нарушения автономной вегетативной регуляции, значительно усугубляемые воздействием бензола и фенола [372, 432]. Кроме этого, синдром вегетососудистой дистонии среди неинфекционных заболеваний детского и подросткового возраста является наиболее распространенной патологией с частотой встречаемости от 4,8 до 29,1 %. Признаки ВСД проявляются в любом возрастном периоде, но чаще наблюдают у детей 7–8 лет и подростков [231]. Среди комплекса причин формирования вегетативных расстройств (перинатальных, конституциональных, соматических, наследственных и др.) выделяют другие факторы, в том числе устойчивое внешнесредовое воздействие потенциально опасных для сердечно-сосудистой системы химических факторов, которые, как правило, играют роль пусковых механизмов, вызывающих патоморфоз развития вегетативной дисфункции с ранней манифестацией клинических проявлений [138].

Сравнительный анализ результатов исследования содержания в крови детей бензола и его гомологов, выполненного методом газовой хроматографии на газовом хроматографе «Кристалл 5000-М» согласно МУК 44.763-99-4.1.799-99 МЗ РФ [172], позволил установить, что в крови детей группы наблюдения регистрируется повышенное содержание бензола (в 88 % случаев), этилбензола (4,8 %), толуола (5,6 %) ( $0,000 \leq p \leq 0,045$ ), не идентифицированного у детей группы сравнения (табл. 2.17). Установлены статистически достоверные различия содержания фенола в моче детей с вегетососудистой дистонией обследуемой выборки относительно показателя у детей группы сравнения. Кратность превышения составила 2,7 раза ( $p=0,000$ ).

Показатели в группе наблюдения практически по всем исследованным ингредиентам были статистически достоверно выше аналогичных показателей группы сравнения.

В связи с тем что количество проб крови с повышенным содержанием толуола и этилбензола составляло менее 5 % от числа всех исследованных проб в группе наблюдения, концентрация ингредиентов была принята нулевой и в дальнейших исследованиях не учитывалась [216].

Таблица 2.17

**Содержание бензола и его гомологов в крови детей  
с вегетососудистой дистонией (группа наблюдения), мг/дм<sup>3</sup>**

| Вещество       | Группа наблюдения |        |                                                     | Группа сравнения |        | Кратность различий с гр. сравнения | Достоверность различий ( $p$ ) |
|----------------|-------------------|--------|-----------------------------------------------------|------------------|--------|------------------------------------|--------------------------------|
|                | Среднее значение  | Ошибка | Количество детей с уровнем выше группы сравнения, % | Среднее значение | Ошибка |                                    |                                |
| Бензол         | 0,012             | 0,0032 | 88,4                                                | 0,0              | 0,0    | –                                  | 0,000                          |
| Этилбензол     | 0,0003            | 0,0001 | 4,8                                                 | 0,0              | 0,0    | –                                  | 0,045                          |
| О-ксилол       | 0,0               | 0,0    | 0,0                                                 | 0,0              | 0,0    | –                                  | –                              |
| П-, м-ксилол   | 0,0               | 0,0    | 0,0                                                 | 0,0              | 0,0    | –                                  | –                              |
| Толуол         | 0,0005            | 0,0002 | 5,6                                                 | 0,0              | 0,0    | –                                  | 0,040                          |
| Фенол (в моче) | 0,560             | 0,109  | 75,2                                                | 0,208            | 0,038  | 2,7                                | 0,000                          |

Оценка экспозиции показала, что у детей с вегетососудистой дистонией маркером комбинированной экспозиции является концентрация бензола в крови, фенола в моче, превышающая фоновые уровни до 2,7 раза ( $p \leq 0,000$ ).

Выявление и оценка параметров зависимости «доза загрязняющего вещества в организме – концентрация контаминанта в биосреде» позволили получить адекватные модели зависимости ( $F \geq 3,96$ ;  $p \leq 0,05$ ) между суточной дозой в организме детей с вегетососудистой дистонией группы наблюдения бензола ( $R^2=0,71$ ) и фенола ( $R^2=0,89$ ), поступающих ингаляционным путем, и концентрацией данных контаминантов в крови и моче соответственно. Установлено, что с увеличением дозы загрязнений в организме на  $1 \cdot 10^{-3}$  мг/кг происходит увеличение концентрации бензола в крови на  $1 \cdot 10^{-2}$  мг/дм<sup>3</sup>, фенола в моче – на  $9,0 \cdot 10^{-3}$  мг/дм<sup>3</sup>, что является прогностически опасным для развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у детей (рис. 2.14).



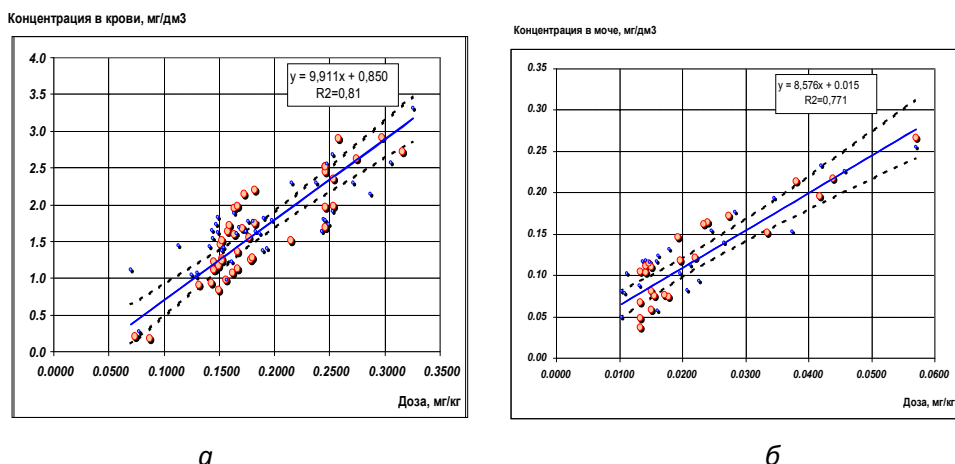


Рис. 2.14. Модели зависимости содержания бензола и фенола в биологических средах от дозы загрязнений в организме детей с ВСД ( $p \leq 0,05$ ): а – бензол; б – фенол

Для обоснования маркеров эффектов у детей, страдающих вегетососудистой дистонией в условиях повышенного содержания бензола и фенола в организме, выполнены исследование и оценка отклонений иммунологических биохимических, гематологических показателей, отражающих функциональные нарушения [102, 119].

Оценка показателей, характеризующих состояние I фазы метаболизма ксенобиотиков как этапа биотрансформации, в ходе которого происходит гидролиз липофильных субстратов и инициируются свободно-радикальные процессы в клетках, свидетельствует о статистически достоверном превышении уровня малонового диальдегида в сыворотке крови детей группы наблюдения относительно физиологической нормы (в 1,2 раза,  $p \leq 0,001$ ) и показателя группы сравнения (в 1,5 раза,  $p \leq 0,022$ ) (табл. 2.18). Риск увеличения уровня малонового диальдегида в сыворотке крови у детей группы наблюдения по отношению шансов составил 2,56 относительно показателя в группе сравнения и 1,83 относительно физиологической нормы. В группе сравнения OR составил 1,13 относительно физиологической нормы.

Таблица 2.18

**Гематологические, биохимические, иммунологические показатели у детей с ВСД  
с повышенным содержанием бензола и фенола в биосредах,  $p \leq 0,05$**

| Вид анализа        | Показатель                                    | Физиол.<br>норма | Группа сравнения |                   |        |                                                                            |      |                                                              | Обследуемая группа |                   |        |                                                                            |      |                               |                             |
|--------------------|-----------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|-----------------------------|
|                    |                                               |                  | среднее          | станд.<br>отклон. | ошибка | Частота<br>регистра-<br>ции проб с<br>отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | Досто-<br>верность<br>различий<br>с физиол.<br>нормой<br>(p) | среднее            | станд.<br>отклон. | ошибка | Частота<br>регистра-<br>ции проб с<br>отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | Достоверность<br>различий (p) |                             |
|                    |                                               |                  |                  |                   |        | ниже                                                                       | выше |                                                              |                    |                   |        | ниже                                                                       | выше | с физиол.<br>нормой           | с группой<br>сравне-<br>ния |
|                    |                                               |                  |                  |                   |        |                                                                            |      |                                                              |                    |                   |        |                                                                            |      |                               |                             |
| Общий анализ крови | Гематокрит, %                                 | 31–45            | 36,6             | 3,3               | 1,2    | 3,4                                                                        | 3,4  | В норме                                                      | 32,9               | 5,8               | 4,2    | 35,0                                                                       | 0,0  | В норме                       | 0,037                       |
|                    | Средний объем эритроцита, фл                  | 76–91            | 83,6             | 4,3               | 1,6    | 6,9                                                                        | 3,4  | В норме                                                      | 81,6               | 9,5               | 6,8    | 10,0                                                                       | 20,0 | В норме                       | 0,520                       |
|                    | Эозинофилы., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 150–350          | 212,0            | 192,1             | 17,2   | 29,6                                                                       | 16,3 | В норме                                                      | 212,7              | 216,5             | 50,9   | 10,0                                                                       | 58,1 | В норме                       | 0,978                       |
|                    | Анизоцитоз, у.е.                              | 0,0              | 0,0              | 0,0               | 0,0    | 0,0                                                                        | 0,2  | 0,318                                                        | 0,0                | 0,1               | 0,0    | 0,0                                                                        | 1,4  | 0,321                         | 0,402                       |
|                    | Базофилы, %                                   | 0–1              | 0,1              | 0,3               | 0,0    | 0,0                                                                        | 0,8  | В норме                                                      | 0,0                | 0,2               | 0,0    | 0,0                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,058                       |
|                    | Время свер-ти крови: начало, мин              | 0,5–2            | 1,8              | 1,2               | 0,3    | 0,0                                                                        | 24,6 | В норме                                                      | 3,6                | 1,6               | 1,0    | 0,0                                                                        | 43,3 | 0,007                         | 0,000                       |
|                    | Время свер-ти крови: конец, мин               | 3–5              | 4,5              | 1,4               | 0,3    | 5,5                                                                        | 14,2 | В норме                                                      | 5,2                | 1,0               | 0,6    | 1,2                                                                        | 39,0 | 0,155                         | 0,015                       |
|                    | Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>                 | 115–160          | 133,8            | 9,8               | 0,9    | 2,1                                                                        | 0,6  | В норме                                                      | 118,9              | 11,5              | 2,7    | 24,2                                                                       | 0,0  | В норме                       | 0,096                       |
|                    | Длительность кровотечения по Ду-<br>ке, мин   | 2–4              | 2,2              | 0,8               | 0,3    | 5,0                                                                        | 25,0 | В норме                                                      | 4,6                | 0,5               | 0,5    | 25,0                                                                       | 46,7 | 0,012                         | 0,001                       |
|                    | Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>   | 4,5–7,5          | 6,0              | 1,5               | 0,1    | 0,0                                                                        | 20,0 | В норме                                                      | 4,8                | 1,8               | 0,4    | 25,0                                                                       | 20,8 | В норме                       | 0,034                       |
|                    | Лимфоциты, %                                  | 32–52            | 42,5             | 9,3               | 0,8    | 11,9                                                                       | 15,4 | В норме                                                      | 48,7               | 9,5               | 2,2    | 11,1                                                                       | 50,0 | В норме                       | 0,001                       |
|                    | Моноциты, %                                   | 4–6              | 4,7              | 2,2               | 0,2    | 32,5                                                                       | 15,2 | В норме                                                      | 4,6                | 2,0               | 0,5    | 31,9                                                                       | 31,9 | В норме                       | 0,940                       |
|                    | Палочкоядерные нейтрофилы, %                  | 0–3              | 1,4              | 1,2               | 0,1    | 0,0                                                                        | 4,4  | В норме                                                      | 1,0                | 1,1               | 0,2    | 0,0                                                                        | 5,6  | В норме                       | 0,209                       |
|                    | Плазматические клетки, %                      | 0,0              | 0,0              | 0,1               | 0,0    | 0,0                                                                        | 1,7  | 0,005                                                        | 0,0                | 0,2               | 0,0    | 0,0                                                                        | 2,8  | 0,159                         | 0,589                       |
|                    | Ретикулоциты, %                               | 0,2–0,7          | 0,4              | 0,2               | 0,1    | 2,2                                                                        | 6,2  | В норме                                                      | 0,6                | 0,2               | 0,1    | 0,0                                                                        | 28,3 | В норме                       | 0,050                       |
|                    | Сегментоядерные нейтрофилы, %                 | 37–58            | 47,7             | 9,7               | 0,9    | 12,9                                                                       | 14,2 | В норме                                                      | 41,8               | 8,9               | 2,1    | 41,7                                                                       | 11,1 | В норме                       | 0,047                       |
|                    | СОЭ, мм/час                                   | 1–10             | 8,7              | 5,9               | 0,5    | 0,0                                                                        | 5,0  | В норме                                                      | 8,2                | 4,4               | 1,0    | 0,0                                                                        | 1,4  | В норме                       | 0,412                       |
|                    | Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>  | 180–320          | 256,9            | 48,1              | 12,6   | 3,4                                                                        | 6,9  | В норме                                                      | 198,0              | 38,6              | 25,9   | 34,0                                                                       | 9,1  | В норме                       | 0,000                       |
|                    | Цветной показатель                            | 24–35            | 30,5             | 1,7               | 0,2    | 0,2                                                                        | 0,2  | В норме                                                      | 30,4               | 2,1               | 0,5    | 0,0                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,650                       |
|                    | Эозинофилы, %                                 | 0–3              | 3,6              | 3,9               | 0,3    | 0,0                                                                        | 38,3 | 0,000                                                        | 3,5                | 3,0               | 0,7    | 0,0                                                                        | 33,3 | 0,204                         | 0,635                       |
|                    | Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /дм <sup>3</sup> | 3,9–5,3          | 4,8              | 0,3               | 0,0    | 5,6                                                                        | 1,0  | В норме                                                      | 4,0                | 0,4               | 0,1    | 45,6                                                                       | 0,0  | В норме                       | 0,002                       |

Продолжение табл. 2.18

| Вид анализа                | Показатель                                             | Физиол.<br>норма | Группа сравнения |                   |        |                                                                            |      |                                                              | Обследуемая группа |                   |        |                                                                            |      |                               |                             |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|-----------------------------|
|                            |                                                        |                  | среднее          | станд.<br>отклон. | ошибка | Частота<br>регистра-<br>ции проб с<br>отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | Досто-<br>верность<br>различий<br>с физиол.<br>нормой<br>(p) | среднее            | станд.<br>отклон. | ошибка | Частота<br>регистра-<br>ции проб с<br>отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | Достоверность<br>различий (p) |                             |
|                            |                                                        |                  |                  |                   |        | ниже                                                                       | выше |                                                              |                    |                   |        | ниже                                                                       | выше | с физиол.<br>нормой           | с группой<br>сравне-<br>ния |
|                            |                                                        |                  |                  |                   |        |                                                                            |      |                                                              |                    |                   |        |                                                                            |      |                               |                             |
| Биохимический анализ крови | АЛАТ, Е/дм <sup>3</sup>                                | 5–42             | 14,5             | 5,9               | 0,5    | 0,4                                                                        | 0,4  | В норме                                                      | 13,8               | 6,0               | 1,4    | 0,0                                                                        | 3,0  | В норме                       | 0,357                       |
|                            | Альбумины, г/дм <sup>3</sup>                           | 38–51            | 44,3             | 5,8               | 0,6    | 2,6                                                                        | 8,1  | В норме                                                      | 44,8               | 4,9               | 1,3    | 11,9                                                                       | 0,0  | В норме                       | 0,447                       |
|                            | АОА общая, %                                           | 36,2–38,6        | 38,8             | 10,4              | 1,0    | 16,3                                                                       | 18,2 | 0,054                                                        | 46,3               | 10,0              | 2,4    | 28,6                                                                       | 65,7 | 0,035                         | 0,024                       |
|                            | АСАТ, Е/дм <sup>3</sup>                                | 6–37             | 24,8             | 8,2               | 0,7    | 0,2                                                                        | 5,3  | В норме                                                      | 23,1               | 7,2               | 1,7    | 0,0                                                                        | 15,8 | В норме                       | 0,070                       |
|                            | Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup>                | 0–18,8           | 10,0             | 8,4               | 0,8    | 0,0                                                                        | 8,4  | В норме                                                      | 12,2               | 5,7               | 1,4    | 0,0                                                                        | 15,8 | В норме                       | 0,045                       |
|                            | Билирубин прямой, мкмоль/дм <sup>3</sup>               | 0–4,3            | 2,9              | 2,3               | 0,3    | 0,0                                                                        | 16,4 | В норме                                                      | 2,6                | 1,7               | 0,6    | 0,0                                                                        | 8,1  | В норме                       | 0,288                       |
|                            | Глюкоза, ммоль/дм <sup>3</sup>                         | 4,2–6,4          | 4,5              | 0,8               | 0,1    | 5,3                                                                        | 0,4  | В норме                                                      | 4,6                | 0,7               | 0,2    | 2,9                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,741                       |
|                            | Железо, мкмоль/дм <sup>3</sup>                         | 7,6–25,6         | 16,0             | 6,3               | 0,7    | 4,0                                                                        | 0,6  | В норме                                                      | 15,9               | 5,7               | 1,6    | 3,8                                                                        | 1,9  | В норме                       | 0,941                       |
|                            | Калий, ммоль/дм <sup>3</sup>                           | 3,6–5,5          | 4,2              | 0,7               | 0,4    | 18,2                                                                       | 0,0  | В норме                                                      | 3,6                | 0,5               | 0,8    | 49,0                                                                       | 2,0  | В норме                       | 0,001                       |
|                            | Кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>                         | 2,02–2,6         | 2,2              | 0,4               | 0,1    | 31,6                                                                       | 2,4  | В норме                                                      | 2,2                | 0,5               | 0,1    | 30,8                                                                       | 0,0  | В норме                       | 0,476                       |
|                            | Креатинин, мкмоль/дм <sup>3</sup>                      | 28–88            | 58,0             | 21,1              | 7,6    | 0,0                                                                        | 3,1  | В норме                                                      | 62,9               | 20,3              | 16,9   | 0,0                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,547                       |
|                            | Креатинкиназа, Е/дм <sup>3</sup>                       | 24–190           | 111,4            | 115,4             | 43,9   | 3,4                                                                        | 6,9  | В норме                                                      | 175,8              | 96,5              | 31,2   | 0,0                                                                        | 33,3 | В норме                       | 0,160                       |
|                            | Магний, ммоль/дм <sup>3</sup>                          | 0,8–1            | 0,9              | 0,1               | 0,1    | 27,8                                                                       | 0,0  | В норме                                                      | 1,0                | 0,1               | 0,6    | 0,0                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,117                       |
|                            | МДА, мкмоль/см <sup>3</sup>                            | 1,8–2,5          | 2,0              | 0,5               | 0,2    | 1,8                                                                        | 10,1 | В норме                                                      | 3,0                | 0,4               | 0,1    | 0,2                                                                        | 41,4 | 0,022                         | 0,001                       |
|                            | Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>                        | 1,7–8,3          | 4,3              | 3,0               | 0,3    | 0,3                                                                        | 0,7  | В норме                                                      | 4,1                | 1,5               | 0,5    | 5,3                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,496                       |
|                            | Натрий, ммоль/дм <sup>3</sup>                          | 135–150          | 141,7            | 7,9               | 4,8    | 11,4                                                                       | 7,7  | В норме                                                      | 146,6              | 3,0               | 26,7   | 8,4                                                                        | 29,5 | В норме                       | 0,775                       |
|                            | Общий белок, г/дм <sup>3</sup>                         | 66–87            | 72,9             | 7,6               | 0,7    | 1,3                                                                        | 0,4  | В норме                                                      | 69,4               | 6,5               | 1,6    | 15,0                                                                       | 1,5  | В норме                       | 0,504                       |
|                            | Фосфор, ммоль/дм <sup>3</sup>                          | 1,29–2,26        | 1,6              | 0,4               | 0,1    | 14,3                                                                       | 9,5  | В норме                                                      | 1,3                | 0,6               | 0,9    | 20,0                                                                       | 0,0  | В норме                       | 0,420                       |
|                            | Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>                | 3,11–5,44        | 4,0              | 0,7               | 0,1    | 5,3                                                                        | 1,9  | В норме                                                      | 4,0                | 0,7               | 0,2    | 4,3                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,881                       |
|                            | Холестерин ЛПВП, ммоль/дм <sup>3</sup>                 | 0,8–2,2          | 1,7              | 1,3               | 0,7    | 6,3                                                                        | 12,5 | В норме                                                      | 1,5                | 0,1               | 0,8    | 0,0                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,542                       |
|                            | Холестерин ЛПНП, ммоль/дм <sup>3</sup>                 | 1,55–3,9         | 2,7              | 0,8               | 0,5    | 16,7                                                                       | 0,0  | В норме                                                      | 2,3                | 1,1               | 9,8    | 35,0                                                                       | 0,0  | В норме                       | 0,566                       |
|                            | Триглицериды, ммоль/дм <sup>3</sup>                    | 0,3–1,7          | 0,9              | 0,6               | 0,3    | 0,0                                                                        | 21,4 | В норме                                                      | 0,9                | 0,2               | 2,0    | 0,0                                                                        | 0,0  | В норме                       | 0,985                       |
|                            | Щелочная фосфатаза, Е/дм <sup>3</sup>                  | 71–645           | 381,1            | 199,3             | 18,7   | 4,3                                                                        | 9,6  | В норме                                                      | 489,9              | 215,4             | 31,4   | 1,4                                                                        | 18,6 | В норме                       | 0,750                       |
|                            | Натрий/калиевый коэф-т                                 | 30–50            | 33,7             | 6,26              | 7,77   | 8,0                                                                        | 5,0  | В норме                                                      | 40,7               | 4,8               | 9,55   | 2,0                                                                        | 22,0 | В норме                       | 0,0,033                     |
|                            | Дельта-АЛК <sup>3</sup> в моче, мкмоль/см <sup>3</sup> | 0,0012–0,013     | 0,009            | 0,006             | 0,001  | 0,6                                                                        | 24,7 | В норме                                                      | 0,015              | 0,006             | 0,002  | 0,0                                                                        | 64,6 | 0,044                         | 0,000                       |

| Вид анализа                   | Показатель                                                | Физиол.<br>норма | Группа сравнения |                   |        |                                                                         |      |                                                              | Обследуемая группа |                   |        |                                                                         |      |                               |                             |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|-----------------------------|
|                               |                                                           |                  | среднее          | станд.<br>отклон. | ошибка | Частота регистра-<br>ции проб с<br>отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | Досто-<br>верность<br>различий<br>с физиол.<br>нормой<br>(p) | среднее            | станд.<br>отклон. | ошибка | Частота регистра-<br>ции проб с<br>отклонени-<br>ем от физ.<br>нормы, % |      | Достоверность<br>различий (p) |                             |
|                               |                                                           |                  |                  |                   |        | ниже                                                                    | выше |                                                              |                    |                   |        | ниже                                                                    | выше | с физиол.<br>нормой           | с группой<br>сравне-<br>ния |
|                               |                                                           |                  |                  |                   |        |                                                                         |      |                                                              |                    |                   |        |                                                                         |      |                               |                             |
| Иммунологический анализ крови | IgG, г/дм <sup>3</sup>                                    | 8,22–14,34       | 11,79            | 2,14              | 0,21   | 10,4                                                                    | 12,0 | В норме                                                      | 10,58              | 2,55              | 0,62   | 35,4                                                                    | 5,42 | В норме                       | 0,023                       |
|                               | IgM, г/дм <sup>3</sup>                                    | 1,10–1,95        | 1,42             | 0,33              | 0,03   | 13,3                                                                    | 1,4  | В норме                                                      | 1,39               | 0,32              | 0,08   | 16,4                                                                    | 3,04 | В норме                       | 0,971                       |
|                               | IgA, г/дм <sup>3</sup>                                    | 0,68–1,88        | 1,72             | 0,54              | 0,05   | 3,9                                                                     | 31,9 | В норме                                                      | 1,49               | 0,55              | 0,13   | 29,0                                                                    | 15,8 | В норме                       | 0,032                       |
|                               | Абсолютный фагоцитоз,<br>10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,96–2,99        | 1,64             | 0,76              | 0,08   | 17,0                                                                    | 5,3  | В норме                                                      | 1,77               | 0,75              | 0,19   | 16,4                                                                    | 8,21 | В норме                       | 0,179                       |
|                               | Фагоцитоз, %                                              | 35–60            | 48,07            | 25,79             | 2,61   | 10,4                                                                    | 17,2 | В норме                                                      | 47,77              | 14,59             | 3,71   | 24,2                                                                    | 19,4 | В норме                       | 0,316                       |
|                               | Фагоцитарное число, у.е.                                  | 0,8–1,2          | 1,07             | 0,39              | 0,10   | 12,4                                                                    | 17,2 | В норме                                                      | 0,84               | 0,40              | 0,04   | 42,2                                                                    | 19,4 | В норме                       | 0,001                       |
|                               | Фагоцитарный индекс, у.е.                                 | 1,5–2,0          | 1,97             | 0,41              | 0,04   | 12,3                                                                    | 18,0 | В норме                                                      | 1,72               | 0,43              | 0,11   | 34,2                                                                    | 17,4 | В норме                       | 0,003                       |
|                               | Альфа-фетопротеин, нг/дм <sup>3</sup>                     | 0–5,0            | 3,10             | 1,7               | 0,81   | 0,0                                                                     | 15,4 | В норме                                                      | 5,10               | 3,71              | 1,10   | 0,0                                                                     | 31,6 | В норме                       | 0,038                       |
|                               | IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>                             | 0–49,9           | 105,3            | 168,3             | 16,2   | 0,0                                                                     | 41,9 | 0,000                                                        | 145,5              | 176,2             | 31,2   | 0,0                                                                     | 76,9 | 0,001                         | 0,000                       |
|                               | Кортизол, нмоль/дм <sup>3</sup>                           | 150–660          | 621,6            | 200,9             | 68,0   | 0,0                                                                     | 18,9 | В норме                                                      | 727,4              | 54,5              | 45,5   | 0,0                                                                     | 38,4 | 0,021                         | 0,001                       |
|                               | КЭА, нг/см <sup>3</sup>                                   | 0–2,9            | 2,80             | 4,6               | 0,82   | 0,0                                                                     | 22,6 | В норме                                                      | 4,0                | 2,4               | 1,12   | 0,0                                                                     | 55,0 | 0,050                         | 0,025                       |
|                               | T <sub>4</sub> свободный, пмоль/дм <sup>3</sup>           | 10–25            | 16,2             | 6,8               | 1,2    | 8,4                                                                     | 6,1  | В норме                                                      | 11,0               | 4,5               | 2,24   | 25,6                                                                    | 5,62 | В норме                       | 0,001                       |
|                               | ТТГ, мкМЕ/см <sup>3</sup>                                 | 0,3–4,0          | 2,40             | 1,8               | 0,2    | 0,8                                                                     | 6,0  | В норме                                                      | 3,81               | 0,9               | 0,21   | 0,0                                                                     | 19,0 | В норме                       | 0,007                       |

Подтверждением развития интоксикационного синдрома является повышенная экскреция с мочой дельта-аминолевулиновой кислоты, характерная для воздействия ароматических углеводородов [28, 119]. Содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче детей группы наблюдения зарегистрировано на уровне  $0,015 \text{ мкмоль/см}^3$ , что практически в 2 раза выше показателя у детей группы сравнения ( $p=0,000$ ) и в 1,2 раза выше физиологического уровня ( $p=0,044$ ). Количество детей с повышенным выведением дельта-аминолевулиновой кислоты с мочой составило 64,6 % от общего числа обследованных, что в 2,7 раза выше показателя группы сравнения.

Интенсивное образование продуктов свободно-радикального окисления и процессы детоксикации ксенобиотиков сочетаются, как правило, с активацией антиоксидантной защиты организма [41, 270].

Исследование процессов антиоксидантной активности в организме позволило установить разнонаправленный характер изменения интегрального показателя общей антиоксидантной активности крови как в группе наблюдения, так и в группе сравнения. Средний уровень общей антиоксидантной активности крови у детей группы наблюдения составил  $46,3 \pm 2,4 \%$  ( $OR=2,82$ ) и достоверно превысил физиологическую норму ( $36,2-38,6 \%$ ;  $p=0,035$ ;  $OR=1,33$ ) и показатель группы сравнения ( $38,8 \pm 1,0 \%$ ;  $p=0,024$ ;  $OR=1,52$ ). При этом количество случаев усиления процессов антиокисления, оцениваемых как компенсаторная реакция в ответ на напряжение адаптационных возможностей организма, в группе наблюдения составило 65,7 %, в группе сравнения – 18,2 %. Случаи снижения общей антиоксидантной активности, рассматриваемые как декомпенсация в результате истощения антиокислительных резервов, в группе наблюдения составили 28,6 %, в группе сравнения – 16,3 %.

По данным ряда авторов известно, что в результате нарушения баланса в системе «окислительные процессы – антиоксидантная защита» развивается синдром пероксидации, обуславливающий ранние нарушения неспецифической защиты организма, углубление которых формирует специфический патологический процесс [114, 270]. Активация окислительных процессов может приводить к повреждению клеточных мембран в результате перекисного окисления липидного слоя и, в конечном итоге, к гибели клеток (апоптозу) [41].

Развитие процесса апоптоза сопровождается усиленным образованием острофазовых белков в периферическом русле, в том числе альфа-фетопротеина и карциноэмбрионального антигена. У детей группы наблюдения содержание карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови составило  $4,0 \pm 1,12$  нг/см<sup>3</sup> (OR=2,88), что в 1,4 раза выше физиологической нормы ( $0-2,9$  нг/см<sup>3</sup>;  $p=0,05$ ) и показателя в группе сравнения ( $2,8 \pm 0,82$  нг/см<sup>3</sup>;  $p=0,025$ ; OR=1,23). Содержание альфа-фетопротеина у детей с вегетососудистой дистонией группы наблюдения имело достоверно повышенный уровень ( $5,1 \pm 1,10$  нг/дм<sup>3</sup>; OR=1,88) относительно показателя в группе сравнения ( $3,1 \pm 0,81$  нг/дм<sup>3</sup>;  $p=0,038$ ; OR=1,54), но границы физиологической нормы не превысило. Частота регистрации превышений нормальных значений уровня карциноэмбрионального антигена и альфа-фетопротеина в сыворотке крови детей группы наблюдения составила 55,0 и 31,6 % случаев при 22,6 и 15,4 % соответственно в группе сравнения.

Следствием повышенного образования острофазовых белков и усиления пролиферативных реакций может являться нарушение белкового обмена в сторону снижения нормального содержания общего белка и белковых фракций. Процессы повышенного образования карциноэмбрионального антигена и альфа-фетопротеина сопровождаются, как правило, катаболизмом белка. Несмотря на то, что содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови в среднем в обеих группах соответствовало физиологической норме, количество детей с гипопроотеинемией в группе наблюдения составило 15 % от числа обследованных, в группе сравнения – 1,4 %; с гипоальбуминемией в группе наблюдения – 11,9 %, в группе сравнения – 2,6 %. Риск снижения содержания общего белка и альбумина у детей группы наблюдения по отношению шансов составил 2,8 и 1,27 соответственно, в группе сравнения – 1,1 и 1,15.

Оценка изменений гематологических показателей свидетельствуют о наличии достоверных различий между показателями у детей с вегетососудистой дистонией группы наблюдения и группы сравнения и физиологическими параметрами, характеризующими начальные проявления нарушения нормобластического типа лейко- и эритропоэза и, как следствие, развитие анемического синдромокомплекса.

У детей с повышенным уровнем бензола в крови установлена тенденция к снижению содержания лейкоцитов ( $4,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ;  $\text{OR}=1,95$ ) относительно нижней границы физиологической нормы и достоверное снижение в 1,3 раза относительно показателя группы сравнения ( $6,0 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ;  $p=0,034$ ;  $\text{OR}=2,54$ ). Доля детей с пониженным уровнем лейкоцитов в крови составила 25 %. Тенденция к лейкопении обусловлена в том числе за счет снижения содержания нейтрофилов (доля детей со сниженным уровнем сегментоядерных нейтрофилов составила 41,7 % от числа обследованных, при 12,9 % в группе сравнения,  $p \leq 0,047$ ), и, как результат, зарегистрирован относительный лимфоцитоз ( $48,7 \pm 2,2$  %). Кратность увеличения относительного содержания лимфоцитов в крови детей группы наблюдения составила 1,3 раза, число случаев лимфоцитоза установлено 50 % при 12 % в группе сравнения ( $p \leq 0,001$ ;  $\text{OR}=2,7$ ). Кроме этого, в периферической крови зарегистрирована тенденция к снижению содержания тромбоцитов ( $198,0 \pm 25,9 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ;  $\text{OR}=2,21$ ) и эритроцитов ( $4,0 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{дм}^3$ ;  $\text{OR}=3,0$ ) относительно нижней границы физиологической нормы, достигшая статистической достоверности при сравнении с показателями у детей с вегетососудистой дистонией без контаминации биосред. Кратность снижения в среднем составила 1,3 раза ( $0,000 \leq p \leq 0,002$ ;  $\text{OR}=0,92-1,1$ ). Доля детей со сниженным уровнем тромбоцитов в группе наблюдения установлена на уровне 34 % (при 3,4 % в группе сравнения), эритроцитов – 45,6 % (при 5,6 % в группе сравнения). О наличии признаков нарушения процессов кроветворения свидетельствует также умеренный ретикулоцитоз ( $0,6 \pm 0,1$  %) относительно показателя в группе сравнения (кратность превышения – 1,3 раза, частота регистрации отклонений данного показателя составила 28,3 % при 6,2 % в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ;  $\text{OR}=1,5$ )).

В целом выявленные тенденции к снижению количества форменных элементов в крови носят транзиторный характер и являются признаком нарушения гемопоэтической функции костного мозга, когда происходит угнетение пролиферации клеток – предшественников нейтрофилов и эритроцитов, вероятно обусловленное непосредственным цитотоксическим действием на стволовые клетки бензола [6].

С научной точки зрения известно, что в результате снижения содержания эритроцитов в крови происходит снижение гематокрита, характеризующего соотношение суммарного объема эритроцитов и плазмы крови [209, 210]. Установлено, что гематокрит у детей в группе наблюдения в среднем составил  $32,9 \pm 4,2$  %, что в 1,2 раза ниже показателя в группе сравнения ( $p=0,037$ ; OR=2,98 при OR=1,12 в группе сравнения). Доля детей со сниженным уровнем гематокрита составила 35 % случаев (при 3,4 % случаев в группе сравнения). Выявленные нарушения в последующем могут привести к снижению кислородной емкости крови и нарушению транспортной функции крови, обеспечивающей доставку кислорода к тканям и органам.

Оценка показателей длительности кровотечения и времени свертываемости свидетельствует о риске изменения реологических свойств крови, обусловленном нарушением процесса гемопоэза и снижением количества тромбоцитарных пластинок, обеспечивающих процессы свертываемости крови, что также связано с прямым повреждающим действием бензола [43].

Установлено достоверное увеличение длительности кровотечения ( $4,6 \pm 0,5$  мин) у детей исследуемой выборки относительно показателя в группе сравнения ( $2,2 \pm 0,3$  мин), кратность превышения в среднем составила 2,1 раза ( $p=0,001$ ; OR=3,12), и относительно верхней границы физиологической нормы (кратность превышения – 1,2 раза,  $p=0,012$ ; OR=2,01). Зарегистрировано достоверное увеличение времени свертываемости крови (начало  $3,6 \pm 1,0$  мин, конец  $5,2 \pm 0,6$  мин) относительно показателей группы сравнения (кратность превышения – 1,2–2,0 раза,  $0,000 \leq p \leq 0,015$ ; OR=1,98–2,57) и физиологической нормы (кратность превышения – в среднем 1,5 раза,  $p=0,007$ ; OR=1,11–1,89). Количество детей в группе наблюдения с отклонением данных показателей составило 39,0–46,7 %, что в 2–3 раза выше, чем в группе сравнения.

На вероятность нарушения гормоногенеза, контролируемого гипоталамо-гипофизарной осью, в результате прямого нейротоксического воздействия исследуемых контаминантов указывают достоверно измененные у детей с вегетососудистой дистонией группы наблюдения, по отношению к показателям группы сравнения, уровни содержания гормонов коры надпочечников, гипофиза, щитовидной железы



(кортизола, тиреотропного гормона,  $T_4$  своб.). Выявлено увеличение активности коры надпочечников у детей группы наблюдения, о чем свидетельствует достоверно повышенный уровень кортизола в сыворотке крови ( $727,4 \pm 45,5$  нмоль/дм<sup>3</sup>) относительно показателя группы сравнения (кратность превышения составила 1,2 раза, доля детей с повышенным уровнем – 38,4 %,  $p=0,001$ ; OR=2,56) и относительно физиологической нормы (кратность превышения – 1,1 раза,  $p=0,021$ ; OR=1,33). Активация коры надпочечников как начальный этап нарушения регуляторной функции гипоталамо-гипофизарной системы оказывает стрессовое действие на эндотелий сосудов и повышает чувствительность к вазоконстрикторным факторам, следствием чего вначале может являться нарушение структуры артериол, в дальнейшем, и кровообращения в целом [209].

Как результат нейротоксического действия также можно рассматривать стимуляцию передней доли гипофиза и повышение синтеза тиреотропного гормона. В сыворотке крови детей группы наблюдения выявлен повышенный уровень ТТГ ( $3,71 \pm 0,21$  мкМЕ/см<sup>3</sup>) относительно показателя в группе сравнения, но в пределах границ физиологической нормы. Кратность превышения составила 1,5 раза с достижением статистической достоверности на уровне  $p \leq 0,007$  (OR=1,27). Количество детей с повышенным синтезом тиреотропного гормона составило 19,0 % при 0,8 % в группе сравнения. На фоне повышенного секрети ТТГ у детей группы наблюдения зарегистрировано также сниженное содержание  $T_4$  свободного в сыворотке крови (в среднем до  $11,0 \pm 2,24$  пмоль/дм<sup>3</sup>, но в пределах физиологической нормы), кратность снижения составила 1,5 раза ( $p \leq 0,001$ ; OR=1,55); количество детей с пониженным уровнем  $T_4$  свободного – 25,6 % при 8,4 % в группе сравнения.

Выявленные нарушения нейроэндокринной регуляции согласуются с результатами исследований отечественных ученых, которые рассматривают это как составной элемент механизма развития вегетососудистой дисфункции в результате непосредственного прямого нейротоксического эффекта действия бензола на центральную нервную систему [6, 43].

Вследствие нарушения нейроэндокринной регуляции и формирования патологических функциональных отклонений в организме вероятно развитие вторичного водно-электролитного дисбаланса, контролируемого кортикостероидами коры надпочечников [209, 210].

При анализе содержания электролитов в сыворотке крови обращает на себя внимание достоверно сниженный уровень калия практически у половины детей группы наблюдения относительно показателя в группе сравнения и тенденция к увеличению натрия ( $146,6 \pm 26,7$  ммоль/дм<sup>3</sup>, OR=1,45), но различий с физиологической нормой в обеих группах не установлено. Среднее содержание калия в группе наблюдения составило  $3,6 \pm 0,8$  ммоль/дм<sup>3</sup>, что в 1,2 раза ниже показателя в группе сравнения ( $p=0,001$ ; OR=2,19). Соотношение натрия и калия в сыворотке крови также увеличено у детей группы наблюдения относительно показателя в группе сравнения (кратность превышения 1,2 раза,  $p=0,033$ ; OR=2,51). По мнению ряда авторов, недостаточное содержание ионов калия в организме может обуславливать гиперполяризацию мембран нервных и мышечных клеток и снижение возбудимости кардиомиоцитов [209, 210]. Негативным последствием данного процесса является нарушение проведения нервных импульсов внутри сердечной мышцы, что рассматривается как предиктор ранних нарушений нервной регуляции сердечных сокращений, спазма сосудов и развития в последующем аритмии и гипертензии.

Начальные признаки развития цитолитического синдрома у детей с повышенным содержанием бензола и фенола в биосредах выявлены по оценке результатов исследования показателей ферментативной активности. Несмотря на то что исследуемые показатели у детей сравниваемых групп не имеют статистически достоверных различий между собой и соответствуют пределам физиологической нормы, в группе наблюдения зарегистрировано 15,8 % случаев повышения активности АСАТ и 18,6 % случаев повышения активности щелочной фосфатазы (OR=2,43–1,89) (в группе сравнения 5,3 и 9,6 % случая соответственно, OR=1,23–1,10). Развитие подобных тенденций может быть связано, с одной стороны, с мембранотоксическим действием исследуемых соединений и с развитием цитолитической активности, а с другой – с повышением функциональной активности печени, являющейся одним из основных органов метаболизма и детоксикации.

Установлена супрессия гуморального иммунитета у детей группы наблюдения, которая выразилась в достоверно сниженных уровнях содержания основных классов сывороточных иммуноглобулинов – А,

зарегистрированных в 29,0 % случаев, и G (в 35,4 % случаев) ( $0,023 \leq p \leq 0,032$ ;  $OR=1,85-3,17$ ).

Анализ показателей неспецифической защиты организма свидетельствует, что уровень фагоцитарной активности нейтрофилов у детей группы наблюдения достоверно снижен по отношению к показателям в группе сравнения, что обусловлено снижением количества нейтрофилов в крови. Подтверждением данных нарушений является снижение фагоцитарного числа ( $0,84 \pm 0,04$  у.е.) и фагоцитарного индекса ( $1,71 \pm 0,11$  у.е.) у детей группы наблюдения относительно показателей в группе сравнения. Кратность снижения составила 1,2–1,3 раза ( $OR=2,85-3,44$ ), число детей с выявленным отклонениями показателей – 42,2 и 34,2 % соответственно (при 12,4 и 12,3 % в группе сравнения,  $0,001 \leq p \leq 0,003$ ;  $OR=1,85-3,17$ ).

Дефицит фагоцитарного и гуморального звена иммунитета характеризует снижение неспецифической иммунной резистентности у детей с вегетососудистой дистонией группы наблюдения и тенденцию к развитию вторичной иммунодепрессии [208], возможно, обусловленной прямым цитотоксическим действием бензола на иммунную систему и опосредованно вызванным эффектом – увеличением секреции кортизола, являющегося иммунодепрессантом.

Результаты выявления и оценки связей, полученных на основе корреляционного анализа, между биохимическими, иммунологическими показателями гомеостаза позволили установить, что у детей с вегетососудистой дистонией группы наблюдения имеются тесные статистически достоверные корреляционные зависимости, характеризующие:

– активацию антиоксидантной защиты, сопряженную с активацией окислительных процессов, угнетением фагоцитоза и угнетением гуморального иммунитета (прямая связь «малоновый диальдегид – общая антиоксидантная активность»  $r=0,78$ ,  $p \leq 0,006$ ; «общая антиоксидантная активность – фагоцитарный индекс»  $r=0,45$ ,  $p \leq 0,000$ ; обратная связь «малоновый диальдегид – фагоцитоз, IgG»  $0,43 \leq r \leq 0,73$ ,  $0,000 \leq p \leq 0,002$ );

– развитие синдрома интоксикации, обусловленного интенсификацией свободно-радикального окисления и образованием токсичных метаболитов (прямая связь «карциноэмбриональный антиген – время

свертываемости крови, длительность кровотечения»  $0,61 \leq r \leq 0,65$ ,  $p \leq 0,029$ ; «малоновый диальдегид – карциноэмбриональный антиген, дельта-аминолевулиновая кислота»  $0,29 \leq r \leq 0,38$ ,  $0,000 \leq p \leq 0,024$ ; «дельта-аминолевулиновая кислота – ретикулоциты»  $r = 0,4$ ,  $p \leq 0,006$ ; обратная связь «карциноэмбриональный антиген – общий белок, фагоцитарное число»  $0,55 \leq r \leq 0,68$ ,  $0,001 \leq p \leq 0,043$ );

– нарушение функции костномозгового кроветворения с формированием анемического синдрома и развитием гипокоагуляционных процессов (прямая связь «лейкоциты – сегментоядерные нейтрофилы»  $r \leq 0,66$ ,  $p \leq 0,000$ ; «лейкоциты – лимфоциты»  $r \leq 0,77$ ,  $p \leq 0,002$ ; «эритроциты – гематокрит»  $r \leq 0,45$ ,  $p \leq 0,006$ ; «тромбоциты – длительность кровотечения, время свертываемости крови»  $0,71 \leq r \leq 0,89$ ,  $0,001 \leq p \leq 0,002$ );

– развитие синдрома нейроэндокринной дисрегуляции, обусловливающего нарушение водно-электролитного баланса в организме, иммунодепрессивный эффект (прямая связь «кортизол – общий холестерин, АОА»  $0,73 \leq r \leq 0,91$ ,  $0,001 \leq p \leq 0,028$ ; «абсолютный фагоцитоз – фагоцитарный индекс»  $r \leq 0,71$ ,  $p \leq 0,001$ ; обратная связь «кортизол – ионы калия, общий белок»  $0,55 \leq r \leq 0,74$ ,  $0,006 \leq p \leq 0,030$ ; «кортизол – фагоцитарное число, IgG»  $0,43 \leq r \leq 0,73$ ,  $0,007 \leq p \leq 0,026$ ; «натрий – калий»  $r \leq 0,21$ ,  $p \leq 0,002$ );

– начальные проявления цитолитического синдрома (прямая связь «малоновый диальдегид – АСАТ»  $r \leq 0,61$ ,  $p \leq 0,001$ ; обратная связь «АСАТ – фагоцитоз»  $r \leq 0,72$ ,  $p \leq 0,024$ ).

Анализ полученных вероятностных связей между показателями гомеостаза у детей с вегетососудистой дистонией группы сравнения (табл. 2.19) позволил установить, что патологический процесс протекает с признаками интоксикации и синдромом снижения неспецифической резистентности организма. Достоверных связей установленных патогенетических нарушений с содержанием контаминантов в организме на уровне, соответствующем фоновому, не выявлено. Поскольку анализируемые группы детей различались только степенью содержания бензола и фенола в биосредах, не исключено, что именно они играют ведущую роль в патоморфозе вегетососудистой дистонии.

Таблица 2.19

**Связи между лабораторными показателями гомеостаза у детей  
с ВСД (группа сравнения),  $p \leq 0,05$**

| Клинико-лабораторный показатель            | Клинико-лабораторный показатель | <i>r</i> | <i>p</i> |
|--------------------------------------------|---------------------------------|----------|----------|
| Процесс интоксикации в организме           |                                 |          |          |
| Дельта-АЛК                                 | T <sub>4</sub> свободный        | -0,453   | 0,020    |
|                                            | АОА общая                       | -0,745   | 0,003    |
| Лимфоциты                                  | Фагоцитоз, абс.                 | -0,448   | 0,000    |
|                                            | Палочкоядерные нейтрофилы       | -0,356   | 0,002    |
|                                            | Сегментоядерные нейтрофилы      | -0,923   | 0,000    |
|                                            | IgM                             | 0,289    | 0,025    |
| Система неспецифической защиты (фагоцитоз) |                                 |          |          |
| Фагоцитоз, %.                              | Фагоцитарный индекс             | 0,333    | 0,011    |
| Кортизол                                   | Сегментоядерные нейтрофилы      | -0,455   | 0,001    |
| Фагоцитоз, абс.                            | Сегментоядерные нейтрофилы      | 0,406    | 0,002    |

Оценка достоверных корреляционных зависимостей между отклонениями исследуемых биохимических и иммунологических показателей и концентрацией бензола в крови, фенола в моче показала, что у детей с вегетососудистой дистонией выявленные закономерности проявляются при идентификации в крови бензола на уровне 0,009–0,015 мг/дм<sup>3</sup>, фенола в моче – на уровне 0,45–0,67 мг/дм<sup>3</sup>, превышающем референтный уровень в 2 раза (табл. 2.20).

Таблица 2.20

**Связи между маркерами экспозиции и лабораторными  
показателями ответа у детей с ВСД (группа наблюдения)**

| Маркер экспозиции | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Лабораторный показатель эффекта воздействия | <i>r</i> | <i>p</i> |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------|----------|
| Бензол (кровь)    | 0,012±0,0032                     | Дельта-АЛК                                  | 0,565    | 0,004    |
|                   |                                  | Лейкоциты                                   | -0,380   | 0,001    |
|                   |                                  | Тромбоциты                                  | -0,266   | 0,038    |
|                   |                                  | Эритроциты                                  | -0,688   | 0,001    |
|                   |                                  | Сегментоядерные нейтрофилы                  | -0,720   | 0,003    |
|                   |                                  | Фагоцитоз, %                                | -0,556   | 0,022    |
|                   |                                  | Фагоцитарное число                          | -0,271   | 0,033    |
|                   |                                  | IgG                                         | -0,456   | 0,002    |
|                   |                                  | Время свертываемости, начало                | 0,713    | 0,004    |
|                   |                                  | Длительность кровотечения                   | 0,301    | 0,045    |
|                   |                                  | МДА                                         | 0,810    | 0,001    |
|                   |                                  | КЭА                                         | 0,322    | 0,034    |
|                   |                                  | Кортизол                                    | 0,665    | 0,004    |
|                   |                                  | АСАТ                                        | 0,745    | 0,022    |
|                   |                                  | ТТГ                                         | 0,712    | 0,001    |

Окончание табл. 2.20

| Маркер экспозиции | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Лабораторный показатель эффекта воздействия | <i>r</i> | <i>p</i> |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------|----------|
| Фенол (моча)      | 0,560±0,109                      | АСАТ                                        | 0,485    | 0,048    |
|                   |                                  | Общий белок                                 | -0,614   | 0,009    |
|                   |                                  | Альбумин                                    | -0,500   | 0,000    |
|                   |                                  | Холестерин общий                            | 0,448    | 0,041    |
|                   |                                  | Щелочная фосфатаза                          | 0,510    | 0,030    |
|                   |                                  | Эритроциты                                  | -0,542   | 0,002    |
|                   |                                  | IgG                                         | -0,778   | 0,001    |
|                   |                                  | Билирубин общий                             | 0,856    | 0,000    |
|                   |                                  | T <sub>4</sub> свободный                    | -0,655   | 0,035    |

Установленные связи изменений показателей биохимического, иммунологического и гормонального гомеостаза с уровнем содержания бензола в крови характеризуют инициацию свободно-радикального окисления, обуславливающего накопление продуктов усиленной пероксидации и развитие в последующем метаболического и интоксикационного синдромов. Образующиеся агрессивные радикалы в результате метаболизма бензола оказывают повреждающее воздействие на эндотелий крупных и мелких сосудов, приводящее к раздражению эффекторных клеток интимы сосудов и усиленной адгезии и агрегации клеток крови и, как следствие, к нарушению структуры сосудистой стенки и внутрисосудистых условий циркуляции. Развивающаяся дисрегуляция тонуса гладких мышц, нарушение структуры сосудистой стенки и реологии крови в дальнейшем могут обусловить патологию локальной и системной гемодинамики. Нейроэндокринный механизм вторично приобретенного дефицита ионов калия, обуславливающий нарушение внутрисердечной проводимости, способствует дисрегуляции сердечных сокращений и обуславливает риск развития спастических сосудистых состояний. Развитие анемического синдромокомплекса, связанное со специфическим гематоксическим эффектом бензола, вызывает риск снижения кислородной емкости крови, а следовательно, транспорта кислорода к тканям и развитие гипоксического состояния. Прямое нейротоксическое действие бензола на ЦНС приводит к нарушению синтеза гормонов, контролируемых гипоталамо-гипофизарной осью, в результате чего развивается нейроэндокринная дисрегуляция гормоногенеза и гемодинамики в целом.

Сравнительная оценка изменений лабораторных показателей у детей с повышенным содержанием в биосредах бензола и фенола выявила выраженную интенсификацию процессов свободно-радикального окисления и активацию антиоксидантной защиты организма в ответ на накопление недоокисленных продуктов перекисидации с развитием метаболического (повышение содержания малонового диальдегида и разнонаправленные изменения общей антиоксидантной активности в сыворотке крови) и интоксикационного (увеличение содержания дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, карциноэмбрионального антигена и альфа-фетопротеина в сыворотке крови, тенденция к снижению общего белка) синдромов.

Спектр негативных эффектов у детей группы наблюдения был шире и носил значительно более выраженный характер, чем у детей группы сравнения. Установлено наличие начальных проявлений анемического синдромакомплекса и, как следствие, снижение активности системы свертываемости крови (снижение содержания форменных элементов крови, гематокрита, ретикулоцитоз, относительный лимфоцитоз, увеличение длительности кровотечения и времени свертываемости крови). Характерно развитие синдрома нейроэндокринной дисрегуляции, ведущего к электролитному дисбалансу (увеличение секреции кортизола, ТТГ, гипопродукция  $T_4$  свободного, снижение калия в сыворотке крови, тенденция к увеличению натрия/калиевого коэффициента). Выявлен более часто встречающийся синдром иммуносупрессии с развитием дефицита активности фагоцитарного и гуморального звена иммунитета (снижение фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса в крови, иммуноглобулинов А и G в сыворотке крови).

Предварительно установленные особенности изменения показателей биохимического, иммунологического и гормонального гомеостаза у детей с повышенным содержанием бензола и фенола в организме позволили перейти к обоснованию маркеров эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы, системы крови и кроветворных органов в условиях хронической комбинированной экспозиции бензола и фенола на основании моделирования и оценки зависимости «маркеры экспозиции – маркеры эффекта».

### 2.3.5. Маркеры эффекта у детей с вегетососудистой дистонией как предиктора болезней сердечно-сосудистой системы

Обоснование маркеров эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы, системы крови и кроветворных органов при устойчивой аэрогенной экспозиции бензола и фенола выполнено на основании математического моделирования и ранжирования по тесноте вероятностных связей между концентрацией исследуемых химических соединений в биосредах и маркерами ответных реакций на воздействие («маркер экспозиции – маркер эффекта») у детей с вегетососудистой дистонией. Патогенетически значимые связи между воздействием загрязняющего вещества и ответной реакцией организма описывали с помощью модели логистической регрессии [272]. В качестве маркера экспозиции использовали уровень содержания бензола и фенола в биосредах обследованных детей с ВСД, в качестве маркера эффекта – лабораторные показатели, качественно и количественно характеризующие изменения в организме в ответ на воздействие повышенной концентрации исследуемых соединений [216, 247]. Согласно построенной модели рассчитывали вероятность ( $p_i$ ) негативного изменения маркера ответа при воздействии маркера экспозиции (табл. 2.21, 2.22).

Таблица 2.21

#### Параметры моделей зависимости маркеров эффекта от концентрации бензола в крови детей с ВСД (группа наблюдения)

| Маркер эффекта            | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |             |       |      |        |       | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы |         |
|---------------------------|------------------------------------------------|-------------|-------|------|--------|-------|----------------------------------|-----------------------|---------|
|                           | $b_0$                                          | $b_1$       | $R^2$ | $P$  | $F$    | $p$   |                                  | нижняя                | верхняя |
| КЭА (повышение)           | 2,05±0,002                                     | 234,96±0,31 | 0,75  | 0,87 | 125,30 | 0,000 | 0,004                            | 0,003                 | 0,007   |
| IgG (снижение)            | 0,21±0,004                                     | 15,22±1,05  | 0,29  | 0,37 | 34,61  | 0,035 | 0,016                            | 0,012                 | 0,022   |
| Фагоцитоз абс. (снижение) | 1,66±0,001                                     | 38,09±7,33  | 0,56  | 0,31 | 83,69  | 0,000 | 0,012                            | 0,010                 | 0,018   |
| АОА (повышение)           | 0,16±0,004                                     | 9,10±1,51   | 0,55  | 0,57 | 14,62  | 0,035 | 0,006                            | 0,004                 | 0,007   |



Окончание табл. 2.21

| Маркер эффекта                        | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |             |       |      |        |       | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы |         |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-------|------|--------|-------|----------------------------------|-----------------------|---------|
|                                       | $b_0$                                          | $b_1$       | $R^2$ | $P$  | $F$    | $p$   |                                  | нижняя                | верхняя |
| Калий (понижение)                     | 3,12±0,007                                     | 167,8±10,14 | 0,64  | 0,29 | 100,86 | 0,000 | 0,007                            | 0,005                 | 0,009   |
| Лейкоциты (понижение)                 | 2,15±0,004                                     | 70,52±12,05 | 0,58  | 0,88 | 80,14  | 0,001 | 0,002                            | 0,001                 | 0,003   |
| МДА (повышение)                       | 0,99±0,003                                     | 67,66±14,96 | 0,61  | 0,76 | 25,48  | 0,000 | 0,003                            | 0,002                 | 0,004   |
| Дельта-АЛК (повышение)                | 2,45±0,55                                      | 27,11±5,14  | 0,70  | 0,59 | 112,0  | 0,002 | 0,004                            | 0,003                 | 0,005   |
| Ретикулоциты (повышение)              | 3,02±0,005                                     | 25,18±2,44  | 0,72  | 0,69 | 139,5  | 0,000 | 0,005                            | 0,004                 | 0,007   |
| Эритроциты (снижение)                 | 2,05±0,002                                     | 47,88±4,07  | 0,62  | 0,78 | 295,23 | 0,000 | 0,008                            | 0,006                 | 0,010   |
| Длительность кровотечения (повышение) | 0,44±0,007                                     | 95,23±6,41  | 0,81  | 0,66 | 25,17  | 0,001 | 0,006                            | 0,004                 | 0,008   |
| Фагоцитарное число (снижение)         | 0,95±0,001                                     | 150,6±20,09 | 0,76  | 0,32 | 23,17  | 0,030 | 0,009                            | 0,007                 | 0,011   |
| АСАТ (повышение)                      | 3,44±0,055                                     | 13,71±2,17  | 0,69  | 0,74 | 121,0  | 0,001 | 0,007                            | 0,006                 | 0,009   |
| ТТГ (повышение)                       | 8,66±1,057                                     | 26,74±3,75  | 0,66  | 0,62 | 138,15 | 0,000 | 0,010                            | 0,008                 | 0,013   |

Таблица 2.22

**Параметры моделей зависимости маркеров эффекта неблагоприятного воздействия от концентрации фенола в моче детей с вегетососудистой дистонией (группа наблюдения)**

| Маркер эффекта                 | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |            |       |      |        |       | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы |         |
|--------------------------------|------------------------------------------------|------------|-------|------|--------|-------|----------------------------------|-----------------------|---------|
|                                | $b_0$                                          | $b_1$      | $R^2$ | $P$  | $F$    | $p$   |                                  | Нижняя                | Верхняя |
| Щелочная фосфатаза (повышение) | 1,75±0,001                                     | 0,25±0,016 | 0,65  | 0,87 | 135,30 | 0,001 | 0,465                            | 0,421                 | 0,517   |
| Билирубин общий (повышение)    | 2,10±0,001                                     | 1,13±0,01  | 0,78  | 0,55 | 91,86  | 0,000 | 0,618                            | 0,560                 | 0,692   |

Окончание табл. 2.22

| Маркер эффекта                  | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |             |       |      |        |       | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы |         |
|---------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-------|------|--------|-------|----------------------------------|-----------------------|---------|
|                                 | $b_0$                                          | $b_1$       | $R^2$ | $P$  | $F$    | $p$   |                                  | Нижняя                | Верхняя |
| АСАТ (повышение)                | 9,11±0,010                                     | 11,23±0,006 | 0,54  | 0,66 | 65,17  | 0,001 | 0,425                            | 0,380                 | 0,455   |
| IgG (понижение)                 | 1,10±0,004                                     | 10,42±0,02  | 0,81  | 0,77 | 53,19  | 0,002 | 0,456                            | 0,415                 | 0,486   |
| АОА общая (повышение)           | 0,33±0,002                                     | 25,12±0,02  | 0,71  | 0,49 | 140,50 | 0,000 | 0,473                            | 0,445                 | 0,504   |
| Эритроциты (понижение)          | 5,45±0,040                                     | 66,12±8,08  | 0,44  | 0,59 | 35,48  | 0,000 | 0,444                            | 0,420                 | 0,461   |
| Фагоцитарное число (понижение)  | 7,45±0,013                                     | 71,12±2,35  | 0,80  | 0,38 | 109,03 | 0,001 | 0,736                            | 0,670                 | 0,824   |
| Фагоцитарный индекс (понижение) | 1,64±0,0001                                    | 12,82±2,03  | 0,66  | 0,74 | 15,11  | 0,000 | 0,688                            | 0,650                 | 0,710   |

На основании оценки параметров зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта неблагоприятного воздействия» получены адекватные модели ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ), доказывающие, что негативные эффекты при ВСД обусловлены не только прямым воздействием повышенного содержания токсичных соединений в биосредах, но и определенным спектром опосредованных негативных реакций, реализация которых сопряжена с экспозицией бензола и фенола.

Известно, что бензол в ходе биотрансформации и образования агрессивных метаболитов в организме может оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий крупных и мелких сосудов [117]. Установлено усиление окислительно-восстановительных процессов с вовлечением эффекторных клеток интимы сосудов и крови (повышение содержания малонового диальдегида и антиоксидантной активности, вероятность изменения показателей ( $P$ ) составляет 0,57–0,76, коэффициент детерминации ( $R^2$ ) – 0,55–0,61. Вследствие этого может включаться механизм повреждения клеточных мембран и инициации пролиферативных механизмов, сопряженных с нарушением структуры сосудистой стенки, внутрисосудистых условий циркуляции и развитием интоксикации (увеличение содержания карциноэмбрионального анти-

гена, дельта-аминолевулиновой кислоты  $P=0,59...0,87$ ,  $R^2=0,70...0,75$ ; тенденция к снижению содержания общего белка  $P=0,77$ ,  $R^2=0,45$ ) [307]. Графическое отображение зависимости вероятности повышения содержания КЭА в сыворотке крови от концентрации бензола в крови представлено на рис. 2.15.

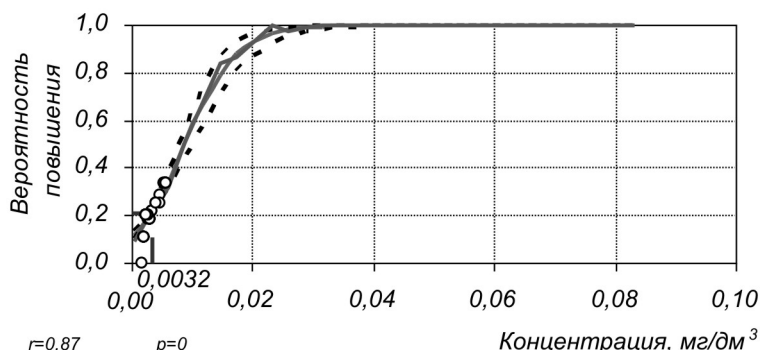


Рис. 2.15. Моделирование зависимости вероятности повышения содержания карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови от концентрации бензола в крови

В то же время непосредственное цитотоксическое действие бензола на стволовые клетки костного мозга вызывает нарушение их пролиферации и дифференциации, следствием чего является снижение количества всех форменных элементов в периферической крови (снижение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, повышение ретикулоцитов и лимфоцитов,  $P=0,69...0,88$ ;  $R^2=0,58...0,72$ ), ведущее в последующем к снижению кислородной емкости крови, а следовательно, транспорта кислорода к тканям и органам. Опосредованное действие бензола сопряжено со снижением активности системы свертываемости и развитием гипокоагуляционных процессов (увеличение длительности кровотечения, времени свертываемости крови,  $P=0,66$ ;  $R^2=0,81$ ).

Доказано прямое нейротоксическое действие бензола на ЦНС, обуславливающее нарушение синтеза гормонов, контролируемых гипоталамо-гипофизарной осью, в результате чего развивается нейроэндокринная дисрегуляция (повышение содержания ТТГ и кортизола, снижение  $T_4$  свободного,  $P=0,62...0,78$ ,  $R^2=0,44...0,66$ ) и, как следствие, водно-электролитный дисбаланс в организме (понижение содержания

калия,  $R^2=0,56$ ), обуславливающий нарушение внутрисердечной проводимости и дисрегуляцию сердечных сокращений.

Об усилении цитолитического синдрома при контаминации бензолом и фенолом свидетельствует увеличение активности АСАТ и щелочной фосфатазы ( $P=0,66...0,87$ ,  $R^2=0,65...0,69$ ), следствием чего также является интенсификация перекисного окисления липидов клеточных мембран и снижение неспецифической защиты организма (повышение малонового диальдегида, снижение фагоцитоза  $P=0,45...0,77$ ;  $R^2=0,66...0,79$ ) (рис. 2.16).

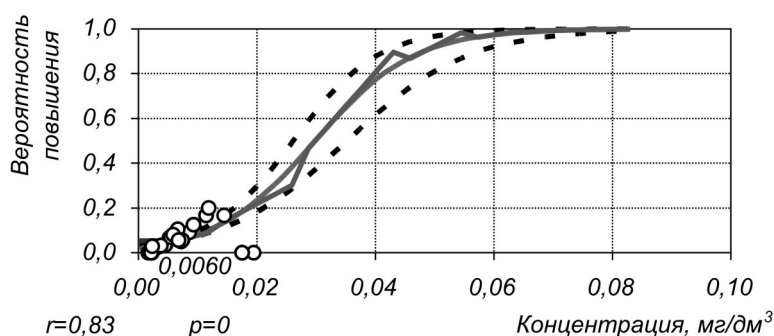


Рис. 2.16. Моделирование зависимости вероятности повышения активности АСАТ в сыворотке крови от концентрации бензола в крови

Более выраженный синдром иммуносупрессии, характеризующийся развитием дефицита активности фагоцитарного и гуморального звена иммунитета (снижение фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, абсолютного фагоцитоза, иммуноглобулинов А и G), достоверно связан с прямым воздействием бензола и фенола ( $P=0,31...0,77$ ;  $R^2=0,39...0,81$ ).

Доказанные причинно-следственные связи нарушений биохимических и иммунологических показателей от уровня исследуемых компонентов в биосредах детей с вегетососудистой дистонией, позволили обосновать маркеры эффекта (рис. 2.17). В формировании нарушений вегетативной регуляции сосудистого тонуса в условиях внешнесредовой экспозиции бензола и фенола наиболее важное патогенетическое значение имеет инициируемый повышенным содержанием в организ-

ме преимущественно бензола процесс взаимосвязанных реакций формирования метаболического, нейроэндокринного и анемического синдромов.

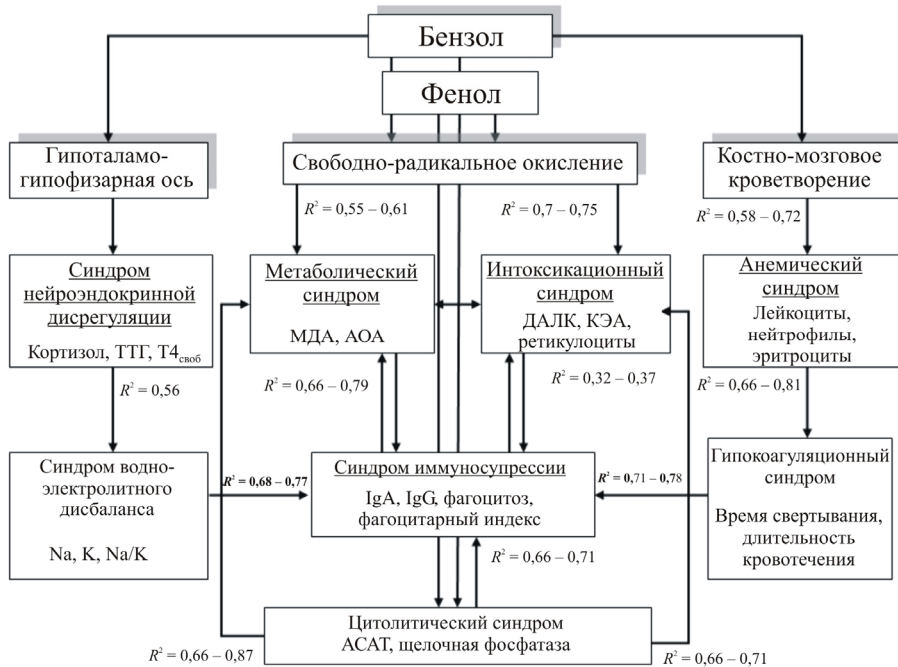


Рис. 2.17. Межсистемные связи маркеров экспозиции с маркерами эффекта у детей с ВСД

В ответ на активацию окислительных процессов токсикантами запускаются антиокислительные, иммунные, пролиферативные механизмы. При этом развивается стимуляция гипоталамо-гипофизарной оси с нарушением водно-электролитного баланса, формированием цитолитического, гипокоагуляционного и общего интоксикационного синдрома с последующим развитием снижения неспецифической защиты организма (фагоцитоза). Следствием реализации установленных этиопатогенетических механизмов являются начальные признаки нарушения сосудистого тонуса, микроциркуляции, внутрисердечной проводимости.

В результате выполненных исследований установлены отдельные звенья патогенетических механизмов развития нарушений при вегетососудистой дистонии, в основе которых лежит повышенная концентрация в биосредах бензола и фенола, обусловленная экзогенным поступлением в организм указанных соединений. Результатом этого процесса является сис-

темное влияние на процессы свободно-радикального окисления, нейро-эндокринной регуляции и костномозгового кроветворения, что влечет за собой развитие взаимосвязанных синдромов – метаболического, нейроэндокринного, анемического, интоксикационного, водно-электролитного дисбаланса с последующим снижением неспецифической защиты организма и формированием функциональных нарушений внутрисердечной проводимости и условий циркуляции в сосудистом русле.

Обобщение полученных результатов в ходе проведения углубленных исследований позволило обосновать негативные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, системы крови и кроветворных органов при хронической экспозиции бензола и фенола (табл. 2.23).

Таблица 2.23

**Эффекты и маркеры эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы, системы крови и кроветворных органов при хронической аэрогенной экспозиции бензола и фенола**

| Маркер экспозиции | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Эффект                                             | Маркер эффекта                        | Критериальная оценка относительно физиологического уровня |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Бензол в крови    | 0,009–0,015                      | • Активация процесса перекисного окисления липидов | • МДА                                 | • Повышение на 15 %                                       |
|                   |                                  | • Угнетение костномозгового кроветворения          | • Тромбоциты                          | • Снижение на 8,3 %                                       |
|                   |                                  | • Гемогипокоагуляция                               | • Длительность кровотечения           | • Повышение на 10 %                                       |
|                   |                                  |                                                    | • Время свертываемости крови (начало) | • Повышение на 25 %                                       |
|                   |                                  | • Нарушение метаболизма                            | • Дельта-АЛК                          | • Повышение на 15 %                                       |
|                   |                                  |                                                    | • КЭА                                 | • Повышение на 20 %                                       |
|                   |                                  |                                                    | • Ретикулоциты                        | • Повышение на 28 %                                       |
|                   |                                  | • Нарушение эндокринной регуляции                  | • ТТГ                                 | • Повышение на 12 %                                       |
|                   |                                  |                                                    | • Кортизол                            | • Повышение на 10 %                                       |
|                   |                                  | • Нарушение баланса электролитов                   | • Калий                               | • Снижение на 8 %                                         |

Окончание табл. 2.23

| Маркер экспозиции | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Эффект                                                | Маркер эффекта                 | Критериальная оценка относительно физиологического уровня |
|-------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Фенол в моче      | 0,45–0,67                        | • Снижение белок-синтезирующей функции печени         | • Общий белок                  | • Снижение на 6 %                                         |
|                   |                                  | • Нарушение эвакуаторной функции желчевыводящих путей | • Альбумин                     | • Снижение на 5 %                                         |
|                   |                                  |                                                       | • Билирубин общий              | • Повышение на 6,4 %                                      |
| Бензол в крови    | 0,009–0,015                      | • Активация антиоксидантной защиты                    | • АОА                          | • Повышение на 5 %                                        |
| Фенол в моче      | 0,45–0,67                        | • Угнетение костно-мозгового крово-творения           | • Лейкоциты                    | • Снижение на 4 %                                         |
|                   |                                  |                                                       | • Эритроциты                   | • Снижение на 6 %                                         |
|                   |                                  | • Нарушение целостности мембран клеток                | • АСАТ                         | • Повышение на 8 %                                        |
|                   |                                  |                                                       | • Щелочная фос-фатаза          | • Повышение на 8 %                                        |
|                   |                                  | • Угнетение неспе-цифической защиты                   | • Фагоцитоз, абсо-лютное число | • Снижение на 6,2 %                                       |
|                   |                                  |                                                       | • Фагоцитарное число           | • Снижение на 10 %                                        |
|                   |                                  | • Супрессия гумо-рального иммуните-та                 | • IgG                          | • Снижение на 4 %                                         |

Анализ зависимости изменений маркеров эффекта от концентрации бензола в крови и фенола в моче детей с вегетососудистой дистонией позволил обосновать концентрации для бензола  $C_{\min}=0,002$  мг/дм<sup>3</sup> в крови, для фенола  $C_{\min}=0,380$  мг/дм<sup>3</sup> в моче как не создающие неприемлемый риск для здоровья. Лимитирующими показателями являются: для бензола – содержание малонового диальдегида в сыворотке крови, для фенола – активность АСАТ в сыворотке крови.

В условиях устойчивой аэрогенной экспозиции бензола и фенола, создающей концентрации бензола в крови на уровне – 0,009–0,015 мг/дм<sup>3</sup> фенола в моче – 0,45–0,67 мг/дм<sup>3</sup>, маркерами негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы являются: повышение уровня

карциноэмбрионального антигена (на 20 %), малонового альдегида (на 15 %), общей антиоксидантной активности (на 5 %), ТТГ (на 12 %), кортизола (на 10 %), активности АСАТ и щелочной фосфатазы (на 8 %) в сыворотке крови, уровня дельта-аминолевулиновой кислоты (на 15 %) в моче, ретикулоцитов (на 28 %) в крови, длительности кровотечения (на 10 %), начала времени свертываемости крови (на 25 %); снижение уровня  $T_4$  свободного (на 6 %), иммуноглобулина G (на 4 %) в сыворотке крови, фагоцитоза, фагоцитарного числа (на 6,2–10 %) в крови.

Маркерами негативных эффектов со стороны системы крови и кроветворных органов является: снижение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови (на 4–8,3 %).



## **2.4. Формальдегид и его производные, метиловый спирт**

### **2.4.1 Формальдегид и его производные как факторы загрязнения атмосферного воздуха**

Среди вредных веществ, содержащихся в атмосферном воздухе городов, следует особо рассматривать формальдегид. Формальдегид относится к наиболее распространенным химическим продуктам. Ежегодное производство формальдегида в мире составляет 21 млн тонн. Он находит широкое применение в химической промышленности, производстве различных синтетических волокон, пластиков и покрытий. Фенолформальдегидные смолы широко используются в мебельном, целлюлозно-бумажном и текстильном производстве. Водный раствор формальдегида (формалин) широко применяется как дезинфицирующее и антисептическое средство [437].

Формальдегид образуется в результате неполного сгорания жидкого топлива в промышленном производстве, при изготовлении искусственных смол, пластических масс, при выделке кож и т.д. Формальдегид поступает в атмосферу также в смеси с другими углеводородами от предприятий деревообрабатывающей и целлюлозно-бумажной, химической и нефтехимической промышленности, цветной металлургии, от автотранспорта при биологической очистке сточных вод [17].

В чистой атмосфере концентрация формальдегида определяется природными процессами. Выделяются два важнейших источника поступления в атмосферу формальдегида: лесные пожары и животноводство. В чистой атмосфере он образуется при фотоокислении разнообразных органических соединений.

По данным Ежегодника выбросов вредных веществ в атмосферу на территории России эмиссия формальдегида от промышленных предприятий составляет всего около 1,5 тыс. т/год [74]. Это небольшое количество выбросов не может объяснить наблюдаемые высокие концентрации этой примеси во многих городах России.

Формальдегид входит в перечень основных веществ, подлежащих обязательному контролю в атмосферном воздухе на территории РФ. Регулярные наблюдения за концентрациями формальдегида проводятся в 141 городе России, т.е. более чем в половине городов, где существует сеть наблюдений. Результаты измерений указывают, что формальдегид существенно загрязняет воздух. В целом по России средняя за год концентрация формальдегида составляет 8–9 мкг/м<sup>3</sup>. Это значение превышает ПДК среднесуточную практически в 3 раза [74]. Количество населения, подверженного высоким уровням экспозиции формальдегида (выше ПДК<sub>с.с.</sub> в 5 раз и более), за 2007–2009 гг. увеличилось на 15 % и составило 1250,4 тыс. человек. К территориям «риска» по высоким уровням загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом в 2008–2009 гг. отнесено 20 территорий 24 субъектов Российской Федерации: Братск, Екатеринбург, Уфа, Москва, Березники, Соликамск, Губахинский район Пермского края, Нижневартовск, Череповец, Рязань, Комсомольск-на-Амуре, Краснодар, Полевой, Верхняя Пышма Свердловской области, Выборгский, Кингисеппский, Лужский районы Ленинградской области, Корсаков, Южно-Сахалинск Сахалинской области, Махачкала [150].

За последние годы происходит значительное увеличение концентраций формальдегида. По данным Ежегодника за десять лет средние концентрации формальдегида увеличились на 12,5 % [74]. Количество городов, где средние за год концентрации превышают ПДК, возросло с 94 до 120.

Необходимо отметить, что в структуре выбросов стационарных источников формальдегид входит в состав самой крупной группы загрязняющих веществ различных классов опасности – это летучие органические соединения, которые представлены формальдегидом, бензолом, ксилолом, толуолом, фенолом, этилбензолом и т.д., способными вступать в атмосферном воздухе в реакции взаимодействия с образованием более токсичных продуктов. Долевой вклад летучих органических соединений в структуре выбросов промышленных предприятий за последние 7 лет составил порядка 15–30 % от массы суммарного выброса.

Исследования, выполненные рядом авторов, показали, что формальдегид поступает не только от промышленных и природных источ-

ников, но и образуется в результате комплекса фотохимических реакций при взаимодействии с метаном, оксидами азота и другими катализаторами [320, 431]. В атмосфере присутствует большое число углеродородных газов, которые могут являться катализаторами при образовании формальдегида [296]. Фотохимические реакции усиливаются при высокой интенсивности солнечной радиации.

Кроме стационарных источников загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом передвижные источники обуславливают значительный вклад в общий объем выбросов. Отработавшие газы двигателей внутреннего сгорания содержат сложную смесь, включающую более 200 соединений. В основном это газообразные вещества и небольшое количество твердых частиц, которые находятся во взвешенном состоянии. По химическим свойствам, характеру влияния на организм человека вещества, которые составляют отходящие газы, разделяют на нетоксичные ( $N_2$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H_2O$ ,  $H_2$ ) и токсичные ( $CO$ ,  $C_mH_n$ ,  $H_2S$ , альдегиды и др.). Основными представителями альдегидов, поступающих в атмосферный воздух с выбросами автотранспорта, являются формальдегид, акролеин и ацетальдегид [1, 143].

Учитывая значительную роль формальдегида в современной промышленности органического синтеза, уровень развития технологии его производства, стабильное неудовлетворительное качество атмосферного воздуха по содержанию формальдегида в селитебных зонах промышленно развитых территорий и значительная распространенность данного компонента в атмосферном воздухе населенных мест обуславливают необходимость детального изучения неблагоприятных эффектов в условиях внешнесредовой экспозиции данного загрязнения.

### **2.4.2. Негативные эффекты при длительной внешнесредовой экспозиции формальдегида и его производных**

На промышленно развитых территориях с размещением предприятий органического синтеза, химической, нефтеперерабатывающей, нефтехимической, металлургической, целлюлозно-бумажной отраслей промышленности наибольший риск для здоровья населения,

наряду с ароматическими углеводородами, представляют формальдегид и его производные, относящиеся к чрезвычайно опасным и опасным химическим веществам (1-й и 2-й класс опасности) [60].

**Формальдегид и его производные  
(ацетальдегид, масляный и пропионовый альдегиды)**

**Формальдегид (муравьиный альдегид, метаналь)  $\text{НСНО}$**  – первый член гомологического ряда алифатических альдегидов. По степени опасности воздействия на организм относится к чрезвычайно опасным химическим веществам (1-й класс опасности) [43, 60]. Формальдегид в соответствии с Перечнем-классификатором промышленных аллергенов относится к высокоопасным аллергенам – 1-й класс опасности [213].

*Пути поступления.* Основным путем поступления формальдегида в организм является ингаляционный. Поступление с водой пероральным путем пренебрежимо мало. Возможно поступление накожным путем.

*Метаболизм.* При экзогенном поступлении формальдегид быстро и полностью всасывается и, в частности, накапливается в костном мозге. В печени происходит реакция окисления формальдегида с образованием одновременно муравьиной кислоты и метанола. Выделение из организма происходит в основном в виде метаболитов (муравьиной кислоты, углекислого газа) с выдыхаемым воздухом (в виде  $\text{CO}_2$ , муравьиной кислоты – 50–70 %), с мочой (в виде муравьиной кислоты – 1–10 %). Муравьиная кислота выводится с мочой в количестве 5–9 % от поступившей дозы [43]. Следует отметить, что окисление формальдегида до муравьиной кислоты протекает очень быстро, в то время как кислота метаболизируется достаточно медленно.

Возможно эндогенное образование формальдегида и муравьиной кислоты в организме в результате метаболизма метанола, происходящего по типу «летального синтеза».

*Органы, системы-мишени.* Характеризуется общетоксическим действием при поступлении в организм с развитием нейротропного, сенсibiliзирующего, гепатотропного, иммунотропного эффектов. Возможно кожно-резорбтивное действие. Критические органы при хроническом ингаляционном поступлении: органы дыхания, иммунная

система, органы зрения; при алиментарном поступлении в организм – ЦНС, желудочно-кишечный тракт, печень, почки [216].

*Негативные эффекты*, возникающие при внешнесредовой экспозиции формальдегида, характеризуются [12, 43, 456]:

- угнетением тканевого дыхания в результате нарушения окислительного фосфорилирования, следствием чего являются торможение анаэробного гликолиза и развитие недостатка АТФ;

- подавлением активности SH-энзимов;

- угнетением синтеза нуклеиновых кислот;

- нарушением обмена аскорбиновой кислоты;

- антигенной стимуляцией иммунной системы;

- образованием специфических антител (IgM, IgG, IgE) к формальдегиду, увеличением содержания Т-клеток памяти.

**Ацетальдегид (уксусный альдегид, этаналь)  $\text{CH}_3\text{CHO}$**  – относится к алифатическим альдегидам. По степени опасности воздействия на организм относится к умеренно опасным химическим веществам (3-й класс опасности) [43, 60].

*Пути поступления.* Основным путем экзогенного поступления ацетальдегида в организм является пероральный с продуктами питания, напитками, реже происходит поступление ингаляционным путем с вдыхаемым воздухом.

*Метаболизм.* При экзогенном поступлении менее 10 % ацетальдегида поступает в кровоток. Около 90 % ацетальдегида подвергается дальнейшему окислению в печени до ацетата через стадию ацетил-SOA при участии митохондриальной и в меньшей степени цитоплазматической альдегиддегидрогеназы. Примерно 25 % образовавшегося ацетата утилизируется в печени, около 70 % – в экстрапеченочных тканях и лишь незначительная часть выделяется с мочой. Возможно эндогенное образование ацетальдегида в печени из этанола.

*Органы, системы-мишени.* Характеризуется общетоксическим действием при поступлении в организм с развитием нейротропного, сенсibiliзирующего, гепатотропного, иммунотропного эффектов. Возможно кожно-резорбтивное действие. Критические органы при хроническом ингаляционном поступлении: органы дыхания, иммунная

система; при алиментарном поступлении в организм – желудочно-кишечный тракт, печень [216].

*Негативные эффекты*, возникающие при внешнесредовой экспозиции ацетальдегида, обусловлены высокой реакционной способностью его карбонильной группы, вследствие чего ацетальдегид практически не существует в биологических средах в свободном виде [43, 44, 117]:

- ковалентно взаимодействует с amino- и сульфгидрильными группами белков плазмы, при этом возникают относительно неустойчивые связи (меркаптополуацеталь, основания Шиффа), которые через непродолжительный промежуток времени становятся необратимыми;

- нарушает структурную организацию и функциональную активность белков плазмы и форменных элементов крови, клеточных элементов эндотелия сосудов и других тканей в результате связывания с белками плазмы (около 20 % поступающего из печени в кровь ацетальдегида связывается белками плазмы);

- нарушает функциональную активность белковых факторов свертывающей системы крови;

- нарушает транспорт кислорода к тканям вследствие взаимодействия с гемоглобином (не менее 15 % циркулирующего ацетальдегида в крови), образуя ацетальдегидные аддукты гемоглобина, которые стабильны (полупериод жизни 5,5 дней) и обладают малым сродством к кислороду;

- индуцирует аллергические и аутоиммунные реакции за счет иммунного ответа организма на продукты взаимодействия с белковыми структурами крови, печени и других тканей;

- оказывает прямое ингибирующее влияние на процессы синтеза клеточных и секреторных белков печени;

- обуславливает активацию перекисного окисления липидов мембран;

- угнетает дыхательную цепь митохондрий на участке между пиридиннуклеотидами и флавопротеидами и вызывает торможение всех окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, что приводит к накоплению недоокисленных продуктов и нарушению аккумуляции АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования.

### 2.4.3. Негативные эффекты при длительной внешнесредовой экспозиции метилового спирта

Метанол является широко распространенным химическим соединением в промышленном производстве. Находит применение в следующих сферах деятельности:

- в органическом синтезе в качестве сырья для выпуска формальдегида, формалина, уксусной кислоты, ряда эфиров, изопрена и др.;
- в газовой промышленности для предотвращения гидратообразования при добыче и транспортировке природного газа;
- в органической химии в качестве растворителя;
- в лакокрасочной промышленности для изготовления растворителей при производстве лаков;
- для производства биодизеля;
- как составная часть топливных элементов, спирто-топливных смесей;
- для очистки загрязненных сточных вод.

Ежегодное потребление метанола в России составляет 2,5 тыс. тонн. Крупнейшим производителем метанола является Губахинский ОАО «Метафракс» Пермского края.

В свободном состоянии метиловый спирт встречается в природе лишь изредка и в очень небольших количествах (например, в эфирных маслах), но производные его распространены довольно широко [98].

Источниками поступления метанола в объекты среды обитания являются выбросы в атмосферный воздух и сбросы в составе сточных вод в поверхностные водоемы промышленных предприятий органического синтеза, топливно-энергетического промышленного комплекса, предприятий лакокрасочной промышленности, газопереработки.

**Метанол (метиловый спирт, гидроксид метила)  $\text{CH}_3\text{OH}$**  – простейший представитель одноатомных спиртов. По степени воздействия на организм относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности) [60].

*Пути поступления.* В организм метанол поступает преимущественно ингаляционным, алиментарным путем. Возможно всасывание через кожные покровы.

*Метаболизм.* При попадании в желудочно-кишечный тракт метанол быстро всасывается и распределяется в жидкостях организма, но в отличие от этилового спирта медленнее окисляется и выделяется из организма (до 5–7 суток). Уже через 1 час после перорального приема в крови обнаруживается максимальная концентрация метанола. Установлено, что всосавшийся метанол и продукты его метаболизма в течение нескольких суток выделяются слизистой оболочкой в просвет желудка и снова затем всасываются в кишечнике. Значительная часть всосавшегося метанола выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и с мочой. Основной механизм элиминации метанола из организма человека — окисление до формальдегида, муравьиной кислоты. Определенное значение в развитии неблагоприятных эффектов метилового спирта имеет и то обстоятельство, что в метаболизме особую роль играет фолиевая кислота — один из кофакторов, окисляющих метанол ферментных систем. Дальнейший метаболизм метанола до конечных продуктов его окисления ( $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ ) завершается в лимоннокислом цикле Кребса. Метаболизм протекает в печени, обладающей наибольшей окислительной способностью по отношению к спиртам (50–95 %), с участием алкогольдегидрогеназы [12, 43, 44].

Особая чувствительность человека к токсическому действию метанола связана с фолатзависимой продукцией формиата, а не с самим метанолом или промежуточным продуктом метаболизма — формальдегидом.

*Органы, системы-мишени.* Характеризуется общетоксическим действием при поступлении в организм с развитием нейротропного, вазотропного, гепатотропного эффектов. Возможно местное раздражающее и кожно-резорбтивное действие. Критические органы и процессы при хроническом ингаляционном поступлении — нарушение процесса развития; при алиментарном пути поступлении в организм — желудочно-кишечный тракт, печень [12, 216].

*Механизм развития негативных эффектов* при внешнесредовой экспозиции метанола обусловлен образованием формальдегида и муравьиной кислоты в организме, хотя отдельные авторы указывают на главную роль самого метилового спирта, длительно циркулирующего в крови в неизменном виде. При этом осуществляется [43]:



- нарушение окислительного фосфорилирования в системе цитохромоксидазы, вызывая тем самым дефицит АТФ, особенно в тканях головного мозга и сетчатке глаз;

- нарушение местного обмена биологически активных веществ и, как следствие, демиелинизация и последующая атрофия зрительного нерва;

- развитие метаболического ацидоза в результате накопления в организме органических кислот (молочной, глюкуроновой и др.), который сам по себе блокирует клеточное дыхание;

- нарушение окислительных процессов в организме из-за блокирующего влияния метанола и муравьиной кислоты на клеточные дыхательные ферменты;

- нарушение окислительных процессов способствует сопутствующий дефицит витаминов (прежде всего, С и В<sub>1</sub>);

- угнетение белковосинтезирующей функции печени;

- нарушение липидного обмена.

Приоритетные соединения алифатических альдегидов (формальдегид, ацетальдегид) и одноатомных спиртов (метанол) при хронической экспозиции как с атмосферным воздухом, так и с водой характеризуются однонаправленным повреждающим действием, при этом в качестве критических органов и систем организма выступают дыхательная система, печень, желудочно-кишечный тракт (желудок), ЦНС, органы зрения.

Ожидаемые виды заболеваний, дифференцированные по классу болезней или нозологической форме в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) при длительной внешнесредовой экспозиции формальдегида, ацетальдегида, метанола, представлены в табл. 2.24. Научное обоснование маркеров эффектов направлено на формирование доказательной базы в системе «среда – здоровье населения», на раннее выявление и снижение риска развития нарушений здоровья населения в условиях хронической экспозиции формальдегида и его производных, метилового спирта.

Таблица 2.24

**Критические органы и системы и ожидаемые виды заболеваний при хронической  
внешнесредовой экспозиции формальдегида и его производных, метилового спирта**

| Вещество     | Ингаляционный путь поступления |                                                                      | Пероральный путь поступления |                                                              | Клинические симптомы и синдромокомплексы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                     |
|--------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|              | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы                                         | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                |
| Формальдегид | 0,03                           | Органы дыхания (сенсibilизация)<br>Органы зрения<br>Иммунная система | 0,2                          | ЖКТ<br>ЦНС и вегетативная нервная система<br>Печень<br>Почки | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Раздражение верхних дыхательных путей</li> <li>• Бронхообструктивный синдром</li> <li>• Воспалительные поражения слизистой глаз</li> <li>• Атопические поражения кожи</li> <li>• Астеновегетативный синдром</li> <li>• Неврастенический синдром</li> <li>• Полиневропатия</li> <li>• Воспалительно-атрофические процессы в верхних отделах ЖКТ</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> <li>• Нефропатия, гломерулонефрит</li> </ul> | J31                        | Хронический ринит, фарингит                                         |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | J 35                       | Хронические болезни миндалин и аденоидов                            |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | J 37.1                     | Хронический ларинготрахеит                                          |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | J 44.8                     | Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь        |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | J 45.0                     | Астма с преобладанием аллергического компонента                     |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | H 10.4                     | Хронический конъюнктивит                                            |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | H 15.0                     | Склерит                                                             |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | H16                        | Кератит                                                             |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | L20.8                      | Другие атопические дерматиты                                        |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | L20.9                      | Атопический дерматит неуточненный                                   |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | R45.0                      | Нервозность                                                         |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | R53                        | Недомогание и утомляемость                                          |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | K20-K31                    | Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки                |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | K71                        | Токсическое поражение печени                                        |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | K72                        | Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках |
|              |                                |                                                                      |                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | K73                        | Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках        |

Окончание табл. 2.24

| Вещество     | Ингаляционный путь поступления |                              | Пероральный путь поступления |                                          | Клинические симптомы и синдромокомплексы                                                                                                                                                                                                                                             | Ожидаемые виды заболеваний |                                                                     |
|--------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|              | RfC, мг/м <sup>3</sup>         | Критические системы и органы | RfD, мг/кг                   | Критические системы и органы             |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Код по МКБ-10              | Класс болезней, нозологическая форма                                |
| Ацетальдегид | 0,009                          | Органы дыхания               | 0,04                         | ЖКТ                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неврастенический синдром</li> <li>• Синдром вегетативных дисфункций (полиневрит)</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> </ul>                                                                                            | K74                        | Фиброз и цирроз печени                                              |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K75                        | Другие воспалительные болезни печени                                |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K76                        | Другие болезни печени                                               |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | R45.0                      | Нервозность                                                         |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | R53                        | Недомогание и утомляемость                                          |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K71                        | Токсическое поражение печени                                        |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K72                        | Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K73                        | Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках        |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K74                        | Фиброз и цирроз печени                                              |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K75                        | Другие воспалительные болезни печени                                |
| Метанол      | 4,0                            | Развитие                     | 0,5                          | ЦНС<br>Сосуды<br>Органы зрения<br>Печень | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром атрофии зрительного нерва</li> <li>• Синдром сосудистой недостаточности</li> <li>• Неврастенический синдром</li> <li>• Синдром вегетативных дисфункций (полиневрит)</li> <li>• Дистрофическое поражение паренхимы печени</li> </ul> | H 47.2                     | Атрофия зрительного нерва                                           |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | H 47.7                     | Болезни зрительных проводящих путей неуточненные                    |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | R45.0                      | Нервозность                                                         |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | R53                        | Недомогание и утомляемость                                          |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K71                        | Токсическое поражение печени                                        |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K72                        | Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K73                        | Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках        |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K74                        | Фиброз и цирроз печени                                              |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K75                        | Другие воспалительные болезни печени                                |
|              |                                |                              |                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | K76                        | Другие болезни печени                                               |

#### **2.4.4. Гигиеническая индикация негативных эффектов при многосредовой, комбинированной экспозиции формальдегида и его производных, ароматических углеводородов, метилового спирта, ряда тяжелых металлов**

Бензол и его гомологи, формальдегид и ацетальдегид, тяжелые металлы (хром, никель, марганец, свинец), метанол при устойчивом комбинированном, многосредовом воздействии на организм являются потенциально опасными для желудочно-кишечного тракта, в частности для гастродуоденальной сферы [216].

В ходе выполнения конкретных исследований (2008–2009 гг.) на территории индустриального и старопромышленного центров с развитой промышленностью химического, коксохимического и металлургического профиля установлено, что источниками поступления загрязняющих веществ (метилового спирта, формальдегида, ацетальдегида, ароматических углеводородов, фенола, марганца, свинца, ванадия, меди, хрома, никеля, алюминия) в атмосферный воздух являются процессы производства метанола, кокса и продуктов их переработки, производство и переработка черных, цветных и редкоземельных металлов на градообразующих предприятиях. Долевой вклад данных компонентов в пылегазовых выбросах стабильно составляет 23–25 %.

Качество атмосферного воздуха по результатам мониторинговых и натурных исследований в 2008–2009 гг. характеризуется превышением гигиенических нормативов в селитебных зонах территории исследования по содержанию формальдегида, этилбензола до 2,0 ПДК<sub>с.с.</sub>. Регистрируется систематическое содержание фенола, бензола на уровне 0,3–0,5 ПДК<sub>с.с.</sub>, толуола, ксилола, метанола, хрома – 0,01–0,05 ПДК<sub>с.с.</sub>, свинца, пятиокси ванадия – 1,5–2,8,0 ПДК<sub>с.с.</sub>, марганца, пыли, взвешенных веществ – 1,1–1,8 ПДК<sub>м.р.</sub> При этом уровень концентраций бензола, этилбензола, ксилола за последние 5 лет увеличился в 1,3–5 раза.

Расчетные концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе на участках селитебной территории по бензолу, ксилолу, фенолу, формальдегиду, ацетальдегиду, метиловому спирту, саже уста-

новлены на уровне 0,05–0,13 ПДК<sub>м.р.</sub>, по пятиокиси ванадия, хрома, пыли, никелю, марганцу – 1,1–4,0 ПДК<sub>м.р.</sub>. В зонах экспозиции находится до 3 тыс. детей (рис. 2.18, 2.19).

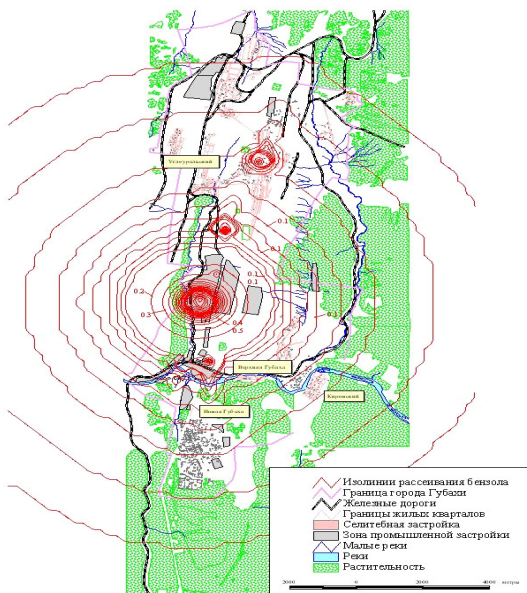


Рис. 2.18. Изолинии рассеивания бензола от источников выбросов г. Губахи Пермского края

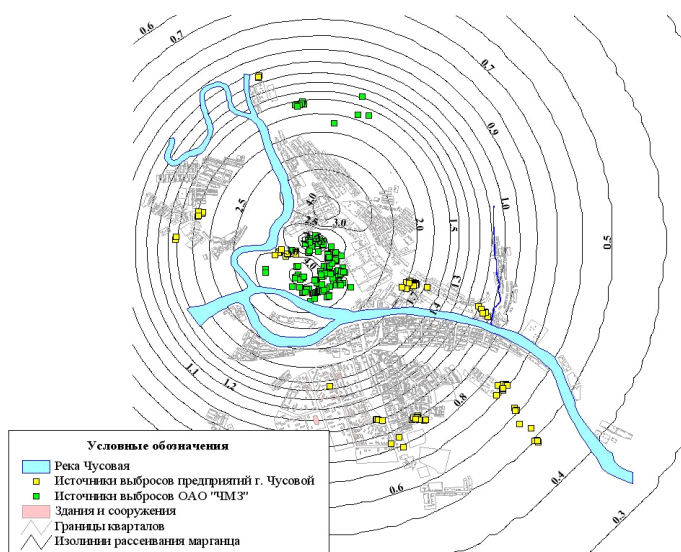


Рис. 2.19. Изолинии рассеивания марганца от источников выбросов г. Чусового Пермского края

Качество воды централизованных систем питьевого водоснабжения, осуществляемого из подземных водоисточников, в целом удовлетворяет существующим гигиеническим нормативам. Количество проб с превышением гигиенических нормативов по химическим и микробиологическим показателям составляет за год не более 5 %. Вместе с тем в питьевой воде содержится ряд металлов на уровне 0,5–1,1 ПДК<sub>в.в</sub> (марганец, свинец, алюминий, медь, мышьяк), относящихся к 1–2-м классам опасности.

Качество воды поверхностных водоемов (р. Чусовая и Усьва), являющихся источниками питьевого водоснабжения населения исследуемых территорий, как показали результаты мониторинговых наблюдений, не отвечает нормативам, предъявляемым к водным объектам хозяйственно-питьевого и санитарно-бытового водопользования. Зарегистрировано превышение гигиенических нормативов по меди, марганцу, железу, хрому, нефтепродуктам на уровне 1,3–10 ПДК<sub>в.в</sub>; нитритам, кальцию, магнию и соединениям меди – до 2,0 ПДК<sub>в.в</sub>. Вода, прошедшая предварительную подготовку и поступающая в разводящую сеть, по микробиологическому и санитарно-химическому составу в ряде проб (8,7–18,0 %) не удовлетворяет требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода...Контроль качества» [224]. Анализ содержания химических компонентов выявил наличие в питьевой воде железа (0,03–0,07 мг/дм<sup>3</sup>), марганца (0,01–0,03 мг/дм<sup>3</sup>), меди (0,02–0,03 мг/дм<sup>3</sup>) и других компонентов.

Оценка качества пищевых продуктов (молока, мяса, хлеба, картофеля), используемых населением исследуемых территорий, на содержание меди и свинца как токсикантов, поступающих в организм одновременно с атмосферным воздухом и питьевой водой, показала, что в течение 2007–2009 гг. свинец и медь не определялись в 96,5–97,5 % проб анализируемых продуктов питания, а в 2,5–3,5 % отобранных проб идентифицированы в концентрациях, не превышающих гигиенические нормативы в соответствии с СанПиН 2.3.2.1078-01 «Продовольственное сырье и пищевые продукты...Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы» [225].

**Особенности поступления формальдегида и его производных, тяжелых металлов, метилового спирта в организм детей при комбинированном, многосредовом воздействии**

Исследование особенностей поступления в организм приоритетных загрязнений внешней среды с однонаправленным токсическим действием на органы желудочно-кишечного тракта у детей показало, что суточная доза складывается из доз загрязняющих веществ (ароматических углеводородов, фенола, ацетальдегида, метанола, соединений свинца, ванадия, хрома<sup>6+</sup>, марганца, алюминия), поступающих преимущественно ингаляционным путем (табл. 2.25).

Многосредовое воздействие (с питьевой водой и атмосферным воздухом) химических веществ установлено для соединений марганца, свинца, алюминия, меди, хрома<sup>6+</sup>. Сравнительная оценка опасности хронического воздействия загрязняющих веществ по суммарному индексу показала, что на исследуемых территориях имеется вероятность поражения органов желудочно-кишечного тракта (ТНІ=1,407...3,65). При этом приоритетной средой воздействия является атмосферный воздух, приоритетным путем поступления химических веществ в организм – ингаляционный (долевой вклад составляет 85,4–99,8 %).

Оценка качества среды обитания и идентификация опасности позволили составить перечень химических веществ, представляющих опасность развития однонаправленных неблагоприятных эффектов со стороны гастродуоденальной сферы при комбинированном, многосредовом поступлении в организм: бензол, толуол, ксилол, этилбензол, фенол, метанол, формальдегид, ацетальдегид, ванадий, свинец, марганец, хром<sup>6+</sup>, медь, алюминий.

Таблица 2.25

**Опасность хронического воздействия и суммарная среднесуточная доза при комбинированном, многосредовом поступлении в организм загрязнений среды обитания с однонаправленным токсическим действием на органы ЖКТ у детей**

| Вещество              | Среднесуточная доза загрязнений, мг/кг        |                               |                                       |                                               |                               |                                       | Суммарная среднесуточная доза, мг/кг                      |                               |                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
|                       | поступление с атмосферным воздухом            |                               |                                       | поступление с питьевой водой                  |                               |                                       |                                                           |                               |                                       |
|                       | Производство метанола, коксохим. производство | Металлургическое производство | Отсутствие промышленного производства | Производство метанола, коксохим. производство | Металлургическое производство | Отсутствие промышленного производства | Производство метанола, коксохим. производство             | Металлургическое производство | Отсутствие промышленного производства |
| Алюминия оксид        | 2,0·10 <sup>-6</sup>                          | 5,5·10 <sup>-5</sup>          | 1,0·10 <sup>-7</sup>                  | 5,7·10 <sup>-5</sup>                          | –                             | –                                     | 5,9·10 <sup>-5</sup>                                      | 5,5·10 <sup>-5</sup>          | 1,0·10 <sup>-7</sup>                  |
| Марганец и его соед.  | 3,0·10 <sup>-6</sup>                          | 1,72·10 <sup>-2</sup>         | 3,0·10 <sup>-7</sup>                  | 4,8·10 <sup>-5</sup>                          | 1,16·10 <sup>-2</sup>         | –                                     | 5,1·10 <sup>-5</sup>                                      | 2,88·10 <sup>-2</sup>         | 3,0·10 <sup>-7</sup>                  |
| Ванадий пятиокись     | –                                             | 2,45·10 <sup>-3</sup>         | –                                     | –                                             | –                             | –                                     | –                                                         | 2,45·10 <sup>-3</sup>         | –                                     |
| Меди оксид            | –                                             | 1,0·10 <sup>-5</sup>          | –                                     | 2,7·10 <sup>-5</sup>                          | 9,7·10 <sup>-4</sup>          | –                                     | 2,7·10 <sup>-5</sup>                                      | 9,8·10 <sup>-4</sup>          | –                                     |
| Свинец и его соед.    | 1·10 <sup>-7</sup>                            | 1,9·10 <sup>-3</sup>          | –                                     | 6,0·10 <sup>-7</sup>                          | –                             | –                                     | 7,0·10 <sup>-7</sup>                                      | 1,9·10 <sup>-3</sup>          | –                                     |
| Хром <sup>+6</sup>    | 1,0·10 <sup>-6</sup>                          | 1,2·10 <sup>-4</sup>          | –                                     | –                                             | 2,1·10 <sup>-4</sup>          | –                                     | 1,0·10 <sup>-6</sup>                                      | 3,3·10 <sup>-4</sup>          | –                                     |
| Бензол                | 1,09·10 <sup>-2</sup>                         | 4,36·10 <sup>-4</sup>         | 5,0·10 <sup>-5</sup>                  | –                                             | –                             | –                                     | 1,09·10 <sup>-2</sup>                                     | 4,36·10 <sup>-4</sup>         | 5,0·10 <sup>-5</sup>                  |
| Ксилол                | 7,6·10 <sup>-5</sup>                          | 5,5·10 <sup>-5</sup>          | 9,0·10 <sup>-6</sup>                  | –                                             | –                             | –                                     | 7,6·10 <sup>-5</sup>                                      | 5,5·10 <sup>-5</sup>          | 9,0·10 <sup>-6</sup>                  |
| Толуол                | 9,8·10 <sup>-5</sup>                          | 6,7·10 <sup>-5</sup>          | 3,0·10 <sup>-6</sup>                  | –                                             | –                             | –                                     | 9,8·10 <sup>-5</sup>                                      | 6,7·10 <sup>-5</sup>          | 3,0·10 <sup>-6</sup>                  |
| Этилбензол            | 1,5·10 <sup>-5</sup>                          | 1,2·10 <sup>-5</sup>          | 1,0·10 <sup>-7</sup>                  | –                                             | –                             | –                                     | 1,5·10 <sup>-5</sup>                                      | 1,2·10 <sup>-5</sup>          | 1,0·10 <sup>-7</sup>                  |
| Фенол                 | 7,0·10 <sup>-5</sup>                          | –                             | –                                     | –                                             | –                             | –                                     | 7,0·10 <sup>-5</sup>                                      | –                             | –                                     |
| Ацетальдегид          | 5,2·10 <sup>-5</sup>                          | 7,0·10 <sup>-6</sup>          | 1,0·10 <sup>-7</sup>                  | –                                             | –                             | –                                     | 5,2·10 <sup>-5</sup>                                      | 7,0·10 <sup>-6</sup>          | 1,0·10 <sup>-7</sup>                  |
| Формальдегид          | 1,02·10 <sup>-4</sup>                         | –                             | 8,0·10 <sup>-6</sup>                  | –                                             | –                             | –                                     | 1,02·10 <sup>-4</sup>                                     | –                             | 8,0·10 <sup>-6</sup>                  |
| Метанол               | 7,94·10 <sup>-4</sup>                         | –                             |                                       | –                                             | –                             | –                                     | 7,94·10 <sup>-4</sup>                                     | –                             | –                                     |
| Индекс опасности (HI) | 3,644                                         | 1,202                         | 0,017                                 | 0,002                                         | 0,204                         | –                                     | Суммарный индекс опасности хронического воздействия (THI) |                               |                                       |
|                       |                                               |                               |                                       |                                               |                               |                                       | 3,646                                                     | 1,406                         | 0,017                                 |



### **2.4.5. Маркеры эффекта у детей с хроническими заболеваниями органов гастродуоденальной сферы**

Для гигиенической индикации и критериальной оценки негативных эффектов со стороны гастродуоденальной сферы, вызываемых устойчивым комбинированным, многосредовым воздействием факторов риска, выполнены углубленные исследования и оценка зависимости отклонений специфических и неспецифических показателей функциональных нарушений гастродуоденальной сферы у детей 7–14 лет ( $n=575$ ) от содержания в крови токсичных компонентов. В выборку были включены дети, имеющие в качестве приоритетной патологии хронический гастродуоденит в стадии умеренного обострения, верифицированный в соответствии с МКБ-10 на основании клинических и лабораторных данных. Группа сравнения ( $n=80$ ) включала детей с хроническим гастродуоденитом аналогичной возрастной группы, проживающих в условиях с благополучной санитарно-гигиенической ситуацией.

Хронический гастродуоденит выбран в качестве индикаторной патологии у детей в связи с тем, что воспалительные болезни органов желудочно-кишечного тракта относятся к числу наиболее часто встречающихся заболеваний детского возраста, частота которых за последние десять лет возросла на 78 % [31]. В структуре хронических заболеваний органов пищеварения у детей преобладают болезни гастродуоденальной локализации (доля 58–65 %), которые рассматриваются как маркеры санитарно-эпидемиологического неблагополучия среды обитания [135, 163, 186]. Выявляемость хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей за последние 5 лет увеличилась на 48,2 %, и распространенность в 2008 г. составила 8,5–12,6 ‰ [13, 209, 264].

На современном этапе среди факторов риска развития хронического гастродуоденита у детей большое значение приобретает загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды, пищевых продуктов веществами (тяжелыми металлами, ароматическими углеводородами, фенолом), обладающими политропным повреждающим действием на организм ребенка. В условиях многосредового загрязнения среды обитания органы пищеварения часто оказываются мишенью воздействия,

и риск развития гастроэнтерологической патологии увеличивается в 1,3 раза [181, 203]. Уровень гастроэнтерологической заболеваемости у детей промышленно развитых территорий в 2–4 раза выше данного показателя на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия [240]. При этом у детей отмечаются более обширное поражение желудочно-кишечного тракта, увеличение частоты тяжелых и осложненных форм гастродуоденитов (удельный вес за последние 10 лет увеличился в 2,5 раза), рецидивирующее течение (в 25–30 % случаев), устойчивость к консервативной терапии. Следствием этого является повышенный риск инвалидизации с детства и снижение качества жизни [131, 185, 249, 266, 267].

При различных путях поступления загрязнители попадают в желудочно-кишечный тракт. Здесь всасываются, по системе воротной вены попадают в печень, подвергаются воздействию ферментов микросомальной системы, метаболиты выделяются в составе желчи в просвет двенадцатиперстной кишки. В кишечнике токсиканты и их метаболиты взаимодействуют с компонентами желудочного, поджелудочного и кишечного сока, химуса и микроорганизмами [418]. Имеет место печеночно-кишечная циркуляция токсических веществ, особенно металлов [40]. Токсичные соединения экзогенного происхождения преимущественно гидрофобны, и при отсутствии механизма их элиминации наступает интоксикация организма в результате проникновения гидрофобных соединений через клеточные мембраны. Следствием воздействия могут являться воспалительные и дисрегенераторные процессы гастродуоденальной локализации [103].

Обобщение результатов исследований различных авторов по формированию особенностей течения хронических заболеваний гастродуоденальной зоны в условиях воздействия загрязнений среды обитания позволило выделить определенные патоморфологические механизмы реализации повреждающего действия химических соединений [40, 43, 226]:

- тяжелые металлы (свинец, кадмий, хром, никель, марганец) при избыточном экзогенном поступлении в организм обуславливают:
  - угнетение процессов дыхания, фосфорилирования, активного транспорта, что ведет к нарушению энергетического обеспечения эпителиоцитов,

– деструкцию мембран митохондрий клеточного эпителия с дистрофией верхушечных отделов ворсин эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки, что проявляется угнетением или стимуляцией желудочной секреции,

– расширение цистерн эндоплазматической сети, межклеточного пространства с нарушением инкреторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки,

– активацию интенсивности перекисного окисления липидов цитоплазматической мембраны клеток, образование гидроперекисей и других токсичных метаболитов, следствием чего является деструкция цитомембраны;

- металлы (медь, цинк) при дефицитных состояниях способствуют:

- снижению синтеза медьсодержащих металлоферментов с нарушением окислительно-восстановительных процессов и энергообеспечения клетки,

- снижению активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, что инициирует усиление перекисного окисления липидов цитоплазматической мембраны;

- органические соединения (ароматические углеводороды, алифатические спирты и альдегиды) обуславливают:

- раздражение митохондриальных мембран, нарушение энергетического обеспечения с воспалительной реакцией эпителиоцитов,

- нарушение вегетативной нервной регуляции, приводящее к снижению кислотности и переваривающей способности желудочного сока, угнетение секреции желудка.

Сравнительный анализ результатов исследования содержания в крови токсичных соединений, выполненного методом газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии, атомно-адсорбционной спектроскопии (газовый хроматограф «Кристалл 5000-М», система ВЭЖХ Agilent Technologies 1200, спектрофотометр Perkin Elmer 3110) в соответствии с МУК 44.763-99-4.1.799-99, МУК 4.1.2111-06, МУК 4.1.2103-06, МУК 4.1.2106-06 МЗ РФ [87, 168, 172], позволил установить, что в организме детей группы наблюдения регистрируются более широкий спектр и более высокие уровни большинства компонентов внешнесредовой экспозиции относительно показателей у детей группы сравнения и референтных уровней (табл. 2.26).

Таблица 2.26

**Содержание токсичных соединений в крови детей с хроническим гастродуоденитом, мг/дм<sup>3</sup>**

| Химический фактор    | Группа наблюдения<br>( $M \pm m$ ) | Группа сравнения<br>( $M \pm m$ ) | Фоновый (референтный) уровень<br>( $M \pm m$ ) | Достоверность различий |        |
|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|--------|
|                      |                                    |                                   |                                                | $p_1$                  | $p_2$  |
| Марганец             | 0,029±0,005                        | 0,013±0,002                       | 0,019±0,002                                    | <0,001                 | <0,01  |
| Медь                 | 0,966±0,279                        | 0,849±0,151                       | 1,059±0,033                                    | >0,05                  | <0,01  |
| Никель               | 0,236±0,019                        | 0,164±0,028                       | 0,230±0,020                                    | <0,001                 | <0,05  |
| Свинец               | 0,158±0,009                        | 0,097±0,009                       | 0,133±0,007                                    | <0,001                 | <0,05  |
| Хром <sup>6+</sup>   | 0,057±0,017                        | 0,008±0,002                       | 0,016±0,002                                    | <0,001                 | <0,05  |
| Ванадий              | 0,0006±0,0002                      | 0,0                               | 0,005±0,001                                    | >0,05                  | <0,001 |
| Цинк                 | 5,450±0,1320                       | 4,814±0,493                       | 4,521±0,134                                    | <0,01                  | >0,05  |
| Ацетальдегид         | 0,0430±0,0080                      | 0,029±0,006                       | 0,077±0,009                                    | <0,01                  | <0,001 |
| Масляный альдегид    | 0,0002±0,0001                      | 0,0                               | 0,0                                            | <0,001                 | –      |
| Пропионовый альдегид | 0,0003±0,0002                      | 0,0                               | 0,0                                            | <0,01                  | –      |
| Формальдегид         | 0,0360±0,0040                      | 0,032±0,008                       | 0,005±0,001                                    | >0,05                  | <0,001 |
| Бензол               | 0,0012±0,0002                      | 0,0                               | 0,0                                            | <0,001                 | –      |
| Этилбензол           | 0,0003±0,0001                      | 0,0                               | 0,0                                            | <0,05                  | –      |
| Толуол               | 0,0006±0,0002                      | 0,0                               | 0,0                                            | <0,05                  | –      |
| Бутиловый спирт      | 0,0016±0,0004                      | 0,0                               | 0,0                                            | >0,05                  | –      |
| Изобутиловый спирт   | 0,006±0,005                        | 0,0                               | 0,0                                            | >0,05                  | –      |
| Метиловый спирт      | 0,999±0,201                        | 0,285±0,099                       | 0,369±0,117                                    | <0,001                 | <0,05  |
| Фенол (в моче)       | 0,567±0,109                        | 0,148±0,048                       | 0,278±0,021                                    | <0,001                 | <0,01  |

П р и м е ч а н и е: \*  $p_1$  – группа наблюдения и группа сравнения;  $p_2$  – группа сравнения и фоновый уровень.

Содержание свинца, хрома, никеля, марганца в крови достоверно превышало аналогичные показатели группы сравнения и референтные пределы (кратность превышения составила 1,4–7,1 и 2,6–8,4 раза соответственно,  $p < 0,001$ ). Уровень жизненно важных микроэлементов – цинка и меди – в крови детей группы наблюдения был на уровне показателей группы сравнения и достоверно ниже физиологических значений (в 1,3–1,6 раза,  $p < 0,01$ ). Выявленная особенность, возможно, связана с природнообусловленным дефицитом эссенциальных микроэлементов на исследуемых территориях региона или конкурентным затруднением их усвоения [130].

Оценка количества проб с повышенным содержанием металлов (относительно референтных уровней) у детей группы наблюдения свидетельствует, что в среднем в 78 % случаев идентифицировано повышенное содержание в крови марганца и хрома, в 60 % – свинца, в 55–56 % – никеля, в 5 % – ванадия. У детей группы сравнения частота встречаемости проб крови с повышенным содержанием исследуемых металлов относительно референтных уровней составила 3–8 %.

Исследованиями установлено, что присутствие органических соединений техногенного генеза в биосредах усиливает отрицательные эффекты воздействия на организм ребенка токсичных металлов и дефицита жизненно важных макро- и микроэлементов. Органические соединения способствуют большим изменениям в барьерных тканях, органах-мишенях, в регуляторно-адаптивных системах, а также оказывают воздействие на детоксикационную, ферментативную, экскреторную и другие функции желудочно-кишечного тракта [40, 103].

Выявлены существенные различия в содержании органических соединений в биосредах у детей сравниваемых групп. Установлены достоверно повышенные концентрации в крови детей группы наблюдения бензола, этилбензола, толуола, пропионового и масляного альдегидов по отношению к показателям группы сравнения, в которой данные компоненты не идентифицированы. У детей обследуемой выборки содержание в крови метилового спирта, ацетальдегида, в моче фенола достоверно в 1,5–3,8 раза превышало аналогичные показатели группы сравнения ( $0,001 > p < 0,05$ ). Уровень бутилового и пропилового спиртов, формальдегида в крови детей группы наблюдения не имел достоверных различий с аналогичными показателями группы сравнения. Наличие формальдегида в крови у детей группы сравнения в повышенных концентрациях, достоверно отличающихся от фоновых ( $p < 0,001$ ), возможно, связано с его эндогенным образованием в процессе обменных процессов и метаболизма соединений [12].

Оценка количества проб с повышенным содержанием органических загрязнителей в организме детей группы наблюдения показала, что в крови регистрируется повышенный уровень ацетальдегида в 36 % случаев от числа обследованных, бензола, толуола – в 11–12 % случаев; в моче повышенный уровень фенола установлен в 73 % случаев, фторид-иона – в 55 % случаев.

Математическое моделирование и оценка параметров зависимости «доза загрязняющего вещества в организме – концентрация токсичного соединения в биосредах (крови, моче)» позволили получить адекватные модели ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ) зависимости между суточной дозой ванадия, фенола, ацетальдегида, этилбензола, бензола, метанола, поступающих с атмосферным воздухом ( $R^2 = 0,24 \dots 0,99$ ), дозой марганца и свинца, поступающих одновременно с атмосферным воздухом и питьевой водой ( $R^2 = 0,76 \dots 0,99$ ), и уровнем концентрации в крови данных компонентов. При этом с увеличением дозы загрязнений в организме на  $1 \cdot 10^{-3}$  мг/кг возможно увеличение концентрации токсичного соединения в крови на  $4 \cdot 10^{-4} - 7,6 \cdot 10^{-2}$  мг/дм<sup>3</sup>, что является прогностически опасным для развития неблагоприятных эффектов со стороны органов гастроудоденальной сферы у детей, что было подтверждено углубленными исследованиями (табл. 2.27). Повышенная концентрация данных химических веществ в биосредах может рассматриваться как маркер многосредовой экспозиции.

В ходе инструментального исследования (ФГДС) установлено, что у больных хроническим гастроудоденитом группы наблюдения реже, чем в группе сравнения, выявлялись признаки дисмоторики гастроудоденальной зоны (10,7 и 27,6 % соответственно,  $p \leq 0,05$ ). В то же время у этой категории больных чаще ( $p \leq 0,05$ ) определялись более выраженные и распространенные воспалительные и дегенеративные изменения слизистой оболочки: поверхностный гастроудоденит (78,6 % – в группе наблюдения и 48,3 % – в группе сравнения), зернистый гастроудоденит (20,5 и 13,7 %), эрозивный эзофагогастроудоденит (19,7 и 3,4 %), атрофический гастрит (5,4 и 0 %). Изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастроудоденитом группы наблюдения характеризовались выраженными явлениями дуоденостаза (15,6 и 3,7 %). Зернистость слизистой (8,3 %), атрофия (5,6 %), эрозии и язвы (19,5 %) встречались только в группе наблюдения ( $p \leq 0,05$ ). У 74 % детей группы сравнения воспалительный процесс в дуоденальной слизистой визуально не определялся.

Таблица 2.27

**Модели зависимости содержания металлов и органических соединений в биологических средах от дозы загрязнений при комбинированном, многосредовом воздействии на организм детей с ХГД ( $p \leq 0,05$ )**

| Экспозиция                                       | Маркер экспозиции       | Дети территории исследования, для которой получена зависимость | Уравнение зависимости | Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) |
|--------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Марганец с атмосферным воздухом и питьевой водой | Марганец в крови        | Производство метанола, коксохимическое производство            | $y=0,3687x+0,0124$    | 0,758                              |
|                                                  | Марганец в крови        | Металлургическое производство                                  | $y=4,5345x+0,0186$    | 0,896                              |
| Ванадий с атмосферным воздухом                   | Ванадий в крови         | Металлургическое производство                                  | $y=1,805x+0,1152$     | 0,491                              |
| Свинец с атмосферным воздухом и питьевой водой   | Свинец в крови          | Производство метанола, коксохимическое производство            | $y=76,368x+0,0126$    | 0,985                              |
| Бензол с атмосферным воздухом                    | Бензол в крови          | Производство метанола, коксохимическое производство            | $y=10,93x+0,389$      | 0,710                              |
| Ацетальдегид в атмосферном воздухе               | Ацетальдегид в крови    | Металлургическое производство                                  | $y=89,163x+0,103$     | 0,243                              |
| Ацетальдегид в атмосферном воздухе               | Ацетальдегид в крови    | Производство метанола, коксохимическое производство            | $y=7,722x+0,016$      | 0,856                              |
| Фенол в атмосферном воздухе                      | Фенол в моче            | Производство метанола, коксохимическое производство            | $y=8,576x+0,015$      | 0,997                              |
| Этилбензол в атмосферном воздухе                 | Этилбензол в крови      | Производство метанола, коксохимическое производство            | $y=3,991x+0,001$      | 0,998                              |
| Этилбензол в атмосферном воздухе                 | Этилбензол в крови      | Металлургическое производство                                  | $y=1,990x+0,00012$    | 0,564                              |
| Метиловый спирт в атмосферном воздухе            | Метиловый спирт в крови | Металлургическое производство                                  | $y=6,1908x+0,0185$    | 0,831                              |

Дисперсионный анализ позволил установить достоверные взаимосвязи содержания исследуемых соединений в биосредах детей с хроническим гастродуоденитом с морфологическими параметрами патологического процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, верифицированными при эндоскопическом исследовании. Повышенное содержание марганца в крови коррелировало с частотой обнаружения лимфонодулярной гиперплазии слизистой оболочки желудка ( $R^2=0,67$ ,  $p\leq 0,05$ ), хрома – с деструктивными процессами слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки ( $R^2=0,42\ldots 0,81$ ,  $p=0,012\ldots 0,0001$ ). Установлена взаимосвязь между повышением содержания в крови никеля и обнаружением желчи в желудке ( $R^2=0,61$ ,  $p=0,004$ ). Снижение содержания в крови относительно физиологической нормы меди тесно связано с частотой встречаемости рефлюкс-гастрита ( $R^2=0,32$ ,  $p=0,05$ ). Наибольшее количество достоверно значимых различий у детей с хроническим гастродуоденитом группы наблюдения обнаружено между частотой встречаемости эндоскопических показателей и повышенным уровнем в крови органических соединений ( $p=0,001\ldots 0,009$ ), частотой эндоскопического выявления воспалительных изменений в пищеводе и содержанием в крови формальдегида ( $R^2=0,41$ ), антрум-гастрита – с ацетальдегидом ( $R^2=0,44$ ), распространенные поражения желудка (фундального и антрального отделов) – с уровнем ацетона ( $R^2=0,37$ ). Взаимосвязи между эндоскопически установленной недостаточностью привратника и зернистым гастритом отмечались с повышенной концентрацией в крови толуола и этилбензола ( $R^2=0,61\ldots 0,64$ ,  $p=0,001\ldots 0,004$ ). Установлено, что эрозивный процесс в двенадцатиперстной кишке у детей группы наблюдения связан с повышенным содержанием в крови бензола, формальдегида и этилбензола ( $R^2=0,22\ldots 0,74$ ,  $p=0,03\ldots 0,008$ ). Для больных хроническим гастродуоденитом группы наблюдения свойственны достоверно более выраженные секреторные нарушения по типу гиперацидности со значительной недостаточностью нейтрализующей функции антрального и фундального отделов (рис. 2.20).

Для обоснования маркеров эффектов у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом, в условиях экспозиции загрязнений внешней среды, тропных к органам гастродуоденальной сферы, выполнено



исследование и оценка отклонений иммунологических, биохимических, гематологических показателей крови, желудочного сока, желчи, слюны, отражающих функциональные нарушения [119, 158, 181].

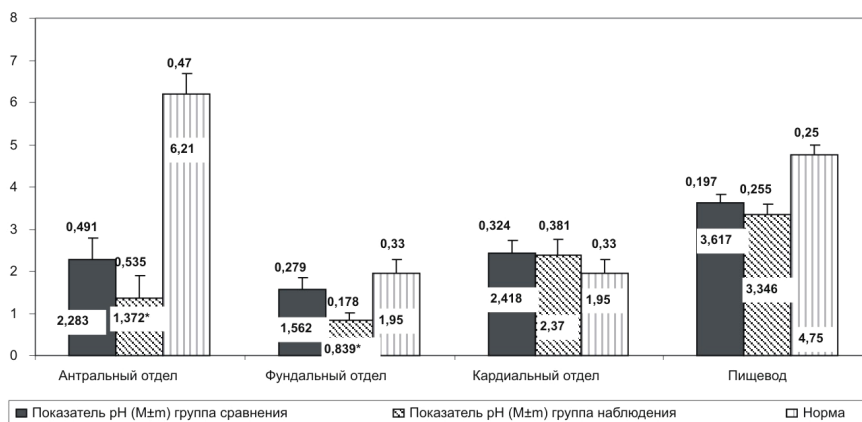


Рис. 2.20. Показатели интрагастральной топографической pH-метрии у детей с хроническим гастродуоденитом с различным уровнем содержания токсичных соединений в биосредах (\* –  $p \leq 0,05$ )

Оценка показателей, характеризующих состояние I фазы биотрансформации, при которой происходит гидрофилизация ксенобиотиков и эндотоксинов (по активности процессов перекисного окисления липидов и образованию острофазовых белков), свидетельствует о достоверном превышении уровня малонового альдегида в желудочном соке у детей группы наблюдения в 1,8 раза относительно физиологической нормы ( $4,57 \pm 0,64$  мкмоль/см<sup>3</sup>,  $p=0,000$ ) и в 1,6 раза относительно показателя в группе сравнения ( $p \leq 0,007$ , показатель отношения шансов составил 2,56) (табл. 2.28). Повышение содержания малонового альдегида в желудочном соке у детей группы сравнения относительно физиологической нормы статистически не являлось достоверным ( $p=0,40$ ). Полученные результаты подтверждаются исследованиями ряда авторов, свидетельствующими, что чрезмерное накопление активных форм кислорода и перекисей липидов в желудочном соке угнетает резистентность слизистой оболочки в результате нарушения энергообразования и изменения свойств мембран, что ведет к деградации гликопротеинов и нарушению слизистого барьера, обуславливающих развитие воспалительного процесса [103]. Содержание мало-

нового альдегида в сыворотке крови у детей группы наблюдения также было достоверно повышено относительно показателя в группе сравнения ( $2,65 \pm 0,04$  мкмоль/дм<sup>3</sup>,  $p \leq 0,05$ ,  $OR=2,85$ ).

Концентрация С-реактивного белка в желудочном соке, характеризующая активность местной воспалительной реакции, достоверно превышала физиологическую норму в обеих группах, но уровень СРБ в группе наблюдения составил  $29,2 \pm 4,6$  мг/дм<sup>3</sup> ( $p=0,000$  относительно физиологической нормы,  $OR=3,01$ ), что в 1,6 раза выше аналогичного показателя в группе сравнения ( $16,5 \pm 5,1$  мг/дм<sup>3</sup>,  $p \leq 0,035$  относительно показателя группы сравнения,  $OR=1,34$ ). Количество детей с повышенным уровнем С-реактивного белка в желудочном соке зарегистрировано в 84,8 % случаев при 31,8 % – в группе сравнения.

Изменение активности компонентов обеих фаз детоксикации ксенобиотиков сочетается, как правило, со снижением антиоксидантной защиты организма. Биохимический анализ крови выявил разнонаправленный характер изменения показателя антиоксидантной активности у детей обеих групп. Уровень АОА в сыворотке крови детей группы наблюдения в среднем составил  $47,6 \pm 0,9$  % ( $OR=1,82$ ), что в 1,2 раза выше аналогичного показателя у детей группы сравнения ( $p \leq 0,013$ ,  $OR=1,12$ ). Количество случаев повышения антиоксидантной активности, оцениваемого как компенсаторная реакция в ответ на повреждающее воздействие свободно-радикального окисления на клеточные мембраны, в группе наблюдения составило 57,7 % от числа обследованных, что в 2,6 раза больше показателя в группе сравнения (22,4 %). Количество случаев снижения АОА, рассматриваемого как декомпенсация в результате истощения антиокислительных резервов, в группе наблюдения составило 34 %, что в 2,3 раза больше показателя в группе сравнения (14,9 %). В результате нарушения баланса в системе «окислительные процессы – антиоксидантная защита» развивается синдром пероксидации, обуславливающий ранние изменения неспецифической защиты организма, углубление которых формирует специфический патологический процесс [114, 270]. Интенсивность накопления продуктов усиленной пероксидации (малоновый диальдегид), угнетающих регенерационные свойства ткани, в обеих группах сопоставима и не превышала физиологическую норму.

Таблица 2.28

**Биохимические, иммунологические, гематологические показатели у детей с ХГД  
с повышенным содержанием в организме токсичных соединений,  $p \leq 0,05$**

| Вид анализа        | Показатель                     | Физнорма  | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                          | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                            |                 |
|--------------------|--------------------------------|-----------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|
|                    |                                |           | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |
|                    |                                |           |                  |        | ниже                                                    | выше |                                          |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Общий анализ крови | Эозинофилы, $10^9/\text{дм}^3$ | 150–350   | 235,4            | 47,2   | 45,5                                                    | 19,5 | В норме                                  | 239,9             | 18,7   | 46,0                                                    | 22,7 | В норме                    | 0,859           |
|                    | Базофилы, %                    | 0–1       | 0,04             | 0,06   | 0,0                                                     | 1,3  | В норме                                  | 0,06              | 0,02   | 0,0                                                     | 0,4  | В норме                    | 0,518           |
|                    | Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>  | 115–160   | 133,3            | 2,0    | 2,7                                                     | 2,7  | В норме                                  | 133,8             | 0,9    | 0,9                                                     | 0,5  | В норме                    | 0,932           |
|                    | Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$  | 4,5–7,5   | 6,6              | 0,4    | 0,0                                                     | 30,3 | В норме                                  | 6,2               | 0,13   | 0,0                                                     | 16,8 | В норме                    | 0,082           |
|                    | Лимфоциты, %                   | 32–52     | 40,6             | 2,1    | 17,3                                                    | 1,3  | В норме                                  | 40,9              | 0,9    | 18,9                                                    | 2,0  | В норме                    | 0,780           |
|                    | Моноциты, %                    | 4–6       | 4,5              | 0,4    | 29,9                                                    | 9,1  | В норме                                  | 4,4               | 0,17   | 36,1                                                    | 12,8 | В норме                    | 0,587           |
|                    | Палочкоядерные нейтрофилы, %   | 0–3       | 1,4              | 0,3    | 0,0                                                     | 7,8  | В норме                                  | 1,4               | 0,1    | 0,0                                                     | 3,9  | В норме                    | 0,373           |
|                    | Плазматические клетки, %       | 0,0       | 0,02             | 0,04   | 0,0                                                     | 2,0  | 0,324                                    | 0,03              | 0,01   | 0,0                                                     | 8,3  | 0,000                      | 0,886           |
|                    | Сегментоядерные нейтрофилы, %  | 37–58     | 49,9             | 2,0    | 1,3                                                     | 14,7 | В норме                                  | 50,0              | 0,8    | 1,4                                                     | 20,9 | В норме                    | 0,671           |
|                    | СОЭ, мм/ч                      | 1–10      | 8,6              | 1,2    | 0,0                                                     | 1,4  | В норме                                  | 7,7               | 0,4    | 0,0                                                     | 1,8  | В норме                    | 0,149           |
|                    | Цветной показатель             | 24–35     | 30,2             | 0,4    | 1,4                                                     | 0,0  | В норме                                  | 30,3              | 0,1    | 0,0                                                     | 0,5  | В норме                    | 0,510           |
|                    | Тромбоциты, $10^9/\text{дм}^3$ | 180–320   | 262,8            | 27,0   | 12,0                                                    | 12,0 | В норме                                  | 256,5             | 16,6   | 2,2                                                     | 8,9  | В норме                    | 0,660           |
|                    | Эозинофилы, %                  | 0–3       | 3,5              | 0,6    | 0,0                                                     | 42,9 | 0,297                                    | 3,9               | 0,3    | 0,0                                                     | 40,9 | 0,000                      | 0,316           |
|                    | Эозиноф.-лимф. индекс, у.е.    | 0,01–0,02 | 0,076            | 0,017  | 0,0                                                     | 78,9 | 0,000                                    | 0,094             | 0,009  | 0,0                                                     | 85,3 | 0,000                      | 0,075           |

Продолжение табл. 2.28

| Вид анализа                | Показатель                                    | Физнорма     | Группа сравнения |            |                                                         |              |                                          | Группа наблюдения |            |                                                         |              |                            |                 |
|----------------------------|-----------------------------------------------|--------------|------------------|------------|---------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------|-------------------|------------|---------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|-----------------|
|                            |                                               |              | Среднее          | Ошибка     | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |              | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошибка     | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |              | Достоверность различий (p) |                 |
|                            |                                               |              |                  |            | ниже                                                    | выше         |                                          |                   |            | ниже                                                    | выше         | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Общий анализ крови         | Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$             | 3,9–5,3      | 4,4              | 0,1        | 0,0                                                     | 1,4          | В норме                                  | 4,4               | 0,03       | 1,3                                                     | 0,4          | В норме                    | 0,796           |
|                            | Эритроциты с базоф. зерн.                     | 0,0          | 0,0              | 0,0        | 0,0                                                     | 0,0          | –                                        | 0,005             | 0,002      | 0,0                                                     | 2,3          | 0,318                      | 0,318           |
|                            | Ретикулоциты, %                               | 0,2–0,7      | 0,4              | 0,1        | 3,3                                                     | 3,3          | В норме                                  | 0,4               | 0,02       | 1,7                                                     | 2,6          | В норме                    | 0,915           |
|                            | Анизоцитоз, у.е.                              | 0,0          | 0,0              | 0,0        | 0,0                                                     | 0,0          | В норме                                  | 0,04              | 0,01       | 0,0                                                     | 10,1         | 0,018                      | 0,018           |
|                            | Время свертываемости крови, мин: начало конец | 0,5–2<br>3–5 | 3,5<br>4,4       | 1,2<br>1,3 | 0,0<br>28,6                                             | 14,3<br>14,3 | 0,03<br>В норме                          | 3,4<br>4,5        | 0,3<br>0,3 | 0,0<br>2,4                                              | 95,2<br>40,5 | 0,000<br>В норме           | 0,771<br>0,532  |
| Биохимический анализ крови | СРБ, $\text{мг}/\text{дм}^3$                  | 0,0–12,0     | 12,0             | 1,2        | 0,0                                                     | 2,0          | В норме                                  | 18,0              | 1,5        | 0,0                                                     | 24,3         | 0,023                      | 0,032           |
|                            | АЛАТ, $\text{Е}/\text{дм}^3$                  | 5–42         | 14,2             | 1,4        | 0,0                                                     | 0,0          | В норме                                  | 14,6              | 0,5        | 0,0                                                     | 0,2          | В норме                    | 0,609           |
|                            | Альбумины, $\text{г}/\text{дм}^3$             | 38–51        | 44,0             | 1,1        | 6,3                                                     | 4,8          | В норме                                  | 42,0              | 0,5        | 10,9                                                    | 6,0          | В норме                    | 0,984           |
|                            | АОА, %                                        | 36,2–38,6    | 38,8             | 2,6        | 14,9                                                    | 22,4         | 0,862                                    | 47,6              | 0,9        | 34,3                                                    | 57,7         | 0,000                      | 0,013           |
|                            | АСАТ, $\text{Е}/\text{дм}^3$                  | 6–37         | 22,8             | 1,6        | 1,3                                                     | 1,3          | В норме                                  | 26,6              | 0,7        | 0,4                                                     | 10,4         | В норме                    | 0,038           |
|                            | Билирубин общий, $\text{мкмоль}/\text{дм}^3$  | 0–18,8       | 10,7             | 1,6        | 0,0                                                     | 7,1          | В норме                                  | 11,5              | 0,6        | 0,0                                                     | 13,8         | В норме                    | 0,324           |
|                            | Билирубин прямой, $\text{мкмоль}/\text{дм}^3$ | 0–4,3        | 2,4              | 0,4        | 0,0                                                     | 10,9         | В норме                                  | 2,8               | 0,2        | 0,0                                                     | 15,0         | В норме                    | 0,087           |
|                            | Глюкоза, $\text{моль}/\text{дм}^3$            | 4,2–6,4      | 4,7              | 0,1        | 16,7                                                    | 1,4          | 0,817                                    | 4,8               | 0,21       | 20,7                                                    | 0,2          | В норме                    | 0,324           |
|                            | Железо, $\text{мкмоль}/\text{дм}^3$           | 7,6–25,6     | 14,6             | 1,2        | 11,7                                                    | 0,0          | В норме                                  | 16,1              | 0,5        | 6,4                                                     | 1,5          | В норме                    | 0,028           |
|                            | Кальций, $\text{моль}/\text{дм}^3$            | 2,02–2,6     | 2,24             | 0,11       | 31,3                                                    | 10,4         | В норме                                  | 2,25              | 0,05       | 27,2                                                    | 9,0          | В норме                    | 0,797           |

Продолжение табл. 2.28

| Вид анализа         | Показатель                                         | Физнорма     | Группа сравнения |         |                                                         |      |                                          | Группа наблюдения |         |                                                         |      |                            |                 |
|---------------------|----------------------------------------------------|--------------|------------------|---------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|-------------------|---------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|
|                     |                                                    |              | Среднее          | Ошиб-ка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошиб-ка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |
|                     |                                                    |              |                  |         | ниже                                                    | выше |                                          |                   |         | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Биохимически анализ | МДА, мкмоль/см <sup>3</sup>                        | 1,8–2,5      | 2,28             | 0,15    | 0,0                                                     | 11,7 | В норме                                  | 2,65              | 0,04    | 0,7                                                     | 25,5 | В норме                    | 0,050           |
|                     | Креатинфосфокиназа, Е/дм <sup>3</sup>              | 24–190       | 67,0             | 25,4    | 0,0                                                     | 0,0  | В норме                                  | 92,67             | 21,3    | 0,0                                                     | 8,2  | В норме                    | 0,023           |
|                     | Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>                    | 1,7–8,3      | 4,1              | 0,4     | 0,0                                                     | 0,0  | В норме                                  | 4,1               | 0,1     | 0,7                                                     | 0,2  | В норме                    | 0,689           |
|                     | Общий белок, г/дм <sup>3</sup>                     | 66–87        | 74,3             | 2,4     | 2,9                                                     | 2,9  | В норме                                  | 70,0              | 0,5     | 17,8                                                    | 0,7  | В норме                    | 0,048           |
|                     | Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>            | 3,11–5,44    | 3,78             | 0,17    | 6,4                                                     | 0,0  | В норме                                  | 4,08              | 0,33    | 6,7                                                     | 3,0  | В норме                    | 0,118           |
|                     | Щелочная фосфатаза, Е/дм <sup>3</sup>              | 71–645       | 368,6            | 46,2    | 0,0                                                     | 8,6  | В норме                                  | 403,8             | 17,2    | 1,6                                                     | 13,4 | В норме                    | 0,045           |
|                     | ДФА-показатель, у.е                                | 0,12–0,2     | 0,24             | 0,0     | 15,0                                                    | 25,0 | 0,080                                    | 0,22              | 0,029   | 0,0                                                     | 55,6 | 0,110                      | 0,251           |
|                     | Дельта-АЛК, мкмоль/см <sup>3</sup>                 | 0,0012–0,013 | 0,013            | 0,004   | 0,0                                                     | 7,0  | 0,170                                    | 0,017             | 0,001   | 0,0                                                     | 68,7 | 0,035                      | 0,004           |
|                     | МДА, мкмоль/см <sup>3</sup>                        | 1,8–2,5      | 2,93             | 1,10    | 0,0                                                     | 50,0 | 0,397                                    | 4,57              | 0,64    | 6,8                                                     | 81,8 | 0,000                      | 0,007           |
|                     | СРБ, мг/дм <sup>3</sup>                            | 0,0–12,0     | 16,5             | 5,09    | 0,0                                                     | 31,8 | 0,001                                    | 29,2              | 4,6     | 0,0                                                     | 84,8 | 0,000                      | 0,035           |
|                     | Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup> : порция В | 429–718      | 442,8            | 110,0   | 10,0                                                    | 0,0  | В норме                                  | 232,6             | 73,3    | 83,3                                                    | 0,0  | 0,04                       | 0,05            |
|                     | Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup> : порция С | 34–171       | 55,9             | 38,6    | 0,0                                                     | 0,0  | В норме                                  | 107,5             | 96,7    | 25,0                                                    | 0,0  | В норме                    | 0,272           |
|                     | Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup> порция С   | 0,45–1,12    | 0,72             | 0,27    | 7,0                                                     | 10,0 | В норме                                  | 0,82              | 0,74    | 0,0                                                     | 25,0 | В норме                    | 0,872           |
|                     | ДФА-показатель, у.е.: порция В                     | 0,05–0,09    | 0,08             | 0,01    | 0,0                                                     | 0,0  | В норме                                  | 0,07              | 0,01    | 0,0                                                     | 0,0  | В норме                    | 0,345           |
|                     | ДФА-показатель, у.е.: порция С                     | 0,04–1,07    | 0,09             | 0,01    | 6,5                                                     | 5,0  | В норме                                  | 0,07              | 0,05    | 8,0                                                     | 0,0  | В норме                    | 0,551           |

Окончание табл. 2.28

| Вид анализа             |       | Показатель                                       | Физнорма                   | Группа сравнения |        |                                                         |      | Группа наблюдения                        |         |        |                                                         |      |                            |                 |       |
|-------------------------|-------|--------------------------------------------------|----------------------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|---------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|-------|
|                         |       |                                                  |                            | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |       |
|                         |       |                                                  |                            |                  |        | ниже                                                    | выше |                                          |         |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |       |
| Иммунологический анализ | крови | IgG, г/дм <sup>3</sup>                           | 8,22–4,34                  | 11,71            | 0,59   | 3,3                                                     | 11,7 | В норме                                  | 11,77   | 0,14   | 2,2                                                     | 12,8 | В норме                    | 0,831           |       |
|                         |       | IgM, г/дм <sup>3</sup>                           | 1,10–1,95                  | 1,47             | 0,08   | 11,7                                                    | 6,7  | В норме                                  | 1,47    | 0,02   | 11,4                                                    | 3,2  | В норме                    | 0,971           |       |
|                         |       | IgA, г/дм <sup>3</sup>                           | 0,68–1,88                  | 1,80             | 0,11   | 0,0                                                     | 36,7 | В норме                                  | 1,76    | 0,04   | 0,0                                                     | 36,3 | В норме                    | 0,542           |       |
|                         |       | Фагоцитоз, абс. 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,96–2,99                  | 2,06             | 0,27   | 12,1                                                    | 13,8 | В норме                                  | 1,87    | 0,08   | 11,7                                                    | 10,3 | В норме                    | 0,179           |       |
|                         |       | Процент фагоцитоза                               | 35–60                      | 51,7             | 3,9    | 13,8                                                    | 27,6 | В норме                                  | 49,6    | 1,3    | 16,4                                                    | 24,8 | В норме                    | 0,316           |       |
|                         |       | Фагоцитарное число, у.е.                         | 0,8–1,2                    | 1,05             | 0,12   | 36,2                                                    | 41,4 | 0,421                                    | 0,94    | 0,04   | 42,2                                                    | 25,1 | В норме                    | 0,047           |       |
|                         |       | Фагоцитарный индекс, у.е.                        | 1,5–2,0                    | 1,98             | 0,16   | 22,4                                                    | 39,7 | В норме                                  | 1,82    | 0,04   | 28,0                                                    | 29,2 | В норме                    | 0,037           |       |
|                         |       | АФП, нг/л                                        | 0–5,0                      | 5,0              | 3,1    | 0,0                                                     | 17,5 | 0,521                                    | 5,2     | 3,3    | 0,0                                                     | 15,8 | 0,910                      | 0,916           |       |
|                         |       | IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>                    | 0–49,9                     | 61,3             | 18,8   | 0,0                                                     | 44,4 | 0,001                                    | 112,5   | 14,3   | 0,0                                                     | 43,5 | 0,000                      | 0,000           |       |
|                         |       | КЭА нг/ см <sup>3</sup>                          | 0–2,9                      | 4,77             | 1,19   | 0,0                                                     | 23,2 | 0,004                                    | 6,07    | 0,84   | 0,0                                                     | 60,7 | 0,000                      | 0,036           |       |
|                         | слюны | ж/сока                                           | sIgA, мкг/дм <sup>3</sup>  | 300–700          | 265,0  | 79,0                                                    | 10,0 | 0,0                                      | В норме | 548,6  | 84,0                                                    | 20,0 | 40,0                       | В норме         | 0,030 |
|                         |       |                                                  | sIgA, мкг/ дм <sup>3</sup> | 300–700          | 268,9  | 55,0                                                    | 15,0 | 0,0                                      | В норме | 475,6  | 61,1                                                    | 36,4 | 45,5                       | В норме         | 0,025 |

Поведенными исследованиями установлено, что разнонаправленный характер изменения антиоксидантной активности обуславливает преобладание того или иного механизма развития патологического процесса: с одной стороны, снижение антиоксидантной активности сыворотки крови ведет к снижению антиоксидантных свойств желудочного сока, обеспечивающего устранение нарушений слизеобразования и процессов регенерации, составляющих морфологическую основу рецидивирующего течения; с другой стороны, чрезмерная активация окислительных процессов приводит к подавлению перекисного окисления липидов в ткани и, в конечном итоге, преобладанию процессов пролиферации над дифференцировкой [158, 228].

Пролиферативная реакция применительно к слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки будет способствовать увеличению кислотно-пептического фактора и пролиферации эпителиоцитов с низкой резистентностью к агрессивному фактору, что сопровождается усиленным образованием острофазовых белков в периферическом русле – С-реактивного белка, альфа-фетопротеина и карциноэмбрионального антигена. Оценка данных показателей свидетельствует о том, что у детей группы наблюдения содержание С-реактивного белка в сыворотке крови ( $18,0 \pm 1,5$  мг/дм<sup>3</sup>, OR=2,51) в 1,5 раза выше показателя в группе сравнения ( $12,0 \pm 1,2$  мг/дм<sup>3</sup>,  $p \leq 0,032$ ) и выше показателя физиологической нормы (OR=1,12,  $p \leq 0,023$ ). Количество детей с повышенным уровнем СРБ в сыворотке крови в группе наблюдения составило 24,3%, в группе сравнения – 2 %. Уровень карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови ( $6,07 \pm 0,84$  нг/см<sup>3</sup>, OR=1,88) статистически достоверно превышал физиологическую норму ( $p=0,000$ ) и показатель в группе сравнения ( $4,77 \pm 1,19$  нг/см<sup>3</sup>;  $p \leq 0,036$ , OR=1,2). Обращает на себя внимание тот факт, что у 60,7 % детей от числа обследованных в группе наблюдения регистрируется повышенный уровень КЭА при 23,2 % случаев – в группе сравнения. Данный процесс сопряжен с повышенным образованием С-реактивного белка в желудочном соке и объясняется развитием у детей с повышенным уровнем токсикантов в биосредах субклинических и часто стертых реактивных воспалительных изменений в слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки, что уже на начальных этапах их проявлений сопровождается снижением функциональной активности верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Следствием повышенного образования острофазовых белков и усиления пролиферативных реакций может являться нарушение белкового обмена в сторону снижения нормального содержания общего белка и белковых фракций. Несмотря на то, что содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови в среднем в обеих группах соответствовало физиологической норме, количество детей с гипопроотеинемией в группе наблюдения составило 17,8 % от числа обследованных, в группе сравнения – 2,9 %; с гипоальбуминемией в группе наблюдения – 10,9 %, в группе сравнения – 6,3 %. Риск снижения содержания общего белка и альбумина у детей группы наблюдения по отношению шансов составил 2,80 и 1,27 соответственно, в группе сравнения – 1,10 и 1,15 соответственно. В группе наблюдения содержание общего белка в среднем составило  $70,0 \pm 0,5$  г/дм<sup>3</sup>, что статистически достоверно было ниже относительно показателя в группе сравнения ( $74,3 \pm 2,4$  г/дм<sup>3</sup>,  $p \leq 0,048$ ).

Оценка показателей ферментативной активности гепатоцитов у детей группы наблюдения свидетельствует о наличии достоверного, относительно показателей группы сравнения, повышения активности АСАТ ( $26,6 \pm 0,7$  Е/дм<sup>3</sup>;  $p \leq 0,038$ , OR=3,43) и креатинфосфокиназы ( $92,67 \pm 21,3$  Е/дм<sup>3</sup>;  $p \leq 0,023$ , OR=1,75). Установлено достоверное повышение активности щелочной фосфатазы в группе наблюдения ( $403,8 \pm 17,2$  Е/дм<sup>3</sup>, OR=2,1) по отношению к показателю в группе сравнения ( $368,6 \pm 46,2$  Е/дм<sup>3</sup>  $p \leq 0,045$ ), при этом отличий от физиологической нормы в обеих группах не установлено. Развитие подобных тенденций может быть связано, с одной стороны, с мембранотоксическим действием контаминантов и с развитием цитолитической активности, а с другой – с повышением функциональной активности печени, являющейся одним из основных органов метаболизма и детоксикации. Следует учесть и тот факт, что щелочная фосфатаза является одним из основных катализаторов метаболизма токсикантов, и ее количество может повышаться также за счет стимуляции ее выработки для реализации метаболических процессов биотрансформации токсикантов [100]. Цитолитический эффект действия исследуемых токсичных соединений ведет к дистрофии липидных слоев клеточных мембран и выходу липидов в кровяное русло. Подтверждением данного факта является тенденция повышения содержания общего холестерина (на 8 %) у детей группы наблюдения.



Исследование функции желчевыводящей системы у детей группы наблюдения выявило нарушение концентрационной функции желчного пузыря на фоне хронического воспалительного процесса. Подтверждением чего является пониженный уровень билирубина в порции В ( $232,0 \pm 73,3$  мкмоль/дм<sup>3</sup>), что практически в 2 раза ниже нижней границы физиологической нормы ( $p \leq 0,04$ , OR=2,88) и показателя в группе сравнения ( $442,8 \pm 110,0$  мкмоль/дм<sup>3</sup>;  $p \leq 0,05$ , OR=1,11). Количество случаев с пониженным уровнем билирубина в желчи (порция В) в группе наблюдения составило 83,3 %, в группе сравнения – 10 %. Одновременно у 25 % детей из группы наблюдения зарегистрировано повышенное содержание холестерина в желчи (порция С) при 10 % случаев в группе сравнения. Данный факт свидетельствует о наличии застойных явлений в желчевыводящей системе [267]. При этом повышение ДФА-показателя в сыворотке крови, сопряженное с процессом воспаления, зарегистрировано у 55,6 % детей группы наблюдения (OR=2,98) при 25 % случаев в группе сравнения (OR=1,21).

При гепатоцеллюлярной недостаточности и нарушении процессов всасывания в двенадцатиперстной кишке развивается дефицит витамина К, обеспечивающего коагуляционные процессы, следствием чего может являться гипокоагуляция [103]. У детей обеих групп зарегистрировано достоверное, относительно физиологической нормы, замедление процесса свертываемости крови. Показатель начала свертываемости крови увеличен в обеих группах в 1,5 раза ( $0,000 \leq p \leq 0,03$ ). При этом количество детей с замедлением начала и окончания процесса свертываемости в группе наблюдения составило 95,2 и 40,5 % соответственно, в группе сравнения – 14,3 и 14,4 %.

Результаты оценки показателей гуморального иммунитета у детей как группы наблюдения, так и группы сравнения свидетельствуют о наличии процессов сенсibilизации организма. Содержание IgE общего достоверно превышало физиологическую норму в обеих группах, но в группе наблюдения уровень IgE общего составил  $112,5 \pm 14,3$  МЕ/см<sup>3</sup>, что в 1,5 раза выше показателя в группе сравнения ( $p \leq 0,001$ , OR=3,25 в группе наблюдения и OR=1,34 в группе сравнения). Аналогичные изменения зарегистрированы по относительному содержанию эозинофилов и эозинофильно-лимфоцитарному индексу, уровень которых в группе

наблюдения достоверно отличался от физиологического ( $p \leq 0,000$ ) и превысил показатели в группе сравнения в 1,1 и 1,24 раза соответственно ( $p \leq 0,05$ ).

Изменение показателей неспецифической защиты организма свидетельствуют об угнетении процессов фагоцитарной активности. Значения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса у детей группы наблюдения достоверно снижены на 12 % ( $p \leq 0,047$ ,  $OR=2,27$ ) и 9 % ( $p \leq 0,037$ ,  $OR=1,11$ ) соответственно относительно показателей группы сравнения.

Анализ состояния местного иммунитета позволил отметить усиление продукции секреторного  $slgA$ , являющегося основным антительным изотипом в секретах желудочно-кишечного тракта. Уровень  $slgA$  в желудочном соке детей группы наблюдения в 2,8 раза превысил показатель группы сравнения ( $475,6 \pm 61,1$  мкг/дм<sup>3</sup>;  $p \leq 0,025$ ,  $OR=3,25$ ), в слюне – в 2,1 раза ( $548,6 \pm 20,0$  мкг/дм<sup>3</sup>;  $p \leq 0,03$ ,  $OR=1,98$ ). Количество случаев повышения, относительно физиологической нормы, уровня  $slgA$  в желудочном соке у детей группы наблюдения составило 45,5 %, в слюне – 40 %. случаев превышения  $slgA$  в анализируемых биосубстратах в группе сравнения не зарегистрировано. Гиперпродукция секреторного  $slgA$  является ответной реакцией на усиление реакций реактинового типа на поверхности эпителиоцитов в результате воздействия антигенов, в том числе химических [208, 267].

Установлено развитие более выраженного нарушения процессов метаболизма у детей с повышенным содержанием токсичных соединений в биосредах. Об этом свидетельствует увеличение содержания дельта-аминолевулиновой кислоты в моче (одного из продуктов метаболических реакций при воздействии ароматических углеводородов и свинца) [119], у детей группы наблюдения практически в 68,7% случаев при 7,0 % в группе сравнения. Средний показатель содержания дельта-АЛК в моче детей группы наблюдения составил  $0,017 \pm 0,001$  мкмоль/см<sup>3</sup>, что достоверно выше показателя в группе сравнения ( $p=0,004$ ,  $OR=2,66$ ) и физиологического уровня ( $p=0,05$ ).

Отмечается тенденция нарушения эритропоэза в сторону появления молодых и патологических клеточных форм. Содержание плазматических клеток в крови детей группы наблюдения в 1,5 раза выше от-

носителем показателя в группе сравнения. Установлено появление анизоцитоза эритроцитов ( $0,04 \pm 0,01$ ,  $p=0,018$ ) и эритроцитов с токсической зернистостью, не выявленных у детей группы сравнения.

Установлены статистически достоверные корреляционные зависимости между лабораторными показателями гомеостаза у детей с хроническим гастродуоденитом группы наблюдения, характеризующие:

- наличие хронического воспалительного процесса в ЖКТ (прямая связь «С-реактивный белок – карциноэмбриональный антиген»,  $r=0,59$ ,  $p \leq 0,04$ ; обратная связь «карциноэмбриональный антиген – общий белок, альбумины»,  $0,19 \leq r \leq 0,38$ ,  $0,000 \leq p \leq 0,024$ ), сопряженного с развитием гипокоагуляционного процесса и интоксикационного синдрома (прямая связь «карциноэмбриональный антиген – СОЭ», «С-реактивный белок – СОЭ»,  $0,19 \leq r \leq 0,41$ ,  $0,005 \leq p \leq 0,029$ ; «карциноэмбриональный антиген – время свертываемости крови, длительность кровотечения»,  $0,61 \leq r \leq 0,65$ ,  $0,020 \leq p \leq 0,029$ );

- повышение цитолитической активности (прямая связь «малоновый диальдегид – АСАТ», «АСАТ – мочевины»,  $0,13 \leq r \leq 0,15$ ,  $0,002 \leq p \leq 0,004$ ) с последующей интоксикацией и активацией неспецифической иммунорезистентности (прямая связь «АСАТ – базофилы»,  $r=0,29$ ,  $p \leq 0,043$ ; «АСАТ – фагоцитоз»,  $r=0,13$ ,  $0,006 \leq p \leq 0,013$ );

- развитие синдрома гепатобилиарной недостаточности (прямая связь «щелочная фосфатаза – СОЭ, палочкоядерные нейтрофилы»,  $0,14 \leq r \leq 0,20$ ,  $0,001 \leq p \leq 0,026$ ; обратная связь «щелочная фосфатаза – IgA»,  $r=0,10$ ,  $p \leq 0,025$ ; прямая связь «холестерин общий – СОЭ, фагоцитоз»,  $0,16 \leq r \leq 0,21$ ,  $0,000 \leq p \leq 0,002$ ; прямая связь «общий белок – время свертываемости крови, IgG, IgA»,  $0,10 \leq r \leq 0,45$ ,  $0,006 \leq p \leq 0,03$ );

- наличие воспаления, снижения концентрационной и моторно-эвакуационной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей (обратная связь «билирубин общий – дифениламинный показатель, холестерин общий»,  $r \leq 0,97$ ,  $0,021 \leq p \leq 0,028$ ; прямая связь «холестерин общий – малоновый диальдегид»,  $r \leq 0,95$ ,  $p \leq 0,044$ );

- истощение антиоксидантной защиты, сопряженное с активацией окислительных процессов, активация фагоцитоза, угнетение гуморального иммунитета (обратная связь «АОА – фагоцитарный индекс»,  $r=0,19$ ,  $p \leq 0,000$ ; прямая связь «малоновый диальдегид – фагоцитарный

индекс»,  $r=0,19$ ,  $0,006 \leq p \leq 0,03$ ; прямая связь «slgA – малоновый диальдегид»,  $r=0,69$ ,  $p \leq 0,026$ ; обратная связь «slgA – AOA, IgG»,  $0,43 \leq r \leq 0,73$ ,  $0,007 \leq p \leq 0,026$ ).

Анализ полученных вероятностных связей между клинико-лабораторными показателями у детей группы сравнения (табл. 2.29) позволил установить, что патологический процесс в гастродуоденальной зоне протекает с преимущественным неявно выраженным воспалительным процессом и развитием интоксикации вследствие формирования цитолитического синдрома.

Таблица 2.29

**Связи между лабораторными показателями гомеостаза у детей с заболеваниями гастродуоденальной сферы (группа сравнения),  $p \leq 0,05$**

| Клинико-лабораторный показатель                                | Клинико-лабораторный показатель | $r$    | $p$   |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------|-------|
| Хронический воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте |                                 |        |       |
| АФП                                                            | Мочевина                        | 0,806  | 0,016 |
| Синдром цитолиза                                               |                                 |        |       |
| АЛАТ                                                           | Фагоцитоз, абс.                 | 0,278  | 0,036 |
|                                                                | АСАТ                            | 0,493  | 0,000 |
|                                                                | Эозиноф.-лимфоцитарный индекс   | 0,275  | 0,038 |
| Альбумины                                                      | IgM                             | 0,366  | 0,007 |
| Процесс интоксикации в организме                               |                                 |        |       |
| Дельта-АЛК, моча                                               | T <sub>4</sub> свободный        | -0,453 | 0,020 |
| Лимфоциты                                                      | Фагоцитоз, абс.                 | -0,448 | 0,000 |
|                                                                | Эозиноф.-лимфоцитарный индекс   | -0,450 | 0,000 |
|                                                                | Палочкоядерные нейтрофилы       | -0,356 | 0,002 |
|                                                                | Сегментоядерные нейтрофилы      | -0,923 | 0,000 |
| Плазматические клетки                                          | IgM                             | 0,289  | 0,025 |
| Сегментоядерные нейтрофилы                                     | Фагоцитоз, абс.                 | 0,406  | 0,002 |
| Система неспецифической защиты (фагоцитоз)                     |                                 |        |       |
| Фагоцитоз, %                                                   | Фагоцитоз, абс                  | 0,671  | 0,000 |
|                                                                | Фагоцитарный индекс             | 0,333  | 0,011 |
| Сенсибилизация организма                                       |                                 |        |       |
| Эозинофильно-лимфоцитарный индекс                              | Эозинофилы, %                   | 0,888  | 0,000 |
|                                                                | Фагоцитоз, абс.                 | 0,392  | 0,006 |

Достоверных связей установленных патогенетических нарушений с содержанием контаминантов в организме на уровне, соответствующем фоновым, не выявлено. Поскольку анализируемые группы детей различались только степенью содержания токсичных соединений в биосредах, не исключено, что именно они играют ведущую роль в патоморфозе заболеваний гастродуоденальной сферы. Выявленные особенности в изменении биохимического и иммунологического гомеостаза, вероятно, связаны с тем, что токсичные контаминанты и их метаболиты взаимодействуют с тканевыми белками, в том числе мембран клеток, вызывая их альтерацию, то есть оказывают прямое цитотоксическое действие. Поврежденная макрофагальная структура приводит к нарушению биотического баланса и механизма цитопротекции в слизистых и беспрепятственной персистенции патогенной микрофлоры. Измененная антигенная структура белков обуславливает возрастание патологической сенситивности тканей и провоцирует развитие пролиферативной фазы воспалительного процесса, следствием чего могут являться дегенеративные и атрофические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [103].

Аналитическое обобщение изменений лабораторных показателей у детей с хроническим гастродуоденитом при повышенном содержании в биосредах исследуемых токсичных соединений позволило установить активизацию воспалительных реакций как на местном уровне (повышение содержания С-реактивного белка и секреторного sIgA в желудочном секрете и слюне), так и на уровне целостного организма, причем с тенденцией к хронизации воспалительного процесса (увеличение содержания карциноэмбрионального антигена, снижение содержания общего белка и альбумина). Выявлено нарушение антиоксидантной защиты организма (преимущественное снижение АОА) в ответ на повышенное образование недоокисленных продуктов процесса пероксидации (повышение МДА в желудочном соке и сыворотке крови). Установлено более выраженное развитие синдрома цитолиза (увеличение активности АСАТ, креатинкиназы, щелочной фосфатазы) с воспалением и нарушением концентрационной и моторно-эвакуаторной функций желчного пузыря и желчевыводящих путей (снижение содержания общего билирубина, повышение холестерина общего и дифениламинового показателя в желчи). Выявлен более часто встречающийся

хронический воспалительный процесс в желчевыводящих путях и, как следствие, развитие гипокоагуляционных процессов (увеличение частоты повышенного ДФА-показателя и удлинение времени свертываемости крови). Характерно развитие более выраженного интоксикационного синдрома, характеризующегося нарушением эритропоэза в сторону появления молодых и патологических клеточных форм (увеличение содержания базофилов, плазматических клеток, анизацитоз эритроцитов) и накоплением продуктов метаболизма (увеличение выведения дельта-аминолевулиновой кислоты с мочой), участием в воспалении специфических реакиновых клеточных форм и белков (повышение эозинофильно-лимфоцитарного индекса, относительной эозинофилии, общего IgE) с развитием дефицита активности фагоцитарного звена иммунитета (снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса).

Предварительно установленные особенности изменения показателей биохимического, иммунологического гомеостаза у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны при повышенном уровне в организме токсичных соединений, тропных к ЖКТ, позволили перейти к обоснованию маркеров неблагоприятного эффекта со стороны органов гастродуоденальной сферы на основании моделирования и оценки зависимости «маркеры экспозиции – маркеры эффекта».

### **Маркеры эффекта со стороны органов гастродуоденальной сферы при устойчивой многосредовой, комбинированной экспозиции факторов риска**

Обоснование маркеров эффекта со стороны органов гастродуоденальной сферы при устойчивой многосредовой, комбинированной экспозиции факторов риска выполнено на основании математического моделирования вероятностных связей между концентрацией исследуемых химических соединений в биосредах и маркерами ответных реакций на воздействие («маркер экспозиции – маркер эффекта») у детей с хроническим гастродуоденитом. Патогенетически значимые связи между воздействием загрязняющего вещества и ответной реакцией организма описывали с помощью корреляционно-регрессионного анализа и модели логистической регрессии [272]. В качестве маркера экспозиции использовали уровень содержания исследуемых компонентов в биосредах детей с хроническим гастродуоденитом, в качестве маркера эффекта – лабораторные показатели, качественно и количественно

но характеризующие изменения в организме в ответ на воздействие повышенной концентрации исследуемых соединений [216, 285]. Согласно построенной модели рассчитывали вероятность ( $p_i$ ) негативного изменения маркера ответа при воздействии маркера экспозиции. Корреляционные зависимости между маркерами экспозиции и лабораторными показателями ответных реакций у детей с хроническим гастродуоденитом представлены в табл. 2.30.

Таблица 2.30

**Связи между маркерами экспозиции и лабораторными показателями ответа у детей с хроническим гастродуоденитом**

| Маркер экспозиции | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | Лабораторный показатель эффекта | r      | p     |
|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------|--------|-------|
| Свинец            | 0,158                                    | Дельта-АЛК                      | 0,187  | 0,050 |
|                   |                                          | Базофилы                        | 0,159  | 0,000 |
|                   |                                          | Цветной показатель              | -0,193 | 0,042 |
|                   |                                          | IgA                             | -0,105 | 0,031 |
|                   |                                          | Щелочная фосфатаза              | 0,134  | 0,003 |
|                   |                                          | Фагоцитоз, %                    | -0,147 | 0,003 |
|                   |                                          | Анизоцитоз                      | 0,156  | 0,002 |
|                   |                                          | Палочкоядерные нейтрофилы       | 0,119  | 0,009 |
| Никель            | 0,236                                    | Палочкоядерные нейтрофилы       | 0,205  | 0,001 |
|                   |                                          | Билирубин прямой                | 0,143  | 0,035 |
|                   |                                          | Мочевина                        | 0,148  | 0,022 |
|                   |                                          | Фагоцитоз, %                    | -0,168 | 0,015 |
| Хром              | 0,057                                    | АСАТ                            | 0,124  | 0,011 |
|                   |                                          | Щелочная фосфатаза              | 0,159  | 0,001 |
|                   |                                          | sIgA, слюна                     | 0,449  | 0,010 |
|                   |                                          | Палочкоядерные нейтрофилы       | 0,174  | 0,000 |
|                   |                                          | Ретикулоциты                    | 0,154  | 0,034 |
|                   |                                          | СОЭ                             | 0,113  | 0,021 |
|                   |                                          | Базофилы                        | 0,101  | 0,040 |
|                   |                                          | Цветной показатель              | -0,190 | 0,000 |
| Марганец          | 0,029                                    | Палочкоядерные нейтрофилы       | 0,113  | 0,011 |
|                   |                                          | Мочевина                        | -0,195 | 0,050 |
|                   |                                          | Цветной показатель              | -0,125 | 0,005 |
|                   |                                          | СРБ, кровь                      | 0,373  | 0,049 |
|                   |                                          | Фагоцитоз, %                    | -0,114 | 0,017 |
| Цинк              | 5,450                                    | Длительность кровотечения       | -0,565 | 0,003 |
|                   |                                          | Анизоцитоз эритроцитов          | -0,140 | 0,026 |
|                   |                                          | Эритроциты                      | 0,232  | 0,000 |
| Метанол           | 0,999                                    | АСАТ                            | 0,254  | 0,000 |
|                   |                                          | Щелочная фосфатаза              | 0,131  | 0,031 |

Окончание табл. 2.30

|              |              |                              |        |       |
|--------------|--------------|------------------------------|--------|-------|
| Бензол       | 0,0012       | Билирубин общий              | 0,199  | 0,043 |
|              |              | Мочевина                     | -0,132 | 0,024 |
|              |              | Время свертываемости, конец  | 0,480  | 0,006 |
|              |              | Время свертываемости, начало | 0,485  | 0,006 |
|              |              | СРБ, кровь                   | 0,480  | 0,032 |
|              |              | Щелочная фосфатаза           | 0,110  | 0,03  |
| Фенол        | 0,567 (моча) | АЛАТ                         | 0,485  | 0,048 |
|              |              | Общий белок                  | -0,614 | 0,009 |
|              |              | Альбумин                     | -0,500 | 0,000 |
|              |              | Холестерин общий             | 0,448  | 0,041 |
|              |              | Базофилы                     | 0,200  | 0,007 |
| Фтор-ион     | 0,614 (моча) | IgA                          | 0,174  | 0,026 |
|              |              | Билирубин прямой             | 0,157  | 0,047 |
| Ацетальдегид | 0,043        | Базофилы                     | 0,151  | 0,003 |
|              |              | IgM                          | -0,118 | 0,028 |

Оценка параметров зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта неблагоприятного воздействия» позволила получить адекватные модели ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ), доказывающие развитие негативных ответных реакций со стороны органов гастроудоденальной сферы, реализуемых в результате многосредовой, комбинированной экспозиции химических факторов риска (табл. 2.31).

Таблица 2.31

**Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей с хроническим гастроудоденитом ( $0,000 \leq p \leq 0,022$ )**

| Маркер эффекта                    | Параметры воздействия |                                          | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |            |       |      |      |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------|-------|------|------|
|                                   | Маркер экспозиции     | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | $b_0$                                          | $b_1$      | $R^2$ | $p$  | $P$  |
| МДА в сыворотке крови (повышение) | Марганец              | 0,029±0,002                              | 1,50±0,0002                                    | 16,10±0,31 | 0,63  | 0,26 | 0,87 |
|                                   | Фенол (в моче)        | 0,567±0,109                              | 0,99±0,0004                                    | 0,81±0,003 | 0,59  | 0,37 |      |
|                                   | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 1,16±0,0001                                    | 171,5±10,5 | 0,47  | 0,28 |      |
|                                   | Никель                | 0,236±0,019                              | 1,61±0,003                                     | 3,38±0,08  | 0,38  | 0,31 |      |
|                                   | Метанол               | 0,999±0,201                              | 1,13±0,0002                                    | 0,27±0,001 | 0,38  | 0,30 |      |
| МДА в желудочном соке (повышение) | Ацетальдегид          | 0,083±0,008                              | 0,67±0,01                                      | 2,95±0,46  | 0,32  | 0,69 | 0,69 |



Продолжение табл. 2.31

| Маркер эффекта                 | Параметры воздействия |                                          | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |             |       |      |      |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-------|------|------|
|                                | Маркер экспозиции     | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | $b_0$                                          | $b_1$       | $R^2$ | $p$  | $P$  |
| АОА (понижение)                | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 0,67±0,0001                                    | 12,53±0,01  | 0,88  | 0,34 | 0,96 |
|                                | Никель                | 0,236±0,019                              | 1,78±0,01                                      | 7,41±0,21   | 0,79  | 0,49 |      |
|                                | Метанол               | 0,999±0,201                              | 0,81±0,0001                                    | 0,21±0,001  | 0,54  | 0,35 |      |
|                                | Марганец              | 0,029±0,002                              | 0,99±0,0004                                    | 18,6±0,76   | 0,52  | 0,39 |      |
|                                | Свинец                | 0,158±0,009                              | 0,21±0,001                                     | 3,38±0,03   | 0,47  | 0,32 |      |
|                                | Фенол (в моче)        | 0,567±0,109                              | 0,26±0,001                                     | 0,83±0,02   | 0,35  | 0,32 |      |
|                                | Ацетальдегид          | 0,083±0,008                              | 0,52±0,0003                                    | 1,71±0,04   | 0,20  | 0,39 |      |
| КЭА (повышение)                | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 0,37±0,0001                                    | 4,24±0,01   | 0,81  | 0,59 | 0,73 |
|                                | Свинец                | 0,158±0,009                              | 2,64±0,01                                      | 7,90±0,45   | 0,53  | 0,20 |      |
|                                | Хром                  | 0,057±0,017                              | 1,52±0,0004                                    | 1,57±0,10   | 0,16  | 0,17 |      |
| IgA в слюне (повышение)        | Марганец              | 0,029±0,002                              | 1,06±0,0001                                    | 30,8±0,0001 | 0,87  | 0,46 | 0,83 |
|                                | Хром                  | 0,057±0,017                              | 0,75±0,001                                     | 16,32±2,75  | 0,76  | 0,54 |      |
|                                | Свинец                | 0,158±0,009                              | 0,16±0,04                                      | 4,34±1,05   | 0,21  | 0,30 |      |
| Альбумин (понижение)           | Фенол (в моче)        | 0,567±0,109                              | 2,40±0,001                                     | 1,49±0,01   | 0,92  | 0,17 | 0,34 |
|                                | Марганец              | 0,029±0,002                              | 2,81±0,0002                                    | 16,8±0,42   | 0,59  | 0,10 |      |
|                                | Хром                  | 0,057±0,017                              | 2,63±0,0001                                    | 8,77±0,17   | 0,53  | 0,11 |      |
| Общий белок (понижение)        | Хром                  | 0,057±0,017                              | 2,24±0,0001                                    | 2,14±0,02   | 0,40  | 0,11 | 0,11 |
| Билирубин прямой (повышение)   | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 1,73±0,0001                                    | 406,8±13,3  | 0,82  | 0,22 | 0,62 |
|                                | Фенол                 | 0,567±0,109                              | 2,37±0,001                                     | 1,47±0,01   | 0,81  | 0,18 |      |
|                                | Никель                | 0,236±0,019                              | 1,97±0,007                                     | 2,32±0,18   | 0,18  | 0,19 |      |
| Билирубин общий (повышение)    | Метанол               | 0,999±0,201                              | 1,89±0,0001                                    | 0,37±0,001  | 0,78  | 0,18 | 0,54 |
|                                | Фенол                 | 0,567±0,109                              | 2,10±0,001                                     | 1,13±0,01   | 0,59  | 0,19 |      |
| Щелочная фосфатаза (повышение) | Метанол               | 0,999±0,201                              | 2,46±0,0001                                    | 0,91±0,001  | 0,88  | 0,18 | 0,55 |
|                                | Никель                | 0,236±0,019                              | 3,20±0,006                                     | 5,74±0,15   | 0,56  | 0,14 |      |
|                                | Свинец                | 0,158±0,009                              | 2,31±0,001                                     | 2,39±0,04   | 0,24  | 0,13 |      |
|                                | Марганец              | 0,029±0,002                              | 2,23±0,0004                                    | 9,51±0,59   | 0,24  | 0,12 |      |
|                                | Фенол                 | 0,567±0,109                              | 1,75±0,001                                     | 0,256±0,016 | 0,13  | 0,17 |      |
| АСАТ (повышение)               | Никель                | 0,236±0,019                              | 4,28±0,003                                     | 8,78±0,05   | 0,96  | 0,15 | 0,44 |
|                                | Свинец                | 0,158±0,009                              | 3,84±0,002                                     | 7,75±0,16   | 0,55  | 0,20 |      |
|                                | Марганец              | 0,029±0,002                              | 3,22±0,001                                     | 10,26±0,99  | 0,22  | 0,17 |      |
| Холестерин общий (повышение)   | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 3,72±0,0001                                    | 94,8±5,76   | 0,88  | 0,13 | 0,22 |
|                                | Марганец              | 0,029±0,002                              | 3,84±0,003                                     | 28,30±8,15  | 0,39  | 0,10 |      |

Окончание табл. 2.31

| Маркер эффекта                        | Параметры воздействия |                                          | Параметры эффекта неблагоприятного воздействия |             |       |      |      |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-------|------|------|
|                                       | Маркер экспозиции     | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | $b_0$                                          | $b_1$       | $R^2$ | $p$  | $P$  |
| Дельта-АЛК (повышение)                | Хром                  | 0,057±0,017                              | 0,77±0,0001                                    | 3,26±0,05   | 0,36  | 0,36 | 0,76 |
|                                       | Свинец                | 0,158±0,009                              | 0,86±0,0003                                    | 0,276±0,014 | 0,22  | 0,31 |      |
| IgG (понижение)                       | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 0,51±0,0001                                    | 93,89±22,01 | 0,54  | 0,38 | 0,81 |
|                                       | Фенол (в моче)        | 0,567±0,109                              | 1,10±0,002                                     | 1,42±0,02   | 0,39  | 0,29 |      |
|                                       | Свинец                | 0,158±0,009                              | 0,78±0,001                                     | 1,23±0,05   | 0,26  | 0,38 |      |
| IgA (понижение)                       | Метанол               | 0,999±0,201                              | 1,96±0,0001                                    | 0,48±0,001  | 0,71  | 0,61 | 0,84 |
|                                       | Свинец                | 0,158±0,009                              | 2,91±0,002                                     | 3,95±0,10   | 0,28  | 0,60 |      |
| Эритроциты (понижение)                | Метанол               | 0,999±0,201                              | 2,32±0,0002                                    | 0,91±0,001  | 0,76  | 0,20 | 0,44 |
|                                       | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 1,79±0,0001                                    | 1,36±0,042  | 0,11  | 0,14 |      |
| Гемоглобин (понижение)                | Никель                | 0,236±0,019                              | 8,95±0,09                                      | 24,91±1,03  | 0,96  | 0,12 | 0,40 |
|                                       | Метанол               | 0,999±0,201                              | 2,87±0,0001                                    | 1,21±0,001  | 0,91  | 0,16 |      |
|                                       | Марганец              | 0,029±0,002                              | 2,69±0,001                                     | 13,62±1,20  | 0,26  | 0,10 |      |
|                                       | Ацетальдегид          | 0,083±0,008                              | 2,35±0,0002                                    | 4,43±0,27   | 0,17  | 0,10 |      |
| Ретикулоциты (повышение)              | Марганец              | 0,029±0,002                              | 0,89±0,0001                                    | 53,3±0,002  | 0,93  | 0,10 | 0,19 |
|                                       | Хром                  | 0,057±0,017                              | 3,73±0,001                                     | 10,37±1,80  | 0,32  | 0,10 |      |
| Палочкоядерные нейтрофилы (повышение) | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 3,03±0,0001                                    | 30,21±0,235 | 0,91  | 0,15 | 0,40 |
|                                       | Хром                  | 0,057±0,017                              | 3,74±0,0001                                    | 10,02±0,057 | 0,81  | 0,14 |      |
|                                       | Свинец                | 0,158±0,009                              | 5,03±0,009                                     | 11,48±0,48  | 0,71  | 0,14 |      |
|                                       | Марганец              | 0,029±0,002                              | 3,10±0,002                                     | 13,99±2,13  | 0,32  | 0,16 |      |
| Процент фагоцитоза (понижение)        | Хром                  | 0,057±0,017                              | 1,97±0,0001                                    | 4,88±0,051  | 0,57  | 0,16 | 0,26 |
|                                       | Ацетальдегид          | 0,083±0,008                              | 2,14±0,0001                                    | 3,77±0,065  | 0,39  | 0,12 |      |
| Фагоцитарный индекс (понижение)       | Ацетальдегид          | 0,083±0,008                              | 1,64±0,0001                                    | 12,82±0,039 | 0,92  | 0,25 | 0,72 |
|                                       | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 0,95±0,0001                                    | 150,6±20,09 | 0,76  | 0,32 |      |
|                                       | Марганец              | 0,029±0,002                              | 0,99±0,0002                                    | 4,73±0,274  | 0,49  | 0,25 |      |
|                                       | Хром                  | 0,057±0,017                              | 1,10±0,0001                                    | 1,36±0,022  | 0,20  | 0,26 |      |
| Фагоцитарное число                    | Хром                  | 0,057±0,017                              | 0,45±0,0001                                    | 2,63±0,011  | 0,60  | 0,43 | 0,81 |
|                                       | Марганец              | 0,029±0,002                              | 0,22±0,0001                                    | 7,70±0,341  | 0,30  | 0,39 |      |
|                                       | Бензол                | 0,0012±0,0002                            | 0,21±0,001                                     | 24,74±1,518 | 0,11  | 0,46 |      |

Анализ установленных, детерминированных и ранжированных по тесноте вероятностных связей между маркерами ответных реакций на воздействие и содержанием токсичных соединений в организме, позволил заключить, что выявленные закономерности проявляются при идентификации в крови бензола на уровне 0,0012 мг/дм<sup>3</sup>, исследуемых

металлов (марганца, свинца, хрома, никеля) на уровне, превышающем референтные показатели до 7,1 раза, метанола – в 2,7 раза выше фоновых показателей, ацетальдегида – в 1,1 раза; в моче фенола – в 2,0 раза.

Установлено, что общая вероятность ( $P$ ) негативных изменений маркеров перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при одновременном воздействии токсичных соединений (бензола, никеля, метанола, марганца, свинца, фенола, ацетальдегида) на уровне, в 1,1–3,6 раза превышающем показатели в группе сравнения, составляет от 0,69 до 0,96, коэффициент детерминации ( $R^2$ ) – от 0,20 до 0,88. Вероятность негативных изменений маркера пролиферативной реакции (карциноэмбрионального антигена) при одновременном воздействии бензола, свинца, хрома и развития альбуминемии при одновременном воздействии фенола, марганца, хрома (на уровне с кратностью превышения 1,5–7,1 раза) составляет от 0,34 до 0,73, коэффициент детерминации – от 0,16 до 0,92. Вероятность негативных изменений показателя тканевого воспаления – палочкоядерных нейтрофилов – при одновременном воздействии свинца, марганца, хрома, бензола составляет 0,40,  $R^2=0,32...0,91$ . Вероятность негативных изменений маркеров цитолиза (АСАТ, щелочная фосфатаза) при одновременном воздействии никеля, свинца, марганца, метанола (на уровне с кратностью превышения 1,1–2,7) и холестаза (билирубин общий и прямой, холестерин общий) при одновременном воздействии марганца, никеля, бензола, фенола составляет 0,22–0,62,  $R^2=0,18...0,88$ . Вероятность негативных изменений показателей нарушения метаболизма (дельта-аминолевулиновой кислоты) при одновременном воздействии свинца, хрома (кратность превышения 2,0–7,1) составляет 0,76,  $R^2=0,22...0,36$ . Вероятность негативных изменений маркеров местного и общего гуморального иммунитета (sIgA, IgA, IgG) при одновременном воздействии свинца, марганца, хрома, фенола, метанола (с кратностью превышения 1,5–7,1 раза) составляет от 0,83 до 0,84,  $R^2=0,21...0,87$ . Вероятность негативных изменений показателей красной крови (гемоглобина, эритроцитов) при воздействии метанола, марганца, ацетальдегида, фтора, бензола (с кратностью превышения 1,5–3,5) составляет 0,10–0,20,  $R^2=0,17...0,91$ . Вероятность негативных изменений ретикулоцитов при одновременном воздействии хрома, марганца составляет 0,1,  $R^2=0,32...0,92$ . Вероятность негативных изменений показателей фагоци-

тоза (процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс) при одновременном воздействии хрома, марганца, ацетальдегида, бензола составляет 0,72–0,81,  $R^2=0,11...0,92$ .

Последующий анализ вероятностных связей позволил детализировать некоторые звенья патоморфоза хронического гастродуоденита в условиях воздействия маркеров экспозиции.

Установлено, что бензол, свинец, хром могут оказывать прямое цитотоксическое действие на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, усиливая процессы воспаления с вовлечением пролиферативных механизмов (повышение содержания карциноэмбрионального антигена, С-реактивного белка, СОЭ,  $R^2=0,16...0,81$ ), сопряженных с деградацией белковых компонентов крови и последующим развитием диспротеинемии (снижение альбумина и общего белка,  $R^2=0,20...0,38$ ), следствием чего являются дегенеративные и атрофические изменения слизистой оболочки (рис. 2.21).

Вовлечение иммунных механизмов воспаления, возможно, обусловлено прямым воздействием марганца, хрома, никеля, свинца, фенола, метанола, ацетальдегида (повышение содержания sIgA, снижение IgG и IgA, снижение активности фагоцитоза,  $R^2=0,21...0,92$ ). Тканевые механизмы воспаления могут быть связаны с прямым воздействием марганца, никеля, хрома, свинца, бензола (повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов,  $R^2=0,32...0,91$ ; плазматических клеток, эозинофилов, лейкоцитов,  $R^2=0,38...0,55$ ). В то же время активное цитотоксическое действие перечисленных соединений и дополнительно ацетальдегида способствует усилению окислительно-восстановительных процессов (повышение содержания малонового диальдегида, снижение общей антиоксидантной активности,  $R^2=0,25...0,63$ ) и нарушению фагоцитарной реакции ( $R^2=0,38...0,46$ ).

Под воздействием никеля, марганца, свинца усиливается синдром цитолиза (повышение активности АСАТ, щелочной фосфатазы,  $R^2=0,22...0,96$ ), следствием чего также являются интенсификация перекисного окисления липидов клеточных мембран (повышение содержания малонового альдегида,  $R^2=0,46$ ) и формирование ответной воспалительной реакции с усилением неспецифической защиты организма (активация фагоцитоза,  $R^2=0,26...0,30$ ).

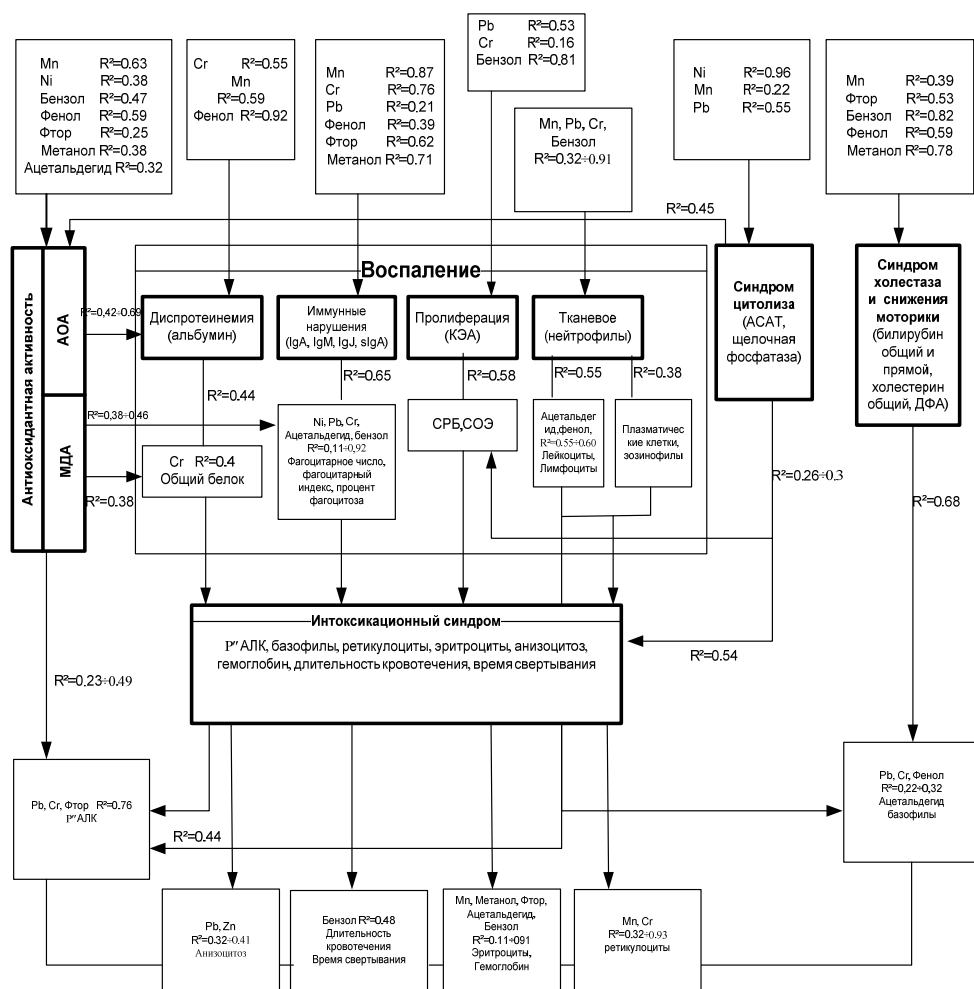


Рис. 2.21. Межсистемные связи маркеров экспозиции с маркерами негативного ответа (отклонение лабораторных показателей) у детей с хроническим гастродуоденитом

Содержание в крови марганца и ряда органических соединений (бензола, фенола, метанола) связано с развитием синдрома холестаза и снижением концентрационной и моторно-эвакуационной функции желчевыводящих путей (повышение общего билирубина в крови и снижение его в желчи, повышение общего холестерина в крови и желчи, ДФА-показателя,  $R^2=0,39...0,82$ ) с переходом в хроническое течение воспалительного процесса. С механизмами развития гепатоцеллюлярной недостаточности и, как следствие, процессов свертываемости крови связано воздействие повышенного содержания бензола ( $R^2=0,48$ ),

с развитием гипохромии – хрома, марганца, фенола, бензола ( $R^2=0,55...0,92$ ). Нарушение нормобластического типа эритропоэза (снижение содержания гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя, увеличения анизоцитоза эритроцитов) с последующим развитием анемического синдрома связано с прямым воздействием свинца, марганца, бензола, метанола, ацетальдегида на фоне дефицита цинка ( $R^2=0,11...0,91$ ). О возможном усилении интоксикационного синдрома свидетельствует увеличение содержания дельта-аминолевулиновой кислоты в связи с воздействием свинца, хрома ( $R^2=0,22...0,52$ ), увеличение содержания базофилов и ретикулоцитов в связи с воздействием хрома, свинца, ацетальдегида, фенола ( $R^2=0,22...0,42$ ). При этом наблюдалась сопряженность процессов как воспаления на фоне усиления образования специфических реактивных клеточных форм и белков, так и нарушения неспецифической защиты организма (снижение активности фагоцитарного звена).

В целом результаты проведенных статистических исследований позволили заключить, что повышенная контаминация биосред обуславливает системное влияние на процессы секреторной, переваривающей и инкреторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки и связанные с ними органы с вовлечением основных звеньев пигментного, белкового, жирового обменов, окислительно-восстановительных реакций, свертывающей системы крови и кроветворения.

Исследование связи отклонений лабораторных показателей и функциональных, морфофункциональных изменений, выявленных в ходе эндоскопического исследования, показало наличие прямой взаимосвязи показателей метаболического синдрома (анизоцитоз, ретикулоцитоз, дельта-аминолевулиновая кислота) с функциональными и морфофункциональными расстройствами гастродуоденальной сферы с коэффициентами детерминации  $0,62 \leq R^2 \leq 0,31$  и  $0,54 \leq R^2 \leq 0,39$  соответственно. Аналогичная взаимосвязь установлена между показателями гепатобилиарного синдрома (АСАТ, щелочная фосфатаза и общий билирубин) и функциональными и морфофункциональными расстройствами гастродуоденальной сферы с коэффициентами детерминации  $0,81 \leq R^2 \leq 0,33$  и  $0,49 \leq R^2 \leq 0,28$  соответственно. Кроме того, установлены прямые взаимосвязи между показателями иммунных воспалительных реакций (фагоцитоз, карциноэмбриональный антиген, IgG и IgA) и дан-

ными эндоскопического исследования с коэффициентами детерминации  $0,53 \leq R^2 \leq 0,38$  и  $0,62 \leq R^2 \leq 0,43$  соответственно.

Доказанные причинно-следственные связи лабораторных показателей и компонентов токсикантной нагрузки в организме детей, а также лабораторных показателей и показателей функциональных и морфофункциональных нарушений адекватно отражают модифицирующее действие токсичных соединений в организме на патогенез хронического гастродуоденита.

В выраженной воспалительной реакции принимают участие иммунные, тканевые, пролиферативные механизмы, которые запускаются в результате истощения антиоксидантной системы в ответ на активацию окислительных процессов токсичными соединениями. При этом развивается гепатобилиарная недостаточность с дисметаболическими нарушениями белкового, жирового, пигментного обмена, с формированием анемического и общего метаболического синдрома с последующим развитием нарушений неспецифической защиты организма (фагоцитоза). Следствием установленных этиопатогенетических нарушений являются начальные признаки дегенеративных и атрофических изменений в гастродуоденальной зоне.

Маркерами экспозиции при хроническом гастродуодените являются повышенные концентрации марганца, никеля, хрома, свинца, бензола, фенола, метанола, ацетальдегида в крови. Лабораторными маркерами ответных реакций организма на воздействие являются: карциноэмбриональный антиген, малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность, общий белок, альбумин, С-реактивный белок, АСАТ, щелочная фосфатаза, холестерин общий, общий и прямой билирубин, IgA, IgG, IgA, дельта-аминолевулиновая кислота, ретикулоциты, палочкоядерные нейтрофилы, эритроциты, гемоглобин, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, процент фагоцитоза.

На основании полученных лабораторных данных, результатов анализа межсистемных вероятностных взаимосвязей лабораторных показателей, отражающих состояние основных звеньев поддержания гомеостаза, и данных эндоскопических исследований сформулирована патогенетическая схема развития негативных эффектов, отражающих особенности воспалительно-дегенеративных заболеваний гастродуоденальной сферы

в условиях многосредовой комбинированной экспозиции тяжелых металлов, ароматических углеводов, метанола (рис. 2.22).

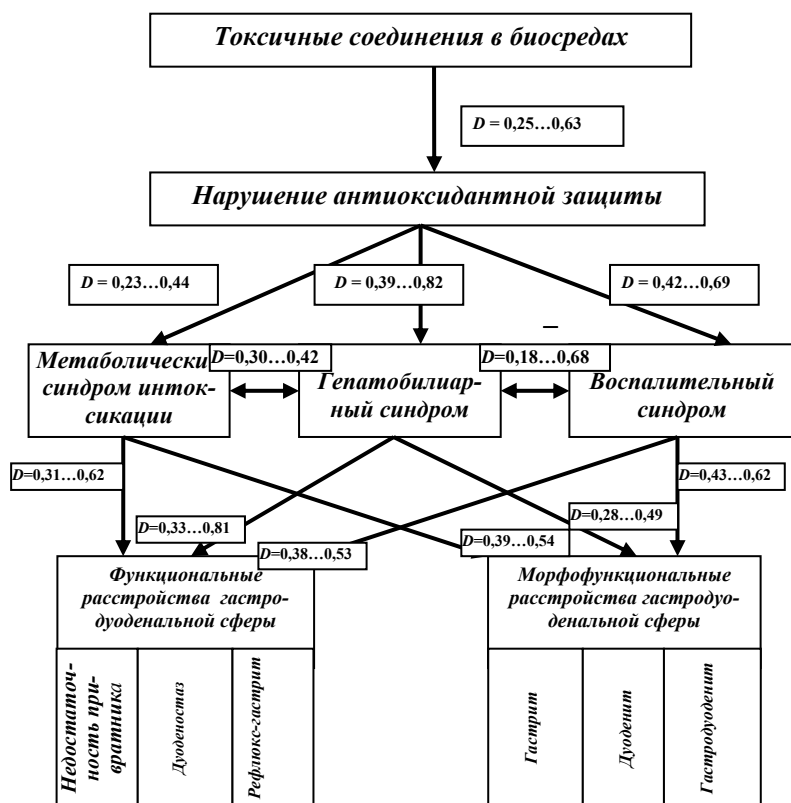


Рис. 2.22. Патогенетическая схема развития негативных эффектов у детей с ХГД в условиях многосредовой, комбинированной экспозиции тяжелых металлов, ароматических углеводов, метанола

Обобщение результатов конкретного наблюдения позволило заключить, что патогенетической основой развития негативных эффектов при хронических воспалительно-дегенеративных заболеваний гастродуоденальной сферы является повышенное содержание в биологических средах организма человека ароматических углеводов, тяжелых металлов, метанола, концентрация которых превышает физиологически допустимый органами детоксикации уровень. Результатом этого процесса является срыв одной из основных систем поддержания гомеостаза – антиоксидантной защиты, что влечет за собой развитие взаимосвязанных синдромов – метаболического, гепатобилиарного и



иммунного воспаления с последующим формированием детерминированных функциональных и морфофункциональных изменений гастродуоденальной зоны.

Обобщение полученных результатов в ходе проведения углубленных исследований позволило идентифицировать и количественно оценить негативные эффекты у детей с хроническим гастродуоденитом при устойчивой комбинированной, многосредовой экспозиции химических факторов риска (табл. 2.32).

Таблица 2.32

**Эффекты и маркеры эффекта у детей с хроническим гастродуоденитом при устойчивой комбинированной, многосредовой экспозиции химических факторов**

| № п/п | Маркер экспозиции                                                          | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup>                                                                | Эффект                                            | Маркер эффекта                | Критериальная оценка относительно физиологического уровня    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1     | Марганец<br>Никель<br>Бензол<br>Фенол (в моче)<br>Метанол                  | 0,029±0,002<br>0,236±0,019<br>0,0012±0,0002<br>0,567±0,109<br>0,999±0,201                               | •Активация процесса перекисного окисления липидов | •МДА (в сыворотке крови)      | •Повышение на 6 %                                            |
| 2     | Ацетальдегид                                                               | 0,083±0,008                                                                                             | •Активация процесса перекисного окисления липидов | •МДА (в желудочном соке)      | •Повышение на 25 %                                           |
| 3     | Марганец<br>Никель<br>Свинец<br>Бензол<br>Фенол<br>Метанол<br>Ацетальдегид | 0,029±0,002<br>0,236±0,019<br>0,158±0,009<br>0,0012±0,0002<br>0,567±0,109<br>0,999±0,201<br>0,083±0,008 | •Снижение антиоксидантной активности              | •АОА общая                    | •Снижение на 8 %                                             |
| 4     | Марганец<br>Никель<br>Свинец<br>Фенол<br>Метанол<br>Ацетальдегид           | 0,029±0,002<br>0,236±0,019<br>0,158±0,009<br>0,567±0,109<br>0,999±0,201<br>0,083±0,008                  | •Иммунное воспаление                              | •sIgA в слюне<br>•IgG<br>•IgA | •Повышение на 10 %<br>•Снижение на 10 %<br>•Снижение на 12 % |

Продолжение табл. 2.32

| № п/п | Маркер экспозиции                                | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup>                                  | Эффект                                            | Маркер эффекта                                                                                                                                                                                      | Критериальная оценка относительно физиологического уровня                                                                                                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5     | Марганец<br>Свинец<br>Хром<br>Никель<br>Бензол   | 0,029±0,002<br>0,158±0,009<br>0,057±0,017<br>0,236±0,019<br>0,0012±0,0002 | Тканевое воспаление с пролиферативной активностью | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Палочкоядер. нейтрофилы</li> <li>• Эозинофилы</li> <li>• КЭА</li> <li>• Лейкоциты</li> <li>• СРБ желудочного сока, сывотки крови</li> <li>• СОЭ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение на 7%</li> <li>• Повышение на 12 %</li> <li>• Повышение на 10 %</li> <li>• Повышение на 15 %</li> <li>• Повышение на 25 % / 10 %</li> <li>• Повышение на 15 %</li> </ul> |
| 6     | Марганец<br>Хром<br>Бензол<br>Ацетальдегид       | 0,029±0,002<br>0,057±0,017<br>0,0012±0,0002<br>0,083±0,008                | • Угнетение неспецифической резистентности        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фагоцитоз, %</li> <li>• Фагоцитарное число</li> <li>• Фагоцитарный индекс</li> </ul>                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение на 6 %</li> <li>• Снижение на 8 %</li> <li>• Снижение на 8 %</li> </ul>                                                                                                   |
| 7     | Марганец<br>Никель<br>Свинец<br>Фенол<br>Метанол | 0,029±0,002<br>0,236±0,019<br>0,158±0,009<br>0,567±0,109<br>0,999±0,201   | • Повышение цитолитической активности             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• АСАТ</li> <li>• Щелочная фосфатаза</li> </ul>                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение на 8 %</li> <li>• Повышение на 10 %</li> </ul>                                                                                                                           |
| 8     | Бензол<br>Метанол<br>Ацетальдегид<br>Марганец    | 0,0012±0,0002<br>0,999±0,201<br>0,083±0,008<br>0,029±0,002                | • Угнетение кроветворения, гемолиз эритроцитов    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эритроциты</li> <li>• Гемоглобин</li> <li>• Ретикулоциты</li> <li>• Анизоцитоз эритроцитов</li> </ul>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение на 8 %</li> <li>• Снижение на 8,3 %</li> <li>• Повышение на 7 %</li> <li>• Повышение на 3 %</li> </ul>                                                                    |
| 9     | Бензол                                           | 0,0012±0,0002                                                             | • Гемогипокоагуляция                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительность кровотечения</li> <li>• Время свертываемости крови (начало)</li> <li>• Время свертываемости крови (конец)</li> </ul>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение на 10 %</li> <li>• Повышение на 15 %</li> <li>• Повышение на 12 %</li> </ul>                                                                                             |

Окончание табл. 2.32

| № п/п | Маркер экспозиции                                          | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup>                                                 | Эффект                                                           | Маркер эффекта                                                                                                                                                                                                     | Критериальная оценка относительно физиологического уровня                                                                      |
|-------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10    | Свинец<br>Хром                                             | 0,158±0,009<br>0,057±0,017                                                               | •Нарушение метаболизма                                           | •Дельта-АЛК<br>•Базофилы                                                                                                                                                                                           | •Повышение на 10 %<br>•Повышение на 6 %                                                                                        |
| 11    | Марганец<br>Никель<br>Свинец<br>Бензол<br>Фенол<br>Метанол | 0,029±0,002<br>0,236±0,019<br>0,158±0,009<br>0,0012±0,0002<br>0,567±0,109<br>0,999±0,201 | •Холестаз, снижение концентрации и моторно-эвакуационной функции | •Общий билирубин в сыворотке крови<br>•Общий билирубин в желчи<br>•Прямой билирубин в сыворотке крови<br>•Общий холестерин в сыворотке крови<br>•Общий холестерин в желчи<br>•Дифениламин в сыворотке крови, желчи | •Повышение на 11 %<br>•Понижение на 30 %<br>•Повышение на 7 %<br>•Повышение на 8 %<br>•Повышение на 10 %<br>•Повышение на 10 % |
| 12    | Хром                                                       | 0,029±0,002                                                                              | •Снижение белоксинтезирующей функции печени                      | •Общий белок                                                                                                                                                                                                       | •Понижение на 5 %                                                                                                              |
| 13    | Хром<br>Марганец<br>Фенол                                  | 0,029±0,002<br>0,057±0,017<br>0,567±0,109                                                | •Снижение белоксинтезирующей функции печени                      | •Альбумин                                                                                                                                                                                                          | •Понижение на 8 %                                                                                                              |

В условиях устойчивой комбинированной, многосредовой экспозиции химических факторов риска, создающей концентрации в крови бензола на уровне 0,0012 мг/дм<sup>3</sup>, тяжелых металлов (марганца, свинца, хрома, никеля) на уровне, превышающем референтные показатели до 7 раз, метанола, в моче фенола – в 2,0–2,7 раза выше фоновых показателей, ацетальдегида – в 1,1 раза, маркерами негативных эффектов при патологии органов гастроудоденальной сферы являются: по-

вышение в сыворотке крови уровня карциноэмбрионального антигена (на 15 %), активности АСАТ и щелочной фосфатазы (на 8–10 %); в сыворотке крови и желудочном соке – С-реактивного белка (на 10–25 %), малонового диальдегида (на 6–15 %); снижение в сыворотке крови общей антиоксидантной активности (на 8 %), иммуноглобулина G и A (на 10–12 %), общего белка и альбумина (на 5–8 %); повышение в крови палочкоядерных нейтрофилов (на 7 %), лейкоцитов, эозинофилов (на 10–12 %), базофилов (на 6 %), СОЭ (на 15 %); снижение в крови показателей фагоцитарной активности (на 6–8 %); повышение в моче уровня дельта-аминолевулиновой кислоты (на 15 %), в слюне sIgA (на 10 %); длительности кровотечения (на 10 %), времени свертываемости крови (на 10–12 %); повышение в сыворотке крови и желчи общего билирубина (на 11–30 %), общего холестерина (8–10 %), дифениламинового показателя (на 10 %).

Маркерами негативных эффектов со стороны системы крови и кроветворных органов являются: снижение содержания эритроцитов, гемоглобина, анизоцитоз эритроцитов, ретикулоцитоз в крови (на 3–8,3 %).

#### **2.4.6. Маркеры эффекта у детей с бронхиальной астмой**

Для гигиенической индикации и критериальной оценки негативных эффектов со стороны нижних отделов органов дыхания, вызываемых устойчивым комбинированным, многосредовым воздействием факторов риска, выполнены углубленные исследования и оценка зависимости отклонений специфических и неспецифических показателей функциональных нарушений бронхолегочной системы с atopическим генезом у детей 5–14 лет ( $n=366$ , мальчики составили 53,6 %, девочки – 46,4 %) от содержания в крови токсичных компонентов. В выборку были включены дети, имеющие в качестве приоритетной патологии бронхиальную астму легкого и среднетяжелого течения в стадии ремиссии, верифицированную в соответствии с МКБ-10 на основании клинических и лабораторных данных. Группа сравнения ( $n=163$ ) включала детей с бронхиальной астмой анало-

гичной возрастной группы, проживающих в условиях относительного санитарно-гигиенического благополучия.

Выбор данной патологии обусловлен тем, что бронхиальная астма у детей как широко распространенное аллергическое заболевание с неблагоприятным прогнозом [10, 11, 54] является важнейшей проблемой здравоохранения в мире, в том числе в России [54, 323]. Эпидемиологическими исследованиями в соответствии с международной программой «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (ISAAC) и национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» установлен наиболее высокий уровень распространенности бронхиальной астмы у детей и подростков, составляющий 10–15 %. Частота встречаемости за последние 15 лет увеличилась в 1,5–2 раза [25, 244].

Современное течение бронхиальной астмы характеризуется ранней манифестацией и частой хронизацией аллергического процесса, склонностью к последующему прогрессированию. Протекая, как правило, в сочетании с несколькими аллергическими и соматическими нозологиями, бронхиальная астма все чаще продолжается во взрослом состоянии [30, 71, 129, 193]. В современных условиях в 12–14 % случаев бронхиальная астма у детей приобретает тяжелое течение, занимая в структуре детской инвалидности третье-четвертое место.

В настоящее время в России продолжается рост распространенности бронхиальной астмы, особенно среди детей на промышленно развитых территориях. Согласно современным эпидемиологическим и иммунологическим исследованиям промышленные аллергены и другие химические агенты, участвуя в сенсibilизации организма, увеличивают риск развития заболевания, либо модифицируют клиническое течение, либо выступают в роли триггеров, вызывающих ускорение реализации уже имеющегося патологического состояния (например, приступ бронхиальной астмы) [196, 204]. При возрастании в атмосферном воздухе концентрации взвешенных частиц ( $PM_{10}$ ) до  $30 \text{ мкг/м}^3$  относительный риск обострения бронхиальной астмы увеличивается до 1,12 [203].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (1995) заболеваемость бронхиальной астмой у детей входит в перечень показателей, признанных индикаторными в отношении здоровья населения и окружающей среды.

Обобщение результатов исследований различных авторов по формированию особенностей течения бронхиальной астмы в условиях устойчивого воздействия загрязнений среды обитания позволило выделить ряд свойств у химических соединений техногенного происхождения, обуславливающих определенные патоморфологические механизмы реализации повреждающего действия [35, 37, 43, 129]:

- химические вещества (хром, никель, формальдегид, ацетальдегид, бензол, толуол) – аллергены по своей природе или гаптены, которые после адсорбции на белковом носителе приобретают свойства полноценных аллергенов;

- химические вещества раздражающего действия (окислы азота, серы, окись углерода, пыль) – ирританты, вызывающие раздражительные реакции при воздействии на слизистую оболочку дыхательных путей и способствующие сенсibilизации (респираторный эффект);

- химические вещества – праймеры, повышающие иммуногенность натуральных аллергенов (бытовых, эпидермальных, грибковых или пылевых) и дополнительно индуцирующие развитие сенсibilизации.

Сравнительный анализ результатов исследования содержания в крови химических веществ, выполненного методом газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии, атомно-адсорбционной спектроскопии в соответствии с методическими указаниями [87, 168, 172], позволил установить, что в организме детей с бронхиальной астмой в условиях внешнесредовой экспозиции спектр и уровень содержания в биологических средах большинства химических компонентов, обладающих в той или иной мере сенсibilизирующим эффектом действия, значительно превышает спектр и уровень показателей у детей группы сравнения и референтных уровней (табл. 2.33).

Таблица 2.33

**Содержание металлов и органических соединений в крови детей с бронхиальной астмой в условиях аэрогенной комбинированной экспозиции факторов риска,  $p \leq 0,05$**

| Вещество             | Группа наблюдения |                 |                             |                | Группа сравнения |                 |                             |                | Достоверность различий с группой сравнения ( $p$ ) |
|----------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|----------------------------------------------------|
|                      | Количество детей  | Среднее ( $M$ ) | Станд. отклон. ( $\delta$ ) | Ошибка ( $m$ ) | Количество детей | Среднее ( $M$ ) | Станд. отклон. ( $\delta$ ) | Ошибка ( $m$ ) |                                                    |
| Марганец             | 362               | 0,039           | 0,021                       | 0,002          | 163              | 0,011           | 0,011                       | 0,003          | 0,000                                              |
| Медь                 | 138               | 1,256           | 0,237                       | 0,040          | 146              | 0,956           | 0,250                       | 0,074          | 0,000                                              |
| Никель               | 191               | 0,279           | 0,044                       | 0,006          | 122              | 0,167           | 0,082                       | 0,037          | 0,000                                              |
| Свинец               | 364               | 0,213           | 0,073                       | 0,008          | 163              | 0,139           | 0,067                       | 0,017          | 0,000                                              |
| Хром <sup>6+</sup>   | 266               | 0,034           | 0,020                       | 0,002          | 157              | 0,018           | 0,012                       | 0,003          | 0,000                                              |
| Цинк                 | 125               | 5,910           | 0,649                       | 0,115          | 131              | 4,832           | 0,836                       | 0,306          | 0,000                                              |
| Ацетальдегид         | 181               | 0,121           | 0,119                       | 0,026          | 159              | 0,048           | 0,050                       | 0,013          | 0,000                                              |
| Масляный альдегид    | 130               | 0,011           | 0,048                       | 0,003          | 159              | 0,000           | 0,000                       | 0,000          | 0,019                                              |
| Пропионовый альдегид | 127               | 0,005           | 0,005                       | 0,002          | 159              | 0,000           | 0,000                       | 0,000          | 0,000                                              |
| Формальдегид         | 332               | 0,049           | 0,029                       | 0,003          | 158              | 0,018           | 0,015                       | 0,004          | 0,000                                              |
| Бензол               | 183               | 0,017           | 0,018                       | 0,004          | 122              | 0,001           | 0,002                       | 0,001          | 0,000                                              |
| Метиловый спирт      | 213               | 3,334           | 3,268                       | 0,441          | 160              | 0,662           | 0,927                       | 0,239          | 0,000                                              |
| Толуол               | 136               | 0,018           | 0,033                       | 0,011          | 122              | 0,000           | 0,000                       | 0,000          | 0,001                                              |
| Фенол (в моче)       | 124               | 0,326           | 0,280                       | 0,118          | 128              | 0,091           | 0,120                       | 0,047          | 0,000                                              |

Содержание свинца, хрома, никеля, марганца в крови достоверно превышало аналогичные показатели группы сравнения и референтные пределы (кратность превышения составила 1,5–1,9 и 1,7–3,5 раза соответственно,  $p=0,000$ ). Уровень цинка и меди как микроэлементов, дефицит которых вызывает угнетение иммунопротективного действия при экспозиции металлов-аллергенов (раздел 2.2.2), в крови детей группы наблюдения имел различную направленность изменений по отношению к аналогичным показателям группы сравнения и физиологическим значениям. Концентрация меди в крови детей группы наблюдения в 1,3 раза превышала показатель у детей группы сравнения ( $p=0,000$ ), но соответствовала физиологическому уровню ( $1,2 \text{ мг/дм}^3$ ) [102]. Концентрация цинка в крови детей группы наблюдения в среднем в 1,2 раза превысила показатель у детей группы сравнения ( $p=0,000$ ), но была несколько ниже физиологического предела ( $6,0\text{--}8,0 \text{ мг/дм}^3$ ).

Оценка количества проб с повышенным содержанием металлов относительно (референтных) показателей у детей группы наблюдения свидетельствует, что в среднем в 70–85 % случаев идентифицировано повышенное содержание в крови марганца и хрома, в 67 % – свинца, в 45 % – никеля. У детей группы сравнения частота встречаемости проб крови с повышенным содержанием исследуемых металлов составила 7–12 %.

Использование показателей уровней содержания металлов в крови детей с бронхиальной астмой территорий относительного санитарно-гигиенического благополучия в качестве критериев сравнения обусловлено тем, что средняя концентрация меди и хрома у детей данной выборки соответствует референтным пределам значений (табл. 2.34). Средняя концентрация марганца, никеля, свинца в крови несколько превышает соответствующие референтные уровни (кратность превышения составляет 1,1–1,4 раза), но статистически достоверные различия установлены только для свинца ( $p=0,038$ ). Концентрация цинка достоверно ниже показателя в группе сравнения, что соответствует результатам исследования региональных особенностей обеспеченности цинком населения [176].



Таблица 2.34

**Содержание металлов в крови детей с бронхиальной астмой  
территорий относительного санитарно-гигиенического  
благополучия (мг/дм<sup>3</sup>),  $p < 0,05$**

| Вещество           | Группа сравнения (n=163) |              |                 |        | Референт-<br>ный уровень<br>(Н. Тиц,<br>2003) | Крат-<br>ность<br>различий | Достовер-<br>ность раз-<br>личий (p) |
|--------------------|--------------------------|--------------|-----------------|--------|-----------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
|                    | Коли-<br>чество<br>детей | Сред-<br>нее | Станд.<br>откл. | Ошибка |                                               |                            |                                      |
| Марганец           | 163                      | 0,011        | 0,011           | 0,0029 | 0,010–0,012                                   | 1,1                        | 0,051                                |
| Медь               | 146                      | 0,956        | 0,251           | 0,0744 | 0,9–1,5                                       | 0,0                        | 0,512                                |
| Никель             | 122                      | 0,167        | 0,082           | 0,0365 | 0,08–0,12                                     | 1,2                        | 0,059                                |
| Свинец             | 163                      | 0,139        | 0,068           | 0,0170 | 0,1                                           | 1,4                        | 0,038                                |
| Хром <sup>6+</sup> | 157                      | 0,018        | 0,012           | 0,0031 | 0,007–0,028                                   | 0,0                        | 0,477                                |
| Цинк               | 131                      | 4,832        | 0,836           | 0,3065 | 6,0–8,0                                       | 0,8                        | 0,039                                |

Выявлены существенные различия в содержании органических соединений в биосредах у детей сравниваемых групп. Установлено достоверно повышенные концентрации в крови детей группы наблюдения бензола, толуола, пропионового и масляного альдегидов по отношению к показателям группы сравнения, в которой данные компоненты не идентифицированы. У детей обследуемой выборки содержание в крови метилового спирта, формальдегида, ацетальдегида, в моче – фенола, достоверно в 2,5–5,0 раза превышало аналогичные показатели группы сравнения ( $0,000 > p < 0,019$ ). Оценка количества проб с повышенным содержанием органических компонентов в крови детей группы наблюдения показала, что регистрируется повышенный уровень ацетальдегида в 46 % случаев от числа обследованных, бензола, толуола – в 24–20 % случаев; в моче повышенный уровень фенола установлен в 78 % случаев.

Сравнительная оценка результатов исследования содержания органических соединений в биосредах детей с бронхиальной астмой условно «чистых» территорий региона, представленная в табл. 2.35, показала, что в крови не идентифицируются представители ароматических углеводов (этилбензол, толуол, о-, м-, п-ксилолы), алифатических альдегидов (масляного и пропионового) (см. табл. 2.35).

Таблица 2.35

**Содержание органических соединений в крови детей  
с бронхиальной астмой условно «чистых» территорий  
(мг/дм<sup>3</sup>),  $p < 0,05$**

| Вещество                       | Группа сравнения (n=63)  |              |                 |             | Фоновый уровень (n=150)  |              |                 |             | Крат-<br>ность<br>разли-<br>чий | Досто-<br>вер-<br>ность<br>разли-<br>чий $p$ |
|--------------------------------|--------------------------|--------------|-----------------|-------------|--------------------------|--------------|-----------------|-------------|---------------------------------|----------------------------------------------|
|                                | Коли-<br>чество<br>детей | Сред-<br>нее | Станд.<br>откл. | Ошиб-<br>ка | Коли-<br>чество<br>детей | Сред-<br>нее | Станд.<br>откл. | Ошиб-<br>ка |                                 |                                              |
| Ацетальде-<br>гид              | 159                      | 0,048        | 0,0495          | 0,0129      | 100                      | 0,078        | 0,0434          | 0,0086      | 0,6                             | 0,000                                        |
| Масляный<br>альдегид           | 159                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | 100                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | –                                            |
| Пропионо-<br>вый альде-<br>гид | 159                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | 100                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | –                                            |
| Формальде-<br>гид              | 158                      | 0,018        | 0,0154          | 0,0040      | 110                      | 0,005        | 0,0076          | 0,0014      | 3,6                             | 0,000                                        |
| Бензол                         | 122                      | 0,001        | 0,0017          | 0,0008      | 118                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | 0,024                                        |
| Метиловый<br>спирт             | 163                      | 0,662        | 0,9268          | 0,2394      | 129                      | 0,369        | 0,3067          | 0,1167      | 1,8                             | 0,030                                        |
| О-ксилол                       | 122                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | 118                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | –                                            |
| П-, м-ксилол                   | 122                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | 119                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | –                                            |
| Толуол                         | 122                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | 118                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | –                                            |
| Этилбензол                     | 22                       | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | 118                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | –                                            |
| Фенол<br>(в моче)              | 1128                     | 0,091        | 0,1202          | 0,0466      | 100                      | 0,000        | 0,0000          | 0,0000      | –                               | 0,000                                        |

Присутствие в крови ацетальдегида зарегистрировано на уровне ниже фонового регионального показателя. Наличие формальдегида, относящегося к группе умеренно опасных аллергенов [213], метанола и фенола в концентрациях, статистически достоверно отличающихся от фоновых уровней, возможно, связано с эндогенным образованием их в процессе обменных процессов и метаболизма соединений [12, 44, 47]. Из истинных ксенобиотиков в крови детей зарегистрирован бензол. Доля проб с идентифицированным уровнем компонента составила 12 %, что в 2 раза меньше показателя в группе наблюдения. Учитывая небольшой спектр органических соединений, зарегистрированных в крови детей с бронхиальной астмой «условно» чистых территорий, в концентрациях, превышающих фоновый уровень, полученные значения использовали в дальнейших исследованиях в качестве показателей

сравнения для оценки нагрузки органическими соединениями, а данную группу оценивали как группу сравнения.

Для обоснования маркеров эффектов у детей с бронхиальной астмой в условиях экспозиции химических аллергенов выполнено углубленное исследование и оценка отклонений иммунологических, биохимических, гематологических показателей, отражающих функциональные нарушения бронхо-легочной системы атопического характера [29, 127, 204].

При обследовании детей группы наблюдения, имеющих повышенные концентрации токсичных соединений хотя бы по одному показателю, характеризующихся аллергенным и иммунотропным эффектами (табл. 2.36), установлено, что гематологические показатели общего анализа крови не имеют достоверных различий между обследуемой группой и группой сравнения. Исключением является СОЭ, которая в обследуемой группе в 1,3 раза выше по отношению к показателю в группе сравнения ( $p \leq 0,001$ ).

Так, уровень эозинофилии оставался высоким у представителей обеих групп. Среднегрупповые уровни относительной эозинофилии и эозинофильно-лимфоцитарного индекса статистически достоверно отличались от физиологической нормы. При этом отношение шансов повышения эозинофильно-лимфоцитарного индекса у детей группы наблюдения составило 200,7, у детей группы сравнения – 20,5. Абсолютная эозинофилия отмечена у 32 % детей, относительная эозинофилия – у 53–61 % детей, повышенный эозинофильно-лимфоцитарный индекс – у 85–86 %. Лейкоцитоз наблюдался у 20–21 % детей независимо от принадлежности к той или иной группе. Однако относительная лейкопения в обследуемой группе встречалась в 3 раза чаще показателя группы сравнения и, соответственно, в 2 раза реже встречался относительный лимфоцитоз.

Значения индекса эозинофилии по результатам риноцитоскопии свидетельствуют о достоверных различиях между показателями местной неспецифической сенсibilизации обследуемой группы и физиологической нормой, а также между показателями обследуемой группы и группы сравнения, что свидетельствует о выраженной степени местной сенсibilизации у детей группы наблюдения. При этом средние значения данного критерия в обследуемой группе превышали аналогичные в группе сравнения в 2,85 раза ( $OR=3,8$  и  $OR=1,2$  в группе наблюдения и группе сравнения соответственно), а относительное количество детей с отклонением данного показателя превышало уровень сравнения в 4,15 раза ( $p \leq 0,000$ ).

Таблица 2.36

**Лабораторные показатели у детей с бронхиальной астмой и с повышенным содержанием в крови факторов внешнесредовой экспозиции (не менее одного токсиканта-аллергена),  $p \leq 0,05$**

| Вид анализа        | Показатель                          | Физ. норма | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                              | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                                |                 |
|--------------------|-------------------------------------|------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|--------------------------------|-----------------|
|                    |                                     |            | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой ( $p$ ) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий ( $p$ ) |                 |
|                    |                                     |            |                  |        | ниже                                                    | выше |                                              |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой                  | с гр. сравнения |
| Общий анализ крови | Эозинофилы абс., $10^9/\text{дм}^3$ | 150–350    | 314,12           | 73,23  | 29                                                      | 32   | В норме                                      | 316,76            | 26,71  | 34                                                      | 32   | В норме                        | 0,946           |
|                    | Базофилы, %                         | 0–1        | 0,05             | 0,069  | 0                                                       | 0    | В норме                                      | 0,05              | 0,020  | 0                                                       | 0    | в норме                        | 0,998           |
|                    | Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>       | 115–160    | 131,70           | 2,939  | 0                                                       | 0    | В норме                                      | 134,38            | 0,863  | 1                                                       | 0    | В норме                        | 0,083           |
|                    | Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$       | 4,5–7,5    | 6,38             | 0,377  | 2                                                       | 20   | В норме                                      | 6,67              | 0,287  | 6                                                       | 21   | В норме                        | 0,216           |
|                    | Лимфоциты, %                        | 32–52      | 42,59            | 3,001  | 10                                                      | 44   | В норме                                      | 44,07             | 0,891  | 10                                                      | 20   | В норме                        | 0,338           |
|                    | Моноциты, %                         | 4–6        | 5,27             | 1,846  | 32                                                      | 17   | В норме                                      | 4,10              | 0,152  | 38                                                      | 6    | В норме                        | 0,204           |
|                    | Палочкоядерные нейтрофилы, %        | 0–3        | 1,05             | 0,307  | 0                                                       | 2    | В норме                                      | 1,20              | 0,155  | 0                                                       | 3    | В норме                        | 0,373           |
|                    | Плазматические клетки, %            | 0          | 0,02             | 0,049  | 0                                                       | 2    | 0,323                                        | 0,02              | 0,011  | 0                                                       | 1    | 0,008                          | 0,693           |
|                    | Сегментоядерные нейтрофилы, %       | 37–58      | 46,41            | 2,937  | 44                                                      | 10   | В норме                                      | 45,65             | 0,905  | 17                                                      | 11   | В норме                        | 0,616           |
|                    | СОЭ, мм/ч                           | 1–10       | 6,00             | 1,006  | 0                                                       | 12   | В норме                                      | 7,84              | 0,391  | 0                                                       | 18   | В норме                        | 0,001           |
|                    | Цветной показатель, пг              | 24–35      | 30,54            | 0,481  | 0                                                       | 0    | В норме                                      | 30,44             | 0,131  | 0                                                       | 0    | В норме                        | 0,679           |
|                    | Эозинофилы отн., %                  | 0–3        | 5,27             | 1,194  | 0                                                       | 61   | 0,000                                        | 4,78              | 0,355  | 0                                                       | 53   | 0,000                          | 0,426           |
|                    | Эозинофильно-лимфоцит. индекс       | 0,015–0,02 | 0,12             | 0,034  | 3                                                       | 86   | 0,000                                        | 0,12              | 0,011  | 1                                                       | 85   | 0,000                          | 0,747           |
|                    | Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$   | 3,9–5,3    | 4,32             | 0,110  | 5                                                       | 0    | В норме                                      | 4,41              | 0,028  | 1                                                       | 1    | В норме                        | 0,095           |

Продолжение табл. 2.36

| Вид анализа                | Показатель                               | Физ. норма | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                          | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                            |                 |
|----------------------------|------------------------------------------|------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|
|                            |                                          |            | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |
|                            |                                          |            |                  |        | ниже                                                    | выше |                                          |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Риноцитоскопия             | Индекс эозинофилии                       | 0–13       | 6,61             | 5,216  | 0                                                       | 13   | В норме                                  | 18,81             | 4,168  | 0                                                       | 54   | 0,007                      | 0,000           |
| Биохимический анализ крови | АЛАТ, Е/дм <sup>3</sup>                  | 5–42       | 13,55            | 1,293  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 16,69             | 3,326  | 0                                                       | 1    | В норме                    | 0,083           |
|                            | Альбумины, г/дм <sup>3</sup>             | 38–51      | 45,41            | 1,564  | 3                                                       | 15   | В норме                                  | 44,18             | 0,525  | 8                                                       | 9    | В норме                    | 0,133           |
|                            | АОА, %                                   | 36,2–38,6  | 39,08            | 2,755  | 41                                                      | 49   | 0,727                                    | 40,50             | 0,934  | 35                                                      | 55   | 0,000                      | 0,323           |
|                            | АСАТ, Е/дм <sup>3</sup>                  | 6–37       | 27,33            | 2,850  | 0                                                       | 5    | В норме                                  | 25,79             | 0,842  | 0                                                       | 5    | В норме                    | 0,296           |
|                            | Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup>  | 0–18,8     | 14,41            | 3,120  | 0                                                       | 21   | В норме                                  | 11,98             | 0,702  | 0                                                       | 14   | В норме                    | 0,125           |
|                            | Билирубин прямой, мкмоль/дм <sup>3</sup> | 0–4,3      | 2,85             | 0,348  | 0                                                       | 19   | В норме                                  | 2,40              | 0,181  | 0                                                       | 10   | В норме                    | 0,059           |
|                            | Глюкоза, ммоль/дм <sup>3</sup>           | 4,2–6,4    | 4,19             | 0,239  | 40                                                      | 0    | 0,905                                    | 5,09              | 0,435  | 15                                                      | 1    | В норме                    | 0,000           |
|                            | Железо, мкмоль/дм <sup>3</sup>           | 7,6–25,6   | 15,88            | 1,380  | 8                                                       | 0    | В норме                                  | 14,71             | 0,530  | 13                                                      | 2    | В норме                    | 0,112           |
|                            | Кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>           | 2,02–2,6   | 2,35             | 0,184  | 19                                                      | 24   | В норме                                  | 2,20              | 0,048  | 41                                                      | 12   | В норме                    | 0,096           |
|                            | МДА, мкмоль/см <sup>3</sup>              | 1,8–2,5    | 2,31             | 0,166  | 0                                                       | 8    | В норме                                  | 2,33              | 0,045  | 1                                                       | 15   | В норме                    | 0,830           |
|                            | Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>          | 1,7–8,3    | 4,55             | 0,613  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 4,20              | 0,214  | 0                                                       | 1    | В норме                    | 0,268           |
|                            | Общий белок, г/дм <sup>3</sup>           | 66–87      | 70,52            | 2,858  | 23                                                      | 0    | В норме                                  | 73,50             | 0,646  | 12                                                      | 2    | В норме                    | 0,040           |
|                            | Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>  | 3,11–5,44  | 3,88             | 0,182  | 3                                                       | 0    | В норме                                  | 3,92              | 0,063  | 8                                                       | 1    | В норме                    | 0,694           |
|                            | Щелочная фосфатаза, Е/дм <sup>3</sup>    | 71–645     | 512,76           | 73,21  | 0                                                       | 28   | В норме                                  | 381,64            | 16,74  | 0                                                       | 9    | В норме                    | 0,000           |

| Вид анализа                   | Показатель                                             | Физ. норма  | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                          | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                            |                 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|
|                               |                                                        |             | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |
|                               |                                                        |             |                  |        | ниже                                                    | выше |                                          |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Иммунологический анализ крови | IgG, г/дм <sup>3</sup>                                 | 8,22–14,34  | 10,79            | 0,635  | 17                                                      | 10   | В норме                                  | 11,48             | 0,230  | 5                                                       | 14   | В норме                    | 0,040           |
|                               | IgM, г/дм <sup>3</sup>                                 | 1,1–1,95    | 1,36             | 0,064  | 5                                                       | 0    | В норме                                  | 1,44              | 0,029  | 8                                                       | 8    | В норме                    | 0,021           |
|                               | IgA, г/дм <sup>3</sup>                                 | 0,68–1,88   | 1,71             | 0,127  | 0                                                       | 27   | В норме                                  | 1,60              | 0,046  | 1                                                       | 25   | В норме                    | 0,103           |
|                               | Абсолютный фагоцитоз, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,964–2,988 | 1,83             | 0,318  | 21                                                      | 15   | В норме                                  | 1,78              | 0,079  | 10                                                      | 7    | В норме                    | 0,759           |
|                               | Фагоцитоза, %                                          | 35–60       | 47,62            | 5,757  | 26                                                      | 24   | В норме                                  | 49,60             | 1,461  | 16                                                      | 24   | В норме                    | 0,499           |
|                               | фагоцитарное число, у.е.                               | 0,8–1,2     | 0,76             | 0,128  | 68                                                      | 21   | 0,541                                    | 0,88              | 0,040  | 47                                                      | 18   | В норме                    | 0,079           |
|                               | Фагоцитарный индекс, у.е.                              | 1,5–2       | 1,55             | 0,093  | 53                                                      | 6    | В норме                                  | 1,71              | 0,038  | 27                                                      | 16   | В норме                    | 0,001           |
|                               | Альфа-фетопроtein, нг/дм <sup>3</sup>                  | 0–5         | 6,08             | 3,465  | 0                                                       | 38   | 0,491                                    | 5,53              | 2,196  | 0                                                       | 35   | 0,634                      | 0,766           |
|                               | IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>                          | 0–49,9      | 310,9            | 92,034 | 0                                                       | 77   | 0,000                                    | 220,06            | 20,55  | 0                                                       | 70   | 0,000                      | 0,051           |
|                               | IgE спец. к марганцу, МЕ/см <sup>3</sup>               | 0–1,59      | 0,93             | 0,48   | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 2,76              | 1,766  | 0                                                       | 55   | В норме                    | 0,039           |
|                               | IgE спец. к формальдегиду, МЕ/см <sup>3</sup>          | 0–2,61      | 1,45             | 0,751  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 3,42              | 1,316  | 0                                                       | 79   | В норме                    | 0,021           |
|                               | IgE спец. к хрому, МЕ/см <sup>3</sup>                  | 0–1,20      | 0,61             | 0,32   | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 1,98              | 0,788  | 0                                                       | 44   | В норме                    | 0,042           |
|                               | Антитела к лямблиям, у.е.                              | 0–1,1       | 0,30             | 0,346  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 0,55              | 0,216  | 0                                                       | 31   | В норме                    | 0,119           |
|                               | Антитела к тиреопероксидазе, МЕд/см <sup>3</sup>       | 0–30        | 2,48             | 1,323  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 9,03              | 2,412  | 0                                                       | 3    | В норме                    | 0,000           |
|                               | Карциноэмбриональный антиген, нг/см <sup>3</sup>       | 0–2,9       | 4,02             | 1,154  | 0                                                       | 34   | В норме                                  | 5,30              | 1,216  | 0                                                       | 72   | 0,000                      | 0,055           |
|                               | T <sub>3</sub> общий, нг/см <sup>3</sup>               | 0,6–2,1     | 1,44             | 0,329  | 4                                                       | 16   | В норме                                  | 1,30              | 0,090  | 3                                                       | 10   | В норме                    | 0,411           |
|                               | T <sub>4</sub> общий, мкг%                             | 4,2–12      | 8,65             | 1,363  | 0                                                       | 16   | В норме                                  | 8,33              | 0,463  | 6                                                       | 11   | В норме                    | 0,651           |
|                               | T <sub>4</sub> свободный, пмоль/дм <sup>3</sup>        | 10–25       | 15,1             | 1,880  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 16,41             | 1,175  | 7                                                       | 3    | В норме                    | 0,213           |
|                               | ТТГ, мкМЕ/см <sup>3</sup>                              | 0,3–4       | 1,55             | 0,353  | 0                                                       | 3    | В норме                                  | 1,91              | 0,169  | 0                                                       | 5    | В норме                    | 0,067           |

Выявлено нарушение потенциала антиоксидантной защиты в целом у 90 % из всех обследованных (в том числе в группе сравнения) по критерию антиоксидантной активности плазмы, вероятно, обусловленный активизацией окислительных процессов в организме в условиях повышенного содержания токсичных соединений в организме. Однако изменения антиоксидантной активности носили разнонаправленный характер. В группе наблюдения, как и в группе сравнения, преобладала активизация процессов антиокисления в организме (дети с повышенной антиоксидантной активностью составили 55 и 49 % детей,  $OR=1,7$  и  $OR=1,2$  соответственно), что оценивается как компенсаторная реакция в ответ на напряжение адаптационных возможностей организма.

Частота регистрации усиленного перекисного окисления липидов в организме детей группы наблюдения установлена в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Количество детей с повышенным содержанием малонового диальдегида в плазме крови детей обследуемой группы составило 15 %, а группы сравнения – 8 % ( $OR=3,66$  и  $OR=1,2$  соответственно). Повышенное содержание малонового диальдегида в плазме крови свидетельствует об усилении процессов свободно-радикального окисления в организме в результате воздействия факторов химического генеза. Активация окислительных процессов приводит к повреждению клеточных мембран из-за перекисного окисления липидного слоя и, в конечном итоге, к гибели клеток (апоптозу). В результате нарушения баланса в системе «окислительные процессы – антиоксидантная защита» развивается синдром пероксидации, обуславливающий ранние нарушения неспецифической защиты организма, углубление которых формирует специфический патологический процесс [114, 193].

Установлено статистически достоверное снижение активности щелочной фосфатазы в группе наблюдения по отношению к показателю в группе сравнения ( $p=0,000$ ), при этом отличий от физиологической нормы в обеих группах не установлено. Развитие подобных тенденций (снижение щелочной фосфатазы) может быть связано с мембранотоксическим действием соединений. Мембранотоксический эффект действия токсикантов ведет к дистрофии липидных слоев клеточных мембран, что влечет за собой снижение функциональной активности клеток и может быть причиной снижения общей ферментативной

активности. Следует учесть и тот факт, что щелочная фосфатаза является одним из основных катализаторов метаболизма токсикантов, и ее количество может снижаться также и за счет активного метаболического потребления в результате биотрансформации [12].

Выявлена преимущественная гиперпродукция показателей гуморального иммунитета. Содержание сывороточных иммуноглобулинов М и G у детей в группе наблюдения зарегистрировано статистически достоверно выше аналогичных показателей в группе сравнения ( $p=0,02-0,04$ , OR=1,7 для IgM, OR=4,0 для IgG у детей группы наблюдения и OR=1,2 для IgM, OR=1,5 для IgG у детей группы сравнения). Установлено достоверное повышение по отношению к группе сравнения активности системы неспецифической защиты. Средний уровень фагоцитарного индекса у детей группы наблюдения статистически достоверно отличался от показателя группы сравнения ( $p=0,000$ ), фагоцитарное число имело тенденцию к повышению у детей обследуемой группы по отношению к показателю группы сравнения (OR=2,55 в группе наблюдения при OR=1,4 в группе сравнения). Данные изменения характеризуют избыточную стимуляцию иммунной резистентности у детей группы наблюдения, вероятно, обусловленную повышенным уровнем токсичных соединений в крови.

Уровень общей сенсибилизации организма по критерию IgE установлен высоким в обеих исследуемых группах (количество детей с отклонениями от физиологической нормы составило 70–77 %). Однако повышенные уровни специфического иммуноглобулина E наблюдались только у детей группы наблюдения: IgE к марганцу имели 55 % детей в значениях, превышающих физиологический уровень (в 2,97 раза выше аналогичного показателя в группе сравнения,  $p=0,039$ , OR=2,65), IgE к формальдегиду – 79 % детей (в 2,36 раза выше группы сравнения,  $p=0,021$ , OR=1,7), IgE к хрому – 44 % детей (в 3,25 раза выше группы сравнения,  $p=0,042$ , OR=1,8). Поскольку анализируемые контингенты детей различались только степенью содержания химических аллергенов в крови, не исключено, что именно они играют ведущую роль в патогенезе аллергических реакций. Выявленные особенности воздействия данных соединений связаны с тем, что во второй фазе детоксикации они взаимодействуют с белками и выступают в роли гаптенов. В результате изменяется антигенная структура белков по классической схеме, что приводит к образованию антигенов техногенного генеза. Это



обуславливает возрастание патологической гиперчувствительности организма и увеличение распространенности аллергопатологии, в том числе бронхиальной астмы [29].

Обращает на себя внимание превышение нормальных значений уровня карциноэмбрионального антигена у 72 % детей группы наблюдения, тогда как в группе сравнения таких детей зарегистрировано только 34 % ( $OR=3,99$  в группе наблюдения и  $OR=1,4$  в группе сравнения). Частота регистрации проб с повышенным содержанием альфа-фетопротеина в обеих группах установлена приблизительно одинаковая – 35 и 38 %.

Анализ показателей функции щитовидной железы не выявил статистически достоверных различий по группам в уровнях гормонов щитовидной железы ( $T_3$ ,  $T_4$  общих,  $T_4$  своб.) и гипофиза (ТТГ), тогда как содержание специфических антител к тиреопероксидазе достоверно было повышено в группе наблюдения (кратность превышения составила 3,76 раза относительно группы сравнения,  $p=0,000$ ). При этом отмечена тенденция к усилению продукции ТТГ у детей обследуемой группы (среднегрупповой показатель в 1,3 раза превысил показатель у детей группы сравнения, но без статистически достоверных различий).

Таким образом, выявленные сравнительные изменения лабораторных показателей свидетельствуют о том, что в обследуемой группе детей, в отличие от группы сравнения, отмечается активизация процессов антиоксидантной защиты организма (по показателю общей антиоксидантной активности) в ответ на усиление процессов пероксидации (по уровню малонового диальдегида), снижение общей ферментативной активности (по активности щелочной фосфатазы), гиперфункция гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета (по показателям иммуноглобулинов А, М, G, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса), неспецифическая местная сенсibilизация слизистой носовой полости (повышение индекса эозинофилии), специфическая сенсibilизация (повышение IgE к марганцу, формальдегиду и хрому), повышение уровня карциноэмбрионального антигена, а также появление аутоантител к тиреопероксидазе.

Анализ изменений лабораторных тестов в группе детей (185 человек) с повышенным содержанием (по отношению к группе сравнения) трех токсикантов-аллергенов из изучаемого перечня позволил уточнить и расширить перечень критериев, характеризующих патоморфоз бронхиальной астмы (табл. 2.37).

Таблица 2.37

**Лабораторные показатели у детей с бронхиальной астмой и с повышенным содержанием в крови факторов внешнесредовой экспозиции (не менее трех токсикантов-аллергенов),  $p \leq 0,05$**

| Вид анализа        | Показатель                          | Физ. норма | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                              | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                                |                 |
|--------------------|-------------------------------------|------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|--------------------------------|-----------------|
|                    |                                     |            | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой ( $p$ ) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий ( $p$ ) |                 |
|                    |                                     |            |                  |        | ниже                                                    | выше |                                              |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой                  | с гр. сравнения |
| Общий анализ крови | Эозинофилы абс., $10^9/\text{дм}^3$ | 150–350    | 314,12           | 73,233 | 29                                                      | 32   | В норме                                      | 344,86            | 82,704 | 35                                                      | 33   | В норме                        | 0,578           |
|                    | Базофилы, %                         | 0–1        | 0,05             | 0,069  | 0                                                       | 0    | В норме                                      | 0,03              | 0,035  | 0                                                       | 0    | В норме                        | 0,536           |
|                    | Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>       | 115–160    | 131,74           | 2,939  | 0                                                       | 0    | В норме                                      | 133,76            | 2,055  | 3                                                       | 0    | В норме                        | 0,261           |
|                    | Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$       | 4,5–7,5    | 6,38             | 0,377  | 2                                                       | 20   | В норме                                      | 7,11              | 1,533  | 5                                                       | 21   | В норме                        | 0,357           |
|                    | Лимфоциты, %                        | 32–52      | 42,59            | 3,001  | 10                                                      | 44   | В норме                                      | 44,12             | 2,181  | 8                                                       | 17   | В норме                        | 0,410           |
|                    | Моноциты, %                         | 4–6        | 5,27             | 1,846  | 32                                                      | 17   | В норме                                      | 3,98              | 0,321  | 39                                                      | 4    | 0,877                          | 0,166           |
|                    | Палочкоядерные нейтрофилы, %        | 0–3        | 1,05             | 0,307  | 0                                                       | 2    | В норме                                      | 1,15              | 0,235  | 0                                                       | 5    | В норме                        | 0,600           |
|                    | Плазматические клетки, %            | 0          | 0,02             | 0,049  | 0                                                       | 2    | 0,323                                        | 0,03              | 0,036  | 0                                                       | 3    | 0,159                          | 0,967           |
|                    | Сегментоядерные нейтрофилы, %       | 37–58      | 46,41            | 2,937  | 44                                                      | 10   | В норме                                      | 45,27             | 2,376  | 19                                                      | 9    | В норме                        | 0,545           |
|                    | СОЭ, мм/ч                           | 1–10       | 6,00             | 1,006  | 0                                                       | 12   | В норме                                      | 7,20              | 0,842  | 0                                                       | 14   | В норме                        | 0,069           |
|                    | Цветной показатель, пг              | 24–35      | 30,54            | 0,481  | 0                                                       | 0    | В норме                                      | 30,49             | 0,299  | 0                                                       | 0    | В норме                        | 0,856           |
|                    | Эозинофилы отн., %                  | 0–3        | 5,27             | 1,194  | 0                                                       | 61   | 0,000                                        | 5,23              | 1,098  | 0                                                       | 51   | 0,000                          | 0,957           |
|                    | Эозинофильно-лимфоцитарный индекс   | 0,015–0,02 | 0,12             | 0,034  | 3                                                       | 86   | 0,000                                        | 0,13              | 0,036  | 0                                                       | 84   | 0,000                          | 0,866           |
|                    | Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$   | 3,9–5,3    | 4,32             | 0,110  | 5                                                       | 0    | В норме                                      | 4,38              | 0,066  | 5                                                       | 0    | В норме                        | 0,358           |

Продолжение табл. 2.37

| Вид анализа                | Показатель                               | Физ. норма | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                          | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                            |                 |
|----------------------------|------------------------------------------|------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|
|                            |                                          |            | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |
|                            |                                          |            |                  |        | ниже                                                    | выше |                                          |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Риноцитоскопия             | Индекс эозинофилии                       | 0–13       | 6,61             | 5,216  | 0                                                       | 13   | В норме                                  | 22,64             | 15,148 | 0                                                       | 60   | 0,188                      | 0,034           |
| Биохимический анализ крови | АЛАТ, Е/дм <sup>3</sup>                  | 5–42       | 13,55            | 1,293  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 25,11             | 19,860 | 0                                                       | 1    | В норме                    | 0,250           |
|                            | Альбумины, г/дм <sup>3</sup>             | 38–51      | 45,41            | 1,564  | 3                                                       | 15   | В норме                                  | 44,99             | 1,169  | 8                                                       | 11   | В норме                    | 0,668           |
|                            | АОА, %                                   | 36,2–38,6  | 39,08            | 2,755  | 41                                                      | 49   | 0,727                                    | 40,60             | 2,111  | 33                                                      | 56   | 0,064                      | 0,381           |
|                            | АСАТ, Е/дм <sup>3</sup>                  | 6–37       | 27,33            | 2,850  | 0                                                       | 5    | В норме                                  | 25,40             | 1,907  | 1                                                       | 5    | В норме                    | 0,261           |
|                            | Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup>  | 0–18,8     | 14,41            | 3,120  | 0                                                       | 21   | В норме                                  | 11,36             | 2,093  | 0                                                       | 13   | В норме                    | 0,105           |
|                            | Билирубин прямой, мкмоль/дм <sup>3</sup> | 0–4,3      | 3,95             | 1,548  | 0                                                       | 19   | В норме                                  | 3,26              | 0,591  | 0                                                       | 4    | В норме                    | 0,238           |
|                            | Глюкоза, ммоль/дм <sup>3</sup>           | 4,2–6,4    | 4,19             | 0,239  | 40                                                      | 0    | 0,905                                    | 5,90              | 2,253  | 14                                                      | 1    | В норме                    | 0,134           |
|                            | Железо, мкмоль/дм <sup>3</sup>           | 7,6–25,6   | 15,88            | 1,380  | 8                                                       | 0    | В норме                                  | 15,16             | 1,405  | 16                                                      | 1    | В норме                    | 0,462           |
|                            | Кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>           | 2,02–2,6   | 2,35             | 0,184  | 19                                                      | 24   | В норме                                  | 2,27              | 0,153  | 33                                                      | 22   | В норме                    | 0,499           |
|                            | МДА, мкмоль/см <sup>3</sup>              | 1,8–2,5    | 2,31             | 0,166  | 0                                                       | 8    | В норме                                  | 2,36              | 0,125  | 3                                                       | 20   | В норме                    | 0,609           |
|                            | Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>          | 1,7–8,3    | 4,55             | 0,613  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 3,98              | 0,328  | 1                                                       | 1    | В норме                    | 0,092           |
|                            | Общий белок, г/дм <sup>3</sup>           | 66–87      | 70,52            | 2,858  | 23                                                      | 0    | В норме                                  | 73,01             | 1,347  | 15                                                      | 1    | В норме                    | 0,114           |
|                            | Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>  | 3,11–5,44  | 3,88             | 0,182  | 3                                                       | 0    | В норме                                  | 3,96              | 0,181  | 8                                                       | 1    | В норме                    | 0,521           |
|                            | Щелочная фосфатаза, Е/дм <sup>3</sup>    | 71–645     | 512,77           | 73,212 | 0                                                       | 28   | В норме                                  | 382,20            | 44,069 | 0                                                       | 6    | В норме                    | 0,003           |

Продолжение табл. 2.37

| Вид анализа                   | Показатель                                             | Физ. норма  | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                          | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                            |                 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|
|                               |                                                        |             | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |
|                               |                                                        |             |                  |        | ниже                                                    | выше |                                          |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Иммунологический анализ крови | IgG, г/дм <sup>3</sup>                                 | 8,22–14,34  | 10,79            | 0,635  | 17                                                      | 10   | В норме                                  | 11,26             | 0,531  | 7                                                       | 10   | В норме                    | 0,255           |
|                               | IgM, г/дм <sup>3</sup>                                 | 1,1–1,95    | 1,36             | 0,064  | 5                                                       | 0    | В норме                                  | 1,43              | 0,067  | 8                                                       | 7    | В норме                    | 0,136           |
|                               | IgA, г/дм <sup>3</sup>                                 | 0,68–1,88   | 1,71             | 0,127  | 0                                                       | 27   | В норме                                  | 1,56              | 0,109  | 1                                                       | 21   | В норме                    | 0,078           |
|                               | Абсолютный фагоцитоз, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,964–2,988 | 1,838            | 0,318  | 21                                                      | 15   | В норме                                  | 1,766             | 0,154  | 7                                                       | 3    | В норме                    | 0,682           |
|                               | Фагоцитоза, %                                          | 35–60       | 47,62            | 5,757  | 26                                                      | 24   | В норме                                  | 53,12             | 3,792  | 10                                                      | 31   | В норме                    | 0,110           |
|                               | Фагоцитарное число, у.е.                               | 0,8–1,2     | 0,76             | 0,128  | 68                                                      | 21   | 0,541                                    | 0,96              | 0,113  | 39                                                      | 25   | В норме                    | 0,019           |
|                               | Фагоцитарный индекс, у.е.                              | 1,5–2       | 1,55             | 0,093  | 53                                                      | 6    | В норме                                  | 1,75              | 0,101  | 30                                                      | 18   | В норме                    | 0,003           |
|                               | Альфа-фетопроtein, нг/дм <sup>3</sup>                  | 0–5         | 6,08             | 3,465  | 0                                                       | 38   | 0,491                                    | 4,23              | 0,709  | 0                                                       | 29   | В норме                    | 0,230           |
|                               | IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>                          | 0–49,9      | 310,90           | 92,034 | 0                                                       | 77   | 0,000                                    | 210,24            | 50,305 | 0                                                       | 67   | 0,000                      | 0,055           |
|                               | IgE спец. к марганцу, МЕ/см <sup>3</sup>               | 0–1,59      | 0,93             | 0,48   | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 4,28              | 2,053  | 0                                                       | 60   | В норме                    | 0,031           |
|                               | IgE спец. к формальдегиду, МЕ/см <sup>3</sup>          | 0–2,61      | 1,45             | 0,751  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 4,32              | 1,913  | 0                                                       | 80   | В норме                    | 0,025           |
|                               | IgE спец. к хрому, МЕ/см <sup>3</sup>                  | 0–1,20      | 0,61             | 0,32   | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 2,45              | 1,164  | 0                                                       | 6    | В норме                    | 0,049           |
|                               | Антитела к лямблиям, у.е.                              | 0–1,1       | 0,30             | 0,346  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 0,58              | 0,484  | 0                                                       | 28   | В норме                    | 0,178           |

Окончание табл. 2.37

| Вид анализа                   | Показатель                                       | Физ. норма | Группа сравнения |        |                                                         |      |                                          | Группа наблюдения |        |                                                         |      |                            |                 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------|-----------------|
|                               |                                                  |            | Среднее          | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий с физ. нормой (p) | Среднее           | Ошибка | Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, % |      | Достоверность различий (p) |                 |
|                               |                                                  |            |                  |        | ниже                                                    | выше |                                          |                   |        | ниже                                                    | выше | с физ. нормой              | с гр. сравнения |
| Иммуноферментный анализ крови | Антитела к тиреопероксидазе, МЕд/см <sup>3</sup> | 0–30       | 2,48             | 1,323  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 10,51             | 9,137  | 0                                                       | 8    | В норме                    | 0,073           |
|                               | Карциноэмбриональный антиген, нг/мл              | 0–2,9      | 4,02             | 1,154  | 0                                                       | 34   | В норме                                  | 6,14              | 4,663  | 0                                                       | 63   | 0,167                      | 0,035           |
|                               | T <sub>3</sub> общий, нг/см <sup>3</sup>         | 0,6–2,1    | 1,44             | 0,329  | 4                                                       | 16   | В норме                                  | 1,32              | 0,326  | 2                                                       | 7    | В норме                    | 0,604           |
|                               | T <sub>4</sub> общий, мкг%                       | 4,2–12     | 8,65             | 1,363  | 0                                                       | 16   | В норме                                  | 9,36              | 1,700  | 2                                                       | 13   | В норме                    | 0,514           |
|                               | T <sub>4</sub> своб, пмоль/дм <sup>3</sup>       | 10–25      | 15,10            | 1,880  | 0                                                       | 0    | В норме                                  | 17,24             | 3,523  | 21                                                      | 7    | В норме                    | 0,258           |
|                               | ТТГ, мкМЕ/см <sup>3</sup>                        | 0,3–4      | 1,55             | 0,353  | 0                                                       | 3    | В норме                                  | 2,01              | 0,254  | 0                                                       | 6    | В норме                    | 0,036           |

Большинство показателей общего, биохимического и иммунологического анализов крови у сформированной выборки детей не отличались от показателей у детей, имеющих повышенное содержание не менее одного токсиканта-аллергена в крови. Однако ряд тестов, по всей видимости, патогенетически связанных с адъювантной ролью токсикантов в возникновении астмы, имел тенденцию к усугублению изменений, констатированных в основной группе наблюдения. Так, например, увеличился уровень индекса эозинофилии, в результате чего кратность превышения показателя группы сравнения составила 3,43 раза. Наибольший спектр усугубления отклонений показателей зарегистрирован в системе иммунитета. Отмечена тенденция к более выраженному снижению содержания в сыворотке крови IgA. В то же время значение фагоцитарного числа возросло до достоверности различий с группой сравнения ( $p \leq 0,003$ ). Повысилось содержание специфических антител к изучаемым гаптенам, при этом кратность превышения аналогичных значений группы сравнения составила для IgE к марганцу – 4,6 раза, IgE к формальдегиду – 2,97 раза, IgE к хрому – 3,24 раза. Увеличился уровень карциноэмбрионального антигена, антител к тиреопероксидазе и усилилась продукция тиреотропного гормона, в результате чего различие последнего с показателем группы сравнения стало достоверным ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, лабораторные проявления особенностей течения бронхиальной астмы у детей в условиях внешнесредовой экспозиции химических соединений, обладающих сенсибилизацией и иммуностропным эффектом, свидетельствуют о дестабилизации баланса в системе «антиоксидантная защита организма – активация окислительных процессов» (повышение уровня малонового диальдегида и изменение антиоксидантной активности плазмы), о гипер- и гипопункции гуморального (повышение IgG и IgM, дефицит IgA) и усилении фагоцитарного (повышение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа) звеньев иммунитета, о неспецифической общей и местной сенсибилизации (повышение индекса эозинофилии в назальном секрете, эозинофильно-лимфоцитарного индекса крови, содержания общего IgE), специфической сенсибилизации к токсикантам-аллергенам (марганцу, формальдегиду и хрому), об инициа-

ции пролиферативной реакции (повышение уровня карциноэмбрионального антигена), активизации метаболического потребления ферментов (снижение активности щелочной фосфатазы), а также гиперпродукции антител к белковым компонентам тиреоцитов и стимуляции гипоталамогипофизарной регуляции функции щитовидной железы (повышение уровня тиреотропного гормона).

Вероятность отклонений лабораторных показателей, характеризующих развитие негативного эффекта у детей группы наблюдения, в 1,5–10,0 раз выше аналогичного показателя у детей группы сравнения. Особенно выраженные различия установлены по вероятности изменения показателей местной сенсibilизации, специфической сенсibilизации к аллергенам (марганцу, формальдегиду, хрому), усилению окислительных процессов (содержание малонового диальдегида), стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, гиперпродукции специфических микросомальных аутоантител к белковым компонентам тиреоцитов (антитела к тиреопероксидазе).

С увеличением спектра и уровня содержания в крови химических соединений с сенсibilизирующей активностью происходит расширение спектра реагирующих лабораторных показателей, в первую очередь, отражающих увеличение степени выраженности сенсibilизации и гиперпродукции гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета.

#### **Маркеры экспозиции и эффекта у детей с бронхиальной астмой в условиях комбинированной аэрогенной экспозиции химических факторов**

Математическое моделирование и оценка параметров зависимости «доза загрязняющего вещества в организме – концентрация токсичного соединения в биосредах (крови, моче)» позволили получить адекватные логистические модели ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ) зависимости между суточной дозой и концентрацией в крови марганца, никеля, хрома<sup>6+</sup>, формальдегида, бензола. Полученные модели проиллюстрированы на примере марганца, никеля, хрома (табл. 2.38).

Таблица 2.38

**Зависимость «средняя суточная доза поступления загрязнений в организм с атмосферным воздухом – концентрация токсичного соединения в крови» у детей с бронхиальной астмой**

| Экспозиция                                  | Маркер экспозиции          | Параметры модели |        | Критерий Фишера (F) | Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) | Достоверность (p) |
|---------------------------------------------|----------------------------|------------------|--------|---------------------|------------------------------------|-------------------|
|                                             |                            | $b_0$            | $b_1$  |                     |                                    |                   |
| Поступление марганца с атмосферным воздухом | Марганец в крови           | -0,60            | 1591,2 | 1750,25             | 0,74                               | 0,000             |
| Поступление хрома с атмосферным воздухом    | Хром <sup>6+</sup> в крови | -0,76            | 7982,3 | 2720,18             | 0,76                               | 0,000             |
| Поступление никеля с атмосферным воздухом   | Никель в крови             | -1,89            | 4677,8 | 1450,25             | 0,68                               | 0,000             |

Повышенная концентрация данных химических веществ в крови может рассматриваться как маркер комбинированной экспозиции.

Обоснование маркеров эффекта у детей с бронхиальной астмой при устойчивой комбинированной экспозиции химических факторов выполнено на основании математического моделирования вероятностных связей между концентрацией исследуемых химических соединений в крови и показателями ответных реакций на воздействие («маркер экспозиции – маркер эффекта»).

Оценка параметров зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта неблагоприятного воздействия» позволила получить адекватные модели ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ), доказывающие развитие негативных ответных реакций со стороны бронхолегочной системы, реализованных в условиях аэрогенной комбинированной экспозиции химических факторов риска (табл. 2.39).

Обобщение полученных результатов в ходе проведения углубленных исследований позволило идентифицировать и количественно оценить негативные эффекты у детей с бронхиальной астмой при хронической комбинированной аэрогенной экспозиции химических факторов (табл. 2.40).



Таблица 2.39

**Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей с бронхиальной астмой ( $p \leq 0,0005$ )**

| Маркер экспозиции | Маркер эффекта                                | Параметры модели |              | Критерий Фишера (F) | Коэффициент корреляции (r) | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы, мг/дм <sup>3</sup> |              |
|-------------------|-----------------------------------------------|------------------|--------------|---------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
|                   |                                               | $b_0$            | $b_1$        |                     |                            |                                  | нижняя                                    | верхняя      |
| Марганец в крови  | Повышение базофилов                           | -1,65            | 28,27        | 474,65              | 0,68                       | 0,022                            | 0,020                                     | 0,025        |
|                   | Снижение эритроцитов                          | -1,22            | 24,15        | 389,21              | 0,65                       | 0,035                            | 0,033                                     | 0,038        |
|                   | Повышение секреторного иммуноглобулина А      | -2,73            | 17,23        | 755,01              | 0,74                       | 0,033                            | 0,030                                     | 0,036        |
|                   | Повышение МДА                                 | -2,08            | 14,85        | 665,01              | 0,59                       | 0,047                            | 0,045                                     | 0,050        |
|                   | Повышение АОА                                 | 0,15             | 1,81         | 321,45              | 0,47                       | 0,034                            | 0,032                                     | 0,036        |
|                   | <b>Повышение иммуноглобулина Е общего</b>     | <b>-4,16</b>     | <b>47,27</b> | <b>2647,02</b>      | <b>0,78</b>                | <b>0,018</b>                     | <b>0,015</b>                              | <b>0,021</b> |
|                   | Повышение иммуноглобулина Е спец. к марганцу  | -2,85            | 15,21        | 1021,23             | 0,68                       | 0,033                            | 0,031                                     | 0,035        |
|                   | Повышение эозинофильно-лимфоцитарного индекса | -2,32            | 23,67        | 1011,57             | 0,65                       | 0,027                            | 0,024                                     | 0,029        |
| Никель в крови    | Повышение индекса эозинофилии                 | -0,90            | 17,34        | 757,21              | 0,71                       | 0,025                            | 0,023                                     | 0,028        |
|                   | Повышение секреторного IgA                    | -0,94            | 3,02         | 289,31              | 0,54                       | 0,130                            | 0,120                                     | 0,141        |
|                   | Понижение IgA                                 | -1,80            | 1,46         | 196,55              | 0,31                       | 0,375                            | 0,314                                     | 0,399        |
|                   | Повышение базофилов                           | -1,12            | 3,63         | 569,24              | 0,58                       | 0,040                            | 0,038                                     | 0,042        |
|                   | Повышение АОА                                 | -0,16            | 2,03         | 325,03              | 0,51                       | 0,341                            | 0,324                                     | 0,369        |
|                   | Повышение индекса эозинофилии                 | -1,11            | 1,49         | 1025,11             | 0,66                       | 0,265                            | 0,245                                     | 0,493        |
|                   | Повышение МДА                                 | -2,26            | 2,14         | 1523,11             | 0,69                       | 0,324                            | 0,309                                     | 0,362        |
|                   | <b>Повышение IgE общего</b>                   | <b>-4,81</b>     | <b>9,50</b>  | <b>2035,12</b>      | <b>0,76</b>                | <b>0,032</b>                     | <b>0,030</b>                              | <b>0,034</b> |
|                   | Повышение IgE спец. к никелю                  | -2,79            | 7,61         | 1324,15             | 0,68                       | 0,091                            | 0,074                                     | 0,104        |

Окончание табл. 2.39

| Маркер экспозиции | Маркер эффекта                            | Параметры модели |                | Критерий Фишера (F) | Коэффициент корреляции (r) | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы, мг/дм <sup>3</sup> |              |
|-------------------|-------------------------------------------|------------------|----------------|---------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
|                   |                                           | b <sub>0</sub>   | b <sub>1</sub> |                     |                            |                                  | нижняя                                    | верхняя      |
| Хром в крови      | <b>Повышение эозинофилов абс.</b>         | <b>-6,62</b>     | <b>38,67</b>   | <b>989,63</b>       | <b>0,78</b>                | <b>0,020</b>                     | <b>0,018</b>                              | <b>0,022</b> |
|                   | Повышение базофилов                       | -4,45            | 26,71          | 851,15              | 0,72                       | 0,022                            | 0,020                                     | 0,024        |
|                   | Повышение секреторного иммуноглобулина А  | -1,71            | 7,43           | 715,09              | 0,71                       | 0,043                            | 0,040                                     | 0,046        |
|                   | Повышение МДА                             | -1,96            | 12,88          | 869,53              | 0,75                       | 0,054                            | 0,051                                     | 0,057        |
|                   | Повышение иммуноглобулина Е общего        | -2,21            | 15,44          | 951,22              | 0,66                       | 0,024                            | 0,022                                     | 0,025        |
|                   | Повышение ретикулоцитов                   | -3,54            | 30,25          | 3647,02             | 0,92                       | 0,023                            | 0,023                                     | 0,023        |
|                   | Повышение иммуноглобулина Е спец. к хрому | -1,85            | 15,21          | 1021,23             | 0,78                       | 0,026                            | 0,024                                     | 0,028        |

Таблица 2.40

**Эффекты и маркеры эффекта у детей с бронхиальной астмой при хронической комбинированной аэрогенной экспозиции химических факторов**

| Маркер экспозиции                          | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup>                 | Эффект                                                                                                                                                                   | Маркер эффекта                                                                                                                                                                                                   | Критериальная оценка относительно физиологического уровня                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хром<br>Никель<br>Марганец<br>Формальдегид | 0,034±0,002<br>0,279±0,006<br>0,039±0,002<br>0,018±0,004 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Активация процесса перекисного окисления липидов</li> <li>Сенсибилизация общая и специфическая к химическим аллергенам</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>МДА</li> <li>IgE общий</li> <li>IgE к хрому</li> <li>IgE к никелю</li> <li>IgE к марганцу</li> <li>IgE к формальдегиду</li> <li>sIgA в слюне</li> <li>Базофилы</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение на 8 %</li> <li>Повышение на 30 %</li> <li>Повышение на 15 %</li> <li>Повышение на 20 %</li> <li>Повышение на 15 %</li> <li>Повышение на 17 %</li> <li>Повышение на 10 %</li> <li>Повышение на 5 %</li> </ul> |

Окончание табл. 2.40

| Маркер экспозиции | Концентрация в крови, мг/дм <sup>3</sup> | Эффект                                 | Маркер эффекта                      | Критериальная оценка относительно физиологического уровня |
|-------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Марганец          | 0,279±0,006                              | • Повышение антиоксидантной активности | • АОА общая                         | • Повышение на 10 %                                       |
| Никель            | 0,039±0,002                              | • Сенсibilизация местная               | • Эозинофилы в назальном секрете    | • Повышение на 22 %                                       |
| Марганец          | 0,279±0,006                              | • Сенсibilизация общая                 | • Эозинофильно-лимфоцитарный индекс | • Повышение на 10 %                                       |

Маркерами экспозиции в условиях устойчивого комбинированного поступления в организм химических факторов являются повышенные до 3,5–3,6 раза (относительно референтных/фоновых пределов) концентрации в крови детей хрома, марганца, никеля, формальдегида, обладающих свойствами гаптенa, которые в конъюгированном или несвязанном с белками плазмы виде могут инициировать реакции гиперчувствительности немедленного типа (реагинзависимые реакции).

Концентрации маркеров экспозиции в крови, создающие приемлемый уровень риска для здоровья, составляют: для хрома – 0,018 мг/дм<sup>3</sup>, никеля – 0,030 мг/дм<sup>3</sup>, марганца – 0,015 мг/дм<sup>3</sup>, формальдегида – 0,011 мг/дм<sup>3</sup>.

Патогенетическими звеньями развития бронхиальной астмы у детей с повышенным содержанием в крови марганца, никеля, хрома, формальдегида являются более выраженные нарушения баланса между Тх1 и Тх2 типами иммунного ответа с угнетением Тх3 лимфоцитов (регуляторных клеток), развивающиеся на основе нарушения процессов окисления, конъюгации и детоксикации. Характерно: нарушение преимущественно регуляторного звена иммунитета (Т-лимфоциты) и адекватности процессов метаболизма (инверсия белкового обмена), отсутствие выраженности общей и высокие значения специфической сенсibilизации по критерию IgE, множественность сопутствующих взаимосвязанных патологических реакций (со стороны нейроэндо-

кринной регуляции, ферментативной активности, неспецифической защиты организма).

Маркерами эффекта при патологии бронхолегочной системы являются: повышение в сыворотке крови малонового диальдегида (на 8 %), общей антиоксидантной активности (на 10 %), иммуноглобулина Е общего (на 30 %), иммуноглобулина Е, специфического к марганцу, хрому, никелю, формальдегиду (на 15–20 %), секреторного иммуноглобулина А в слюне (на 10 %), базофилов и эозинофильно-лимфоцитарного индекса в крови (на 5–10 %), эозинофилов в назальном секрете (на 22 %).

# ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТА ПРИ ВНЕШНЕСРЕДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ МУТАГЕНОВ И РЕПРОТОКСИКАНТОВ

## 3.1. Химические мутагены и репротоксиканты как факторы риска развития цитогенетических нарушений у населения

Под мутагенной активностью химических факторов в настоящее время понимают способность оказывать повреждающее действие на генетические структуры организма и увеличивать частоту мутаций в соматических и половых клетках человека [256]. Первые затрагивают жизнедеятельность настоящего организма, а вторые проявляются в последующем поколении.

Мутации, связанные с изменением числа хромосом, относят к геномным, с изменением структуры хромосом (хромосомные перестройки, или абберрации) – к хромосомным, с изменением структуры молекулы ДНК – к генным. Мутации могут выражаться в нарушении количества хромосом, их структурных аномалиях, в изменении структуры генов [15].

Показано, что мутации хромосом в половых или зародышевых клетках ведут к образованию неполных гамет, в результате которых

может произойти рождение детей с хромосомными аномалиями или синдромами [42, 464], а мутации хромосом в соматических клетках – к образованию неспецифических хромосомных аномалий в виде хромосомных и/или хроматидных пробелов, разрывов, обменов, которые не сопровождаются определенными клиническими проявлениями. Подобные мутации не наследуются [42], но могут проявляться при воздействии на организм ребенка различных мутагенных факторов, в том числе химических веществ [391].

В настоящее время установлено наличие химических мутагенов в 10 классах химических соединений. К ним относятся ароматические циклы, эфиры, галогенированные алифатические и ароматические углеводороды, нитрозамины, эфиры фталевой кислоты, некоторые фенолы, полихлорированные дифенилы и ароматические полициклы. Кроме этого, появлению хромосомных aberrаций способствуют различные химические вещества, которые не являются мутагенами, но нарушают нормальную жизнедеятельность клеток (ионы тяжелых металлов, альдегиды, окислители, дисбаланс эссенциальных микроэлементов и др.).

Химические мутагены делят на мутагены прямого действия, непосредственно взаимодействующие с генетическим материалом клетки, и мутагены непрямого действия, влияние которых на генетический материал клетки происходит опосредованно, после ряда метаболических превращений. При взаимодействии химических мутагенов с компонентами наследственных структур (ДНК и белками) возникают первичные повреждения последних. В дальнейшем эти первичные повреждения ведут к возникновению мутаций [2].

Исследования ряда авторов установлено, что химические мутагены инициируют последовательность событий, которые начинаются с рецептора, сдерживающего/активизирующего генную и протеиновую экспрессию. Экспрессия гена – активизация транскрипции гена, в процессе которой на смысловой нити ДНК синтезируется мРНК. Поскольку мРНК – предшественники ферментов, измерение их относительного содержания в образцах ткани или клеток, подверженных действию токсиканта, показывает потенциальное вовлечение генов в этиологию токсичности. Формирующиеся генные и хромосомные мутации при воздействии генотоксикантов не передаются по наследству, однако могут

способствовать тяжелым генетическим последствиям: спонтанным абортam, развитию врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений, злокачественных новообразований [256, 283].

Врожденные аномалии развития, в основе которых могут лежать качественные и количественные хромосомные нарушения, являются одним из самых маркерных видов репродуктивной патологии в аспекте ответа на негативное воздействие внешнесредовой экспозиции химических факторов.

Мировая тенденция последнего времени показывает постоянное увеличение числа врожденных аномалий развития, связанных как с единичными мутациями, так и с системной хромосомной патологией. В России врожденные пороки развития занимают второе место в структуре младенческой смертности, составляя в среднем 20 % (рис. 3.1). При 70–80 % спонтанных абортов, у 15–25 % новорожденных, умерших в перинатальном периоде, у 50 % детей, умерших в течение первого года жизни, находят пороки развития, прямо или косвенно послужившие причиной неблагоприятного репродуктивного исхода. По данным литературы известно, что более 40 % спонтанных абортов и около 7 % мертворождений обусловлено хромосомными aberrациями [220].



Рис. 3.1. Структура смертности детей до 5 лет в РФ, 2009 г.

При внешнесредовой экспозиции химических мутагенов на организм матери возрастает риск формирования врожденных пороков развития у плода и новорожденного. Показано, что тяжелые металлы,

формальдегид способны индуцировать хромосомные aberrации в соматических и половых клетках человека. Популяционная частота хромосомных дефектов у новорожденных составляет 0,6–0,8 %, а у новорожденных с множественными врожденными пороками развития – до 40 % [220].

Среди факторов риска нарушений репродуктивного здоровья, наряду с неуправляемыми (наследственными, соматическими, половозрастными), существенное значение приобретают техногенные химические факторы, обладающие мутагенной и репротоксикантной активностью, проникающие трансплацентарно [15, 77].

Под репротоксичностью химических соединений понимают способность вызывать нарушение репродуктивной функции или внутриутробного развития плода.

Воздействие репротоксикантов на женский организм может вызывать хромосомные aberrации, бесплодие, нарушение менструального цикла, патологию беременности, перинатальную смертность, фетальную недостаточность, врожденные уродства и пр. [43, 112, 256].

Среди наиболее распространенных химических мутагенов и репротоксикантов выделяют следующие:

- **свинец** и его соединения оказывают прямое генотоксическое и мутагенное действие в токсических дозах, обладают репротоксичностью [46, 219, 322];
- **марганец ( $Mn^{2+}$ )** является слабым мутагеном, но эти свойства значительно актуализируются в процессах коканцерогенеза, индуцированного алифатическими и ароматическими соединениями, обладает репротоксичностью [44, 213, 326];
- **хром ( $Cr^{6+}$ )** – при хроническом воздействии способен вызывать значительные изменения в хроматидах, что свидетельствует о его канцерогенности и мутагенности, причем механизм генотоксического действия связан с процессами подавления стабильности синтеза ДНК и активацией оксидативного повреждения ДНК и апоптоза; обладает репротоксичностью [50, 213, 271, 326, 402];
- **никель ( $Ni^{2+}$ )** – генотоксический эффект реализуется в основном на клеточном и субклеточном уровне в виде индукции свободно-радикальных процессов и разрывов ДНК, изменяя химические свойства



ва РНК и нуклеопротеидов при комплексообразовании; может вызвать мутацию Rb-гена, что приводит к клонированию мутировавшего гена; репротоксикант [50, 412];

- **кадмий ( $\text{Cd}^{2+}$ )** и его соединения являются генотоксичными, индуцируют хромосомные aberrации в лимфоцитах человека, обладают репротоксичностью [43, 50];

- **цинк ( $\text{Zn}^{2+}$ )** – в концентрациях, значительно превышающих физиологические уровни (более  $200 \text{ мг/дм}^3$ ), выступает в качестве комутагена и коканцерогена, в концентрациях на уровне физиологического оптимума ( $7 \text{ мг/дм}^3$ )  $\text{Zn}^{2+}$  обеспечивает стабилизацию генома и подавляет канцерогенное и мутагенное действие органических и неорганических соединений [43, 46, 289], в концентрациях, ниже физиологического оптимума (менее  $7 \text{ мг/дм}^3$ ), усиливает репротоксичность химических веществ;

- **медь ( $\text{Cu}^{2+}$ )** – дефицит вызывает усиление перекисного окисления липидов и нарушение защиты цитоплазматических мембран от воздействия свободно-радикальных продуктов вследствие гипосинтеза церулоплазмينا – «экстраклеточной супероксиддисмутазы», что проявляется развитием генотоксичного синдрома (иммунодефицит и возрастание частоты спонтанного опухолеобразования). В целом, физиологические концентрации меди способствуют стабилизации генома. Экспозиция повышенными дозами Cu (более  $1 \text{ ммоль}$ ) вызывает aberrации митоза, что имеет опасные последствия для генома клеток [232];

- **дихлорбромметан, дибромхлорметан** – обладают мутагенными свойствами [43];

- **тетрахлорметан** – репротоксикант [326];

- **бензол** – мутагенная активность является одним из свойств, обусловивших возможность эмбриотоксического действия, и играет определенную роль в генезе изменений системы крови, репротоксикант [47, 50, 213, 326];

- **толуол** – обладает мутагенной активностью, репротоксикант [326];

- **ксилол** – обладает мутагенной активностью, репротоксикант [326];

- **стирол** – мутаген, вызывает хромосомные aberrации в соматических клетках лимфоцитов периферической крови [245];

- **формальдегид** – обладает мутагенными свойствами. Мутагенный эффект обусловлен прямым повреждением молекул ДНК и ингибированием ее репарации в результате реакции формальдегида с аденозином [415].

Наиболее активными мутагенами являются формальдегид, никель и его соединения. Индекс мутационной активности данных соединений составляет 7–15 % [15].

Известно, что хром, кадмий проявляют синергизм в реализации геноповреждающего действия [255].

Характеризуя механизм генотоксичности, следует отметить, что некоторые химические вещества реагируют непосредственно с ДНК, большинство из них требует метаболической активации. В других случаях генотоксичность передается в результате взаимодействия побочных продуктов или соединений с межклеточными липидами, белками или кислородом.

Конечный патологический эффект зависит не только от специфики мутагенного воздействия, но и от генотипических особенностей метаболизма организма. В этой связи детектирование полиморфных геномных систем (молчащих генов) и возможных факторов, провоцирующих их патологическое проявление, приобретает особое значение [15]. Именно в попытке определить механизмы различной индивидуальной химической чувствительностью к отдельным мутагенам и состоят экогенетические аспекты мутагенеза.

Несмотря на имеющиеся данные научной литературы, механизм генотоксичности ряда химических соединений, поступающих во внешнюю среду, изучен недостаточно. Исследования по анализу мутагенной активности различных химических факторов выполнены преимущественно на экспериментальных животных и на клеточных культурах [256]. Вероятность того, что конкретное химическое вещество вызовет генетическое нарушение, в конечном счете зависит от ряда переменных, включая уровень воздействия химического вещества на организм, распределение и удержание химического вещества по мере попадания в организм, эффективность систем метаболической активации и/или детоксикации в тканях-мишенях, а также способность химического вещества или его метаболитов создавать критические макромолекулы внутри клетки [24].

Цитогенетическая индикация мутагенного эффекта, установление маркеров аномальных реакций на внешнесредовое воздействие химических факторов, маркерных профилей хромосомных нарушений на популяционном уровне является особенно актуальным для задач гигиенической индикации негативных эффектов, профилактической медицины как на популяционном, так и индивидуальном уровне в условиях устойчивого воздействия химических мутагенов и репротоксикантов.

Регулярное поступление химических мутагенов и репротоксикантов в атмосферный воздух населенных мест и воду поверхностных водоемов возможно с пылегазовыми выбросами и сточными водами стационарных источников, с выбросами передвижных источников. Источниками поступления загрязнений в объекты внешней среды являются предприятия нефте- и газоперерабатывающей, машиностроительной, химической и нефтехимической, деревообрабатывающей, полиграфической, пищевой промышленности, органического синтеза, электроэнергетики. Преимущественным путем поступления химических мутагенов и репротоксикантов в организм является ингаляционный с вдыхаемым воздухом.

Формальдегид, свинец и его неорганические соединения, хром<sup>+6</sup>, этилбензол являются ведущими загрязнителями атмосферного воздуха территорий субъектов РФ и создают концентрации, превышающие предельно допустимые среднегодовые уровни в 5 раз и более (по данным информационного фонда СГМ за 2006–2009 гг.) [152].

На примере собственных исследований (2009–2010 гг.) установлено, что в атмосферный воздух крупного промышленно развитого города с многопрофильным производством с пылегазовыми выбросами поступает ежегодно около 500 тыс. тонн вредных веществ (465 наименований), при этом объемы выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников загрязнения и с отработанными газами автотранспорта сопоставимы друг с другом. Более 90–95 % от суммарного валового выброса репротоксикантов в атмосферу составляют выбросы ксилола, толуола, бензола, фенола, марганца.

На основании ранжирования 465 аэрогенных факторов по критерию сравнительной опасности (HRI) идентифицировано 10 приоритетных компонентов, создающих риск мутагенных и репротоксикантных

процессов у детского населения (табл. 3.1), взрослого, а особенно у женщин фертильного возраста, плода.

При этом индекс сравнительной опасности загрязнений при ингаляционном пути поступления в 2–10 раз больше данного показателя при пероральном пути.

Таблица 3.1

**Потенциально опасные для развития цитогенетических нарушений химические вещества, поступающие в атмосферный воздух и в водную среду водных объектов (на примере промышленно-развитого центра)**

| Химический фактор         | Путь поступления |      |             |      |
|---------------------------|------------------|------|-------------|------|
|                           | Ингаляционный    |      | Пероральный |      |
|                           | HRI              | Ранг | HRI         | Ранг |
| Марганец и его соединения | 1296,8           | 1    | 0,13        | 4    |
| Меди оксид                | 84,68            | 2    | 0,08        | 5    |
| Хром шестивалентный       | 38,99            | 3    | –           | –    |
| Ксилол                    | 16,30            | 4    | 1,63        | 3    |
| Бензол                    | 12,47            | 5    | 124,7       | 1    |
| Формальдегид              | 8,45             | 6    | 0,08        | 6    |
| Никеля растворимые соли   | 2,21             | 7    | 0,002       | 9    |
| Толуол                    | 2,18             | 8    | 2,18        | 2    |
| Свинец и его соединения   | 0,27             | 9    | 0,03        | 8    |
| Этилбензол                | 0,07             | 10   | 0,07        | 7    |

Оценка качества атмосферного воздуха по результатам мониторинговых исследований на стационарных постах наблюдения в 2008–2009 гг. свидетельствует о превышении в атмосферном воздухе селитебных зон среднегодовых концентраций формальдегида от 1,3 до 6,4 ПДК, этилбензола – до 1,1 ПДК. Бензол регистрировался в пределах 1 ПДК<sub>с.с.</sub>. Отмечался рост среднегодовых концентраций бензола в 1,2 раза, никеля – в 5 раз. Превышения максимальных разовых ПДК регистрировалось по таким химическим мутагенам, как формальдегид – от 1,1 до 4,5 ПДК, ксилол – 1,5–3,5 ПДК, этилбензол – 1,7–11,6 ПДК, бензол – 1,4 ПДК. Максимальные из среднесуточных концентраций зафиксированы по бензолу на уровне 2,4 ПДК, по этилбензолу – 19,4 ПДК.

Вода водных объектов города по значению удельного комбинаторного индекса загрязнения воды за период 2007–2009 гг. оценивалась как «загрязненная», «очень загрязненная» и «грязная». В 2008 г. в воде створов водных объектов регистрировались превышения среднегодовых концентраций по меди до 2 ПДК; по марганцу – на уровне 6–16 ПДК. Качество воды централизованных систем питьевого водоснабжения в целом удовлетворяет требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода», вместе с тем в питьевой воде содержится ряд металлов на уровне 0,1–0,7 ПДК (никель, медь), являющихся потенциально опасными для генетических структур.

Среднесуточные дозы поступления репротоксикантов, рассчитанные с учетом качества атмосферного воздуха и питьевой воды [216], подтверждают существование реальной дозовой нагрузки на население (табл. 3.2, 3.3).

Оценка опасности хронической комбинированной многосредовой экспозиции химических загрязнений показала, что на промышленно развитых территориях суммарный индекс опасности хронического воздействия на органы репродуктивной сферы превышает допустимый уровень до 12 раз.

Таблица 3.2

**Опасность хронического воздействия и суммарная среднесуточная доза при комбинированном многосредовом поступлении в организм загрязнений среды обитания с однонаправленным токсическим действием на органы репродуктивной сферы детей, мкг/кг**

| Химический фактор воздействия | Среднесуточная доза загрязнения    |                              | Суммарная среднесуточная доза                                    |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                               | Поступление с атмосферным воздухом | Поступление с питьевой водой |                                                                  |
| Хром (VI)                     | 0,000007                           | 0,000006                     | 0,000013                                                         |
| Ксилол                        | 0,0282                             | 0                            | 0,0282                                                           |
| Бензол                        | 0,00174                            | 0                            | 0,00174                                                          |
| Толуол                        | 0,0243                             | 0                            | 0,0243                                                           |
| Никель                        | 0,000006                           | 0,00008                      | 0,000088                                                         |
| Свинец и его соединения       | 0,000005                           | 0,00001                      | 0,000014                                                         |
| Этилбензол                    | 0,0007                             | 0                            | 0,00068                                                          |
| Марганец и его соединения     | 0,000054                           | 0,0024                       | 0,00245                                                          |
| Меди оксид                    | 0,000054                           | 0,00064                      | 0,00069                                                          |
| Формальдегид                  | 0,0138                             | 0,00014                      | 0,00152                                                          |
| Индекс опасности (HI)         | 9,92                               | 0,05                         | Суммарный индекс опасности хронического воздействия (THI) – 9,97 |

Таблица 3.3

**Опасность хронического воздействия и суммарная среднесуточная доза при комбинированном многосредовом поступлении в организм загрязнений среды обитания с односторонним токсическим действием на органы репродуктивной сферы у взрослых, мкг/кг**

| Химический фактор воздействия | Среднесуточная доза загрязнения    |                              | Суммарная среднесуточная доза                                     |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                               | Поступление с атмосферным воздухом | Поступление с питьевой водой |                                                                   |
| Хром (VI)                     | 0,0000075                          | 0,0000117                    | 0,0000192                                                         |
| Ксилол                        | 0,00604                            | 0                            | 0,00604                                                           |
| Бензол                        | 0,00187                            | 0                            | 0,00187                                                           |
| Толуол                        | 0,00465                            | 0                            | 0,00465                                                           |
| Никель                        | 0,000006                           | 0,000176                     | 0,000182                                                          |
| Свинец и его соединения       | 0,000005                           | 0,000201                     | 0,000251                                                          |
| Этилбензол                    | 0,000729                           | 0                            | 0,000729                                                          |
| Марганец и его соединения     | 0,0000047                          | 0,00102                      | 0,00103                                                           |
| Меди оксид                    | 0,0000047                          | 0,000274                     | 0,000279                                                          |
| Формальдегид                  | 0,00148                            | 0,000294                     | 0,00177                                                           |
| Индекс опасности (НИ)         | 10,91                              | 0,05                         | Суммарный индекс опасности хронического воздействия (ТНИ) – 10,96 |

Суммарный индекс опасности хронического воздействия на органы репродуктивной сферы взрослого населения более чем в 11 раз превышает допустимый уровень. При этом приоритетной средой воздействия является атмосферный воздух, приоритетным путем поступления химических веществ в организм – ингаляционный (долевой вклад ингаляционного пути в формирование суммарного индекса опасности составляет 99,8 %).

### **3.2. Цитогенетические маркеры эффекта у детей при внешнесредовом аэрогенном воздействии химических мутагенов**

Цитогенетическая индикация эффектов при внешнесредовом аэрогенном воздействии химических мутагенов выполнена в ходе скринингового обследования детей ( $n=72$ ) в возрасте 3–7 лет, посещающих

детские дошкольные учреждения, расположенные в зоне влияния повышенных концентраций исследуемых факторов. Идентификация хромосомных нарушений выполнена кариотипированием, предполагающим анализ числа и морфологической структуры хромосом, руководствуясь стандартным цитогенетическим методом (стимулирование лимфоцитов периферической крови фитогемагглютинином с последующей фиксацией клеток в стадии метафазы и G-окрашиванием) [145, 334], а также нормативными документами МЗ РФ [145]. Визуализацию препаратов осуществляли микроскопированием при увеличении в 1125 раз, с использованием системы «Видео-Тест-Карио» (версия 3.0) с последующим заключением о кариотипе в соответствии с правилами Международной номенклатуры хромосом ISCN – 2005 [361].

Цитогенетическая индикация эффектов показала наличие нормального кариотипа (девочки – 46,XX; мальчики – 46,XY) в 58 % случаев от числа обследованных детей группы наблюдения; нормального полиморфизма хромосом – 38 %, патологического кариотипа – 4 %. В группе сравнения (дети детских дошкольных учреждений территорий относительного санитарно-гигиенического благополучия) патологический кариотип не выявлен, нормальный кариотип составил 81 %, кариотип с нормальным полиморфизмом хромосом – 19 % случаев (рис. 3.2).

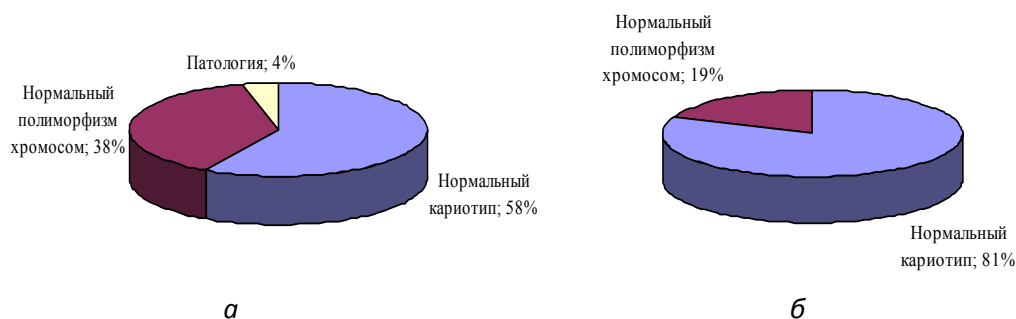


Рис. 3.2. Структура кариотипов детей детских дошкольных учреждений, расположенных в зоне аэрогенной экспозиции химических мутагенов:  
а – группа наблюдения; б – группа сравнения

Кариотипы с нормальным полиморфизмом хромосом, идентифицированные у детей группы наблюдения, представлены большим разнообразием различных вариантов индивидуального строения хромосом – увеличением спутников и спутничных нитей в акроцентрических хромосомах, вариабельностью размеров гетерохроматиновых сегмен-

тов 1, 9, 16, Y хромосом, относительно кариотипов у детей группы сравнения, характеризующихся увеличением спутников акроцентрических хромосом и гетерохроматиновых сегментов 1, 9 хромосом (табл. 3.4, рис. 3.3, 3.4).

Таблица 3.4

Кариотипы с вариантами нормального полиморфизма хромосом

| Полиморфизм акроцентрических хромосом       | Полиморфизм гетерохроматиновых сегментов хромосом | Смешанный полиморфизм                                                                                       |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Группа наблюдения                           |                                                   |                                                                                                             |
| 46,XX, 21ps+[11]<br>46,XY,13pstk+,14ps+[11] | 46,XYqh-[11]<br>46,XY,16qh+[12]<br>46,XX,1qh+[13] | 46,XY,1qh+,15ps+,16qh+[11]<br>46,XY,1qh+,21pstk+[11]<br>46,XY,1qh+,22ps+[11]<br>46,XY,1qh+,9qh+,21pstk+[11] |
| Группа сравнения                            |                                                   |                                                                                                             |
| 46,XX,15ps+[11]<br>46, XX,22 ps+[12]        | 46,XX,1qh+[13]<br>46,XX, 9qh+[12]                 | Не обнаружен                                                                                                |

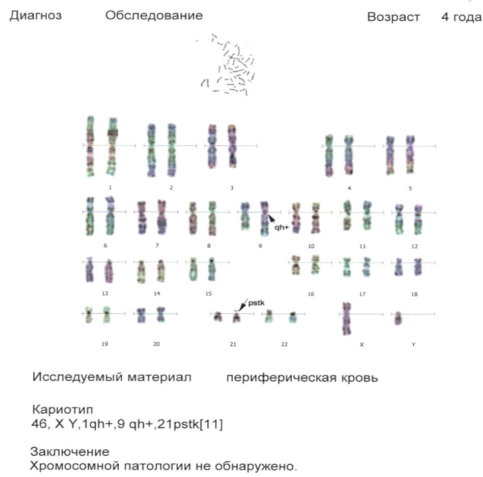


Рис. 3.3. Кариотип. Диагноз: полиморфизм 9 и 21 хромосомы, вариант нормы

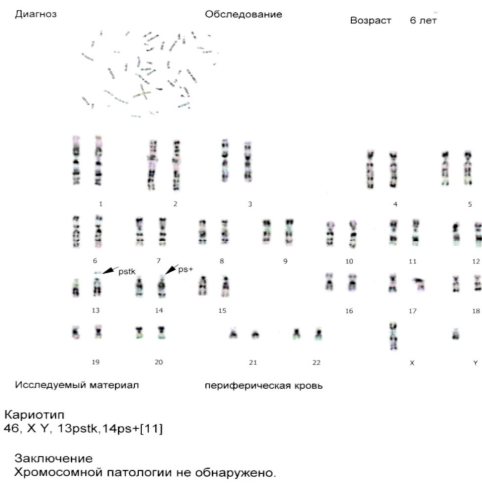


Рис. 3.4. Кариотип. Диагноз: полиморфизм акроцентрических хромосом, вариант нормы

Патологический кариотип в обследуемой выборке группы наблюдения выявлен у одного ребенка в виде трисомии X хромосомы (47,XXX [12]) – дисбаланс по половым хромосомам, в группе сравнения – патологии не выявлено.



Оценка распространенности хромосомных изменений показала, что частота встречаемости полиморфизма хромосом у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции химических мутагенов, выше в 2,0 раза данного показателя в группе сравнения и в 5,4 раза выше среднего показателя по России. Обращает на себя внимание то, что в структуре кариотипов с нормальным полиморфизмом хромосом в группе наблюдения идентифицированы не только полиморфные изменения одной хромосомы (в виде увеличения спутников и/или спутничных нитей в акроцентрических хромосомах или гетерохроматиновых участков в метацентрических и/или субметацентрических хромосомах), но и обнаружены кариотипы с полиморфными изменениями одновременно нескольких хромосом. Данные изменения, включающие полиморфизм нескольких хромосом, в группе сравнения не идентифицированы.

Химико-аналитическая идентификация содержания в крови химических соединений, опасных для развития хромосомных нарушений (металлы – свинец, марганец, хром, никель методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии; органические соединения – бензол, толуол, этилбензол, формальдегид методом газовой и жидкостной хроматографии), выполненная в соответствии с методическими указаниями «Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах» [172], позволила установить, что в крови детей из группы наблюдения с нормальным кариотипом регистрируются достоверно повышенные уровни марганца, хрома, никеля, бензола, толуола, формальдегида ( $0,000 \leq p \leq 0,050$ ) (табл. 3.5). В качестве критериев оценки содержания в крови химических веществ использованы уровни исследуемых компонентов в крови практически здоровых лиц, проживающих в отсутствии экспозиции химических мутагенов – фоновый уровень (для органических соединений) и референтные значения (для металлов) [102].

Кратность превышения средних показателей содержания марганца ( $p=0,049$ ), никеля ( $p=0,008$ ), хрома ( $p=0,013$ ) относительно референтных уровней составила 1,5, 3,8, 1,2, и 1,2 раза соответственно. Количество детей с повышенным содержанием перечисленных веществ в крови составило от 19 до 80 % от числа обследованных детей, имеющих нормальный кариотип.

Таблица 3.5

**Содержание химических веществ в крови детей с нормальным кариотипом (группа наблюдения),  $p \leq 0,05$**

| Вещество     | Фоновый уровень, мг/дм <sup>3</sup>     |                               |                    | Группа наблюдения, мг/дм <sup>3</sup> |                               |                    | Доля проб с показателем выше фонового (референтного) уровня % | Кратность различий с фоновым (референтным) уровнем | Достоверность различий ( $p$ ) |
|--------------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
|              | Среднее ( $M$ )                         | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка ( $m$ ) | Среднее ( $M$ )                       | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка ( $m$ ) |                                                               |                                                    |                                |
| Бензол       | 0,0                                     | 0,0                           | 0,0                | 0,0016                                | 0,0009                        | 0,0006             | 60,0                                                          | –                                                  | 0,034                          |
| Толуол       | 0,0                                     | 0,0                           | 0,0                | 0,124                                 | 0,110                         | 0,058              | 67,0                                                          | –                                                  | 0,000                          |
| Формальдегид | 0,005                                   | 0,007                         | 0,001              | 0,021                                 | 0,009                         | 0,004              | 81,0                                                          | 4,2                                                | 0,000                          |
| Этилбензол   | 0,0                                     | 0,0                           | 0,0                | 0,0                                   | 0,0                           | 0,0                | 0,0                                                           | –                                                  |                                |
|              | Референтный уровень, мг/дм <sup>3</sup> |                               |                    |                                       |                               |                    |                                                               |                                                    |                                |
| Марганец     | 0,011                                   |                               |                    | 0,0165                                | 0,006                         | 0,003              | 56,0                                                          | 1,5                                                | 0,049                          |
| Никель       | 0,015                                   |                               |                    | 0,057                                 | 0,013                         | 0,025              | 80,0                                                          | 3,8                                                | 0,008                          |
| Хром         | 0,014                                   |                               |                    | 0,017                                 | 0,001                         | 0,003              | 19                                                            | 1,2                                                | 0,013                          |
| Свинец       | 0,10                                    |                               |                    | 0,122                                 | 0,096                         | 0,073              | 22                                                            | 1,2                                                | 0,063                          |

Концентрация формальдегида в крови обследованных зарегистрирована на уровне, превышающем фоновый показатель в 4,2 раза ( $p=0,000$ ). Концентрации бензола и толуола, являющихся истинными ксенобиотиками, в крови детей анализируемой группы составили в среднем 0,0016 мг/дм<sup>3</sup> ( $p=0,034$ ) и 0,124 мг/дм<sup>3</sup> ( $p=0,000$ ) соответственно. Количество проб с повышенным уровнем бензола и толуола в крови – 60–67 %.

Содержание химических соединений в крови детей группы наблюдения с нормальным полиморфизмом хромосом свидетельствует о более высоких концентрациях исследуемых компонентов относительно фоновых/референтных уровней (табл. 3.6).

Концентрация никеля в крови у всех обследованных детей с нормальным полиморфизмом в 5,6 раза превышала референтный уровень ( $p=0,007$ ). Достоверно повышенные концентрации марганца в крови обнаружены у 80 % (средняя концентрация составила 0,019 мг/дм<sup>3</sup>,

кратность превышения референтного уровня – 1,7 раза,  $p=0,021$ ), свинца и хрома – у 25 и 45 % детей соответственно (кратность превышения – 1,3 раза,  $p=0,032...0,026$ ).

Таблица 3.6

**Содержание химических веществ в крови детей с нормальным полиморфизмом (группа наблюдения),  $p \leq 0,05$**

| Вещество     | Фоновый уровень, мг/дм <sup>3</sup>     |                               |                    | Группа наблюдения, мг/дм <sup>3</sup> |                               |                    | Доля проб с показателем выше фонового (референтного) уровня % | Кратность различий с фоновым (референтным) уровнем | Достоверность различий ( $p$ ) |
|--------------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
|              | Среднее ( $M$ )                         | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка ( $m$ ) | Среднее ( $M$ )                       | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка ( $m$ ) |                                                               |                                                    |                                |
| Бензол       | 0,0                                     | 0,0                           | 0,0                | 0,0024                                | 0,0012                        | 0,0009             | 81,0                                                          | –                                                  | 0,001                          |
| Толуол       | 0,0                                     | 0,0                           | 0,0                | 0,2062                                | 0,0627                        | 0,0779             | 93,0                                                          | –                                                  | 0,000                          |
| Формальдегид | 0,005                                   | 0,0076                        | 0,0014             | 0,0424                                | 0,0285                        | 0,0354             | 100,0                                                         | 8,5                                                | 0,000                          |
| Этилбензол   | 0,0                                     | 0,0                           | 0,0                | 0,0002                                | 0,00006                       | 0,00003            | 3,0                                                           | –                                                  | 0,145                          |
|              | Референтный уровень, мг/дм <sup>3</sup> |                               |                    |                                       |                               |                    |                                                               |                                                    |                                |
| Марганец     | 0,011                                   |                               |                    | 0,019                                 | 0,0107                        | 0,0133             | 80,0                                                          | 1,7                                                | 0,021                          |
| Никель       | 0,015                                   |                               |                    | 0,084                                 | 0,019                         | 0,009              | 100,0                                                         | 5,6                                                | 0,007                          |
| Хром         | 0,014                                   |                               |                    | 0,018                                 | 0,008                         | 0,006              | 45,0                                                          | 1,3                                                | 0,026                          |
| Свинец       | 0,100                                   |                               |                    | 0,128                                 | 0,085                         | 0,051              | 25,0                                                          | 1,3                                                | 0,032                          |

Содержание органических соединений в крови детей с полиморфизмом хромосом группы наблюдения также было достоверно выше фоновых уровней и концентраций, определяемых в крови детей с нормальным кариотипом. Средняя концентрация формальдегида в крови составила 0,042 мг/дм<sup>3</sup>, что в 8,5 раза больше фонового показателя ( $p=0,000$ ) и в 3,5 раза – аналогичного показателя у детей с нормальным кариотипом. Частота регистрации проб крови с повышенным содержанием формальдегида составила 100 %. Идентифицированы в крови детей группы наблюдения бензол (в 81 % случаев, средняя кон-

центрация  $0,0024 \text{ мг/дм}^3$ ,  $p=0,001$ ) и толуол (93 % случаев, средняя концентрация  $0,206 \text{ мг/дм}^3$ ,  $p=0,000$ ).

У детей группы сравнения с нормальным кариотипом и полиморфизмом хромосом в крови идентифицированы марганец, никель на уровне от  $0,012 \text{ мг/дм}^3$  до  $0,03 \text{ мг/дм}^3$ , но достоверных различий с референтными уровнями не обнаружено (табл. 3.7, 3.8).

Из органических соединений в крови идентифицированы бензол в концентрации  $0,005 \text{ мг/дм}^3$  и формальдегид (среднее содержание в группе –  $0,011 \text{ мг/дм}^3$ ), но достоверных различий с фоновым уровнем не установлено.

Таблица 3.7

**Содержание химических веществ в крови детей с нормальным кариотипом (группа сравнения),  $p \leq 0,05$**

| Вещество     | Фоновый уровень, $\text{мг/дм}^3$   |                               |                | Группа сравнения, $\text{мг/дм}^3$ |                               |                | Доля проб с показателем выше фонового (референтного) уровня % | Кратность различий с фоновым (референтным) уровнем | Достоверность различий (p) |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
|              | Среднее (M)                         | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка (m) | Среднее (M)                        | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка (m) |                                                               |                                                    |                            |
| Бензол       | 0,0                                 | 0,0                           | 0,0            | 0,0001                             | 0,0001                        | 0,00009        | 4,0                                                           | –                                                  | 0,152                      |
| Толуол       | 0,0                                 | 0,0                           | 0,0            | 0,0                                | 0,0                           | 0,0            | 0                                                             | –                                                  |                            |
| Формальдегид | 0,005                               | 0,0076                        | 0,0014         | 0,010                              | 0,0008                        | 0,0005         | 32,0                                                          | 2,0                                                | 0,130                      |
| Этилбензол   | 0,0                                 | 0,0                           | 0,0            | 0,0                                | 0,0                           | 0,0            | 0,0                                                           | –                                                  | –                          |
|              | Референт. уровень, $\text{мг/дм}^3$ |                               |                |                                    |                               |                |                                                               |                                                    |                            |
| Марганец     | 0,011                               |                               |                | 0,0123                             | 0,009                         | 0,0072         | 42,0                                                          | 1,1                                                | 0,193                      |
| Никель       | 0,015                               |                               |                | 0,024                              | 0,0078                        | 0,0021         | 30,0                                                          | 1,6                                                | 0,068                      |
| Хром         | 0,014                               |                               |                | 0,0038                             | 0,0015                        | 0,0024         | 0,0                                                           | 0,27                                               | 0,005                      |
| Цинк         | 7,0                                 |                               |                | 5,88                               | 0,095                         | 0,56           | 49,0 (ниже)                                                   | 0,84                                               | 0,028                      |
| Свинец       | 0,1                                 |                               |                | 0,073                              | 0,022                         | 0,008          | 0,0                                                           | 0,73                                               | 0,000                      |

Таблица 3.8

**Содержание химических веществ в крови детей с нормальным полиморфизмом (группа сравнения),  $p \leq 0,05$**

| Вещество     | Фоновый уровень, мг/дм <sup>3</sup>   |                               |                | Группа сравнения, мг/дм <sup>3</sup> |                               |                | Доля проб с показателем выше фонового (референтного) уровня % | Кратность различий с фоновым (референтным) уровнем | Достоверность различий (p) |
|--------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
|              | Среднее (M)                           | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка (m) | Среднее (M)                          | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка (m) |                                                               |                                                    |                            |
| Бензол       | 0,0                                   | 0,0                           | 0,0            | 0,0005                               | 0,0002                        | 0,0001         | 15,0                                                          | –                                                  | 0,102                      |
| Толуол       | 0,0                                   | 0,0                           | 0,0            | 0,0                                  | 0,0                           | 0,0            | 0,0                                                           | –                                                  |                            |
| Формальдегид | 0,005                                 | 0,0076                        | 0,0014         | 0,012                                | 0,0097                        | 0,0075         | 68,0                                                          | 2,4                                                | 0,076                      |
| Этилбензол   | 0,0                                   | 0,0                           | 0,0            | 0,0                                  | 0,0                           | 0,0            | 0,0                                                           | –                                                  |                            |
|              | Референт. уровень, мг/дм <sup>3</sup> |                               |                |                                      |                               |                |                                                               |                                                    |                            |
| Марганец     | 0,011                                 |                               |                | 0,014                                | 0,0111                        | 0,0079         | 50,0                                                          | 1,3                                                | 0,405                      |
| Никель       | 0,015                                 |                               |                | 0,030                                | 0,0082                        | 0,0022         | 57,0                                                          | 2,0                                                | 0,053                      |
| Хром         | 0,014                                 |                               |                | 0,0045                               | 0,0015                        | 0,0008         | 0,0                                                           | 0,32                                               | 0,026                      |
| Цинк         | 7,0                                   |                               |                | 5,56                                 | 0,0812                        | 0,0256         | 61,0 (ниже)                                                   | 0,79                                               | 0,048                      |
| Свинец       | 0,1                                   |                               |                | 0,11                                 | 0,0094                        | 0,0044         | 8,0                                                           | 1,1                                                | 0,059                      |

Сравнительный анализ содержания химических мутагенов в крови детей с полиморфизмом хромосом исследованных выборок свидетельствует о достоверном превышении средних концентраций в группе наблюдения относительно показателей группы сравнения (табл. 3.9).

Уровень содержания хрома в крови детей группы наблюдения в 4,0 раза достоверно превысил аналогичный показатель у детей из группы сравнения ( $p=0,001$ ). Средняя концентрация никеля в крови детей из группы наблюдения составила 0,084 мг/дм<sup>3</sup>, что в 2,8 раза выше среднего содержания этого же металла в крови детей группы сравнения ( $p=0,035$ ). Среднее содержание марганца в крови детей группы наблюдения в 1,4 раза выше аналогичного показателя у детей в группе сравнения ( $p=0,022$ ). Обращает на себя внимание цинкдефицитное со-

стояние в организме детей с нормальным полиморфизмом хромосом обследованных выборок. Степень выраженности дефицита цинка в крови детей группы наблюдения на 10% больше относительно показателя в группе сравнения и на 45% больше относительно физиологического уровня ( $7 \text{ мг/дм}^3$ ) [102, 120].

Таблица 3.9

**Содержание химических мутагенов в крови детей с нормальным полиморфизмом,  $p \leq 0,05$**

| Вещество     | Группа наблюдения,<br>$\text{мг/дм}^3$ |                               |                    | Группа сравнения,<br>$\text{мг/дм}^3$ |                               |                    | Кратность различий | Достоверность различий ( $p$ ) |
|--------------|----------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|
|              | Среднее ( $M$ )                        | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка ( $m$ ) | Среднее ( $M$ )                       | Ст. отклонение ( $\sigma^2$ ) | Ст. ошибка ( $m$ ) |                    |                                |
| Бензол       | 0,0024                                 | 0,0009                        | 0,0007             | 0,0005                                | 0,0002                        | 0,0001             | 4,8                | 0,026                          |
| Толуол       | 0,2062                                 | 0,0627                        | 0,0779             | 0,0                                   | 0,0                           | 0,0                | –                  | 0,307                          |
| Формальдегид | 0,0424                                 | 0,0285                        | 0,0354             | 0,012                                 | 0,0097                        | 0,0075             | 3,5                | 0,003                          |
| Этилбензол   | 0,0002                                 | 0,00006                       | 0,00003            | 0,0                                   | 0,0                           | 0,0                | –                  |                                |
| Марганец     | 0,019                                  | 0,0107                        | 0,0133             | 0,014                                 | 0,0111                        | 0,0079             | 1,4                | 0,022                          |
| Никель       | 0,084                                  | 0,019                         | 0,009              | 0,030                                 | 0,0082                        | 0,0022             | 2,8                | 0,035                          |
| Хром         | 0,018                                  | 0,008                         | 0,006              | 0,0045                                | 0,0015                        | 0,0008             | 4,0                | 0,001                          |
| Цинк         | 5,03                                   | 0,093                         | 0,046              | 5,56                                  | 0,0812                        | 0,0256             | 0,9                | 0,003                          |
| Свинец       | 0,128                                  | 0,085                         | 0,051              | 0,11                                  | 0,0094                        | 0,0044             | 1,2                | 0,051                          |

Обращают на себя внимание повышенные концентрации органических веществ в крови детей с нормальным полиморфизмом группы наблюдения, по отношению к аналогичным показателям группы сравнения. Среднее содержание толуола у детей из группы наблюдения составило  $0,206 \text{ мг/дм}^3$  при отсутствии данного компонента в крови детей группы сравнения. Средняя концентрация бензола в крови детей группы наблюдения ( $0,0024 \text{ мг/дм}^3$ ) в 4,8 раза достоверно превысила аналогичный показатель у детей группы сравнения ( $p=0,003$ ). Содержание формальдегида в крови детей зарегистрировано выше в 3,5 раза аналогичного показателя в группе сравнения ( $p=0,003$ ).

Установлены значимые различия по уровню содержания в крови никеля, цинка, хрома, марганца, свинца, формальдегида, бензола между группами обследованных, имеющими различную степень выраженности патологического процесса. Доля объясненной дисперсии каждого химического вещества в формировании хромосомных изменений по типу полиморфных составила от 10 до 28 % (табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа ( $p \leq 0,05$ )**

| Химический мутаген | Доля объясненной дисперсии, % | <i>F</i> | <i>p</i> |
|--------------------|-------------------------------|----------|----------|
| Свинец             | 17                            | 3,2156   | 0,0289   |
| Хром               | 28                            | 3,1865   | 0,0003   |
| Никель             | 25                            | 3,0021   | 0,0046   |
| Марганец           | 10                            | 3,1012   | 0,0094   |
| Цинк               | 14                            | 3,2448   | 0,0397   |
| Формальдегид       | 15                            | 3,1321   | 0,0086   |
| Бензол             | 10                            | 3,2387   | 0,0012   |

Таким образом, цитогенетическое скрининговое обследование детей, проживающих в условиях устойчивой аэрогенной экспозиции химических веществ, опасных для развития хромосомных нарушений, и имеющих в крови концентрации марганца, никеля, хрома<sup>6+</sup>, свинца, формальдегида в 1,3–8,5 раза выше референтных уровней, бензола и толуола на уровне 0,0024–0,206 мг/дм<sup>3</sup>, свидетельствует о наличии полиморфных изменений хромосом, которые являются диагностически значимыми для раннего выявления развития хромосомных нарушений и профилактики отдаленных последствий у населения. При этом маркерными показателями полиморфных изменений являются:

- увеличение спутников и/или спутничных нитей акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21, 22), диагностически значимой является распространенность на уровне 10 %;
- увеличение гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом (1, 3, 9, 16), увеличение или уменьшение гетерохроматинового участка половой Y хромосомы, диагностически значимой является распространенность 8 %;
- полиморфные изменения нескольких хромосом (двух и более), диагностически значимой является распространенность 5 %.

### **3.3. Цитогенетические маркеры эффекта при внешнесредовом воздействии химических мутагенов и репротоксикантов на организм матери и плода на основании эпидемиологических и углубленных исследований**

Цитогенетическое исследование 95 пар («мать – новорожденный»), проживающих в условиях внешнесредовой экспозиции химических репротоксикантов и мутагенов – марганца, никеля, свинца, хрома, формальдегида, бензола, толуола, этилбензола (группа наблюдения), выполненное на препаратах метафазных хромосом лимфоцитов крови матери и пуповинной крови новорожденных стандартным методом, свидетельствует о наличии хромосомных изменений у женщин по типу нормального полиморфизма, доля которого составила 30 %, что в 5 раз выше показателя у женщин контрольной группы (70 диад, проживающих в отсутствии экспозиции репротоксичных веществ).

Оценка связи частоты численных и структурных изменений хромосом с внешнесредовым воздействием репротоксикантов и мутагенов, выполненная на основании эпидемиологического исследования по расчету отношения шансов (OR) [262], показала, что наличие полиморфизма хромосом у матери увеличивает риск рождения ребенка с хромосомным дефектом ( $OR=6,7$ ) при неблагоприятном воздействии химических факторов с мутагенной активностью.

Изменения хромосом в кариотипе у женщин группы наблюдения характеризовались полиморфизмом акроцентрических хромосом (отражает наличие и величину спутников и спутничных нитей в области коротких плеч хромосом), метацентрических и субметацентрических хромосом (в виде вариабельности размеров гетерохроматиновых сегментов), а также идентифицирован полиморфизм нескольких хромосом одновременно (табл. 3.11).



Таблица 3.11

**Варианты нормального полиморфизма у женщин в условиях  
хронической аэрогенной комбинированной экспозиции  
химических репротоксикантов**

| Полиморфизм<br>acrocentric<br>хромосом                                                          | Полиморфизм<br>heterochromatic<br>segments of chromosomes | Смешанный<br>полиморфизм                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 46,XY,13ps+[11]<br>46,XY,14ps+[12]<br>46,XX,15ps+[12]<br>46, XX,21 ps+[11]<br>46, XX,22 ps+[12] | 46,XX,1qh+[11]<br>46,XX,9qh+[19]                          | 46,XX,9qh+,22ps+[12]<br>6,XY,16qh+,22pstk+[12] |

В условиях конкретного наблюдения в крови женщин с полиморфизмом хромосом и неблагоприятным исходом беременности (ВПР у плода) как в период беременности, так и в родах статистически достоверно идентифицировался ряд таких органических соединений и тяжелых металлов, как бензол, толуол, формальдегид, марганец, свинец, никель, хром, являющихся опасными для развития числовых и структурных хромосомных нарушений (табл. 3.12).

Таблица 3.12

**Содержание химических мутагенов и репротоксикантов в крови  
женщин с полиморфизмом хромосом и неблагоприятным исходом  
беременности (ВПР у плода)**

| Вещество          | Группа наблюдения |                                                      | Группа<br>сравнения<br>$M \pm m$ | Кратность<br>различий<br>с группой<br>сравнения | Достовер-<br>ность<br>различий,<br>$p \leq 0,05$ |
|-------------------|-------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                   | $M \pm m$         | Доля проб<br>с повышен-<br>ной концен-<br>трацией, % |                                  |                                                 |                                                  |
| Бензол            | 0,0014±0,0003     | 88,4                                                 | 0,0±0,0                          | –                                               | 0,000                                            |
| Толуол            | 0,0008±0,0001     | 18,0                                                 | 0,0±0,0                          | –                                               | 0,032                                            |
| Формальде-<br>гид | 0,025±0,004       | 95,0                                                 | 0,005±0,0008                     | 4,8                                             | 0,018                                            |
| Марганец          | 0,030±0,007       | 66,0                                                 | 0,012±0,005                      | 2,4                                             | 0,045                                            |
| Никель            | 0,146±0,042       | 45,6                                                 | 0,014±0,003                      | 10,1                                            | 0,007                                            |
| Хром              | 0,026±0,005       | 72,0                                                 | 0,014±0,005                      | 1,8                                             | 0,023                                            |
| Свинец            | 0,127±0,013       | 75,2                                                 | 0,082±0,023                      | 1,5                                             | 0,009                                            |
| Цинк              | 4,81±0,85         | 93,0                                                 | 6,29±0,74                        | 1,3                                             | 0,000                                            |

Уровень содержания металлов превышал референтный от 1,5 до 10,1 раз ( $p=0,007-0,045$ ), формальдегида – относительно фонового уровня – до 5 раз ( $p=0,018$ ). Концентрация бензола в крови в среднем в обследованной выборке составила  $0,0014 \pm 0,0003$  мг/дм<sup>3</sup>, толуола –  $0,0008 \pm 0,0001$  мг/дм<sup>3</sup>. На этом фоне выявлено цинкдефицитное состояние организма обследованных женщин (дефицит составил 45 % относительно физиологической нормы при 10 % в группе наблюдения), что усиливает репротоксические свойства химических факторов риска. Эффективность плацентарного барьера в отношении свинца, толуола, бензола, формальдегида составляет от 58 до 83 % и полностью отсутствует в отношении марганца.

Установлена вероятность развития хромосомных нарушений у новорожденных при повышенной частоте полиморфизма хромосом у матерей, обусловленной экспозицией формальдегида и никеля ( $OR=10,5$ ,  $p=0,001$ ). У новорожденных с множественными врожденными пороками и хромосомными нарушениями установлена вероятность повышенной частоты полиморфизма хромосом у матерей при повышенной экспозиции марганца, свинца и никеля ( $OR=2,7$ ,  $p=0,001$ ). Вклад этих мутагенов в формирование хромосомного дисбаланса у новорожденных составил 10–28 %.

Кроме развития врожденных пороков у плода подтверждено влияние компонентов репротоксикантной нагрузки в крови (тяжелых металлов, формальдегида, ароматических углеводородов) на показатели риска развития патологии беременности, родов и неонатального периода, в частности, гестозов, слабости родовой деятельности, послеродовых кровотечений, выраженных билирубинемий и полицитемий у новорожденных, патологической убыли первоначальной массы тела (рис. 3.5).

Проведенные наблюдения (2009–2010 гг.) подтверждают влияние факторов мутагенной нагрузки (никеля, формальдегида, марганца) на развитие хромосомного дисбаланса у плода.

Доля патологических кариотипов у новорожденных исследованных диад составила 80 %, в том числе:

- регулярная простая трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна – 47,XX,+21[11]);

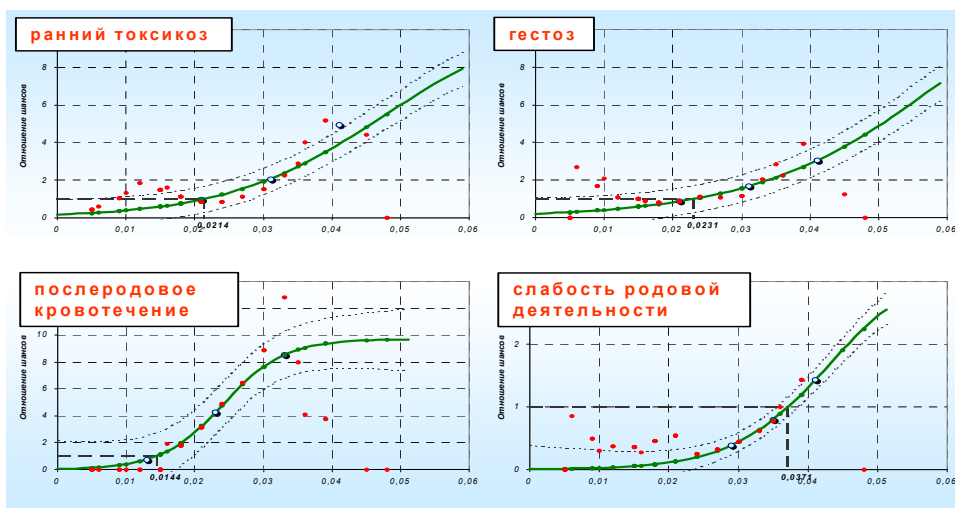


Рис. 3.5. Риск развития патологии беременности и родов у женщин при повышенной концентрации марганца в крови

- транслокационная трисомия (синдром Дауна – робертсоновская транслокация –  $46,XY,rob(14;21)(q10)[11]$  с участием хромосом 14 и 21, возникшая de novo, а не унаследованная;
- регулярная трисомия хромосомы 18 (синдром Эдвардса–Смита –  $47,XX,+18[11]$ ).

Установлена зависимость развития хромосомной патологии у новорожденных, родители которых имели полиморфизм хромосом и повышенный уровень в крови химических мутагенов – формальдегида и никеля (с кратностью превышения референтных уровней до 3,5 раз) на фоне дефицита цинка в крови (кратность снижения составила до 2,5 раза,  $p=0,002$ ). У матерей, имеющих множественные врожденные пороки развития плода, установлено одновременно повышенное содержание марганца, свинца и никеля в крови (до 2 раз относительно референтных уровней,  $p=0,032$ ). При этом в пуповинной крови новорожденных выявлены повышенные концентрации никеля, марганца, свинца и формальдегида (до 1,5–1,8 раза превышающие референтный уровень) (рис. 3.6–3.10). Следует отметить, что содержание цинка у детей с синдромом Дауна было в 1,6 раза ниже референтных значений ( $p=0,042$ ).

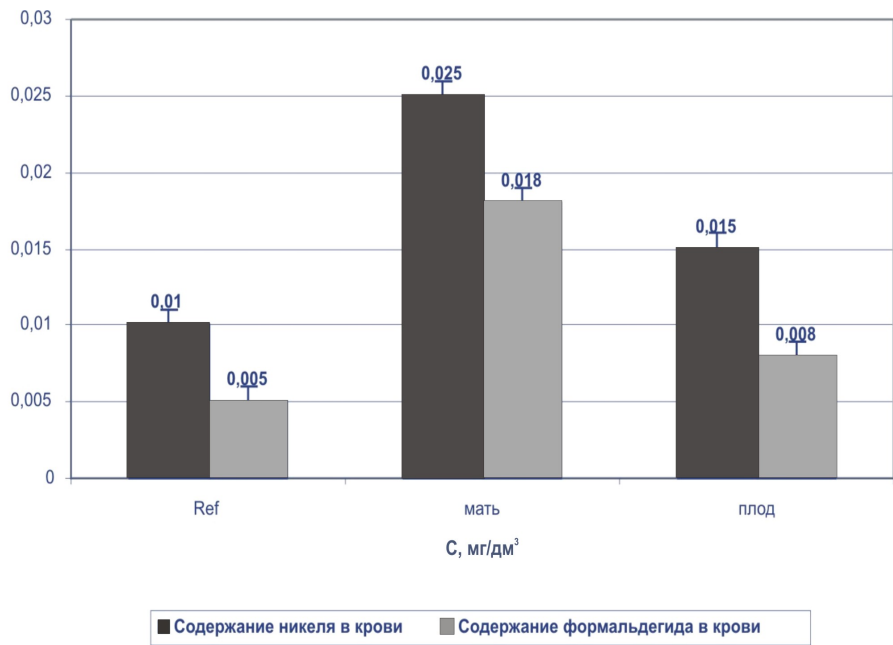


Рис. 3.6. Содержание никеля и формальдегида в пуповинной крови новорожденных

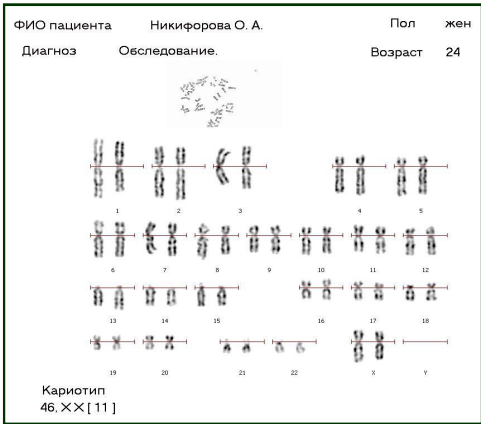


Рис. 3.7. Кариотип матери – норма 46,XX[13]. Никель в крови в 2,5 раза выше референтного уровня

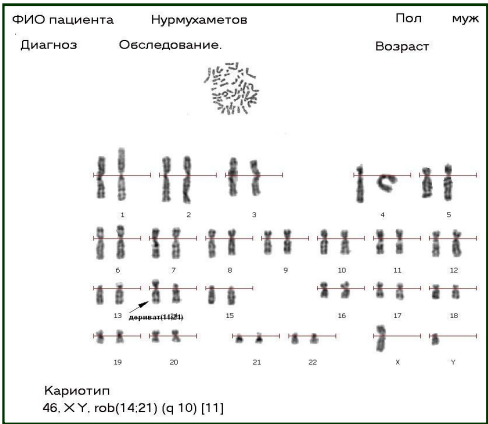


Рис. 3.8. Кариотип плода – патология 46,XY,rob(14; 21) q10 [11] (синдром Дауна – робертсоновская транслокация). Никель в крови в 1,5 раза выше референтного уровня

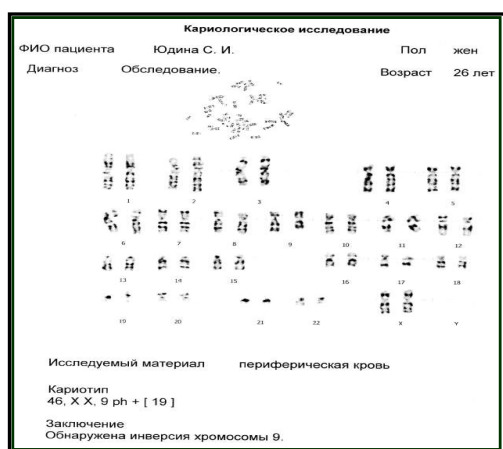


Рис. 3.9. Картирование хромосом матери – полиморфизм (вариант нормы) 46,XX,9qh+ [19]. Формальдегид в крови в 3,6 раза выше референтного уровня

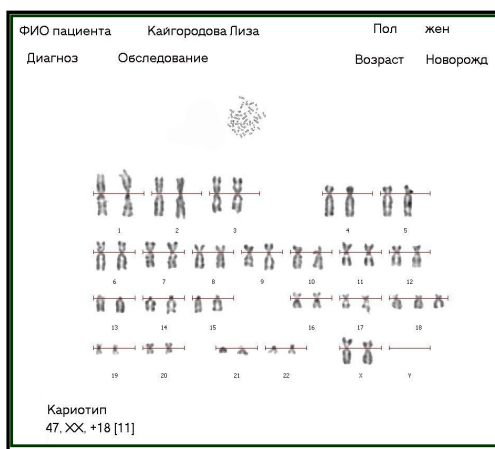


Рис. 3.10. Картирование хромосом плода – патология 47,XX,+18[11] (синдром Эдвардса–Смита). Формальдегид в крови в 1,6 раза выше референтного уровня

Спектр химических мутагенов, установленный в крови новорожденных, аналогичен спектру, выявленному в крови матерей. Наблюдается увеличение концентраций марганца, никеля и формальдегида в крови новорожденных относительно показателей у матерей (до 1,5 раза) (табл. 3.13).

Таблица 3.13

**Содержание химических мутагенов крови диад «мать – новорожденный» при различной степени выраженности хромосомных изменений ( $p \leq 0,05$ )**

| Вещество          | Фон/реф.<br>уровни<br>мг/дм <sup>3</sup> | Средняя концентрация, мг/дм <sup>3</sup> |                              |                  |                     | $F_{кр}$ | $p$   |
|-------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|------------------|---------------------|----------|-------|
|                   |                                          | мать                                     |                              | плод             |                     |          |       |
|                   |                                          | нормаль-<br>ный<br>кариотип              | поли-<br>морфизм<br>хромосом | синдром<br>Дауна | синдром<br>Эдвардса |          |       |
| Марганец          | 0,011                                    | 0,019                                    | 0,025                        | 0,015            | 0,022               | 3,394    | 0,016 |
| Хром              | 0,014                                    | 0,033                                    | 0,082                        | 0,006            | 0,021               | 3,172    | 0,042 |
| Цинк              | 7,0                                      | 5,883                                    | 5,322                        | 4,404            | 2,946               | 3,253    | 0,027 |
| Никель            | 0,015                                    | 0,104                                    | 0,136                        | 0,087            | 0,113               | 3,127    | 0,024 |
| Формальде-<br>гид | 0,005                                    | 0,041                                    | 0,092                        | 0,053            | 0,065               | 3,493    | 0,035 |

Обращает на себя внимание факт, что при синдроме Эдвардса уровень концентраций исследуемых химических мутагенов в крови новорожденных до 1,5 раза выше уровня содержания у новорожденных с синдромом Дауна. При этом у пациентов с синдромом Эдвардса зарегистрирована концентрация марганца, превышающая референтные значения в 2,0 раза ( $p=0,029$ ), никеля – в 7,5 раза ( $p=0,011$ ), хрома – в 1,5 раза ( $p=0,038$ ), при крайне низком содержании цинка (кратность снижения референтного уровня – 2,4 раза,  $p=0,009$ ). Содержание формальдегида в крови в 13 раз превысило фоновый показатель ( $p=0,017$ ).

Формирующаяся трансплацентарно контаминация биосред плода и новорожденного хромом, свинцом, никелем, бензолом, толуолом, формальдегидом вследствие экспозиции матери на фоне цинк-дефицитного состояния является прогностически неблагоприятной, так как проявляется в формировании хромосомного дисбаланса и предрасположенности к развитию проявлений так называемой эволюционной токсичности, приводящей к структурному отклонению от нормы, нарушению роста и развития, функциональной недостаточности, смерти развивающегося организма.

Маркерами воздействия при хронической экспозиции химических мутагенов являются повышенные концентрации марганца, формальдегида, никеля, свинца в крови матерей (в 2,3–18,2 раза выше референтного/фонового уровня) и пуповинной крови новорожденных (в 1,5–13 раз выше референтного/фонового уровня).

Маркерами цитогенетического эффекта является повышенная частота полиморфизма хромосом у женщин фертильного возраста в виде:

- увеличения спутников и/или спутничных нитей акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21, 22), диагностически значимой является распространенность на уровне 10 %;
- увеличение гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом (1, 9), увеличение или уменьшение гетерохроматинового участка половой Y хромосомы, диагностически значимой является распространенность 8 %.

Маркерами цитогенетического эффекта у новорожденных являются хромосомные aberrации.

При комплексном воздействии марганца, свинца и никеля формируются отягощенные последствия в виде множественных врожденных пороков развития.

### **3.4. Организация углубленных исследований цитогенетических нарушений у населения в условиях внешнесредового воздействия химических факторов, обладающих мутагенной и репротоксикантной активностью**

Высокий уровень риска развития репродуктивной патологии и хромосомных нарушений в условиях длительного внешнесредового воздействия химических факторов, обладающих мутагенными и репротоксикантными свойствами, определяет необходимость проведения исследований, направленных на раннее выявление цитогенетических нарушений, особенно у чувствительных субпопуляций (дети и женщины фертильного возраста), и профилактику развития отдаленных последствий хронического воздействия химических мутагенов и репротоксикантов.

#### **Алгоритм углубленного обследования населения для выявления хромосомных нарушений в условиях внешнесредовой экспозиции химических факторов риска**

Выявление хромосомных нарушений и профилактика отдаленных последствий в условиях внешнесредовой экспозиции химических факторов с мутагенной и репротоксикантной активностью осуществляются поэтапно с использованием комплекса показателей и критериев.

Выбор контингента для углубленного обследования осуществляется по критериям:

- Принадлежность к возрастным категориям:
  - дети (0–16 лет);
  - подростки (17–19 лет);
  - взрослые фертильного возраста (мужчины 18–55 лет, женщины 15–44 лет).
- Территория обследования.

Выбор территории проводится на основании экспертной оценки качества объектов внешней среды (атмосферный воздух, вода питьевая, продукты питания). При этом оценивается содержание химических соединений, обладающих мутагенными и репротоксикантными свойствами. Перечень химических веществ, представляющих опасность развития хромосомных нарушений при комбинированном и многосредовом поступлении в организм, включает: свинец, марганец, никель, хром<sup>+6</sup>, бензол, толуол, этилбензол, стирол, формальдегид. Значимым является содержание в атмосферном воздухе селитебных зон формальдегида, бензола, этилбензола на уровне более 0,3 ПДК<sub>с.с.</sub>, толуола – более 0,01 ПДК<sub>с.с.</sub>, свинца на уровне 1,5 ПДК<sub>с.с.</sub>, марганца – более 1,1 ПДК<sub>м.р.</sub>, хрома<sup>+6</sup>, никеля – более 1,4 ПДК<sub>м.р.</sub>. Превышение гигиенических нормативов, предъявляемых к воде водных объектов хозяйственно-питьевого водопользования, по марганцу и хрому составляет более 1,3 ПДК. В питьевой воде значимым уровнем содержания марганца, свинца является концентрация более 0,5 ПДК.

#### ***1-й этап: скрининговое обследование***

##### **1. Первичный консультативный осмотр.**

а) Первичный осмотр педиатра (для детского населения) включает анкетирование по специально разработанной анкете (приложение 1), оценку физического, нервно-психического развития.

Клиническими критериями, требующими особого внимания, при проведении обследования являются:

- задержка или нарушение любого вида развития:
  - психического (отставание в психическом развитии, минимальная мозговая дисфункция, умственная отсталость, расторможенность, аутизм, аутоагрессия),
  - моторного (отставание от возрастных сроков приобретения двигательных навыков, судорожный синдром),
  - физического (отставание и опережение в росте и весе относительно возрастных норм),
  - речевого (отставание речевого развития),
  - полового (задержка, опережение, любые нарушения в строении наружных или внутренних половых органов);



- микро- или макроцефалия (уменьшение или увеличение окружности головы по сравнению с возрастными нормами);
- повторные коматозные состояния;
- врожденные пороки развития внутренних органов или структур тела (мозга, сердца, почек, конечностей и т.д.), особенно при их сочетании, микроаномалии развития;
- синдром мальабсорбции;
- изменение структуры кожи и кожных придатков;
- аномалии скелета;
- катаракта;
- увеличение размеров печени и селезёнки;
- выявление стигм дизэмбриогенеза (малых аномалий развития);
- судороги в анамнезе;
- признаки нарушения социальной адаптации личности.

б) Первичный клинический осмотр терапевта, акушера-гинеколога (для взрослого населения) включает сбор анамнеза, анкетирование по специально разработанной анкете (приложение 1).

Клиническими критериями, требующими особого внимания, при проведении обследования являются:

- патология беременности;
- патология невынашивания беременности;
- бесплодие у женщин;
- бесплодие у мужчин.

2. Выполнение химико-аналитического исследования крови на содержание химических соединений, обладающих мутагенными и репротоксикантными свойствами.

а) Металлы:

- свинец, никель, хром – мутагены, обладающие прямым мутагенным действием, репротоксиканты;
- марганец – слабый мутаген, репротоксикант;
- цинк – дефицитное состояние усиливает действие мутагенов.

б) Органические соединения:

– формальдегид, бензол, этилбензол – мутагены, обладающие прямым мутагенным действием, репротоксиканты;

– толуол, стирол – вещества, обладающие мутагенным действием при хронической экспозиции, репротоксиканты.

3. Оценка установленных уровней содержания химических соединений в крови.

Оценка уровней содержания химических соединений в крови осуществляется на основании сравнительного анализа с допустимыми уровнями. В качестве допустимого уровня используются для металлов референтные значения, для органических соединений – фоновые показатели по исследуемым веществам, рекомендуемым для территории обследования.

Диагностически значимыми для формирования хромосомных нарушений у населения являются концентрации содержания химических веществ в крови:

- никель более 0,03 мг/дм<sup>3</sup>;
- хром более 0,014 мг/дм<sup>3</sup>;
- свинец более 0,10 мг/дм<sup>3</sup>;
- марганец более 0,015 мг/дм<sup>3</sup>;
- цинк более 4,5 мг/дм<sup>3</sup>;
- бензол более 0,005 мг/дм<sup>3</sup>;
- толуол более 0,008 мг/дм<sup>3</sup>;
- формальдегид более 0,01 мг/дм<sup>3</sup>;
- этилбензол более 0,0001 мг/дм<sup>3</sup>;
- стирол более 0,0001 мг/дм<sup>3</sup>.

### ***2-й этап: обследование с привлечением узких специалистов***

#### **Детское население**

При выявлении у детей повышенных концентраций химических мутагенов (никеля, хрома, свинца, марганца, бензола, толуола, формальдегида, этилбензола, стирола), пониженного содержания цинка в крови и маркерных полиморфных изменений хромосом рекомендуется консультация у врача-генетика и специалистов (эндокринолога, хирурга, гастроэнтеролога, ортопеда, невролога, пульмонолога, гематолога, нефролога, психиатра, сурдолога, офтальмолога, дерматолога, педиатра).

Перечень узких специалистов определяется показаниями. Количество консультативных осмотров специалистами определяется в зависимости от диагноза и сопутствующей патологии.

***Показания для направления к врачу-генетику детей:***

- задержка или нарушение любого вида развития:
  - психического (отставание в психическом развитии, минимальная мозговая дисфункция, умственная отсталость, расторможенность, аутизм, аутоагрессия),
  - моторного (отставание от возрастных сроков приобретения двигательных навыков, судорожный синдром),
  - физического (отставание или опережение в росте и весе относительно возрастных норм),
  - речевого (отставание речевого развития),
  - полового (задержка, опережение, любые нарушения в строении наружных или внутренних половых органов);
- микро- или макроцефалия (уменьшение или увеличение окружности головы по сравнению с возрастными нормами);
- повторные коматозные состояния;
- врожденные пороки развития внутренних органов или структур тела (мозга, сердца, почек, конечностей и т.д.), особенно при их сочетании, микроаномалии развития;
- синдром мальабсорбции;
- изменение структуры кожи и кожных придатков;
- аномалии скелета;
- катаракта;
- увеличение размеров печени и селезенки;
- специфические изменения показателей лабораторного и инструментального обследования.

Количество консультативных осмотров врача-генетика – 1 раз в год, при наличии показаний – 2–3 раза в год.

***Объем дополнительного лабораторного и инструментального обследования, дифференцированный в соответствии с рекомендациями узких специалистов:***

- Эндокринолог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- определение костного возраста (рентгенография кистей) и состояния зон роста;
- исследование гормонального профиля (определение в сыворотке крови содержания лютеонизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, кортизола, 17-оксипрогестерона);
- биохимический анализ крови (определение содержания в сыворотке крови общего белка, альбумина, глюкозы, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, креатинина, кальция).

- Гастроэнтеролог, хирург.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- определение антител к глиадину (IgM, IgG) в сыворотке крови;
- биохимический анализ крови (определение активности АЛАТ, АСАТ,  $\alpha$ -амилазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, содержания кальция в сыворотке крови);
- биохимический анализ потовой жидкости (определение содержания натрия, хлоридов);
- исследование мочи на содержание дисахаров;
- исследование крови на содержание углеводов методом тонкослойной хроматографии;
- проведение рентгенографии ЖКТ;
- копрограмма, трипсинолитическая активность кала, эластаза кала;
- ЭФГДС с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки;
- УЗИ органов брюшной полости.

- Гематолог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- определение размеров печени и селезенки;

- развернутый общеклинический анализ крови (количество лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, ретикулоцитов; СОЭ, гематокрита, среднего объема эритроцитов и тромбоцитов, среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроците, тромбокрита; подсчет лейкоцитарной формулы, осмотической устойчивости эритроцитов; кривая Прайс-Джонса);

- исследование крови на нарушение факторов свертываемости, длительности кровотечения;

- биохимический анализ крови (определение содержания сывороточного железа, общей железосвязывающей способности, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

- Нефролог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- УЗИ почек;

- биохимический анализ крови (определение содержания креатинина, общего белка, белковых фракций, мочевины, С-реактивного белка в сыворотке крови), мочи (определение содержания сахара);

- общеклинический анализ мочи;

- функциональные пробы мочи (проба Зимницкого, Сулковича).

- Ортопед.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- рентгенография кистей, коленных суставов, позвоночника;

- биохимический анализ крови (определение содержания общего белка, альбумина, фосфора, кальция, креатининфосфокиназы, С-реактивного белка, антистрептолизина «О», ревматоидного фактора в сыворотке крови);

- УЗИ почек.

- Невролог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- биохимический анализ крови (определение содержания общего белка, альбумина, натрия, калия, церулоплазмينا, свободной меди в сыворотке крови);

- нейросонография;
- электроэнцефалография;
- электромиография;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография.
- Сурдолог, офтальмолог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- аудиологическое исследование;
- офтальмоскопия.
- Дерматолог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования:

- биопсия патологических участков кожных покровов и слизистых оболочек.

### **Взрослое население**

При выявлении у взрослых повышенных концентраций химических мутагенов (никеля, хрома, свинца, марганца, бензола, толуола, формальдегида, этилбензола, стирола), пониженного содержания цинка в крови и маркерных полиморфных изменений хромосом в кариотипе рекомендуется наблюдение у врача-генетика и акушера-гинеколога при каждой беременности с целью решения вопроса об инвазивной пренатальной диагностике, прерывании беременности и тактике ведения беременности.

***Показания для направления к врачу-генетику взрослых фертильного возраста:***

- возрастные беременные старше 35 лет;
- беременные женщины, у которых высокий риск рождения ребенка с хромосомной патологией подтвержден результатами биохимического скрининга сыворотки крови;
- беременные, в семьях которых установлены сбалансированные хромосомные перестройки у одного из родителей, тяжелые, сопряженные с полом аутосомные заболевания родителей или близких родственников;

- беременные, у которых определены врожденные пороки развития плода во время проведения УЗИ;
- наличие самопроизвольных аборт, мертворождений, детей с пороками развития.

***Объем дополнительного лабораторного и инструментального обследования, дифференцированный в соответствии с рекомендациями узких специалистов:***

- Акушер-гинеколог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования по показаниям:

– пренатальный скрининг на выявление ВПР и хромосомной патологии: а) ультразвуковой скрининг (толщина воротникового пространства и размеров носовой кости у плода); б) биохимический скрининг (I триместр – определение в сыворотке крови: ассоциированный с беременностью плазменный белок А,  $\beta$ -хорионический гонадотропин человека; II триместр – альфа-фетопротеин, гонадотропин человека, свободный эстриол);

– диагностика внутриутробных инфекций: цитомегаловирус (IgM, IgG), вирус простого герпеса (IgM, IgG), токсоплазмоз (IgM, IgG), хламидиоз (IgM, IgG).

- Андролог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования по показаниям:

– спермограмма (определение количества, вязкости, pH, цвета спермы; определение концентрации сперматозоидов; определение числа и подвижности сперматозоидов в эякуляте; исследование морфологии сперматозоидов; определение лейкоцитов, эритроцитов, эпителия, лецитиновых зерен, спермаглютинации, кристаллов Бехтера, микрофлоры в сперме; расчет показателя подвижности Фарриса);

– исследование гормонального профиля (определение в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, тестостерона).

- Гинеколог-эндокринолог.

Проведение клинического осмотра с использованием дополнительных методов исследования по показаниям:

- УЗИ органов малого таза;
- исследование гормонального профиля (определение в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, тестостерона, пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата, кортизола, 17-оксипрогестерона).

**3-й этап: углубленное обследование населения**

**Детское население**

Выполнение цито- и иммуногенетического исследования:

- исследование буккального эпителия на половой хроматин;
- цитогенетический анализ метафазных пластинок на кариотип;
- ДНК-диагностика;
- диагностика HLA-системы.

Критерии для кариотипирования:

**а) клинические:**

- наличие симптоматики хромосомной болезни (синдром Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского–Тернера или подозрение на данную патологию),
- множественные врожденные пороки развития или множественные признаки дизэмбриогенеза,
- умственная отсталость или задержка психомоторного развития в сочетании с признаками дизэмбриогенеза,
- задержка или нарушения полового и физического развития,
- нарушения половой дифференцировки;

**б) лабораторные:**

- наличие в организме (крови, моче) повышенного содержания (относительно фоновых концентраций и референтных пределов) расширенного спектра химических соединений, обладающих мутагенной и репротоксикантной активностью,
- отклонение лабораторных показателей от показателей физиологической нормы (верхней или нижней границы доверительного интервала);

**в) инструментальные:**

- отклонение показателей инструментально-диагностического исследования от показателей физиологической нормы (верхней или нижней границы доверительного интервала).



### **Взрослое население**

Выполнение цито- и иммуногенетического исследования:

- исследование буккального эпителия на половой хроматин;
- цитогенетический анализ метафазных пластинок на кариотип;
- ДНК-диагностика;
- диагностика HLA-системы.

Критериями для цитогенетической индикации (кариотипирования) являются:

- **клинические:**

- нарушение репродуктивной функции неясного генеза у мужчин и женщин:

- а) мужская и женская стерильность при исключении гинекологической патологии у женщин,

- б) спонтанные аборты в разных сроках (двух и более), мертворождения или рано умершие дети;

- у женщин фертильного возраста:

- а) первичная аменорея,

- б) вторичная аменорея и расстройство менструальной функции,

- в) отягощённый акушерский анамнез (привычное невынашивание в ранние сроки, замершая беременность, рождение ребенка с множественными ВПР неясной этиологии);

- у мужчин фертильного возраста:

- а) азооспермия неясной этиологии,

- б) олигозооспермия неясной этиологии,

- в) подозрение на синдром Клайнфельтера,

- г) подозрения на синдромы, характеризующиеся хромосомной нестабильностью (учет хромосомных aberrаций и СХО);

- **лабораторные:**

- наличие в организме (крови, моче) повышенного содержания (относительно фоновых концентраций и референтных пределов) расширенного спектра химических соединений, обладающих мутагенной активностью, эмбриотоксическим и генотоксическим эффектом действия;

- отклонение лабораторных показателей от показателей физиологической нормы (верхней или нижней границы доверительного интервала физиологической нормы);

– отклонение показателей инструментально-диагностического исследования от показателей физиологической нормы (верхней или нижней границы доверительного интервала).

При необходимости детального исследования хромосомных нарушений рекомендуется выполнение молекулярно-диагностического исследования (ДНК-диагностики) методом FISH-гибридизации.

### **Цитогенетическое обследование**

1. Кариотипирование (исследование препаратов хромосом, полученных стандартной методикой стимулирования лимфоцитов периферической крови фитогемагглютинином с последующей фиксацией клеток в стадии метафазы). Хромосомы идентифицируются после дифференциального окрашивания (G-метод) под световым микроскопом, при увеличении в 1125 раз. При метафазном анализе учитывают не менее 11 метафазных пластинок.

2. Анализ числа и морфологической структуры хромосом.

В процессе анализа первоначально определяется количество и морфологическая структура хромосом с последующей оценкой полученных результатов кариотипирования в соответствии с правилами Международной номенклатуры хромосом человека ISCN - 2005.

Диагностически значимыми для раннего выявления развития хромосомных нарушений и профилактики отдаленных последствий у населения являются повышенная частота полиморфизма хромосом у женщин фертильного возраста и детей, цитогенетическая индикация полиморфных изменений хромосом у женщин и детей, врожденных пороков развития у новорожденных.

Маркерные показатели полиморфных изменений у детей:

– увеличение спутников и/или спутничных нитей акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21, 22). Диагностически значимой является распространенность на уровне 10 %;

– увеличение гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом (1, 3, 9, 16), увеличение или уменьшение гетерохроматинового участка половой Y хромосомы. Диагностически значимой является распространенность 8 %;

– полиморфные изменения нескольких хромосом (двух и более) в исследуемом кариотипе индивидуума. Диагностически значимой является распространенность 5 %.

Маркерные показатели полиморфных изменений у женщин фертильного возраста:

- увеличение спутников и/или спутничных нитей акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21, 22), диагностически значимой является распространенность на уровне 10 %;
- увеличение гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом (1, 9), увеличение или уменьшение гетерохроматинового участка половой Y хромосомы, диагностически значимой является распространенность 8 %.

3. Выявление и оценка зависимости изменений кариотипа от уровня содержания в крови химических веществ, обладающих мутагенными и репротоксикантными свойствами.

Зависимость оценивается методом однофакторного дисперсионного анализа. В качестве критерия для проверки статистических гипотез в рамках дисперсионного анализа используется критерий Фишера (F). Различия считаются статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Оцениваются значимые различия по уровню контаминации крови свинцом, никелем, цинком, хромом, марганцем, формальдегидом, бензолом у обследуемых и степень выраженности полиморфных изменений кариотипа. Вклад свинца в формирование изменения кариотипов по типу полиморфных составляет 17 %, хрома – 28 %, никеля – 25 %, марганца – 10 %, цинка – 14 %, формальдегида – 15 %, бензола – 10%.

#### ***4-й этап: диспансерное наблюдение***

##### **Детское население**

При выявлении признаков хромосомной патологии осуществляется диспансерное наблюдение врачом-генетиком и специалистами (эндокринологом, хирургом, гастроэнтерологом, ортопедом, неврологом, пульмонологом, гематологом, нефрологом, психиатром, сурдологом, офтальмологом, дерматологом, педиатром). Перечень узких специалистов определяется показаниями.

Количество консультативных осмотров врача-генетика – 1 раз в год, при наличии показаний – 2–3 раза в год.

Количество консультативных осмотров узких специалистов определяется в зависимости от диагноза и сопутствующей патологии.

### **Взрослое население**

Критерии для диспансерного наблюдения:

- генетические нарушения;
- повышенная контаминация биосред химическими мутагенами.

При выявлении патологии у плода проводятся прерывание беременности и инвазивная диагностика при всех последующих беременностях.

При выявлении патологии у взрослых необходимо наблюдение у врача-генетика и акушера-гинеколога при каждой последующей беременности с целью решения вопроса об инвазивной пренатальной диагностике, прерывании беременности и тактике ведения беременности.

Схема алгоритма углубленного обследования на выявление цитогенетических нарушений у взрослых фертильного возраста и детей в условиях негативного внешнесредового воздействия химических факторов с мутагенной и репротоксикантной активностью представлена на рис. 3.11, 3.12.

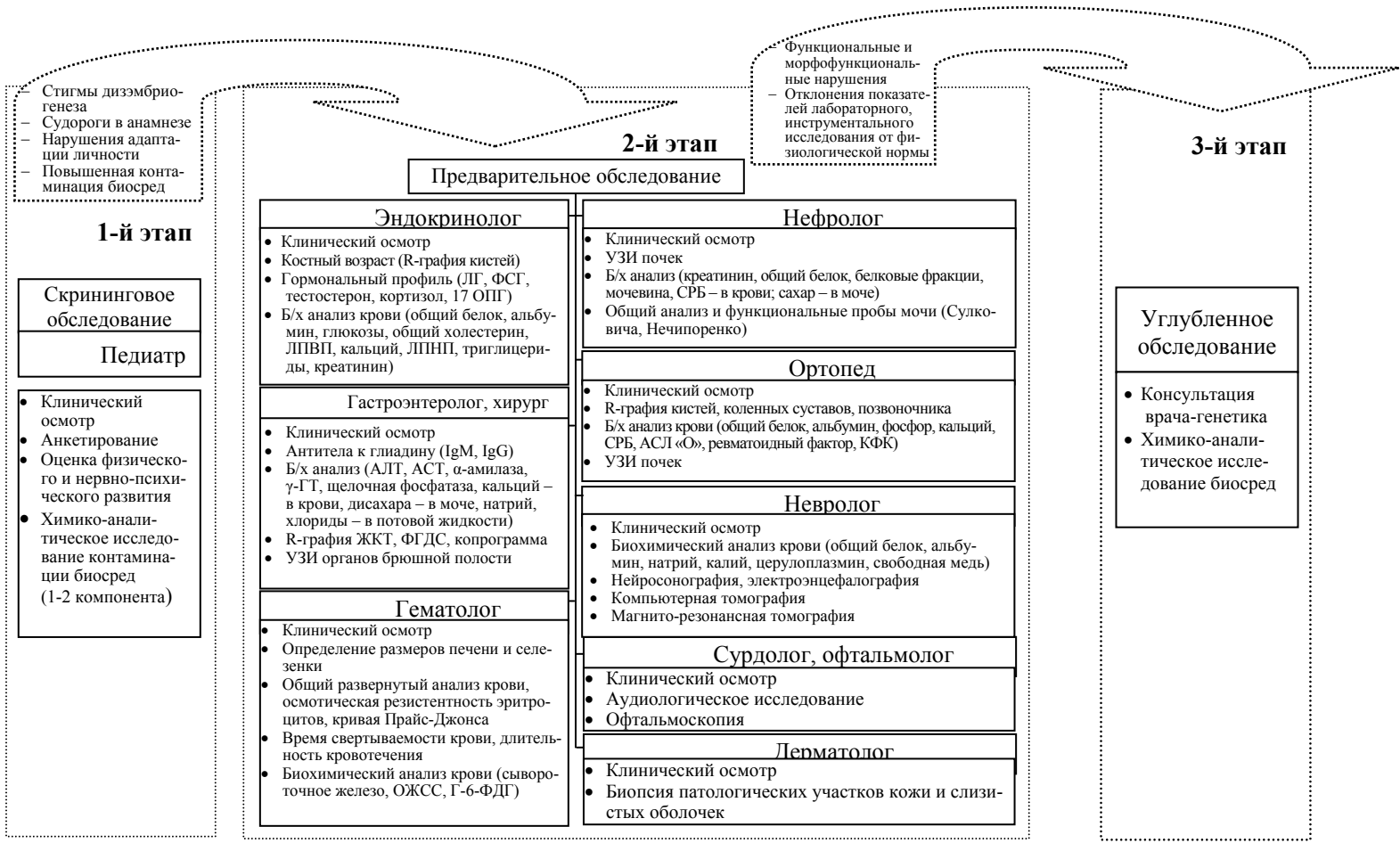
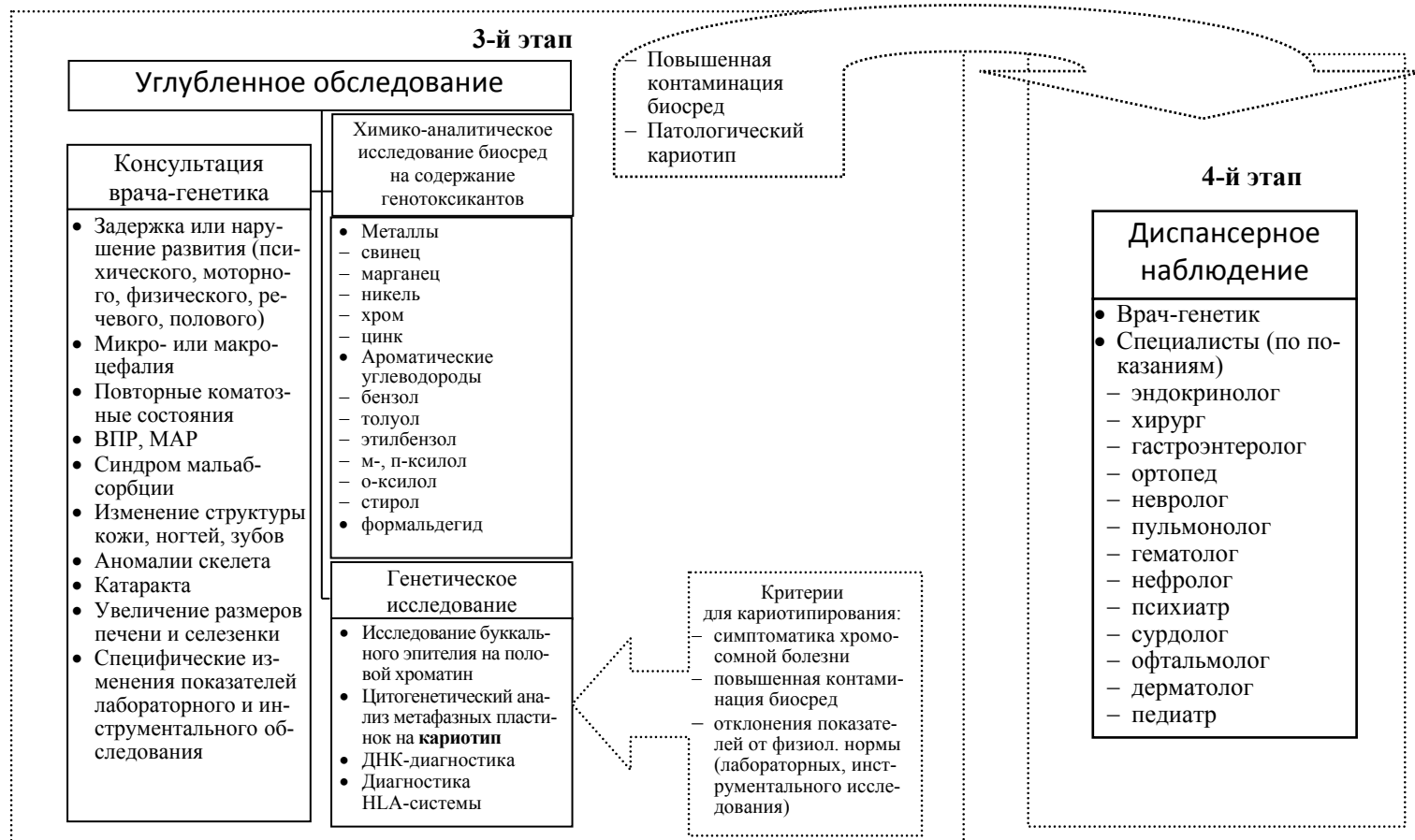


Рис. 3.11. Алгоритм углубленного генетического обследования детей и подростков в условиях внешнесредового воздействия химических факторов



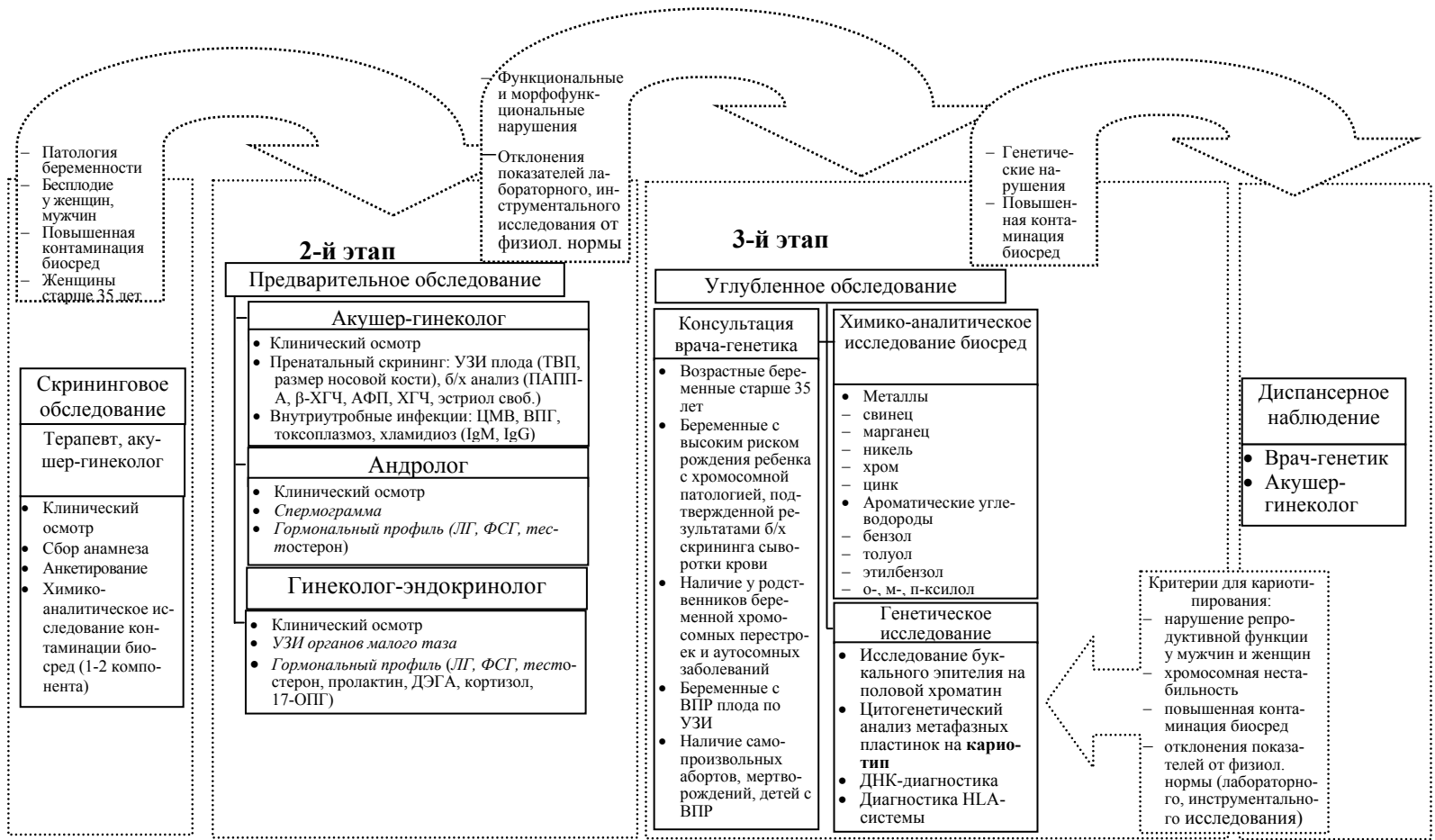


Рис. 3.12. Алгоритм углубленного генетического обследования взрослых фертильного возраста в условиях внешнесредового воздействия химических факторов

# **ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ ЧЕЛОВЕКА**

## **4.1. Методология обоснования предельно допустимых концентраций вредных химических веществ в биологических средах человека для условий хронического воздействия**

В рамках Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года и Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (ст. 8) «...снижение рисков для здоровья населения должно осуществляться на основе предупреждения и устранения вредного воздействия на население факторов среды обитания человека (биологических, химических, физических и социальных). Одним из наиболее важных факторов охраны здоровья является обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, включающее: совершенствование системы мер по снижению риска воздействия неблагоприятных факторов среды обитания на население...» [108, 175].

Существующая система гигиенического регламентирования и контроля, базирующаяся на жестком нормативном подходе в области практической гигиены, в основе которого – изучение факторов среды



обитания, а не здоровья человека, в настоящее время не обеспечивает в полной мере гигиеническую безопасность населения в условиях устойчивой внешнесредовой экспозиции, следствием чего является рост неинфекционной заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы, злокачественными новообразованиями, хроническими респираторными заболеваниями, болезнями обмена веществ и др. [23, 136, 217].

На современном этапе сдерживает развитие и совершенствование надзорной деятельности за объектами внешней среды органами и организациями Роспотребнадзора недостаточное использование в качестве гигиенических критериев показателей безопасного содержания токсичных соединений в биологических средах человека, соответствующих им допустимых диапазонов маркеров ответных реакций, установленных по результатам медико-биологических исследований. Указанные ограничения, а также отсутствие регламента последовательности действий органов Роспотребнадзора в исследовании воздействия надзорных объектов на здоровье населения не обеспечивают достаточную эффективность планирования санитарно-гигиенических мероприятий по предупреждению и устранению вредного воздействия факторов внешней среды на здоровье населения, следствием чего являются массовые неинфекционные заболевания.

В этой связи вопросы повышения эффективности обеспечения гигиенической безопасности населения в условиях внешнесредовой экспозиции неблагоприятных факторов приобретают особую актуальность.

#### **4.1.1. Организация планирования и проведения исследований**

Для обеспечения единой, научно обоснованной стандартизированной системы установления гигиенических нормативов содержания химических вредных веществ в биологических средах человека при хронической экспозиции необходима разработка подходов к организации планирования и проведению исследований.

Нормативно-правовой базой для установления ПДК химических вредных веществ в биологических средах человека является:

- Федеральный закон Российской Федерации от 30.03.99 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

- Постановление Главного Государственного санитарного врача Российской Федерации и Главного Государственного инспектора Российской Федерации по охране природы от 10.11.97 № 25 и от 10.11.97 № 03-19/24-3483 «Об использовании методологии оценки риска для управления качеством окружающей среды и здоровья населения в Российской Федерации»;

- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 19.07.2007 № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок» (зарегистрирован Минюстом России 20.07.2007 № 9866).

Научное обоснование ПДК химических вредных веществ в биологических средах человека осуществляется с использованием элементов методологии оценки риска в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04).

Установление ПДК химических вредных веществ в биологических средах человека осуществляется учреждениями науки Роспотребнадзора, научно-исследовательскими учреждениями (испытательными лабораториями), аккредитованными на проведение исследований биологических объектов, материалов и сред в установленном порядке.

### **Планирование и проведение исследований**

Установление ГН химических веществ в биологических средах проводится по утвержденному плану с ведением протокола и составлением отчета, в который заносятся все результаты исследований.

Результаты исследований по обоснованию ГН химических веществ в биологических средах заносятся в протокол, в котором отражены цель исследования, методы и объем исследований, необходимый для достижения поставленной цели. Протокол исследования утверждается руководителем организации, проводящей исследования, и включает: цель и задачи исследования; имеющиеся сведения о химиче-

ском веществе, для которого разрабатывается ГН в биосредах (физические, химические, токсикологические; референтные уровни содержания в биосредах; критические органы и системы, особенности метаболизма в организме человека); схему исследования и ее обоснование; методы отбора биологических сред; метод количественного определения химического вещества в биосреде, для которой обосновывается ГН, с метрологической характеристикой анализа; методы исследования воздействия на организм; результаты исследований; статистическую обработку результатов исследования; заключение.

Вносимые изменения в протокол исследования, а также отклонения от протокола (незапланированные события, непредвиденные обстоятельства и т.д.) записываются, подписываются исполнителем с указанием даты и причин, утверждаются руководителем исследований.

### **Требования к используемому оборудованию**

Организации, проводящие обоснование гигиенических нормативов содержания химических вредных веществ в биологических средах, должны быть оснащены необходимым оборудованием, имеющим государственный сертификат соответствия, прошедшим метрологический контроль аккредитованными для этого организациями в установленном порядке и в установленные сроки.

Для каждого прибора, используемого в исследованиях, в журнале фиксируются следующие сведения: наименование прибора, наименование производителя, страна-изготовитель, модель прибора, серийный (заводской) номер, дата приобретения и постановки на учет в лаборатории, дата запуска в эксплуатацию, инвентарный номер, дата и номер свидетельства метрологического контроля на момент исследования, место расположения прибора.

Эксплуатация оборудования проводится в соответствии с техническим паспортом и руководством пользователя. Выполнение исследований проводят при нормальных климатических условиях в соответствии с ГОСТ 15150: температура воздуха  $20 \pm 1$  °C; атмосферное давление 630–800 мм рт. ст.; влажность воздуха не более 80 % при температуре 25 °C. Результаты проведения калибровки, поверки и текущего ремонта оборудования фиксируются в специальном журнале,

датированные и заверенные подписью сотрудника, эксплуатирующего оборудование. Журнал должен быть доступен для сотрудников, обеспечивающих его обслуживание.

### **Требования к используемым реактивам и тест-системам**

Реактивы и тест-система, используемые в исследованиях, должны иметь государственный сертификат соответствия. Характеристики реактивов и тест-систем должны быть паспортизированы и иметь документированный сертификат гарантированного срока использования. Условия проведения исследований на тест-системах должны выполняться строго по инструкции производителя или специально разработанным стандартным операционным процедурам и исключать воздействие внешних факторов, способных повлиять на качество выполнения исследований.

### **Требования к оформлению отчета**

Отчет о проведенном исследовании является основным документом, подтверждающим результаты обоснования ГН химического вещества в биологической среде. Отчет должен в обязательном порядке содержать следующие сведения: название исследования, название и адрес организации, даты начала и завершения исследований, цель и задачи исследования, характеристику химического вещества, метод количественного определения химического вещества в биологической среде с метрологической характеристикой анализа, схему проведения лабораторных исследований воздействия на организм, перечень использованного оборудования, методы статистической обработки результатов, результаты исследования, представленные в виде обобщающих таблиц и графиков с соответствующей статистической обработкой и комментариями к ним, заключение.

Отчет о результатах проведенного исследования составляется ответственным исполнителем, утверждается руководителем организации и скрепляется печатью организации.

### **Система обеспечения качества лабораторных исследований**

Контроль за качеством проведения исследований включает в себя: оформление перечня исследований, проводимых в организации, с указанием ответственного исполнителя по каждому виду исследова-

ний, дату начала и окончания проведения исследований, оценку протоколов и методов исследования на соответствие правилам лабораторной практики, отчет о проведенных проверках и рекомендации по устранению недостатков.

Контроль качества проведенных лабораторных исследований обеспечивается:

- на уровне субъектов Российской Федерации (межлабораторный контроль качества), осуществляемый Федеральной системой внешней оценки качества на основе обработки результатов исследований, проведенных клиничко-диагностической лабораторией организации, стандартных образцов (контрольных материалов), рассылаемых Центром внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований в соответствии с Приказом МЗ и МП от 03.05.1995 г. РФ № 117 «Об участии клиничко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений России в Федеральной системе внешней оценке качества клинических лабораторных исследований» и Приказом МЗ РФ от 01.02.2000 г. № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». Участие организации, осуществляющей исследование, в других программах внешней оценки качества (международных, коммерческих и региональных), дополнит результаты межлабораторного контроля качества, в частности, для показателей, отсутствующих в ФСВОК;

- на уровне клиничко-диагностической лаборатории организации (внутрилабораторный контроль качества) на основе повседневного (в каждой аналитической серии) проведения исследования проб контрольных материалов в соответствии с «Руководством по качеству клинических лабораторных исследований» данной лаборатории (приложение 1 Приказа МЗ РФ от 01.02.2000 № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации»).

Наличие системы контроля качества проводимых лабораторных исследований является обязательным для организаций, осуществляющих разработку ГН химических веществ в биологических средах.

Для осуществления контроля качества руководство организации, проводящей исследования по обоснованию ГН химических веществ в

биологически средах, назначает в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики ответственных лиц за мониторинг исследования из числа сотрудников, не участвующих в исследовании.

### **Требования к контрольным материалам и стандартным образцам**

Для верификации, стандартизации и калибровки методов, применяемых при обосновании ГН химических веществ в биологических средах, а также контроля качества проводимых количественных лабораторных исследований используются стандартные образцы, контрольные материалы в стабилизированной форме.

Каждый стандартный образец и контрольный материал должен иметь паспорт с указанием типа матрицы (предпочтительнее использование материалов с матрицей человеческого происхождения), клинически значимые диапазоны определяемых показателей в соответствии с методом, используемым в лаборатории, срока годности материала, условий хранения.

Хранение стандартных образцов и контрольных материалов осуществляется отдельно от остальных применяемых веществ с соблюдением условий хранения, указанных в паспорте, на протяжении всего срока годности образца.

### **Стандартные операционные процедуры**

Стандартные операционные процедуры разрабатываются на все производственные этапы, включая: отбор образцов проб биологического материала; маркировку, поступление в лабораторию, регистрацию; преаналитическую и аналитическую обработку проб, регистрацию результатов исследования; условия хранения исследуемых проб; хранение и аттестацию контрольных материалов и стандартных образцов; обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования; приготовление реактивов, ведение записей в лабораторных журналах; обслуживание помещений; обезвреживание и утилизацию отходов биоматериала и реагентов; осуществление программы по обеспечению качества исследований.

Стандартные операционные процедуры разрабатываются организацией, аккредитованной в установленном порядке на проведение ис-

следований биологических объектов, материалов и сред, и утверждаются руководителем организации.

Соблюдение стандартных операционных процедур осуществляется в целях обеспечения качества, достоверности и воспроизводимости результатов исследования.

Отклонения от стандартных операционных процедур должны быть документально оформлены и утверждены руководителем исследования.

### **Меры конфиденциальности**

Сотрудники, принимающие участие в проведении исследований, обязаны соблюдать конфиденциальность в отношении любых данных, полученных в ходе исследования, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Организация, проводящая исследования, должна обеспечить конфиденциальность результатов исследований в рамках принятых ею обязательств и в соответствии с законодательством Российской Федерации.

### **Требования к медико-биологическим исследованиям с участием людей в качестве субъекта**

Биомедицинские исследования у человека в качестве субъекта должны быть выполнены в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской Декларации 1975 года с дополнениями 1983 года, с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), утвержденным приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.

В организации, осуществляющей исследования по установлению ГН химических вредных веществ в биосредах, для проведения этической экспертизы биомедицинских исследований с привлечением человека по приказу руководителя организации должен быть создан независимый этический комитет. Независимый этический комитет должен иметь в своем составе достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым опытом и квалификацией, для оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого исследования.

При планировании медико-биологических исследований с привлечением человека в качестве субъекта организация, осуществляющая исследование, должна строго руководствоваться нормативной и регламентирующей документацией Минздрава России, а также получить письменное одобрение на проведение исследования независимым этическим комитетом.

Участие здоровых испытуемых и больных в медико-биологических исследованиях по установлению ГН химических вредных веществ в биосредах является добровольным. Доброволец (волонтер) или его законный представитель имеет право отказаться от участия в проводимых исследованиях на любой его стадии. Добровольцы, включенные в исследование, или их законные представители подписывают письменное информированное согласие, один экземпляр которого выдается добровольцу или его законному представителю наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в биомедицинском исследовании» (приложение 2).

Для проведения исследований по установлению ГН химических вредных веществ в биосредах выделяются сотрудники, контролирующие состояние здоровья добровольцев, соблюдение режима, организацию питания, отбор образцов крови и их обработку, оказывающие при необходимости экстренную медицинскую помощь. В состав группы обязательно должны входить врач-исследователь (1–2), процедурная и медицинская сестра (1–2), врач клинической лабораторной диагностики (1–2), фельдшер-лаборант (1–2), химик-аналитик (2–3), биохимик (1–2), иммунолог (1–2), научный сотрудник-исследователь (2–3), специалист по математическому моделированию и статистической обработке результатов исследований (1–2).

#### **4.1.2. Объекты исследования**

Объектом исследования являются химические факторы внешней среды, оказывающие вредное воздействие на человека при различных условиях экспозиции (поступление химического агента в организм различными путями из различных объектов среды обитания – атмосферного воздуха, питьевой воды, пищевых продуктов, почвы и т.д.). Хими-



ческие соединения должны иметь гигиенические нормативы содержания в воздействующих средах, утвержденные в Российской Федерации.

**Информация, необходимая для принятия решения о разработке гигиенического норматива химического вещества в биологических средах:**

1. Наличие аналитического метода определения массовой концентрации химического вещества в биосубстрате человека, в котором осуществляется нормирование, с достаточной чувствительностью и точностью.

2. Распространенность в объектах внешней среды и вероятность воздействия на человека: объем вещества, поступающего в объекты внешней среды (атмосферный воздух, питьевая вода, вода открытых водоемов, почва, пищевые продукты).

Основные источники информации:

– об объеме химического вещества, поступающего в атмосферный воздух от учтенных стационарных источников: ежегодные формы федерального государственного статистического наблюдения 2-ТП (воздух) «Сведения об охране атмосферного воздуха»; об объеме выбросов химического вещества от автотранспорта (официальная ежегодная отчетность о выбросах автотранспорта по населенным пунктам отсутствует, но в отдельных регионах такая информация приводится в сводном томе ПДВ);

– о промышленных сбросах в поверхностные и подземные водоемкости: ежегодные формы федерального государственного статистического наблюдения 2-ТП (водхоз) «Сведения об использовании воды», обобщенные в соответствии с СанПиН 2.1.5.980-00 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод» и СП 2.1.5.1059-01 «Гигиенические требования к охране подземных вод от загрязнения»;

– о промышленных отходах, поступающих в почву: ежегодные формы федерального государственного статистического наблюдения 2-ТП (отходы); «Сведения об образовании, использовании, обезвреживании, транспортировании и размещении отходов производства и потребления», обобщенные в соответствии ГОСТ 17.4.1.02—83 «Почвы. Общие требования к контролю и охране от загрязнения», СП 2.1.7.1038-01 «Гигиенические требования к устройству и содержанию полигонов для твердых бытовых отходов (ТБО). Санитарные правила».

3. Качество объектов среды обитания по фактическим концентрациям химических веществ.

Основные источники информации:

– о качестве атмосферного воздуха: результаты санитарно-химических мониторинговых исследований (протоколы лабораторных испытаний, отчетные формы), представляемые в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, обобщенные в соответствии с требованиями ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест»;

– о качестве питьевой воды: результаты санитарно-химических мониторинговых исследований (протоколы лабораторных испытаний, отчетные формы), представляемые в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, обобщенные в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества»;

– о качестве почвы: результаты санитарно-химических мониторинговых исследований (протоколы лабораторных испытаний, отчетные формы), представляемые в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, обобщенные в соответствии с требованиями ГН 2.1.7.2041-06 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве»;

– о качестве пищевых продуктов: результаты санитарно-химических мониторинговых исследований (протоколы лабораторных испытаний, отчетные формы), представляемые в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, обобщенные в соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1078-01 «Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы».

4. Результаты моделирования рассеивания загрязнений в различных средах от промышленных стационарных источников и автотранспорта.

Математическое моделирование распространения вредных веществ в приземном слое атмосферы проводится на основании «Методического пособия по выполнению сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий и автотранспорта города (региона) и их применению при нормировании выбросов» (М., 1999).

Расчеты выполняются с использованием унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы (УПРЗА), реализующей алгоритм методического документа ОНД-86 «Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий» (например, «Эколог», версия 3.0 и «Эколог-средние», моделирующие разовое и осреднённое по времени распределение загрязняющих веществ). Математическое моделирование распространения вредных веществ производится по регулярной расчетной сетке, которая должна охватывать всю изучаемую территорию (город, район, участок и пр.). Плотность сетки (шаг расчетов по оси абсцисс и оси ординат) определяется рекомендациями ОНД-86 и техническими возможностями компьютерных средств. Приземные концентрации для каждой точки определяются для условий разных направлений ветра, соответствующих 8-румбовой розе ветров со средневзвешенной скоростью ветра 4 м/с, и для штилевых условий (0,5 м/с). При расчете рассеивания загрязнений учитываются эффекты суммарного действия и потенцирования загрязнений. Константа целесообразности проведения расчетов задается уровнем 0,01.

Полученные расчетные концентрации анализируются методами пространственно-временного анализа в среде ГИС (например, ARC/View, версия 3.2.). Расчеты рассеивания позволяют оценить уровень загрязнения приземного слоя атмосферы и определить зону влияния источника. Зоной влияния источника считается территория, на которой достигаются приземные концентрации выше  $0,05 \text{ ПДК}_{\text{с.с.}}$ ,  $0,1 \text{ Rfc}_{\text{ср}}$  (референтная концентрация хронического ингаляционного воздействия). Источником информации о значениях референтных концентраций является «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» Р.2.1.10.1920-04.

5. Численность населения, потенциально подверженного воздействию (экспозиции), включая ее чувствительные подгруппы (дети, беременные, женщины фертильного возраста), в условиях населенных мест.

6. Информация по количественной зависимости «химическая структура – биологическая активность».

7. Физико-химические свойства вещества, определяющие особенности его поведения в окружающей среде:

- агрегатное состояние (при 20° С, 760 мм рт. ст.);
- размер молекулы, количество углеродных атомов;
- химическая структура молекулы: наличие определенных функциональных групп ( $\text{—N=C}$ ,  $\text{—NO}_2$ ,  $\text{—NH}_2$ ,  $\text{—CH}_2\text{—}$  и др.), двойных связей ( $\text{—C=C—}$ ,  $\text{=C=O}$ ,  $\text{S=}$ ,  $\text{=C=C}$ ), замкнутых углеродных колец ( $\text{—C}_6\text{H}_5$ ), нормальной или разветвленной углеродной цепи;
- растворимость в двухфазной системе октанол – (масло)/вода (коэффициент распределения Нернста);
- степень ионизации (электролитная диссоциация) молекул в заряженных катионах и анионах при конкретном рН (константа диссоциации –  $\text{pK}_a$ ), полярность;
- растворимость в биологических средах (крови).

8. Область применения химического соединения.

9. Длительность персистирования в объектах окружающей среды, способность к межсредовым переходам и пространственному распространению.

10. Возможность комплексного поступления химического вещества в организм человека из окружающей среды одновременно несколькими путями.

11. Биологическая роль вещества в организме: эссенциальная, условно-эссенциальная, неустановленная роль, отсутствие биологической роли (чужеродность для организма).

12. Сведения об опасности для здоровья человека:

- возможность острого и/или хронического воздействия;
- характер токсического действия (местное раздражающее, рефлекторное, рефлекторно-резорбтивное, резорбтивное);
- наличие специфических неканцерогенных токсических эффектов действия (раздражающего, аллергенного, нейротоксического, гематотоксического, кардиоваскулярного, нефротоксического, гепатотоксического и т.д.);

- наличие одновременно нескольких токсических эффектов (системный эффект);
- особенности абсорбции (резорбции) вещества из места поступления в системный кровоток (в виде молекул, ионов, коллоидных частиц), коэффициент резорбции ( $k_{\text{рез}}$ );
- особенности распределения в организме: гидрофильность, липофильность, проникновение через внутренние барьеры в организме (гематоэнцефалический, гемоплацентарный, гистогематический);
- способность к кумуляции в биологических средах;
- особенности биотрансформации в организме, характеризующиеся образованием более токсичных метаболитов.

13. Отнесение к отечественным и международным перечням приоритетных опасных и особо регулируемых химических веществ.

14. Сведения о биологическом субстрате, в котором нормируется и контролируется содержание вещества (кровь, моча, волосы и т.д.).

15. Существующие гигиенические нормативы (референтные уровни) содержания в объектах среды обитания, референтные уровни в биологических средах.

#### **Критерии для исключения химического вещества из перечня соединений для разработки ГН в биологических средах человека**

1. Низкая распространенность в среде обитания и низкая вероятность воздействия на человека: вещества с малыми объемами производства (до 1 т/г.), выброса или сброса менее 1 кг/г.; моделируемые концентрации для веществ, поступающих преимущественно с атмосферным воздухом, стабильно ниже  $0,1Rf_{\text{ср}}$ .

2. Концентрация неорганических химических соединений в объектах среды обитания (атмосферный воздух, вода источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, почва) ниже естественных фоновых уровней.

3. Химическое вещество относится к группе эссенциальных, и его концентрация в объектах среды обитания находится в пределах его рекомендуемого суточного потребления.

4. Доза/концентрация химического вещества при хроническом воздействии существенно ниже референтных (безопасных) уровней воздействия: величина коэффициента опасности (HQ) меньше 0,1, канцерогенный риск меньше  $10^{-6}$ .

5. Вещество идентифицируется в одной или двух средах, в незначительном числе проб (менее 5 %).

6. Малая численность населения, потенциально подверженного воздействию (менее 100 человек) в условиях населенных мест, в том числе отсутствие лиц чувствительных подгрупп (дети, беременные, женщины фертильного возраста).

7. Специфические физико-химические свойства, исключающие попадание вещества в организм, резорбцию во внутренние среды и оказание токсического эффекта действия: высокая молекулярная масса (более 5000 Д) при низкой/или отсутствии растворимости в воде и липидах, отсутствие летучести, высокая степень разрушения (гидролиза) в объектах среды обитания, высокая скорость биотрансформации и инактивации образующихся метаболитов.

8. Низкая устойчивость (персистентность) в объектах среды обитания (атмосферном воздухе, воде поверхностных водоемов, грунтовых водах, почве, донных отложениях – 1–3 суток).

9. Наличие преимущественно раздражающего (рефлекторного) действия на организм человека. Отсутствие выраженной общей и специфической токсичности, подозрений в отношении канцерогенности для человека.

10. Чрезвычайная опасность химических веществ, исключающая попадание в организм в силу запрета на национальном уровне на производство, использование, поступление в объекты среды обитания (атмосферный воздух, вода водных объектов централизованных источников хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, почва, пищевые продукты).

#### **4.1.3. Критерии выбора биологических субстратов для обоснования предельно допустимых концентраций химических веществ**

Выбор приоритетного биологического материала (биосубстрата) для аналитического исследования у человека с целью обоснования ПДК химического вещества осуществляется исходя из следующих принципов:

- биосубстрат должен быть высокоинформативным для идентификации, количественного определения и интерпретации концентраций химического вещества;
- биосреда должна иметь наибольший концентрационный фактор, т.е. обеспечивать возможность достижения токсичным веществом максимальной концентрации от момента поступления (резорбции) до момента выведения (элиминации) из организма, что обуславливает максимально выраженный токсический эффект;
- концентрация токсического вещества в биосубстрате должна находиться в динамическом равновесии с его концентрацией в органах и тканях и отражать текущую экспозицию в момент исследования;
- биосубстрат должен быть предназначен для переноса химических веществ, абсорбирующихся при различных путях поступления в различном виде (молекулы, ионы, коллоиды);
- биосубстрат должен обеспечивать присутствие токсичных соединений, растворимых в воде в результате простых физических процессов (гидрофильных) или связывающихся с клетками крови и/или компонентами плазмы в соответствии с химическим подобием или путем абсорбции (липофильных);
- биосубстрат должен обеспечивать присутствие химических соединений, имеющих различный размер молекулы и особенности переноса к органам и тканям.

Учитывая закономерности поступления, транспорта и распределения токсичных соединений в органах и тканях, наиболее адекватным биологическим материалом для обоснования ПДК химического вещества является цельная кровь, отражающая текущую экспозицию.

**Кровь** – оптимальный биосубстрат для количественной идентификации химических веществ. Представляет собой биологическую среду, которая в силу своего состава (55 % жидкой фазы – плазма, содержащая белки, и 45 % твердых кровяных клеток) обеспечивает присутствие токсичных соединений в виде молекул, ионов и коллоидов, находящихся частично в свободном состоянии и частично связанном с эритроцитами и составляющими плазмы (альбуминами, глобулинами, фибриногеном). Кровь является областью быстрого обмена, концентрация токсичных веществ в крови достигает максимально возможного

уровня, находится в динамическом равновесии с концентрацией в органах и тканях, регулируя их удерживание (аккумуляцию) или мобилизацию из них [117, 202]. Концентрация токсичных соединений в крови имеет более высокую степень корреляционной зависимости от абсорбированной дозы по сравнению с другими биологическими средами (моча, волосы, грудное молоко и т.д.), а следовательно, позволяет наиболее адекватно оценивать популяционную или групповую экспозицию [117, 197].

Кровь обеспечивает перенос токсичных веществ, характеризующийся различными способами:

- физически или химически связываясь с элементами крови, преимущественно с эритроцитами;
- физически растворяясь в плазме в свободном состоянии;
- связываясь с одним или более видами белков плазмы, образуя комплексы с органическими кислотами, либо прикрепляясь к другим фракциям плазмы.

Кровь имеет возможность циркуляции химических веществ различного размера молекул – низкомолекулярных (менее 500 Д), среднемолекулярных (до 10000 Д) и высокомолекулярных ( $1 \cdot 10^4$ – $10^6$  Д).

Обеспечивает циркуляцию химических веществ, растворимых в воде (гидрофильных) и в липидах (липофильных с высокой и средней степенью):

- гидрофильные соединения эффективно растворяются в плазме (например, спирты);
- липофильные соединения (например, циклические углеводороды) связываются с клетками или макромолекулами плазмы крови, такими как альбумин [212].

**Моча** – биологический субстрат, образующийся в почках в результате ультрафильтрации плазмы крови, не содержит в своем составе протеины. Позволяет оценить концентрацию химических веществ в период элиминации в течение текущих суток, не отражает максимальную концентрацию, не позволяет оценить текущую экспозицию. Не содержит токсичных соединений, которые переносятся с белками [197].

**Грудное молоко** – информативный биологический субстрат для оценки воздействия ограниченного перечня токсичных соединений ор-



ганического происхождения, отличающихся особой стойкостью к биотрансформации: полихлорированных полициклических соединений (дибензо-п-диоксины, дибензофураны и бифенилы), гексахлорциклогексана, ДДТ.

**Волосы** – метаболически активный биологический субстрат. Информативен для оценки накопленной экспозиции ограниченного перечня неорганических соединений. Не отражают текущую экспозицию [197].

#### **4.1.4. Критерии формирования выборки для исследования при обосновании предельно допустимой концентрации химического вещества в крови**

Выборка лиц для исследований при обосновании ПДК химического вещества в крови должна соответствовать определенным качественным характеристикам. Выборка должна быть простой вероятностной, районированной [76]. Признаком районирования являются неинфекционные заболевания у населения, модифицированные воздействием повышенного содержания химических соединений в крови, обусловленного суммарной суточной дозой хронического поступления в организм из разных сред (учитываются транспортирующие и трансформирующие среды, межсредовые переходы, все воздействующие среды) различными путями (пероральный, ингаляционный, накожный).

Выбор нозологической формы приоритетного вида неинфекционного заболевания, патоморфоз которого осуществляется в результате внешнесредовой экспозиции нормируемого химического вещества, основывается на научно доказанном специфическом характере преимущественно резорбтивного токсического действия химических факторов, на установленных критических органах/системах или вредных эффектах у человека. Источниками информации является «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» (Р.2.1.10.1920-04), МР «Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания» (№ ФЦ/3415 от 19.11.1999).

В первую очередь должна учитываться потенциальная вероятность повреждения жизненно важных органов и систем или развитие вредных эффектов при резорбтивном действии [43, 47, 255, 256]:

- органы дыхания (сенсibiliзирующий, раздражающий эффект) – вещества-аллергены, в том числе:
  - тяжелые металлы и их соединения (никель, кобальт, хром<sup>+6</sup>, марганец);
  - формальдегид;
  - взвешенные частицы (размером 10 мкм, 2,5 мкм);
- система крови и кроветворные органы (угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическое действие, нарушение синтеза порфиринов и гема, изменение пигмента крови):
  - ароматические углеводороды (бензол, стирол, крезол);
  - хлорпроизводные бензола (хлорбензол, дихлорбензол);
  - хлорсодержащие органические соединения (тетрахлорметан, дихлорметан);
  - амино-, нитропроизводные бензола (анилин, метиланилин, диметиланилин, нитроанилин, нитробензол, толуидин, 4-нитротолуол, динитротолуол, тринитротолуол);
  - тяжелые металлы (свинец, ртуть, мышьяк, медь);
- желудочно-кишечный тракт (нарушение энергетического обеспечения энтероцитов, повреждение мембран клеточного эпителия, нарушение кислотообразования):
  - тяжелые металлы и их соединения (свинец, марганец, хром);
- печень (нарушение синтетической функции, цитолитический эффект):
  - хлорорганические соединения (дихлорэтан, хлороформ, хлорбензол, тетрахлорметан, тетрахлорэтилен, тетрахлорфенол);
  - ароматические углеводороды (толуол, этилбензол, стирол, фенол);
- почки (деструкция эпителия нефрона):
  - тяжелые металлы и их соединения (кадмий, висмут, ртуть, мышьяк);
  - хлорсодержащие органические соединения (тетрахлорметан, тетрахлорэтилен);

- центральная и вегетативная нервная система (нарушение проведения нервных импульсов в нервных волокнах и синапсах, нарушение метаболизма нейронов):

- тяжелые металлы и их соединения (марганец, свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, селен, цинк);

- фторид ионы, органические и неорганические соединения фтора;

- сердечно-сосудистая система (нарушение метаболизма в миокарде, нейроэндокринной регуляции):

- тяжелые металлы и их соединения (кобальт);

- ароматические углеводороды (бензол, фенол).

В исследование в качестве испытуемых включаются наиболее чувствительные к внешнесредовой экспозиции химических факторов субпопуляции населения, находящиеся под воздействием исследуемого химического вещества.

Наиболее чувствительной субпопуляцией является детский контингент, что обусловлено [8, 32]:

- продолжающейся морфофункциональной дифференцировкой органов и регуляторных систем;

- несовершенством нейроэндокринной регуляции в силу роста и развития центральной нервной и эндокринной систем;

- возрастными особенностями вентиляции легких, процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте, проницаемости барьерных структур.

**Критерии для включения лиц в исследование:**

**1. Биологические критерии:**

- единая этническая и расовая принадлежность;

- возрастная группа – младший школьный возраст (6–10 лет) как относительно стабильный период развития организма;

- половой состав – лица обоего пола;

- весоростовые показатели не выходят за пределы  $\pm 15\%$  по весоростовому индексу Кетле;

- физиологическое течение беременности и родов у матери;

- отсутствие пренатальной гипотрофии плода, развития патологических перинатальных состояний;

- отсутствиеотягощенного наследственного анамнеза у родственников 1-й и 2-й линии;
- отсутствие профессиональных вредностей у родственников 1-й линии в течение 3 лет, предшествовавших рождению ребенка;
- отсутствие девиантного поведения.

2. Гигиенические критерии:

- проживание в условиях опасности для здоровья, обусловленной воздействием химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Критерием опасности является индекс опасности (HI) больше 1;
- срок проживания не менее 1 года;
- отсутствие зон электромагнитного, шумового, радиационного, биологического и других видов воздействия;
- удовлетворительная природно-геохимическая ситуация;
- отсутствие повышенной и пониженной гелионагрузки, умеренное воздействие климатических факторов.

3. Клинические критерии:

- наличие функциональных и морфофункциональных нарушений критических органов и систем, укладывающихся в нозологические формы, зависящие от экспозиции исследуемого химического фактора. К таким относятся, например, бронхиальная астма (J45.0), анемия (D50.8-D50.9), токсическое поражение печени с холестазом (K71), хронический гастродуоденит (K29.9), болезни почки и мочеочника неуточненные (N 28.9), болезнь сердца неуточненная, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I51.9, I10-I15) и др. в зависимости от химического фактора.

Верификация заболевания осуществляется в соответствии с МКБ-10 на основании применения стандартизованных клинических, инструментальных, функциональных и лабораторных методов исследования:

- стадия субкомпенсации;
- преимущественно моноорганная патология, не требующая дополнительного уточнения диагноза;
- легкое или среднетяжелое течение патологического процесса с умеренной частотой рецидивов;
- отсутствие очагов хронической инфекции;

- отсутствие острых инфекционных заболеваний не менее чем в течение 4 недель до начала исследования;
- индекс инфекционности – 0,2–0,5;
- отсутствие приема лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования.

4. Социально-бытовые критерии:

- соответствие жилищных условий действующим гигиеническим нормативам (площадь, воздушно-тепловой режим, коммунальные и санитарные условия, освещенность);
- средний уровень материальной обеспеченности относительно душевого прожиточного минимума;
- рациональность и сбалансированность питания;
- рациональная организация режима дня;
- условия обучения;
- отсутствие высокой специализированной учебной нагрузки (школы с углубленным предметным обучением, спортивные школы).

5. Объем выборки для исследования.

Объем выборки для исследования устанавливается по принципу достаточности для обеспечения статистической значимости исследования.

Объем выборки рассчитывается исходя из необходимого условия наличия зависимости между сравниваемыми признаками, а именно достоверности коэффициента корреляции с заданным уровнем значимости  $\alpha=0,05$ .

Условие достоверности коэффициента корреляции определяется по формуле

$$r\sqrt{\frac{N-2}{1-r^2}} \geq t_{\alpha}, \quad (4.1)$$

где  $N$  – объем выборки;

$r$  – коэффициент корреляции;

$t_{\alpha}$  – квантиль распределения Стьюдента порядка  $\alpha$ .

В результате преобразования соотношение можно представить в следующем виде:

$$N \geq 2 + t_{\alpha}^2 \left( \frac{1}{r^2} - 1 \right). \quad (4.2)$$

При уровне значимости  $\alpha=0,05$  квантиль распределения Стьюдента стремиться к значению 1,96.

Задавая конкретное значение коэффициента корреляции, по соотношению определяется минимальный объем выборки, позволяющий оценивать зависимость между анализируемыми показателями. Для оценки корреляционных зависимостей низкой степени выраженности (коэффициент корреляции не ниже 0,15) объем выборки должен включать не менее 169 исследуемых.

#### **4.1.5. Алгоритм проведения исследований для обоснования предельно допустимых концентраций химических веществ в крови при хронической внешнесредовой экспозиции**

На основании предварительного анализа имеющейся информации составляется список химических соединений, подлежащих исследованию, с указанием научно доказанных поражаемых органов и/или систем и вредных эффектов у человека, которые возникают при хроническом воздействии (экспозиции) химического вещества.

Устанавливается приоритетная нозологическая форма неинфекционного заболевания, зависящая от хронической экспозиции, в соответствии с критическими органами и системами.

Для подтверждения риска здоровью осуществляется оценка хронической экспозиции химического вещества, в процессе которой устанавливается количественное поступление химического вещества в организм различными путями (пероральным, ингаляционным, кожным) в результате контакта с различными объектами внешней среды (вода, воздух, почва, продукты питания).

##### **Оценка экспозиции**

Осуществляется в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» Р.2.1.10.1920-04 и включает:

- характеристику популяций, потенциально подверженных экспозиции (размер и характер экспонируемых популяций);
- идентификацию маршрутов воздействия, источников загрязнения, потенциальных путей распространения и точек воздействия на человека;
- количественную характеристику экспозиции, при которой предусматривается установление и оценка величины, частоты и продолжительности воздействий для каждого анализируемого пути поступления химического вещества в организм, идентифицированного при составлении сценария экспозиции, отражающего воздействие на население.

При этом процесс проходит два этапа:

1. Оценка воздействующих концентраций по результатам мониторинговых наблюдений качества объектов внешней среды и/или результатов моделирования распространения химических веществ. Для определения экспозиции, обусловленной хроническим воздействием химического вещества, применяется годовой период осреднения, т.е. среднегодовые концентрации и их верхние 95%-ные доверительные границы, установленные по среднесуточным концентрациям. Для расчета вышеуказанных величин, как правило, используются данные 3-летних наблюдений, но не менее чем за 1 год.

2. Расчет поступления химического вещества в организм при конкретных путях воздействия.

Поступление химических веществ обычно рассчитывается по формулам, учитывающим воздействующие концентрации, величину контакта, частоту и продолжительность воздействий, массу тела и время осреднения экспозиции.

Общая формула для расчета величины поступления химического вещества (дозы) имеет вид

$$I = \frac{C \cdot CR \cdot EF \cdot ED}{BW \cdot AT \cdot 365}, \quad (4.3)$$

где  $I$  – поступление (количество вещества на границе обмена), мг/кг массы тела в день;

$C$  – средняя концентрация химического вещества, воздействующая в период экспозиции, в загрязненной среде ( $\text{мг/м}^3$ ,  $\text{мг/дм}^3$ ,  $\text{мг/см}^2$ ,  $\text{мг/кг}$ );

$CR$  – количество загрязненной среды (питьевой воды, воздуха, продуктов питания), контактирующее с телом человека в единицу времени ( $\text{м}^3/\text{ч}$ ,  $\text{дм}^3/\text{сут}$ ,  $\text{кг}/\text{сут}$ );

$EF$  – частота воздействия, число дней/г.;

$ED$  – продолжительность воздействия, число лет;

$BW$  – средняя масса тела человека в период экспозиции, кг;

$AT$  – период осреднения экспозиции, число дней.

Расчет средних суточных доз для различных путей поступления химических веществ в организм из объектов окружающей среды осуществляется с помощью стандартных параметров экспозиции и значений.

Для расчета средней суточной дозы при хроническом воздействии необходимо среднюю суточную дозу на день экспозиции усреднить на хроническую экспозицию (365 дней):

$$ADDch = ADDd \cdot EF / DPY, \quad (4.4)$$

где  $ADDch$  – средняя суточная доза, усредненная на хроническую экспозицию,  $\text{мг}/(\text{кг} \cdot \text{день})$ ;

$ADDd$  – средняя суточная доза на день экспозиции;

$EF$  – частота воздействия, дней/г.;

$DPY$  – число дней в году (365 дней/г.).

Если частота воздействия составляет 365 дней в году, то хроническая  $ADDch$  равна среднесуточной.

Расчет средней суточной дозы при хроническом ингаляционном воздействии загрязняющих веществ с атмосферным воздухом  $I_a$  выполняется по формуле с использованием стандартных значений параметров, представленных в табл. 4.1:

$$I_a = \frac{(Ca \cdot Tout \cdot Vout) + (Ch \cdot Tin \cdot Vin) \cdot EF \cdot ED}{BW \cdot AT \cdot 365}. \quad (4.5)$$

Расчет суточной дозы при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества проводится с учетом обоснованного максимального воздействия (верхняя 95%-ная доверительная граница среднегодовой концентрации).



Таблица 4.1

**Стандартное значение параметров для расчета суточной дозы  
при ингаляционном поступлении загрязняющих веществ  
с атмосферным воздухом**

| Параметр  | Характеристика                                                 | Стандартное значение                       |
|-----------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| $I_a$     | Величина поступления с атмосферным воздухом, мг/кг·день        | –                                          |
| $Ca$      | Концентрация вещества в атмосферном воздухе, мг/м <sup>3</sup> | –                                          |
| $Ch$      | Концентрация вещества в воздухе жилища, мг/м <sup>3</sup>      | $1,0 \cdot Ca$                             |
| $T_{out}$ | Время, проводимое вне помещений, час/день                      | 8 ч/день                                   |
| $T_{in}$  | Время, проводимое внутри помещений, час/день                   | 16 ч/день                                  |
| $V_{out}$ | Скорость дыхания вне помещений, м <sup>3</sup> /час            | 1,4 м <sup>3</sup> /ч                      |
| $V_{in}$  | Скорость дыхания внутри помещения, м <sup>3</sup> /час         | 0,63 м <sup>3</sup> /ч                     |
| $EF$      | Частота воздействия, дней/год                                  | 350 дней/г.                                |
| $ED$      | Продолжительность воздействия, лет                             | 30 лет; дети – 6 лет, канцерогены – 70 лет |
| $BW$      | Масса тела, кг                                                 | Взрослые – 70 кг, дети – 15 кг             |
| $AT$      | Период осреднения экспозиции, лет                              | 30 лет; дети – 6 лет; канцерогены – 70 лет |

Расчет средней суточной дозы при пероральном поступлении химических веществ с питьевой водой  $I_w$  выполняется по формуле с использованием стандартных значений параметров, представленных в табл. 4.2:

$$I_w = \frac{Cw \cdot V \cdot EF \cdot ED}{BW \cdot AT \cdot 365}. \quad (4.6)$$

Таблица 4.2

**Стандартное значение параметров для расчета суточной дозы  
при пероральном поступлении загрязняющих веществ  
с питьевой водой**

| Параметр | Характеристика                           | Стандартное значение |
|----------|------------------------------------------|----------------------|
| $I_w$    | Поступление с питьевой водой, мг/кг·день | –                    |
| $Cw$     | Концентрация вещества в воде, мг/л       | –                    |
| $V$      | Величина потребления, л/сут              | 2 л/сут              |
| $EF$     | Частота воздействия, дней/г.             | 350 дней/г.          |

Окончание табл. 4.2

| Параметр  | Характеристика                     | Стандартное значение            |
|-----------|------------------------------------|---------------------------------|
| <i>ED</i> | Продолжительность воздействия, лет | Взрослые – 30 лет, дети – 6 лет |
| <i>BW</i> | Масса тела, кг                     | Взрослые 70 кг, дети – 15 кг    |
| <i>AT</i> | Период осреднения экспозиции, лет  | 30 лет, дети – 6 лет            |

Расчет средней суточной дозы при поступлении химических веществ с пищевыми продуктами  $I_f$  (при использовании методов индивидуального потребления) выполняется по формуле с применением стандартных значений параметров, представленных в табл. 4.3:

$$I_f = \sum [(A_1 \cdot m_1) + (A_2 \cdot m_2) + (A_n \cdot m_n)] \cdot F \cdot ED / BW \cdot AT \cdot 365. \quad (4.7)$$

Таблица 4.3

**Стандартное значение параметров для расчета суточной дозы при пероральном поступлении загрязняющих веществ с пищевыми продуктами**

| Параметр    | Характеристика                                                                 | Стандартное значение                                       |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| $I_f$       | Поступление с рационом питания, мг/кг массы тела в сутки                       | –                                                          |
| $A_1...A_n$ | Концентрация вещества в конкретных пищевых продуктах, мг/кг продукта           | –                                                          |
| $m_1...m_n$ | Масса потребленного продукта в день, кг/сут                                    | –                                                          |
| <i>F</i>    | Доля местных, потенциально загрязненных продуктов в суточном рационе, отн. ед. | Определяется местными условиями. Крайняя оценка: $F = 1,0$ |
| <i>ED</i>   | Продолжительность воздействия, лет                                             | Взрослые – 30 лет, дети – 6 лет                            |
| <i>BW</i>   | Масса тела, кг                                                                 | Взрослые – 70 кг, дети – 15 кг                             |
| <i>AT</i>   | Период осреднения экспозиции, лет                                              | Взрослые – 30 лет, дети – 6 лет                            |

**П р и м е ч а н и е.** При расчете суточного поступления химических веществ с пищевыми продуктами необходимо представить источник информации о потреблении пищевых продуктов.

Расчет средней суточной дозы при поступлении химических веществ с пищевыми продуктами  $I_f$  (при использовании бюджетных методов потребления) выполняется по формуле (4.7) с использованием стандартных значений параметров, представленных в табл. 4.4.

Таблица 4.4

**Стандартное значение параметров для расчета суточной дозы  
при пероральном поступлении загрязняющих веществ  
с пищевыми продуктами**

| Параметр    | Характеристика                                                                 | Стандартное значение                                                                                        |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $I_f$       | Поступление с рационом питания, мг/кг массы тела в сутки                       | –                                                                                                           |
| $A_1...A_n$ | Концентрация вещества в конкретных пищевых продуктах, мг/кг продукта           | –                                                                                                           |
| $m_1...m_n$ | Масса потребленного продукта в день, кг/сут                                    | –                                                                                                           |
| $T$         | Коэффициент пересчета на съедобную часть                                       | Определяется по справочнику «Химический состав пищевых продуктов: Пищевая промышленность», 1976, с. 200–207 |
| $F$         | Доля местных, потенциально загрязненных продуктов в суточном рационе, отн. ед. | Определяется местными условиями. Крайняя оценка: $F = 1,0$                                                  |
| $ED$        | Продолжительность воздействия, лет                                             | Взрослые – 30 лет, дети – 6 лет                                                                             |
| $BW$        | Масса тела, кг                                                                 | Взрослые – 70 кг, дети – 15 кг                                                                              |
| $AT$        | Период осреднения экспозиции, лет                                              | 30 лет, дети – 6 лет                                                                                        |

Суммарная средняя суточная доза загрязняющего вещества при хроническом воздействии  $I_{\Sigma}$  складывается из отдельных доз, полученных организмом человека в результате влияния на него вещества за 365 дней в процессе взаимодействия со всеми содержащими данный загрязнитель средами (воздухом –  $I_a$ , водой –  $I_w$ , пищей –  $I_f$  и т.д.), и рассчитывается по формуле

$$I_{\Sigma} = I_a + I_w + I_f + \dots + I_n. \quad (4.8)$$

Сравнительный анализ среднесуточных доз химического вещества позволяет установить вклад каждого пути поступления в суммарную дозу, определить ведущий путь поступления и приоритетную воздействующую среду.

**Выбор приоритетной нозологической формы заболевания, зависимой от экспозиции химического вещества, подтверждается результатами:**

- сравнительного анализа динамических рядов и прогнозной оценки заболеваемости, смертности населения в половозрастном разрезе на федеральном, региональном уровнях методами одномерного статистического анализа, построением трендовой модели с динамическим экспоненциальным сглаживанием. Источником информации являются базы данных федеральной службы Госкомстата – форма 12-здрав. «Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебно-профилактического учреждения»; форма С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти»;

- эпидемиологических исследований фактической заболеваемости. Источником информации могут являться данные по ежедневной обращаемости за медицинской помощью в системе обязательного медицинского страхования (базы данных региональных фондов ОМС).

Формирование выборки чувствительной группы популяции для исследования по обоснованию ПДК химического вещества в крови осуществляется в соответствии с биологическими, клиническими, гигиеническими, социально-бытовым критериями, изложенными в разделе 4.4.

Количественная оценка содержания исследуемого химического вещества в крови осуществляется в соответствии с нормативно-методическими документами, утвержденными органами государственного санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации.

**Порядок забора и хранения проб биологического материала (кровь) для исследования:**

- забор крови осуществляется медицинским работником в специально оборудованном медицинском кабинете в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»;

- забор крови производится из локтевой вены (венозная) утром (натощак) в вакутейнер, содержащий антикоагулянт гепарин, либо без антикоагулянта в зависимости от исследуемых лабораторных показа-

телей. Необходимо осторожно перемешать кровь с антикоагулянтом во избежание образования сгустков (не встряхивая). Проба маркируется с указанием идентификационного номера;

- пробы крови хранятся при температуре 0–4 °С в течение 3–5 суток либо замораживаются (до –18 °С) и хранятся 10–20 дней.

Объем отобранной крови определяется методом количественного определения в крови химического вещества:

- формальдегид – 2 см<sup>3</sup>;
- ароматические углеводороды (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) – 5 см<sup>3</sup>;
- металлы – 2 см<sup>3</sup>;
- хлорорганические соединения (хлороформ, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан) – 2 см<sup>3</sup>.

### **Идентификация химических соединений в крови человека**

Количественное определение ряда химических веществ в крови осуществляется в соответствии с действующими методическими указаниями в Российской Федерации:

- МУК 4.1.765-99. Газохроматографический метод количественного определения ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (кровь);

- МУК 4.1.767-99. Газохроматографический метод количественного определения ароматических аминсоединений (анилин, N-метиланилин, о-толуидин, N,N-диметиланилин, N-этиланилин, N,N-диэтиланилин) в биосредах (кровь);

- МУК 4.1.770-99. Количественное определение формальдегида в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии;

- МУК 4.1.772-99. Газохроматографическое определение концентраций метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового и бутилового спиртов в крови;

- МУК 4.1.777-99. Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в крови методом атомной абсорбции;

- МУК 4.1.2103-06. Определение массовой концентрации ванадия в пробах крови методом атомно-адсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией;

- МУК 4.1.2106-06. Определение массовой концентрации марганца, свинца, магния в пробах крови методом атомно-адсорбционной спектроскопии;
- МУК 4.1.2108-06. Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом;
- МУК 4.1.2111-06. Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- МУК 4.1.2112-06. Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана, хлорбензола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом;
- МУК 4.1.2115-06. Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана в биосредах (кровь) методом газохроматографического анализа равновесного пара;
- МУК 4.1.2116-06. Измерение массовой концентрации стирола в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

При отсутствии метода количественного определения нормируемого химического вещества в крови необходима его разработка и утверждение в соответствии с порядком, установленным на территории РФ.

Полученная величина концентрации химического вещества в крови по каждому наблюдению сопоставляется с референтной концентрацией согласно «Клиническому руководству по лабораторным тестам» (2003 г.) – для металлов [102]; с фоновыми значениями, установленными для региона, – для органических соединений. Сравнение количественных величин в случае нормального распределения показателей проводится с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента ( $t$ ). Различия являются статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [53].

### **Обоснование маркера воздействия (экспозиции)**

Для установления маркера экспозиции должна быть выявлена связь между экспозицией и маркером экспозиции (концентрации вещества в крови). Критерием выбора маркера экспозиции является наличие достоверной связи с экспозицией.

Связь устанавливается методом математического моделирования зависимости концентрации анализируемого химического вещества в крови исследуемой выборки от средней суточной дозы при различных путях поступления в организм, в первую очередь, ведущем.

Математическая модель, описывающая анализируемую зависимость, представляет собой линейное уравнение вида

$$x = b_1 D + b_0, \quad (4.9)$$

где  $x$  – концентрация химического вещества в крови, мг/дм<sup>3</sup>;

$D$  – средняя суточная доза, усредненная на хроническую экспозицию химического вещества, мг/(кг·день);

$b_0, b_1$  – параметры модели, характеризующие начальный уровень концентрации вещества в крови и скорость абсорбции.

В условиях низкодозовой нагрузки допустимым является использование линейных зависимостей.

Расчет параметров модели и проверку адекватности осуществляют стандартной процедурой линейного регрессионного анализа. Для проверки статистических гипотез относительно коэффициентов регрессии в случае нормального распределения показателей используется критерий Стьюдента. Проверка адекватности осуществляется при помощи дисперсионного анализа с использованием критерия Фишера с уровнем статистической значимости 0,05.

При установлении адекватной модели, отражающей исследуемую зависимость, концентрация химического вещества в крови принимается в качестве маркера экспозиции хронического воздействия.

#### **4.1.6. Исследование ответных реакций организма на хроническое воздействие маркера экспозиции**

Обоснование маркеров эффекта осуществляется по результатам исследования лабораторных показателей, адекватных вероятному воздействию маркеров экспозиции. Перечень показателей определяется исходя из вида заболевания, зависящего от экспозиции химического вещества.

Перечень лабораторных тестов должен включать обязательные тесты в соответствии с существующими протоколами (стандартами) медицинской помощи больным при различных нозологических формах, разрабатываемыми согласно ГОСТ Р 52600-2006. Национальный стандарт РФ «Протоколы ведения больных. Общие положения», и дополнительные тесты для идентификации специфических и неспецифических ответных реакций организма на воздействие маркера экспозиции. Исследование лабораторных показателей проводится с использованием современных унифицированных методов.

Объем лабораторных показателей ответных реакций организма на хроническое воздействие маркера экспозиции представлен в табл. 4.5–4.10.

Таблица 4.5

**Объем лабораторных показателей ответных реакций организма (болезни органов дыхания – бронхиальная астма J45)**

| Показатель                      | Принцип метода                                                        | Тип метода                       |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Биохимические показатели</i> |                                                                       |                                  |
| Сыворотка крови                 |                                                                       |                                  |
| Общий белок                     | Унифицированный метод по биуретовой реакции                           | Фотометрический                  |
| Альбумин                        | Унифицированный метод по реакции с бромкрезоловым зеленым             | Фотометрический                  |
| Глюкоза                         | Глюкозооксидазный метод                                               | Ферментативный колориметрический |
| Холестерин общий                | По реакции ферментативного гидролиза                                  | Ферментативный колориметрический |
| Кальций общий                   | Унифицированный метод по цветной реакции с о-крезолфталейн-комплексом | Фотоколориметрический            |
| Аланинаминотрансфераза          | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                              | Кинетический фотометрический     |
| Аспаратаминотрансфераза         | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                              | Кинетический фотометрический     |
| Щелочная фосфатаза              | Унифицированный метод по реакции гидролиза п-нитрофенилфосфата        | Кинетический фотометрический     |
| Мочевина                        | Уреазный метод по реакции с фенолгипохлоритом                         | Ферментативный колориметрический |



Продолжение табл. 4.5

| Показатель                                               | Принцип метода                                                         | Тип метода           |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Креатинин                                                | Унифицированный метод по цветной реакции Яффе                          | Фотометрический      |
| Железо                                                   | По цветной с Ференом S                                                 | Фотометрический      |
| Продукты ПОЛ (малоновый диальдегид)                      | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                  | Фотометрический      |
| Общая антиоксидантная активность                         | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                  | Фотометрический      |
| Моча                                                     |                                                                        |                      |
| Дельта-аминолевулиновая кислота                          | Унифицированный метод по реакции <i>p</i> -диметиламинобензальдегидом  | Фотометрический      |
| <i>Иммуноферментные показатели</i>                       |                                                                        |                      |
| Сыворотка крови                                          |                                                                        |                      |
| Кортизол                                                 | Твёрдофазный анализ                                                    | Фотометрический      |
| ТТГ                                                      | Твёрдофазный анализ                                                    | Фотометрический      |
| Тироксин свободный                                       | Твёрдофазный анализ                                                    | Фотометрический      |
| Карциноэмбриональный антиген                             | Твёрдофазный анализ                                                    | Фотометрический      |
| <i>Иммунологические показатели</i>                       |                                                                        |                      |
| Плазма крови                                             |                                                                        |                      |
| Т-лимфоциты                                              | Проточная цитометрия                                                   | Иммунофлюоресценции  |
| В-лимфоциты                                              | Проточная цитометрия                                                   | Иммунофлюоресценции  |
| Фагоцитарное число                                       | Реакция поглотительной способности фагоцитов                           | Световая микроскопия |
| Фагоцитарный индекс                                      | Реакция поглотительной способности фагоцитов                           | Световая микроскопия |
| Абсолютный фагоцитоз                                     | Реакция поглотительной способности фагоцитов                           | Световая микроскопия |
| Сыворотка крови                                          |                                                                        |                      |
| Иммуноглобулин А, М, G, Е общий                          | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| Иммуноглобулин Е специфический к промышленным аллергенам | Аллергосорбентный тест                                                 | Фотометрический      |
| <i>Гематологические показатели</i>                       |                                                                        |                      |
| Цельная кровь                                            |                                                                        |                      |
| Гемоглобин                                               | По реакции лизиса эритроцитов и образованию цианидсодержащего пигмента | Фотометрический      |
| Эритроциты                                               | Метод Культера подсчета количества и размера клеток                    | Импедансометрический |

Окончание табл. 4.5

| Показатель                                                                              | Принцип метода                                                                | Тип метода           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Гематокрит (Ht),%                                                                       | Расчетный $Ht = RBC \times MCV$                                               | —                    |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг                                   | Расчетный $MCH = \frac{Hb}{RBC} \cdot 10$                                     | —                    |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), %                                 | Расчетный $MCHC = \frac{Hb}{Ht} \cdot 100$                                    | —                    |
| Средний объем одного эритроцита MCV, фл                                                 | Расчетный $MCV = Ht \cdot 10 / RBC$                                           | —                    |
| Лейкоциты, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки, базофилы | Метод Культера (импедансометрии) подсчета количества и размера клеток         | Импедансометрический |
| Ретикулоциты                                                                            | Унифицированный метод подсчета после окраски с бриллиантовым крезиловым синим | Световая микроскопия |
| Эозинофильно-лимфоцитарный индекс (ЭЛИ)                                                 | Расчетный $ЭЛИ = \frac{\text{эозинофилы (\%)}}{\text{лимфоциты (\%)}}$        | —                    |
| Скорость оседания эритроцитов                                                           | Унифицированный микрометод Панченкова                                         | —                    |

Таблица 4.6

**Объем лабораторных показателей ответных реакций организма (болезни органов пищеварения – хронический гастродуоденит K29.9)**

| Показатель                      | Принцип метода                                                            | Тип метода                       |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Биохимические показатели</i> |                                                                           |                                  |
| Сыворотка крови                 |                                                                           |                                  |
| Общий белок                     | Унифицированный метод по биуретовой реакции                               | Фотометрический                  |
| Альбумин                        | Унифицированный метод по реакции с бромкрезоловым зеленым                 | Фотометрический                  |
| Глюкоза                         | Глюкозооксидазный метод                                                   | Ферментативный колориметрический |
| Холестерин общий                | По реакции ферментативного гидролиза                                      | Ферментативный колориметрический |
| Билирубин общий                 | Унифицированный метод по реакции с диазотированной сульфаниловой кислотой | Фотометрический                  |

Продолжение табл. 4.6

| Показатель                          | Принцип метода                                                            | Тип метода                       |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Билирубин прямой                    | Унифицированный метод по реакции с диазотированной сульфаниловой кислотой | Фотометрический                  |
| Аланинаминотрансфераза              | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                                  | Кинетический фотометрический     |
| Аспаратаминотрансфераза             | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                                  | Кинетический фотометрический     |
| Щелочная фосфатаза                  | Унифицированный метод по реакции гидролиза п-нитрофенилфосфата            | Кинетический фотометрический     |
| Мочевина                            | Уреазный метод по реакции с фенолгипохлоритом                             | Ферментативный колориметрический |
| С-реактивный белок                  | Реакция иммунопреципитации                                                | Турбидиметрия                    |
| Продукты ПОЛ (малоновый диальдегид) | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                     | Фотометрический                  |
| Общая антиоксидантная активность    | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                     | Фотометрический                  |
| Желчь                               |                                                                           |                                  |
| С-реактивный белок                  | Реакция иммунопреципитации                                                | Турбидиметрия                    |
| Дифениламиновая проба               | Унифицированный метод по реакции с дифениламином                          | Фотометрический                  |
| Малоновый диальдегид                | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                     | Фотометрический                  |
| Моча                                |                                                                           |                                  |
| Дельта-аминолевулиновая кислота     | Унифицированный метод по реакции п-диметиламинобензальдегидом             | Фотометрический                  |
| Иммуноферментные показатели         |                                                                           |                                  |
| Сыворотка крови                     |                                                                           |                                  |
| Карциноэмбриональный антиген        | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                      | Фотометрический                  |
| Иммунологические показатели         |                                                                           |                                  |
| Плазма крови                        |                                                                           |                                  |
| Т-лимфоциты                         | Проточная цитометрия                                                      | Иммунофлюоресценции              |
| В-лимфоциты                         | Проточная цитометрия                                                      | Иммунофлюоресценции              |
| Фагоцитарное число                  | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза    | Световая микроскопия             |

Окончание табл. 4.6

| Показатель                                                                    | Принцип метода                                                         | Тип метода           |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Фагоцитарный индекс                                                           | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза | Световая микроскопия |
| Абсолютный фагоцитоз                                                          | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза | Световая микроскопия |
| Сыворотка крови                                                               |                                                                        |                      |
| Иммуноглобулин А, М, G, Е общий                                               | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| Иммуноглобулин Е специфический к промышленным аллергенам                      | Аллергосорбентный тест                                                 | Фотометрический      |
| Слюна                                                                         |                                                                        |                      |
| Секреторный иммуноглобулин А                                                  | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| <i>Гематологические показатели</i>                                            |                                                                        |                      |
| Цельная кровь                                                                 |                                                                        |                      |
| Гемоглобин                                                                    | По реакции лизиса эритроцитов и образованию цианидсодержащего пигмента | Фотометрический      |
| Эритроциты                                                                    | Метод Культера подсчета количества и размера клеток                    | Импедансометрический |
| Гематокрит                                                                    | Расчетный $Ht = RBC \cdot MCV$                                         | —                    |
| Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH), пг               | Расчетный $MCH = \frac{Hb}{RBC} \cdot 10$                              | —                    |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), %                       | Расчетный $MCHC = \frac{Hb}{Ht} \cdot 100$                             | —                    |
| Средний объем одного эритроцита (MCV), фл                                     | Расчетный $MCV = Ht \cdot 10 / RBC$                                    | —                    |
| Лейкоциты, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки | Метод Культера подсчета количества и размера клеток                    | Импедансометрический |
| Скорость оседания эритроцитов                                                 | Унифицированный микрометод Панченкова                                  | —                    |
| Длительность кровотечения                                                     | Унифицированная реакция по Дукке                                       | —                    |
| Свертываемость крови                                                          |                                                                        | —                    |

Таблица 4.7

**Объем лабораторных показателей ответных реакций организма  
(болезни органов сердечно-сосудистой системы –  
астеновегетативный синдром)**

| Показатель                          | Принцип метода                                                  | Тип метода                       |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Биохимические показатели</i>     |                                                                 |                                  |
| Сыворотка крови                     |                                                                 |                                  |
| Общий белок                         | Унифицированный метод по биуретовой реакции                     | Фотометрический                  |
| Альбумин                            | Унифицированный метод по реакции с бромкрезоловым зеленым       | Фотометрический                  |
| Глюкоза                             | Глюкозооксидазный метод                                         | Ферментативный колориметрический |
| Холестерин общий                    | По реакции ферментативного гидролиза                            | Ферментативный колориметрический |
| Аланинаминотрансфераза              | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                        | Кинетический фотометрический     |
| Аспартатаминотрансфераза            | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                        | Кинетический фотометрический     |
| Щелочная фосфатаза                  | Унифицированный метод по реакции гидролиза п-нитрофенил-фосфата | Кинетический фотометрический     |
| Креатинин                           | Унифицированный метод по цветной реакции Яффе                   | Фотометрический                  |
| Натрий/калиевый коэффициент         | Расчетный метод                                                 | –                                |
| Продукты ПОЛ (малоновый диальдегид) | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                           | Фотометрический                  |
| Общая антиоксидантная активность    | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                           | Фотометрический                  |
| Кровь                               |                                                                 |                                  |
| Натрий                              | Метод потенциометрии                                            | Ионселективный                   |
| Калий                               | Метод потенциометрии                                            | Ионселективный                   |
| Моча                                |                                                                 |                                  |
| Дельта-аминолеволиновая кислота     | Унифицированный метод по реакции п-диметиламинобенальдегидом    | Фотометрический                  |
| <i>Иммуноферментные показатели</i>  |                                                                 |                                  |
| Сыворотка крови                     |                                                                 |                                  |
| Кортизол                            | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                            | Фотометрический                  |

Продолжение табл. 4.7

| Показатель                                                      | Принцип метода                                                         | Тип метода           |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| ТТГ                                                             | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| Тироксин свободный                                              | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| Карциноэмбриональный антиген                                    | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| <i>Иммунологические показатели</i>                              |                                                                        |                      |
| Плазма крови                                                    |                                                                        |                      |
| Т-лимфоциты                                                     | Проточная цитометрия                                                   | Иммунофлюоресценции  |
| В-лимфоциты                                                     | Проточная цитометрия                                                   | Иммунофлюоресценции  |
| Фагоцитарное число                                              | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза | Световая микроскопия |
| Фагоцитарный индекс                                             | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза | Световая микроскопия |
| Абсолютный фагоцитоз                                            | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза | Световая микроскопия |
| Сыворотка крови                                                 |                                                                        |                      |
| Иммуноглобулин А, М, G, Е общий                                 | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| <i>Гематологические показатели</i>                              |                                                                        |                      |
| Цельная кровь                                                   |                                                                        |                      |
| Гемоглобин                                                      | По реакции лизиса эритроцитов и образованию цианидсодержащего пигмента | Фотометрический      |
| Эритроциты                                                      | Метод Култера подсчета количества и размера клеток                     | Импедансометрический |
| Гематокрит (Ht)                                                 | Расчетный $Ht = RBC \cdot MCV$                                         | —                    |
| Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH), пг | Расчетный $MCH = \frac{Hb}{RBC} \cdot 10$                              | —                    |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), %         | Расчетный $MCHC = \frac{Hb}{Ht} \cdot 100$                             | —                    |

Окончание табл. 4.7

| Показатель                                                                    | Принцип метода                                      | Тип метода           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| Средний объем одного эритроцита (MCV), фл                                     | Расчетный $MCV = Ht \cdot 10 / RBC$                 | –                    |
| Лейкоциты, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки | Метод Культера подсчета количества и размера клеток | Импедансометрический |
| Скорость оседания эритроцитов                                                 | Унифицированный микрометод Панченкова               | –                    |
| Длительность кровотечения                                                     | Унифицированная реакция по Дукке                    | –                    |
| Свертываемость крови                                                          |                                                     | –                    |

Таблица 4.8

**Объем лабораторных показателей ответных реакций организма  
(болезни печени – токсическое поражение печени с холестазом K71)**

| Показатель                                                             | Принцип метода                                                           | Тип метода                       |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Биохимические показатели</i>                                        |                                                                          |                                  |
| <i>Сыворотка крови</i>                                                 |                                                                          |                                  |
| Общий белок                                                            | Унифицированный метод по биуретовой реакции                              | Фотометрический                  |
| Белковые фракции (альбумин, $\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -глобулин) | По реакции фракционирования на основе зарядов белков                     | Агарозный гель-электрофорез      |
| Глюкоза                                                                | Глюкозооксидазный метод                                                  | Ферментативный колориметрический |
| Холестерин общий                                                       | По реакции ферментативного гидролиза                                     | Ферментативный колориметрический |
| Липопротеиды ЛПВП                                                      | По реакции ферментативного гидролиза с использованием холестерооксидазы  | Ферментативный колориметрический |
| Липопротеиды ЛПНП                                                      | По реакции ферментативного гидролиза с использованием холестериноксидазы | Ферментативный колориметрический |
| Триглицериды                                                           | По реакции ферментативного гидролиза с использованием холестериноксидазы | Ферментативный колориметрический |
| Аланинаминотрансфераза                                                 | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                                 | Кинетический фотометрический     |

Продолжение табл. 4.8

| Показатель                         | Принцип метода                                                                 | Тип метода                   |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Аспаратаминотрансфераза            | Унифицированный метод по реакции с НАД-Н                                       | Кинетический фотометрический |
| Гамма-глутамилтрансфераза          | Унифицированный метод по реакции с субстратом L-гамма-глутамил-п-нитроанилидом | Кинетический фотометрический |
| Щелочная фосфатаза                 | Унифицированный метод по реакции гидролиза п-нитрофенил-фосфата                | Кинетический фотометрический |
| Цитохром Р450                      |                                                                                |                              |
| Малоновый диальдегид               | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                          | Фотометрический              |
| Общая антиоксидантная активность   | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                          | Фотометрический              |
| Моча                               |                                                                                |                              |
| Дельта-аминолевулиновая кислота    | Унифицированный метод по реакции п-диметиламинобензальдегидом                  | Фотометрический              |
| <i>Иммуноферментные показатели</i> |                                                                                |                              |
| Сыворотка крови                    |                                                                                |                              |
| Карциноэмбриональный антиген       | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                           | Фотометрический              |
| Гидроперекиси липидов              | Твёрдофазный «сэндвич» иммуноферментный анализ                                 | Фотометрический              |
| Глутатионпероксидаза               | Твёрдофазный «сэндвич» иммуноферментный анализ                                 | Фотометрический              |
| Супероксиддисмутаза                | Твёрдофазный «сэндвич» иммуноферментный анализ                                 | Фотометрический              |
| <i>Иммунологические показатели</i> |                                                                                |                              |
| Плазма крови                       |                                                                                |                              |
| Т-лимфоциты                        | Проточная цитометрия                                                           | Иммунофлюоресценции          |
| В-лимфоциты                        | Проточная цитометрия                                                           | Иммунофлюоресценции          |
| Фагоцитарное число                 | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза         | Световая микроскопия         |
| Фагоцитарный индекс                | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза         | Световая микроскопия         |



Окончание табл. 4.8

| Показатель                                                                    | Принцип метода                                                         | Тип метода           |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Абсолютный фагоцитоз                                                          | Поглотительная способность фагоцитов по отношению к объекту фагоцитоза | Световая микроскопия |
| Сыворотка крови                                                               |                                                                        |                      |
| Иммуноглобулин А, М, G, Е общий                                               | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| Гематологические показатели                                                   |                                                                        |                      |
| Цельная кровь                                                                 |                                                                        |                      |
| Гемоглобин                                                                    | По реакции лизиса эритроцитов и образованию цианидсодержащего пигмента | Спектрофотометрия    |
| Эритроциты                                                                    | Метод Культера (импедансометрии) подсчета количества и размера клеток  | Импедансометрический |
| Гематокрит (Ht)                                                               | Расчетный $Ht = RBC \cdot MCV$                                         | —                    |
| Лейкоциты, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки | Метод Культера подсчета количества и размера клеток                    | Импедансометрический |
| Скорость оседания эритроцитов                                                 | Унифицированный микрометод Панченкова                                  | —                    |

Таблица 4.9

**Объем лабораторных показателей ответных реакций организма  
(болезни мочевыводящей системы – хронический  
нефритический синдром – NO3)**

| Показатель                      | Принцип метода                                                 | Тип метода                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Биохимические показатели</i> |                                                                |                                  |
| Сыворотка крови                 |                                                                |                                  |
| Общий белок                     | Унифицированный метод по биуретовой реакции                    | Фотометрический                  |
| Альбумин                        | Унифицированный метод по реакции с бромкрезоловым зеленым      | Фотометрический                  |
| Щелочная фосфатаза              | Унифицированный метод по реакции гидролиза п-нитрофенилфосфата | Кинетический фотометрический     |
| Мочевина                        | Уреазный метод по реакции с фенолгипохлоритом                  | Ферментативный колориметрический |

Продолжение табл. 4.9

| Показатель                       | Принцип метода                                                                         | Тип метода                       |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Креатинин                        | Унифицированный метод по цветной реакции Яффе                                          | Фотометрический                  |
| Хлориды                          | Унифицированный меркуриметрический метод                                               | Фотометрический                  |
| Фосфор                           | Унифицированный метод по реакции восстановления фосфорномолибденовой гетерополикислоты | Фотометрический                  |
| Кальций общий                    | Унифицированный метод по цветной реакции с о-крезолфта-леинкомплексом                  | Фотоколориметрический            |
| Железо                           | По цветной реакции с Ференом S                                                         | Фотометрический                  |
| Малоновый диальдегид             | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                                  | Фотометрический                  |
| Общая антиоксидантная активность | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                                  | Фотометрический                  |
| Кровь                            |                                                                                        |                                  |
| Натрий                           | Метод потенциометрии                                                                   | Ионселективный                   |
| Калий                            | Метод потенциометрии                                                                   | Ионселективный                   |
| Моча                             |                                                                                        |                                  |
| Дельта-аминолевулиновая кислота  | Унифицированный метод по реакции п-диметиламинобензальдегидом                          | Фотометрический                  |
| Креатинин                        | Унифицированный метод по цветной реакции Яффе                                          | Фотометрический                  |
| Глюкоза                          | Гексокиназный метод                                                                    | Ферментативный колориметрический |
| Белок                            | Унифицированный метод по реакции с пирогаллоловым красным                              | Фотометрический                  |
| Иммуноферментные показатели      |                                                                                        |                                  |
| Сыворотка крови                  |                                                                                        |                                  |
| Паратгормон                      | Твёрдофазный анализ                                                                    | Фотометрический                  |
| Ферритин                         | Твёрдофазный анализ                                                                    | Фотометрический                  |
| Иммунологические показатели      |                                                                                        |                                  |
| Плазма крови                     |                                                                                        |                                  |
| Т-лимфоциты                      | Проточная цитометрия                                                                   | Иммунофлюоресценции              |
| В-лимфоциты                      | Проточная цитометрия                                                                   | Иммунофлюоресценции              |

Окончание табл. 4.9

| Показатель                                                        | Принцип метода                                                         | Тип метода           |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Фагоцитарное число                                                | Реакция поглотительной способности фагоцитов                           | Световая микроскопия |
| Фагоцитарный индекс                                               | Реакция поглотительной способности фагоцитов                           | Световая микроскопия |
| Абсолютный фагоцитоз                                              | Реакция поглотительной способности фагоцитов                           | Световая микроскопия |
| Сыворотка крови                                                   |                                                                        |                      |
| Иммуноглобулин А, М, G, Е общий                                   | Твёрдофазный иммуноферментный анализ                                   | Фотометрический      |
| <i>Гематологические показатели</i>                                |                                                                        |                      |
| Цельная кровь                                                     |                                                                        |                      |
| Гемоглобин                                                        | По реакции лизиса эритроцитов и образованию цианидсодержащего пигмента | Фотометрический      |
| Эритроциты                                                        | Метод Культера (импедансометрии) подсчета количества и размера клеток  | Импедансометрический |
| Гематокрит (Ht)                                                   | Расчетный $Ht = RBC \cdot MCV$                                         | —                    |
| Лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки | Метод Культера подсчета количества и размера клеток                    | Импедансометрический |

Таблица 4.10

**Объем лабораторных показателей ответных реакций организма  
(болезни крови и кроветворных органов – анемия D50.8-D50.9)**

| Показатель                             | Принцип метода                                                     | Тип метода          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <i>Биохимические показатели</i>        |                                                                    |                     |
| Сыворотка крови                        |                                                                    |                     |
| Железо сывороточное                    | По цветной реакции с Ференом S                                     | Фотометрический     |
| Общая железосвязывающая способность    | По цветной реакции с Ференом S после удаления избытка солей железа | Фотометрический     |
| Ферритин                               | Твердофазный анализ                                                | Фотометрический     |
| Неполная железосвязывающая способность | Расчетный НЖСС = ОЖСС–железо сыворотки                             | —                   |
| Трансферрин                            | По реакции с антителами к трансферрину                             | Иммунотурбидиметрия |

Окончание табл. 4.10

| Показатель                                                                    | Принцип метода                                                                | Тип метода           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Метгемоглобин                                                                 | Унифицированный метод Кушарковского                                           | Спектрофотометрия    |
| Продукты ПОЛ (малоновый диальдегид)                                           | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                         | Фотометрический      |
| Общая антиоксидантная активность                                              | По реакции с тиобарбитуровой кислотой                                         | Фотометрический      |
| Моча                                                                          |                                                                               |                      |
| Дельта-аминолевулиновая кислота                                               | Унифицированный метод по реакции п-диметиламинобензальдегидом                 | Фотометрический      |
| Гематологические показатели                                                   |                                                                               |                      |
| Цельная кровь                                                                 |                                                                               |                      |
| Гемоглобин                                                                    | По реакции лизиса эритроцитов и образованию цианидсодержащего пигмента        | Фотометрический      |
| Эритроциты                                                                    | Метод Культера подсчета количества и размера клеток                           | Импедансометрический |
| Гематокрит (Ht), %                                                            | Расчетный $Ht = RBC \cdot MCV$                                                | —                    |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг                         | Расчетный $MCH = \frac{Hb}{RBC} \cdot 10$                                     | —                    |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), %                       | Расчетный $MCHC = \frac{Hb}{Ht} \cdot 100$                                    | —                    |
| Средний объем одного эритроцита (MCV), фл                                     | Расчетный $MCV = Ht \cdot 10 / RBC$                                           | —                    |
| Лейкоциты, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки | Метод Культера (импедансометрии) подсчета количества и размера клеток         | Импедансометрический |
| Ретикулоциты                                                                  | Унифицированный метод подсчета после окраски с бриллиантовым крезиловым синим | Световая микроскопия |

### Приборы и оборудование

Средства измерения:

- весы лабораторные общего назначения по ГОСТ 24104-200;
- рН-метр лабораторный «Piccolo», погрешность измерения  $\pm 0,05 \text{pH}$ , Португалия, или аналогичный;

Оборудование:

- цитофлюориметр FACSCalibur, BD-2 – лазерный с возможностью одновременной детекции 4 различных флуорохромов Becton Dickinson and Company, США или аналогичный;
- анализатор гематологический A<sup>c</sup>T5diff AL Backman Coulter Inc., США, Франция или аналогичный;
- анализатор лабораторный иммунологический ELx808 iu Biotek, США или аналогичный;
- центрифуга лабораторная со скоростью вращения ротора до 3000 об/мин для пробирок вместимостью 15 см<sup>3</sup>, Labofuge 200 Thermo, Германия или аналогичная;
- встряхиватель вибрационный типа «вортекс» со скоростью вращения до 30 об/мин;
- шейкер планшетный термостатируемый;
- термостат-встряхиватель;
- холодильник бытовой электрический по ГОСТ 26678-85 или аналогичный;
- облучатель-рециркулятор медицинский бактерицидный ОБН-150 или аналогичный;
- аппарат для получения деионизированной воды по ОСТ 11-029.003-80;
- дистиллятор АЭ-10 МО, Россия;
- морозильная камера бытовая, обеспечивающая температуру –18° С, Stinol, Россия;
- шкаф сушильный ШС-80-01, Россия или аналогичный;
- микроскоп лабораторный «MICROS» MC 200, MICROS, Австрия или аналогичный;
- регулируемые автоматические пипетки 1-канальные (10–100, 100–1000, 500–5000 мкл), погрешность ± 1 мкл, BioHit, Финляндия или аналогичные;
- регулируемые автоматические пипетки 8-канальные (5–50, 50–300 мкл) погрешность ± 1мкл, BioHit, Финляндия или аналогичные;
- автоматический биохимический анализатор Konelab 20, ThermoFisher, Финляндия или аналогичный;

- автоматический аппликатор SAS-1plus и SAS-2 Helena, Великобритания;
- насос для работы с пластиковыми и стеклянными пипетками, BioHit, Финляндия или аналогичный;
- пипетка стеклянная к СОЭметру ПС/СОЭ-01, г. Дядьково, ООО «МиниМедПром», Россия;
- фотоэлектроколориметр КФК-3, Россия или аналогичный;
- плитка электрическая «Нововятка», Россия;
- термостат электрический суховоздушный, поддерживающий рабочую температуру +28–45 °С с отклонением от заданной на 1 °С по ТУ 64-1-13;
- анализатор электролитов крови EasyLyte Calcium, «Medica», США или аналогичный.

### **Материалы и реактивы**

Лабораторная посуда и вспомогательные материалы:

- пробирки стеклянные химические П 1-14-120 ГОСТ 2533682;
- пробирки пластиковые с делениями и крышкой объемом 15 см<sup>3</sup>;
- пробирки пластиковые конические объемом 10 см<sup>3</sup>;
- стеклянные стаканы химические объемом по ГОСТ 10394-7225 50, 500 см<sup>3</sup>;
- пипетки стеклянные объемом 10 см<sup>3</sup>;
- воронки стеклянные диаметром 55 мм;
- лабораторный штатив по ТУ 64-1-2669-73;
- колбы плоскодонные конические объемом 50, 250 см<sup>3</sup>;
- пробирки стеклянные конические;
- микроцентрифужные пробирки (объемом 1,5 см<sup>3</sup>) Eppendorf, Германия;
- наконечники пластиковые объемом 10–300 мкл;
- наконечники пластиковые объемом 1000–5000 мкл;
- наконечники пластиковые объемом 200–1000 мкл;
- перчатки резиновые ГОСТ 3-88;
- фильтры бумажные, диаметр 15 см, «Синяя лента», Россия;
- пробирки пластиковые 0,5 см<sup>3</sup>, ThermoFisher, Финляндия;

- мультитячеистые кюветы, пластиковые, ThermoFisher, Финляндия;
- ланцеты, Sterile, Польша;
- пробирки вакуумные пластиковые с EDTA К 3 объемом 2 см<sup>3</sup> (сиреневая крышка), Hongyu Medical, Китай;
- пробирки вакуумные пластиковые с EDTA К 3 объемом 5 см<sup>3</sup> (коричневая крышка), Hongyu Medical, Китай;
- пробирки вакуумные пластиковые Improve без коагулянта объемом 9 см<sup>3</sup> (коричневая крышка), Hongyu Medical, Китай;
- пробирки вакуумные пластиковые Improve с Li-гепарином объемом 4 м<sup>3</sup> (зеленая крышка), Hongyu Medical, Китай;
- контейнер для сбора биологического материала Vacuteiner с завинчивающейся крышкой объемом 100 см<sup>3</sup>, БиоЛайн, Россия;
- аппарат Панченкова, Россия;
- капилляры Панченкова для СОЭ, ТУ 9398-014-076-09-129-203, Россия.

### Реактивы

Тест-системы для определения показателей гомеостаза биохимическими, иммуноферментными, общеклиническими методами в сыворотке крови (рекомендуемый производитель тест-систем):

- общий белок, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- альбумин, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- общий холестерин, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- глюкоза, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- общий кальций, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- АЛАТ, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- АСАТ, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- щелочная фосфатаза, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- креатинин, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- железо, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- мочевины, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- хлориды, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- общий билирубин, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- прямой билирубин, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- С-реактивный белок, Thermo Ficher Scientific, Германия;

- белок в моче, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- липопротеиды высокой плотности, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- липопротеиды низкой плотности, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- $\gamma$ -глутатионтранспептидаза, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- фосфор, Thermo Ficher Scientific, Германия;
- общая железосвязывающая способность, Human, Германия;
- трансферрин, Human, Германия;
- ферритин, АлкорБио, Россия;
- супероксиддисмутаза, Bender MedSystems, Австрия;
- глутатионпероксидаза, BioVendor, Корея;
- гидроперекиси липидов, Biomedica, Австрия;
- ТТГ, ХемаМедика, Россия;
- $T_4$  свободный, ХемаМедика, Россия;
- кортизол, ХемаМедика, Россия;
- иммуноглобулин Е общий, Вектор Бест, Россия;
- карциноэмбриональный антиген, Хема-Медика, Россия;
- иммуноглобулин Е аллергенспецифический, R-biopharm, Германия;
- тиобарбитуровая кислота, ч.д.а., Германия;
- натрий фосфорнокислый однозамещенный, ч.д.а.; по ГОСТ 245-76;
- натрия гидроокись, ч.д.а. по ГОСТ 4328-77;
- уксусная кислота, х.ч., ледяная по ГОСТ 19814-74;
- ацетат натрия трехводный, ч.д.а.;
- п-диметиламинобензальдегид, ч.д.а. по ТУ 6-09-3272-77;
- хлорная кислота, х.ч. по ТУ 6-09-2878-84;
- уголь активный, древесный, марки БАУ-А, по ГОСТ 6217-74;
- ацетилацетон, ч., по ГОСТ 10259-78;
- железо сернокислое, ч.д.а., ГОСТ 10259-78;
- трихлоруксусная кислота, ч.;
- ТРИС-буфер, Технология Стандарт, Россия;
- 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорид, ч.;
- пакеты для анализатора EasyLyteCa;



- промывочные растворы для анализатора EasyLyteCa;
- дифениламин, ч.д.а. по ГОСТ 5825-70;
- натрий лимоннокислый, ч.д.а. по ГОСТ 22280-76;
- серная кислота, х.ч., по ГОСТ 4204-77;
- фиксатор, Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, Франция;
- изотонический разбавитель, Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, США;
- лизирующий раствор для гемоглобина, Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, США;
- промывающий раствор, Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, США;
- лизирующий раствор для лейкоцитов, Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, США;
- раствор бриллиантового крезилового синего для окраски ретикулоцитов, ДиахимГеммиСтаин-ПТС по ТУ 9398-224-27-42-8909-01, Санкт-Петербург, Россия;
- масло иммерсионное терпеновое, Гален, Россия;
- набор реактивов для иммунофенотипирования Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD19), Multitest BD, США;
- набор реактивов «Сыворотки диагностические моноспецифические против иммуноглобулинов человека А, М, G, сухие», Микроген, г. Нижний Новгород, Россия;
- формализированные эритроциты барана, Биомед, г. Пермь, Россия;
- фильтры обеззоленные ФС «Белая лента», Бавер, Россия;
- стандартный образец состава раствора ионов марганца ( $2^{+}$ ), Уральский завод химических реактивов, Россия;
- стандартный образец состава раствора ионов хрома ( $6^{+}$ ), Уральский завод химических реактивов, Россия;
- стандартный образец состава раствора ионов формальдегида, Уральский завод химических реактивов, Россия;
- стандартный образец состава раствора ионов никеля ( $2^{+}$ ), Уральский завод химических реактивов, Россия.

**Порядок забора, подготовки и хранения проб  
биологического материала (крови, мочи, слюны, желчи)  
для исследования**

**Забор крови** осуществляется медицинским работником в специально оборудованном медицинском кабинете в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». Забор крови производится из локтевой вены (венозная) утром (натощак) в вакутейнер, содержащий гепарин (зеленая крышка) для получения плазмы крови; в вакутейнер без антикоагулянта (сиреневая крышка) – для получения сыворотки крови. Необходимо осторожно перемешать кровь с антикоагулянтом во избежание образования сгустков (не встряхивая). Проба маркируется с указанием идентификационного номера. Пробы крови хранятся при температуре 0–4 °С в течение 3–5 суток либо замораживаются (до –18 °С) и хранятся 10–20 дней.

**Порядок получения сыворотки.** После забора крови необходимо осторожно однократно перевернуть пробирку для более полного контакта крови с активатором свертывания. Процесс свертывания крови происходит в течение 20–30 минут или 7–10 минут для пробирок с оранжевой крышкой при комнатной температуре и вертикальном положении пробирки. После окончания свертывания крови центрифугировать пробирку со свернувшейся кровью не менее 10 минут с ускорением 1500 G (примерно 3000 об/мин) для максимального выдавливания сыворотки из сгустка. При необходимости допускается центрифугирование с ускорением 4000 G с крышечкой и до 12000 G без крышечки.

После центрифугирования и полной ретракции сгустка сыворотка располагается над сгустком, но в контакте с ним. Сохраняется опасность загрязнения сыворотки составляющими сгустка при неосторожном обращении с пробиркой (встряхивание, опрокидывание и пр.). Для лучшего очищения сыворотки и более полного разграничения сыворотки и сгустка применяются специальные пробирки, содержащие биологически инертный олефиновый гель. Последний представляет собой тиксотропный кополимер, изменяющий свою вязкость в зависи-

мости от приложенной к нему силы центрифугирования, поэтому после центрифугирования гель в виде тонкой полоски занимает промежуточное положение и служит разделительным барьером. Стабильность такого барьера гарантирована в течение 5–7 дней при хранении пробирки с кровью при комнатной температуре.

Оптимальный срок сохранности образца крови в данных пробирках составляет при комнатной температуре 6 часов, при хранении в холодильнике (+4 °C) – 24 часа. Повторное центрифугирование пробирок, особенно с гелем, не допускается.

**Сбор мочи** (утренняя порция) осуществляется в контейнер для сбора мочи объемом не менее 50 см<sup>3</sup>. Проба маркируется с указанием идентификационного номера. Срок хранения в холодильнике – 2 часа (+4 °C).

**Сбор слюны** осуществляется с помощью стерильного тампона, состоящего из абсорбирующего материала (хлопка), в стерильную сухую пробирку согласно ГОСТ Р 53079.4-2008. Проба маркируется с указанием идентификационного номера. Пробы слюны хранятся в условиях морозильной камеры (замораживаются до –18 °C) до 20–30 дней.

**Сбор желчи** осуществляют при выполнении процедуры дуоденального зондирования. Желчь собирают в ряд пробирок в течение 5 минут. Для анализа исследуют порцию В и С. Пробы маркируются с указанием идентификационного номера.

Порядок проведения исследований, требования к квалификации персонала, оснащению средствами измерений и вспомогательным оборудованием, применяемым методикам должны соответствовать требованиям нормативно-методических документов по проведению лабораторных диагностических исследований у человека, утвержденным в установленном порядке и действующим на территории Российской Федерации.

Информация о полученных значениях маркера экспозиции и маркеров ответа фиксируется в твердых копиях и на электронных носителях в виде информационной базы данных, согласованных по дате.

#### 4.1.7. Обоснование маркеров эффекта при хроническом воздействии химических веществ

Обоснование маркеров эффекта проводится с помощью построения математической модели зависимости вероятности отклонения лабораторного показателя относительно физиологической нормы от концентрации химического вещества в крови.

Для построения математической модели зависимости вероятности отклонения лабораторного показателя, относительно физиологической нормы, от концентрации химического вещества необходимо последовательное выполнение следующих шагов:

Шаг 1. Формирование таблицы данных согласованных значений концентрации химического вещества в крови и лабораторного показателя для каждого наблюдения.

Шаг 2. Расчет вероятности отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы.

Шаг 3. Оценка параметров математической модели.

Шаг 4. Оценка диагностической значимости установленных зависимостей.

Формирование таблицы данных согласованных значений концентраций химического вещества в крови и лабораторных показателей производится по шаблону, представленному в табл. 4.11.

Таблица 4.11

##### Шаблон таблицы данных для расчета допустимых уровней содержания химического вещества в крови

| Номер наблюдения | Концентрация химического вещества в крови | Значение лабораторного показателя |
|------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1                |                                           |                                   |
| 2                |                                           |                                   |
| 3                |                                           |                                   |

Расчет вероятности отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы для каждого наблюдения в таблице данных проводится с использованием технологии «скользящего окна».

Для этого для каждого значения концентрации химического вещества в крови  $x_i$  производится расчет вероятности отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы  $p_i$ , вычисленной для диапазона («скользящего окна»):

$$x_i - \delta < x \leq x_i + \delta, \quad (4.10)$$

где  $\delta$  – ширина «скользящего окна», которая определяется из соотношения

$$2\delta = 10 \frac{x_{\max} - x_{\min}}{N}, \quad (4.11)$$

где  $N$  – общее число исследований для всей совокупности.

Оценка вероятности отклонения лабораторного показателя от нормы производится по классической формуле вероятности:

$$p_i = \frac{m_i}{n_i}, \quad (4.12)$$

где  $m_i$  – число исследований по  $i$ -му лабораторному показателю, отклоняющихся от физиологической нормы для диапазона  $x_i - \delta < x \leq x_i + \delta$ ;

$n_i$  – общее число исследований по  $i$ -му лабораторному показателю для диапазона  $x_i - \delta < x \leq x_i + \delta$ .

Графическая иллюстрация процесса оценки вероятности отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы с использованием «скользящего окна» представлена на рис. 4.1.

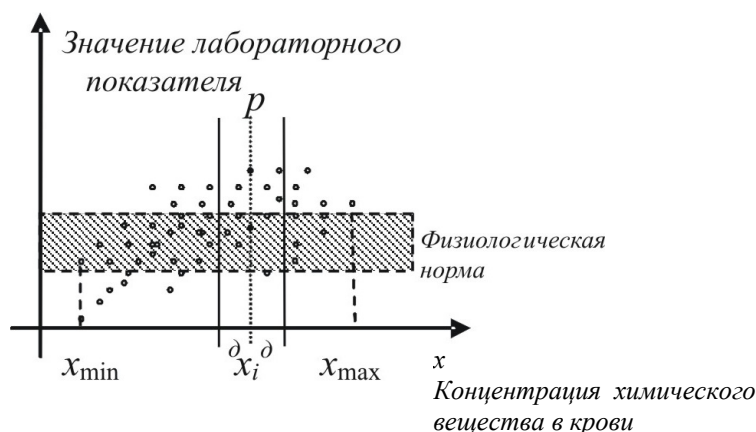


Рис. 4.1. Графическая иллюстрация технологии оценки вероятности отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы

Оценка параметров зависимости вероятности отклонения лабораторного показателя, относительно физиологической нормы, от концентрации химического вещества в крови проводится методом построения логистической регрессионной модели:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}}, \quad (4.13)$$

где  $p$  – вероятность отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы;

$x$  – концентрация химического вещества в крови, мг/дм<sup>3</sup>;

$b_0, b_1$  – параметры математической модели.

Для построения модели из таблицы данных используется информация по концентрациям химического вещества в крови по каждому наблюдению и соответствующим им значениям вероятностей.

Определение параметров математической модели ( $b_0, b_1$ ) производится методом наименьших квадратов с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.).

Оценка обоснованности использования лабораторного показателя в качестве маркера эффекта при хроническом воздействии химического вещества в крови проводится на основании проверки адекватности модели наблюдаемым данным и экспертной оценки диагностической значимости полученной зависимости. Оценка адекватности модели проводится на основе однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера. При построении математических моделей осуществляется определение 95%-ных доверительных границ.

Лабораторный показатель будет являться маркером эффекта при воздействии химического вещества при наличии достоверно значимой зависимости (требование адекватности модели) и положительных результатов экспертизы на диагностическую значимость.

#### **4.1.8. Расчет суточной предельно допустимой концентрации химического вещества в крови для хронического воздействия**

Расчет суточной ПДК химического вещества в крови для хронического воздействия производится с использованием математических моделей зависимости изменения маркеров эффекта от концентрации химического вещества в крови.

В качестве значений маркеров эффекта используются результаты, полученные при выполнении исследований, согласно разделу 4.1.6.

Для оценки связи отклонения маркера эффекта от физиологической нормы с концентрацией химического вещества в крови используется показатель отношения шансов (OR), по которому оценивается наличие и сила этой связи. В качестве критерия наличия связи принимается условие  $OR \geq 1$ .

Для расчета предельно допустимой концентрации химического вещества в крови строятся математические модели для маркеров эффекта, отвечающих условиям раздела 4.1.7. Для каждого маркера эффекта проводится расчет допустимого уровня содержания химического вещества в крови.

Расчет допустимого уровня содержания химического вещества в крови включает последовательное выполнение следующих шагов:

Шаг 1. Формирование таблицы данных аналогично шагу 1 раздела 4.1.7.

Шаг 2. Расчет показателя отношения шансов для каждой концентрации химического вещества в крови.

Шаг 3. Построение модели зависимости показателя отношения шансов от концентрации вредного вещества в крови и оценка ее параметров.

Шаг 4. Расчет допустимого уровня содержания химического вещества в крови.

Для расчета показателя отношения шансов для каждого наблюдения в таблице данных производится условное деление выборки на две части: ниже текущего уровня концентрации химического вещества в крови и выше текущего уровня концентрации химического вещества

в крови ( $x_i$ ) соответственно  $[x_{\min}, x_i]$  и  $[x_i, x_{\max}]$ . Для обоих интервалов рассчитывается величина, характеризующая вероятность отклонения маркера эффекта от физиологической нормы ( $p_i^-$  и  $p_i^+$  соответственно) как отношение числа наблюдений, отличающихся от нормы, к общему числу наблюдений. Схематично технология деления выборки на две части представлена на рис. 4.2.

Отношение шансов для каждой концентрации химического вещества в крови определяется из соотношения

$$OR_i = \frac{p_i^+}{1-p_i^+} \bigg/ \frac{p_i^-}{1-p_i^-}, \quad (4.14)$$

где  $i$  – индекс, отражающий номер наблюдения.

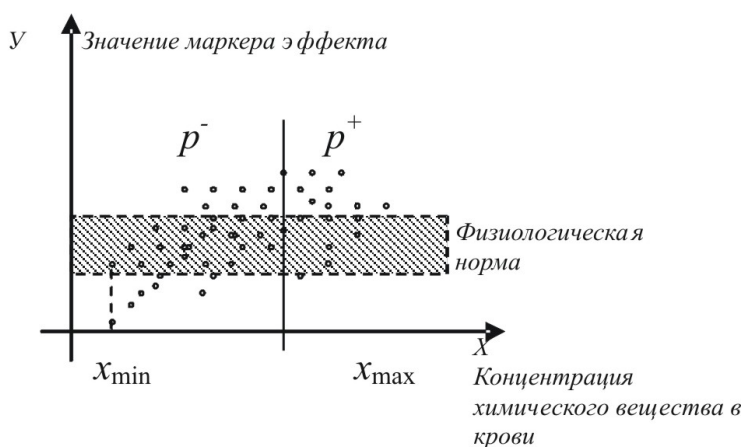


Рис. 4.2. Схема представления выборочных данных из двух частей

Оценка параметров зависимости показателя отношения шансов от концентрации химического вещества в крови проводится методом построения регрессионной модели в виде экспоненциальной функции:

$$OR = e^{a_0 - a_1 x}, \quad (4.15)$$

где  $a_0, a_1$  – параметры модели, определяемые методом регрессионного анализа.

Построение модели осуществляется на основании данных о концентрации химического вещества в крови и соответствующем значении отношения шансов по каждому наблюдению.



Определение параметров математической модели ( $a_0$ ,  $a_1$ ) производится методом наименьших квадратов с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.).

Расчет допустимого уровня содержания химического вещества в крови ( $x_0$ ) для каждого маркера эффекта проводится исходя из условия  $OR=1$  по формуле

$$x_0 = \frac{a_0}{a_1}. \quad (4.16)$$

Оценка адекватности модели проводится на основе однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера. При построении математических моделей осуществляется определение 95%-ных доверительных границ точечных оценок допустимых концентраций химического вещества в крови. При этом в качестве допустимой концентрации химического вещества в крови принимается значение нижней 95%-ной доверительной границы.

При построении математических моделей, помимо проверок статистических гипотез, проводится экспертиза полученных зависимостей, при которой оценивается модель с точки зрения соответствия диагностической значимости установленной зависимости.

Для определения предельно допустимой концентрации химического вещества в крови используется принцип «лимитирующего показателя», т.е. из имеющегося ряда допустимых концентраций для каждого эффекта устанавливается наименьшая, которая принимается в качестве суточной ПДК химического вещества в крови для хронического воздействия:

$$\text{ПДК} = \min_j x_{0j}, \quad (4.17)$$

где  $x_{0j}$  – значение допустимого уровня содержания химического вещества в крови по отношению к  $j$ -му лабораторному показателю.

Для достижения поставленной цели на основе анализа более 3 тысяч моделей и систематизации накопленных научных данных обоснованы маркеры экспозиции для марганца, никеля, хрома, обоснованы их безопасные уровни содержания в крови, установлены лимитирующие лабораторные показатели.

Внедрение в практику гигиенических исследований и экспертиз безопасных уровней содержания токсичных соединений в крови позволит оценивать реальную нагрузку на организм и повысит эффективность планирования санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на обеспечение гигиенической безопасности населения.

## 4.2. Обоснование предельно допустимой концентрации хрома в крови

### Информация, необходимая для принятия решения при разработке ПДК хрома (VI) в крови

Определение массовой концентрации хрома в крови осуществляется методом атомной абсорбции в соответствии с МУК 4.1.777-99 «Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в крови методом атомной абсорбции».

Методика анализа метрологически аттестована и обеспечивает определение в крови хрома в диапазоне концентраций – 0,50–5,0 мкг/см<sup>3</sup>.

Хром (VI) является распространенным химическим компонентом в объектах внешней среды, но в большей степени поступает в составе компонентов эмиссии промышленных предприятий в атмосферный воздух (валовый объем составляет 13–15 тыс. т/г.). В меньшей степени характерно поступление в составе сбросов сточных вод в воду открытых водоемов, в результате нарушений условий водоподготовки и транспортировки – в питьевую воду, продукты питания [45].

Качество объектов внешней среды характеризуется концентрацией хрома<sup>6+</sup> в атмосферном воздухе селитебных зон – до 0,0001 мг/м<sup>3</sup> (0,05 ПДК<sub>с.с.</sub>), в питьевой воде – 0,002–0,01 мг/дм<sup>3</sup> (0,04–0,2 ПДК), в почве – до 5–7 мг/кг (до 10ПДК), в пищевых продуктах – 0,001–0,005 мг/кг (до 0,01 ПДК) [45].

В результате расчетов рассеивания (УПРЗА «Эколог», версия 3.0 и «Эколог-средние») установлена концентрация хрома<sup>6+</sup> в атмосферном воздухе селитебных зон территории города от стационарных источников (на примере г. Перми Пермского края) на уровне 0,056ПДК<sub>с.с.</sub> (0,000084 мг/м<sup>3</sup>) (2007–2009 гг.).

Численность населения, подверженного хронической экспозиции, в том числе чувствительные подгруппы (дети, подростки, женщины фертильного возраста), составляет 600–700 тыс. человек.

*Физико-химические свойства* хрома представлены следующими характеристиками:

- химическая структура молекулы: Cr, атомная масса – 51,99;
- агрегатное состояние (при 20 °С, 760 мм рт. ст.) – твердый белый блестящий металл;
- $T_{\text{плав}} - 1890^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{кип}} - 2480^{\circ}\text{C}$ , плотность –  $6,92 \text{ г/см}^3$ ;
- степень ионизации – образует соединения со степенью окисления +2, +3 (наиболее устойчив), +6;
- химически малоактивен, при обычных условиях устойчив к кислороду и влаге;
- по данным научной литературы, сведений о растворимости в двухфазной системе октанол – (масло)/вода (коэффициент распределения Нернста) не установлено;
- растворимость в цитратной крови человека –  $0,001 \text{ мг/см}^3$  из навески 1,59 мг хрома в виде металлического порошка; растворимость в 1 мл отмытых эритроцитов в 10–20 раз выше [43, 45].

Хром применяется в качестве легирующей добавки к сталям. Входит в состав нагревательных элементов электрических цепей, огнеупоров, хромовой кислоты и хроматов, применяемых для синтеза красителей в текстильной промышленности, дубильных веществ в кожевенном производстве [45].

Хром относится к числу веществ, длительно персистирующих в объектах внешней среды. Поступление хрома в объекты среды обитания происходит как из естественных источников (всасывание растениями из почвы, эрозия горных пород и почв, а также в весьма небольших масштабах с вулканическими выбросами), так и, главным образом, в результате антропогенной деятельности (использование хрома в производстве стали, при сжигании угля, декоративных коррозионно-стойких покрытиях, производстве металлокерамических изделий и материалов для сварочных электродов, при добыче руды, производстве металла) [45].

Содержание аэрозолей, в состав которых входит хром, в атмосферном воздухе зоны промышленных предприятий по выплавке хромистых сталей достигает  $1 \text{ мг/м}^3$  (фоновое содержание –  $0,1\text{--}0,6 \text{ мг/м}^3$ ).

Хром обладает способностью к межсредовым переходам и пространственному распространению. Содержится в воде, атмосферном воздухе промышленных территорий с развитым машиностроительным

комплексом, может поступать в пищу. Частицы этих аэрозолей с ветром разносятся на большие расстояния и выпадают на поверхность Земли с атмосферными осадками. Установлено увеличение уровня содержания хрома в донных осадках за счет техногенных источников. Большие количества хрома могут содержаться в поверхностных и подземных водах в результате сбросов сточных вод промышленными предприятиями и особенно предприятиями металлургического профиля. В поверхностных водах соединения хрома находятся в растворенном (в виде хроматов и бихроматов) и взвешенном (сорбированные соединения хрома) состояниях. При аэробных условиях Cr (VI) переходит в Cr (III), соли которого в нейтральной и щелочной средах гидролизуются с выделением гидроксида [45].

Возможно комплексное поступление хрома в организм человека из объектов внешней среды одновременно ингаляционным и пероральным путями.

*Биологическая роль хрома в организме.*

Хром – условно эссенциальный ультрамикроэлемент, который является постоянной составной частью клеток всех органов и тканей. Основные биологические функции хрома в организме:

- участвует в регуляции синтеза жиров и обмена углеводов, способствует превращению избыточного количества углеводов в жиры;
- входит в состав низкомолекулярного органического комплекса – фактора толерантности к глюкозе, обеспечивающего поддержание нормального уровня глюкозы в крови, активность инсулина;
- способствует структурной целостности молекул нуклеиновых кислот;
- участвует в регуляции работы сердечной мышцы и функционировании кровеносных сосудов [20, 236].

Суточная потребность в хrome взрослого человека составляет 150–200 мкг [232].

*Поступление в организм, распределение и выделение.*

В организм хром и его соединения поступают ингаляционным путем с вдыхаемым воздухом (0,0001 мг/сут), пероральным путем с питьевой водой, с продуктами питания (0,15 мг/сут). Резорбция из ЖКТ в крови составляет 0,5–1 %, из легких в кровь – 70 %. Всасывание хрома

происходит преимущественно в тощей кишке, при этом неусвоенный хром выводится с калом. В тканях органов содержание хрома в десятки раз выше, чем в крови. Наибольшее количество хрома присутствует в легких (0,002 мг/кг), печени (0,002 мг/кг), почках (0,06 мг/кг), кишечнике, щитовидной железе, хрящевой и костной ткани (до 33 мг/кг). Усвоенный хром выводится из организма, главным образом, через почки (80 %) и, в меньшей степени, через легкие, кожу и кишечник (около 19 %). Период полувыведения – 80 суток [45, 256].

*Сведения об опасности для здоровья человека.*

Металлический хром практически нетоксичен. Соединения хрома токсичны для человека. Соединения хрома (III) вызывают дерматит. Соединения хрома (VI) наиболее опасны для человека [45].

Острое действие для хрома возможно. Характеризуется явлениями раздражения слизистой верхних дыхательных путей (гиперемия, ринит, фарингит и т.д.).

При хроническом воздействии хром характеризуется местным раздражающим действием на слизистые оболочки, общерезорбтивным действием.

Обладает общетоксическим и специфическими токсическими эффектами действия: раздражающим, сенсибилизирующим, гематотоксическим, гепатотоксическим. Характеризуется системным воздействием на организм.

Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: органы дыхания, печень, почки, иммунная система, ЖКТ [216]; при пероральном воздействии – печень, почки, ЖКТ, слизистые оболочки [216, 256].

Хром (VI) обладает высокой кумулятивной способностью. Депонируется внутри клеток. При депонировании обычно не наблюдается нейтрализации вещества, однако концентрация его в крови значительно уменьшается и поэтому снижается токсическое действие. Способен проникать через гематоплацентарный барьер. В научной литературе данных о биотрансформации хрома в организме нет [45, 256].

Хром и его соединения в соответствии с Перечнем-классификатором промышленных аллергенов (НИИ Медицины труда РАМН, 2004 г.) относятся высокоопасным аллергенам – 1-й класс опасности [213].

Хром по классификации Международного агентства по изучению рака относится к 3-й группе (возможное канцерогенное действие для человека), хром (VI) – к 1-й группе (канцерогенное действие для человека) [216].

*Гигиенические нормативы в объектах внешней среды.*

Хром (VI): атмосферный воздух населенных мест: ПДК<sub>с.с</sub> – 0,0015 мг/м<sup>3</sup> (резорбтивный), ПДК<sub>м.р</sub> – исключена, вода питьевая: ПДК – 0,05 мг/дм<sup>3</sup> (сан.-токс.), почва: ПДК – 0,05 мг/кг (валовое содержание) (общесанитарный) [57, 58, 224], продукты питания (консервная продукция, расфасованная в хромированную металлическую тару): ПДК – 0,5 мг/кг [225]. Класс опасности: атмосферный воздух населенных мест – 1, вода водоемов санитарно-бытового водопользования – 3 [57, 224].

Референтные концентрация для хронического ингаляционного воздействия хрома (VI) (RFCcr) – 0,0001 мг/м<sup>3</sup>, референтная доза хрома (VI) при хроническом пероральном поступлении (RFD) – 0,003 мг/кг. Канцероген: SFI – 42, SFO – 0,42 [216].

*Референтные уровни содержания в биосредах.*

Референтный предел в биосредах: 0,0007–0,028 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови, 0,0001–0,002 мг/дм<sup>3</sup> в моче [102, 256]; 0,0028–0,045 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови, 0,00024–0,0018 мг/дм<sup>3</sup> в моче, 0,06–4,1 мг/кг в волосах [311].

Среднее содержание хрома в плазме крови здоровых людей составляет 0,0001–0,0002 мг/дм<sup>3</sup>, в моче – 0,0005 мг/дм<sup>3</sup>, в волосах – 0,15–1,5 мг/кг [20, 233, 236, 271].

### **Выбор модельной территории для исследований**

При формировании выборки лиц для исследований по обоснованию ПДК в крови хрома<sup>6+</sup> выполнен выбор модельной территории среди 12 городов Пермского края.

Выбор модельной территории базировался на комплексе показателей:

- на результатах ранжирования индекса сравнительной неканцерогенной опасности (HRI), учитывающего величину суммарной годовой эмиссии и весовой коэффициент, основанный на референтной концентрации для условий хронического воздействия [216]. Индекс сравнительной неканцерогенной опасности рассчитывали для территорий с объемом выброса хрома шестивалентного (код 0203) в атмосферный воздух более 10 кг в год;

– на результатах ранжирования величины среднесуточной концентрации хрома в атмосферном воздухе по данным мониторинговых наблюдений на стационарных постах федеральной службы гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды.

Результаты ранговой оценки представлены в табл. 4.12.

Таблица 4.12

**Результаты ранжирования территорий Пермского края, 2008 г.**

| № п/п | Территория  | Объем выбросов хрома <sup>+6</sup> , т/г. | Индекс сравнительной неканцерогенной опасности (HRI) | Ранг по HRI | Концентрация хрома в атмосферном воздухе, доли ПДК <sub>с.с</sub> | Ранг по концентрации в атмосферном воздухе |
|-------|-------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1     | Березники   | 0,199                                     | 19890                                                | 2           | 0,02                                                              | 3                                          |
| 2     | Губаха      | 0,014                                     | 1400                                                 | 6           | 0,03                                                              | 2                                          |
| 3     | Краснокамск | 0,028                                     | 2760                                                 | 4           | –                                                                 | –                                          |
| 4     | Лысьва      | 0,092                                     | 9180                                                 | 3           | –                                                                 | –                                          |
| 5     | Пермь       | 0,937                                     | 93710                                                | 1           | 0,09                                                              | 1                                          |
| 6     | Чайковский  | 0,017                                     | 1650                                                 | 5           | –                                                                 | –                                          |
| 7     | Соликамск   | 0,011                                     | 1110                                                 | 7           | 0,015                                                             | 4                                          |

По результатам ранжирования в качестве модельной территории для исследований выбран г. Пермь.

**Оценка качества объектов внешней среды по загрязнению хромом**

Для оценки качества атмосферного воздуха на модельной территории осуществлено математическое моделирование распространения вредных веществ от стационарных источников в атмосферном воздухе (ОНД-86) [126] с расчетом среднегодовых приземных концентраций с помощью программы УПРЗА «Эколог», версия 3.0, с блоком расчета «Средние». Для визуализации результатов расчетного моделирования применены методы пространственно-временного анализа в среде геоинформационной системы ARC/View, версия 3.2. Для оценки качества питьевой воды использованы данные мониторинговых и натурных наблюдений Пермского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды и СГМ Управления Роспотребнадзора по Пермско-



му краю. Оценка качества продуктов питания выполнена по данным СГМ Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю.

Всего в исследованиях учтено 32 стационарных источника выбросов в атмосферу города Перми (55 химических примесей), в том числе ОАО «Стирол», ООО «ЛУКОЙЛ-Пермнефтеоргсинтез», ОАО «Сорбент», ОАО «Камтэкс-Химпром», ЗАО «Сибур-Химпром», ОАО «Инкар», ПАО – ДОЛ «Орленок», ФГУП «Пермский завод им. С.М. Кирова» и другие, формирующие качество атмосферы на территории г. Перми. Учтены данные 7 стационарных (26 примесей) и 6 маршрутных постов (16 примесей), 13 контрольных точек системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Перми (5 примесей).

Расчетные среднегодовые концентрации хрома (по хрому<sup>+6</sup>), которые могут создаваться в приземном слое атмосферного воздуха при поступлении от стационарных источников, установлены на уровне  $0,000084 \pm 0,000005$  мг/м<sup>3</sup>, что составляет 0,056 ПДК<sub>с.с.</sub>. В зонах экспозиции проживает 644,2 тыс. человек, в том числе 107,6 тыс. детей.

Качество атмосферного воздуха города по результатам мониторинговых исследований, проводимых на стационарных постах наблюдения Пермского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды в 2008–2009 гг., характеризуется средней за год концентрацией хрома на уровне  $0,000136 \pm 0,00001$  мг/дм<sup>3</sup>, что составляет 0,09 ПДК<sub>с.с.</sub> в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» [57].

Коэффициент опасности (НҚ) хрома при хроническом ингаляционном воздействии на органы дыхания (по данным мониторинговых наблюдений) составил 1,4, что выше приемлемого уровня ( $HQ \leq 1$ ) [216].

Хозяйственно-питьевое водоснабжение города Перми, на 98 % централизованное, осуществляется из поверхностных водных источников – рек Чусовая, Кама и Сылва. Вода в зонах водозаборов относится к 3-му классу – «очень загрязненная». По данным управления Роспотребнадзора, в Пермском крае в воде водопроводной сети г. Перми превышения нормативов по содержанию хрома в 2008–2009 гг. не отмечено. Вместе с тем в питьевой воде регистрируется присутствие хрома со среднегодовой концентрацией  $0,0034 \pm 0,0002$  мг/дм<sup>3</sup>, что со-

ставляет 0,07 ПДК в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества».

Оценка качества основных пищевых продуктов (молоко, мясо, хлеб, картофель), используемых населением г. Пермь, по данным СГМ Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, показала, что в течение 2008–2009 гг. хром идентифицирован в 1,5 % отобранных проб в концентрациях, не превышающих гигиенические нормативы, согласно СанПиН 2.3.2.1078-01 «Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы» [230].

#### **Расчет поступления хрома в организм при хроническом воздействии**

Расчет среднесуточной дозы при ингаляционном и пероральном путях поступления хрома (VI) в организм взрослых и детей г. Перми осуществлялся с помощью стандартных значений параметров в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» [216]. Среднюю суточную дозу при хроническом ингаляционном и пероральном поступлении хрома рассчитывали с учетом верхней 95%-ной доверительной границы среднегодовой концентрации в атмосферном воздухе и питьевой воде (данные мониторинговых наблюдений) (табл. 4.13).

Таблица 4.13

#### **Суммарная средняя суточная доза хрома (VI) при внешнесредовой хронической экспозиции, мг/(кг·сут)**

| №<br>п/п | Население | Средняя суточная доза |                    | Суммарная<br>средняя<br>суточная<br>доза | Долевой<br>вклад<br>фактора,<br>% |
|----------|-----------|-----------------------|--------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
|          |           | атмосферный<br>воздух | питьевая<br>вода   |                                          |                                   |
| 1        | Взрослое  | 0,000021±0,000002     | 0,000006±0,0000002 | 0,000027                                 | 78,0                              |
| 2        | Детское   | 0,000104±0,00001      | 0,00002±0,000001   | 0,000124                                 | 84,0                              |

Суммарная средняя суточная доза хрома (VI) при хроническом воздействии для детского населения составила 0,000124 мг/(кг·сут), что в 4,6 раза выше аналогичного показателя для взрослого населения. Превалирующий вклад в суммарную среднюю суточную дозу составил аэрогенный фактор (84 %). Приоритетными критическими органами, поражаемыми при поступлении хрома ингаляционным путем в организм, являются органы дыхания [216].

### **Оценка влияния уровня загрязнения атмосферного воздуха хромом на заболеваемость детей болезнями органов дыхания**

Оценка влияния уровня загрязнения атмосферного воздуха хромом (VI) на вероятность повышения заболеваемости детей болезнями органов дыхания проводилась на основе сопряженного анализа верифицированных среднегодовых концентраций вещества и деперсонифицированных фактических данных по заболеваемости детского населения г. Перми, находящегося в зоне экспозиции, и последующего построения и анализа логистических моделей [53].

Расчет верифицированных среднегодовых концентраций хрома (VI) в точке  $(x, y)$  выполнен по соотношению

$$C^V(x, y) = K(x, y) \cdot C^p(x, y), \quad (4.18)$$

где  $K$  – коэффициент соответствия в точке  $(x, y)$ ;

$C^p$  – расчетная среднегодовая концентрация хрома в точке  $(x, y)$ .

Коэффициенты соответствия по среднегодовой концентрации хрома в каждой из 176 594 точек расчетной сетки получены через расчет по соотношению коэффициентов соответствия в точках расположения постов и последующей аппроксимации коэффициентов на всю изучаемую территорию:

$$K_i = \frac{C_i^f}{C_i^p}, \quad (4.19)$$

где  $K$  – коэффициент соответствия;

$i$  – номер поста;

$C_i^f$  – фактические концентрации загрязняющего вещества на  $i$ -м посту наблюдений (натурные данные);

$C_i^p$  – расчетные концентрации загрязняющего вещества на  $i$ -м посту наблюдений (модельные данные).

Фактическая заболеваемость (случаи по датам) детей в возрасте 5–8 лет (как относительно стабильный период развития организма) болезнями органов дыхания (в соответствии с МКБ-10) проанализирована по данным Пермского краевого фонда обязательного медицинского страхования за 2008 год (всего проанализирована заболеваемость 2600 детей). Оценка адекватности моделей зависимости проводилась с помощью процедуры дисперсионного анализа, основанной на расчете критерия Фишера ( $F$ ) и коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [53]. Результаты математического моделирования вероятности повышения заболеваемости детей болезнями органов дыхания от средней суточной дозы хрома (VI) при хроническом воздействии представлены в табл. 4.14, на рис. 4.3.

Таблица 4.14

**Модели зависимости вероятности повышения заболеваемости детей болезнями органов дыхания от среднегодовой концентрации хрома (VI) в атмосферном воздухе**

| Нозологическая форма                                     | Параметры модели  |                      | Коэффициент корреляции ( $r$ ) | Критерий Фишера ( $F$ ) | $p$   |
|----------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------------|-------|
|                                                          | $b_0$             | $b_1$                |                                |                         |       |
| Аллергический ринит (J.30)                               | $-0,97 \pm 0,003$ | $3018,41 \pm 889,55$ | 0,61                           | 413,7                   | 0,000 |
| Хронические болезни миндалин и аденоидов (J.35)          | $-0,99 \pm 0,002$ | $5256,62 \pm 901,61$ | 0,56                           | 306,5                   | 0,000 |
| Хронический ларингит и ларинготрахеит (J.37)             | $-5,35 \pm 0,006$ | $7601,86 \pm 801,22$ | 0,55                           | 142,8                   | 0,000 |
| Хронический бронхит (J.42)                               | $-4,53 \pm 0,002$ | $5067,01 \pm 702,21$ | 0,53                           | 218,9                   | 0,000 |
| Другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J.44) | $-1,17 \pm 0,001$ | $3921,42 \pm 842,92$ | 0,57                           | 296,6                   | 0,000 |
| Бронхиальная астма (J.45)                                | $-3,03 \pm 0,002$ | $6605,31 \pm 506,21$ | 0,64                           | 429,12                  | 0,000 |

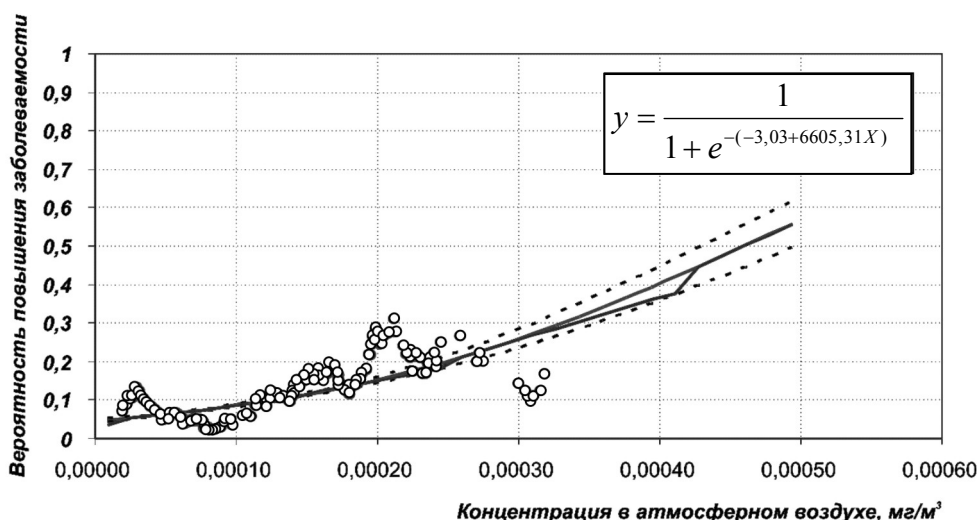


Рис. 4.3. Вероятность повышения уровня заболеваемости детей 5–8 лет бронхиальной астмой от среднегодовой концентрации хрома (VI) в атмосферном воздухе ( $F=429,12$ ,  $r=0,64$ ,  $p=0,000$ )

Эпидемиологический анализ заболеваемости населения г. Перми в разрезе возрастных групп по данным государственной статистической отчетности (формы №12-здрав) показал, что болезни органов дыхания имеют значительный удельный вес и занимают 1-е место у детского (в 2008 г. – 49,4 %) и подросткового (31,0 %) и 2-е место у взрослого населения (16,7 %). На протяжении последних четырех лет заболеваемость болезнями органов дыхания в Перми превышает среднекраевые показатели (темпы прироста у детей – 46,2 %). И у детей, и у взрослых наблюдается рост числа заболеваний в нозологических группах «астма, астматический статус», «бронхит хронический и неуточненный, эмфизема», «аллергический ринит». Ранговая оценка показателя заболеваемости бронхиальной астмой у детей среди 12 городов Пермского края показала, что г. Пермь занимает 1-е место по распространенности бронхиальной астмы у детей. Анализ прогнозных моделей заболеваемости построением трендовой модели с динамическим экспоненциальным сглаживанием показал, что к 2012 г. прогнозируется увеличение уровня заболеваемости органов дыхания среди детей г. Перми еще на 34 %.

Учитывая результаты математического моделирования, анализа статистических данных по заболеваемости и специфическое токсическое действие хрома на организм (сенсibiliзирующее), в качестве приоритетной патологии органов дыхания взята бронхиальная астма (по МКБ-10 J.45).

### **Формирование выборки детей для лабораторного исследования**

Для обоснования ПДК хрома (VI) в крови сформирована выборка детей в количестве 650 человек в возрасте от 5 до 8 лет (мальчики составили 51,6 %, девочки – 48,4 %), проживающих в г. Перми и находящихся в зоне экспозиции не менее 1 года (группа наблюдения). Дети имели единую этническую и расовую принадлежность, весоростовые показатели не выходили за пределы  $\pm 15$  % по весоростовому индексу Кетле, имелось физиологическое течение беременности и родов у матери, отсутствовали пренатальная гипотрофия плода и патологические перинатальные состояния, отсутствовал отягощенный наследственный анамнез у родственников 1-й и 2-й линии.

Основным диагнозом являлась бронхиальная астма легкого или среднетяжелого течения в стадии ремиссии. Верификация заболевания осуществлялась в соответствии с МКБ-10 на основании применения стандартизованных клинических, инструментальных, функциональных и лабораторных методов исследования. Дети имели преимущественно монооргannую патологию, не требующую дополнительного уточнения диагноза. У детей группы наблюдения отсутствовали очаги хронической инфекции, острые инфекционные заболевания не менее чем в течение 4 недель до начала исследования, индекс инфекционности составлял – 0,2–0,5. Дети группы наблюдения не принимали лекарственные препараты, оказывающие выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования. Социально-бытовые критерии можно охарактеризовать следующим образом: средний уровень материальной обеспеченности, жилищные условия соответствуют гигиеническим нормативам.

От каждого законного представителя ребенка, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в биомедицинском исследовании.

### **Объем и виды углубленного лабораторного обследования детей**

Лабораторное диагностическое обследование детей выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 1983 года. Этическая экспертиза биомедицинских исследований с привлечением человека проведена независимым этическим комитетом, созданным в ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (приказ о создании независимого этического комитета от 09.01.2008 № 1а).

Выполнено углубленное лабораторное обследование детей группы наблюдения, включающее:

- количественное определение содержания хрома<sup>+6</sup> в крови, выполненное на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 с детектированием в режиме пламенной атомизации с использованием в качестве окислителя ацетилено-воздушной смеси согласно методическим указаниям [171]. Полученную величину концентрации химического вещества в крови по каждому наблюдению сопоставляли с референтной концентрацией согласно Клиническому руководству по лабораторным тестам [102];

- оценку активности окислительных процессов и антиоксидантной системы организма на основании определения общей антиоксидантной активности и содержания малонового диальдегида в плазме крови фотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой [238]. Оценку результатов проводили в соответствии с физиологическими нормами [120];

- оценку клеточного, гуморального иммунитета по количественному определению содержания В-лимфоцитов методом проточной цитометрии [101], сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, секреторного иммуноглобулина А в слюне методом твёрдофазного иммуноферментного анализа [101];

- оценку неспецифической резистентности по показателям общего фагоцитоза (процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс в крови), содержанию моноцитов. Оценка фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови осуществляли модифицированным методом В.Н. Каплина с формализированными эритроцитами барана [88]. Оценка результатов иммунологического обследования проводили в соответствии с установленными физиологическими нормами [173];

- оценку степени сенсибилизации организма по результатам количественного определения общей (иммуноглобулин Е общий методом твёрдофазного иммуноферментного анализа) и специфической (иммуноглобулин Е, специфический к хрому) клеточной сенсибилизации [101, 241], риноцитоскопии (индекс эозинофилии в назальном секрете), содержания эозинофилов (абсолютное и относительное число), базофилов методом Культера (импедансометрии), эозинофильно-лимфоцитарного индекса расчетным методом [242, 276];

- оценку клеточной реакции по количественному определению содержания лейкоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток в крови унифицированным методом Культера (импедансометрии);

- подсчет количества ретикулоцитов в крови унифицированным методом после окрашивания бриллиантовым крезиловым синим [242].

Всего при лабораторном диагностическом обследовании выполнено 14 300 исследований по 22 показателям.

Забор крови выполнен в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».

Качество лабораторных исследований обеспечено регулярным участием в Федеральной системе внешней оценки качества (регистрационные №№ 10843, 10844, 10845) и в международной системе оценки качества лабораторных исследований EQAS (регистрационный № 9473). Качество химико-аналитических исследований обеспечено участием в Международной программе контроля качества анализа химических элементов в цельной крови, инициируемой Центром по контролю и профилактике заболеваемости (CDC).



Для проведения лабораторных и химико-аналитических исследований использованы аналитическое, вспомогательное лабораторное оборудование, лабораторная посуда, материалы, реактивы.

*Аналитическое лабораторное оборудование*

- спектрофотометр атомно-абсорбционный Perkin Elmer 3110 (США, инв. № 01350022, свидетельство о поверке № 16/9580 от 24.12.2009, действительно до 24.12.2010);
- цитофлюориметр FACSCalibur, BD-2-лазерный с возможностью одновременной детекции 4 различных флюорохромов (Becton Dickinson and Company, США, инв. № 110104458, аттестации не подлежит);
- анализатор гематологический A<sup>c</sup>T5diff AL (Backman Coulter Inc., США, инв. № 110104802, свидетельство о гарантии действительно до 18.05.2011);
- автоматический биохимический анализатор Konelab 20 (ThermoFisher, Финляндия, инв. № 110104588, свидетельство о гарантии действительно до 03.12.2010, сертификат о калибровке №16/336 от 27.09.2010, действительно до 27.09.2011);
- анализатор лабораторный иммунологический ELx808 (Biotek, США, инв. № 01350072, свидетельство о поверке № 16/160 от 14.01.2010, действительно до 14.01.2011);
- фотометр КФК-3 (Россия, инв. № 01350019, свидетельство о поверке №16/155 от 14.01.10, действительно до 14.01.2012).

*Вспомогательное лабораторное оборудование*

- центрифуга лабораторная со скоростью вращения ротора до 3000 об/мин для пробирок вместимостью 15 см<sup>3</sup> Labofuge 200 (Thermo Electron, Германия, инв. № 110104403, аттестации не подлежит);
- встряхиватель вибрационный вортекс со скоростью вращения до 30 об/мин (Латвия, б/н, аттестации не подлежит);
- дистиллятор АЭ-10 МО (Россия, инв. № 110104002, аттестации не подлежит);
- регулируемые автоматические пипетки 1-канальные (10–100, 100–1000, 500–5000 мкл), погрешность ±1 мкл (BioHit, Финляндия);
- регулируемые автоматические пипетки 8-канальные (5–50, 50–300 мкл), погрешность ±1 мкл (BioHit, Финляндия);

- насос для работы с пластиковыми и стеклянными пипетками (BioHit, Финляндия);
- шейкер планшетный термостатируемый (IEMS, США, инв. № 110104922, аттестации не подлежит);
- термостат-встряхиватель Stat FAX 2200 (Awareness Technology, США, инв. № 013500251, аттестации не подлежит).

*Лабораторная посуда и вспомогательные материалы*

- пробирки стеклянные химические П 1-14-120 ГОСТ 2533682, стеклянные конические объемом  $10\text{ см}^3$ ;
- пробирки пластиковые с делениями и крышкой объемом  $15\text{ см}^3$ , конические объемом  $10\text{ см}^3$ ;
- стаканы стеклянные химические ГОСТ 10394-7225, объемом  $50, 500\text{ см}^3$ , колбы плоскодонные конические объемом  $50, 250\text{ см}^3$ ;
- пипетки стеклянные объемом  $10\text{ см}^3$ , воронки стеклянные диаметром 55 мм;
- лабораторный штатив по ТУ 64-1-2669-73;
- микроцентрифужные пробирки (объемом  $1,5\text{ см}^3$ ) Eppendorf, Германия;
- наконечники пластиковые объемом 10–300 мкл, 1000–5000 мкл, 200–1000 мкл;
- перчатки резиновые ГОСТ 3-88;
- фильтры бумажные, диаметр 15 см, «Синяя лента», Россия;
- пробирки пластиковые  $0,5\text{ см}^3$ , ThermoFisher, Финляндия;
- мультячеистые кюветы, пластиковые, ThermoFisher, Финляндия;
- ланцеты, Sterile, Польша;
- пробирки вакуумные пластиковые с EDTA К 3 объемом  $2\text{ см}^3$  (сиреневая крышка), объемом  $5\text{ см}^3$  (коричневая крышка), Improve без коагулянта объемом  $9\text{ см}^3$  (коричневая крышка), Improve с Li-гепарином объемом  $4\text{ см}^3$  (зеленая крышка), с EDTA К 3 Hongyu Medical, Китай;
- контейнер для сбора биологического материала Vacuteiner с завинчивающейся крышкой объемом  $100\text{ см}^3$ , БиоЛайн, Россия.

### *Реактивы*

- ИФА тест-система для определения иммуноглобулина Е общего, Вектор Бест, Россия,
- тиобарбитуровая кислота, ч.д.а., Германия;
- фиксатор, изотонический разбавитель, промывающий раствор, лизирующий раствор для лейкоцитов Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, США;
- раствор бриллиантового крезилового синего для окраски ретикулоцитов, ДиахимГеммиСтаин-РТС по ТУ 9398-224-27-42-8909-01, Санкт-Петербург, Россия;
- ТРИС-буфер, Технология Стандарт, Россия;
- масло иммерсионное терпеновое, Гален, Россия;
- набор реактивов «Multitest» BD США для иммунофенотипирования Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD19);
- набор реактивов «Сыворотки диагностические моноспецифические против иммуноглобулинов человека А, М, G, сухие», Микроген, г. Нижний Новгород, Россия;
- стандартный образец состава раствора ионов хрома<sup>+6</sup>, Уральский завод химических реактивов, Россия;
- тест-система для определения иммуноглобулина Е аллерген-специфического, R-biopharm, Германия.

### **Обоснование маркера экспозиции**

Химико-аналитический контроль содержания хрома в крови детей с бронхиальной астмой группы наблюдения показал, что в 78 % случаев от общего числа обследованных установлена повышенная концентрация хрома относительно референтного уровня (кратность превышения референтной средней величины составила 2,7 раза,  $p=0,000$ ) [102], табл. 4.15.

Выявление и оценка параметров зависимости «доза загрязняющего вещества в организме – концентрация контаминанта в крови» позволили получить адекватную логистическую модель ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ) зависимости между средней суточной дозой хрома, поступающей с атмосферным воздухом в организм при хроническом воздействии, и концентрацией хрома в крови (рис. 4.4).

Таблица 4.15

**Концентрация хрома<sup>+6</sup> в крови детей с бронхиальной астмой (группа наблюдения),  $p \leq 0,05$**

| Веще-<br>ство | Группа обследования, мг/дм <sup>3</sup> |                    |                                   |                        |                                                                                 | Рефе-<br>рентный<br>уровень,<br>мг/дм <sup>3</sup> | Досто-<br>верность<br>различий<br>( $p$ ) |
|---------------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|               | Количе-<br>ство<br>детей                | Среднее<br>( $M$ ) | Станд.<br>отклон.<br>( $\delta$ ) | Ошиб-<br>ка<br>( $m$ ) | Количество<br>детей с кон-<br>центрацией<br>выше рефе-<br>рентного<br>уровня, % |                                                    |                                           |
| Хром          | 650                                     | 0,024              | 0,0158                            | 0,001                  | 78,0                                                                            | 0,0007–<br>0,028                                   | 0,000                                     |

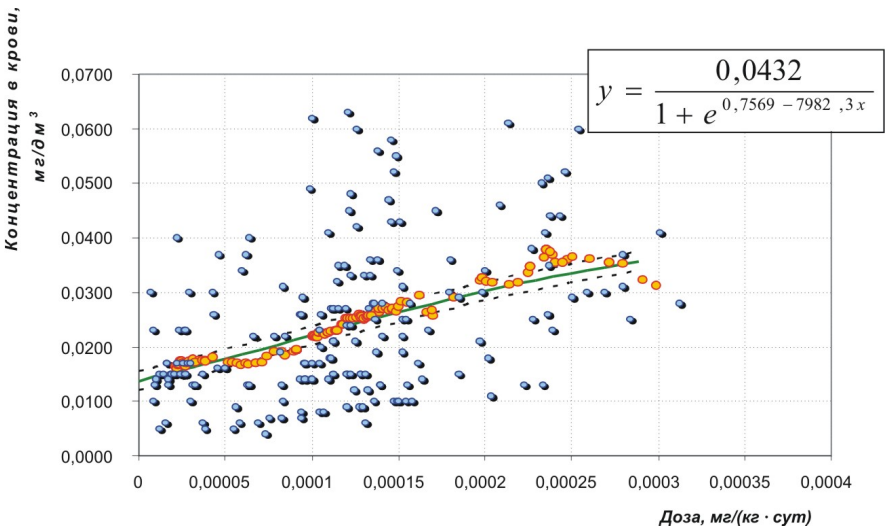


Рис. 4.4. Зависимость «средняя суточная доза поступления хрома<sup>+6</sup> в организм с атмосферным воздухом – концентрация хрома<sup>+6</sup> в крови» ( $F=2720,18$ ,  $R^2=0,76$ ,  $p=0,000$ )

Концентрация хрома<sup>+6</sup> в крови детей группы наблюдения принимается в качестве маркера экспозиции хронического воздействия хрома.

**Обоснование маркеров эффекта**

Для обоснования маркеров эффекта выполнено лабораторное обследование детей группы наблюдения, результаты которого показали достоверно повышенное относительно физиологического уровня содержание эозинофилов в крови (абсолютное и относительное число) у 82–

85 % детей, базофилов – у 75 %, эозинофильно-лимфоцитарного индекса – у 85 %, ретикулоцитов – у 56 %, иммуноглобулина общего и специфического к хрому<sup>+6</sup> – у 64–70 % детей (табл. 4.16). Данные отклонения лабораторных показателей свидетельствуют о выраженной общей и специфической сенсibilизации организма.

Таблица 4.16

**Лабораторные показатели у детей с бронхиальной астмой  
группы наблюдения с повышенным содержанием хрома  
в крови,  $p \leq 0,05$**

| Вид анализа                | Показатель                              | Физиол. норма | Среднее (М) | Ошиб-ка (m) | Число детей с отклонением показателя от физиол. нормы, % |      | Достоверность различий с физиол. нормой (p) |
|----------------------------|-----------------------------------------|---------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------|
|                            |                                         |               |             |             | ниже                                                     | выше |                                             |
| Общий анализ крови         | Эозинофилы абс., $10^9/\text{дм}^3$     | 150–350       | 466,76      | 26,70       | 15                                                       | 82   | 0,000                                       |
|                            | Базофилы, %                             | 0–1           | 1,549       | 0,020       | 0                                                        | 85   | 0,010                                       |
|                            | Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$           | 4,5–7,5       | 4,674       | 0,287       | 46                                                       | 21   | В норме                                     |
|                            | Лимфоциты, %                            | 32–52         | 44,07       | 0,891       | 10                                                       | 45   | В норме                                     |
|                            | Моноциты, %                             | 4–6           | 3,402       | 0,152       | 38                                                       | 6    | 0,005                                       |
|                            | Палочкоядерные нейтрофилы, %            | 0–3           | 1,202       | 0,155       | 0                                                        | 3    | В норме                                     |
|                            | Плазматические клетки, %                | 0             | 0,015       | 0,011       | 0                                                        | 1    | 0,008                                       |
|                            | Сегментоядерные нейтрофилы, %           | 37–58         | 45,64       | 0,905       | 17                                                       | 11   | В норме                                     |
|                            | Эозинофилы отн., %                      | 0–3           | 4,776       | 0,355       | 0                                                        | 70   | 0,000                                       |
|                            | Эозинофильно-лимфоцитарный индекс       | 0,015–0,02    | 0,116       | 0,011       | 1                                                        | 85   | 0,000                                       |
|                            | Ретикулоциты, %                         | 0,2–0,7       | 0,85        | 0,03        | 2,7                                                      | 56,6 | 0,000                                       |
| Риноцитоскопия             | Индекс эозинофилии                      | 0–13          | 18,80       | 4,168       | 0                                                        | 54   | 0,007                                       |
| Биохимический анализ крови | АОА общая плазмы, %                     | 36,2–38,6     | 40,50       | 0,934       | 35                                                       | 55   | 0,000                                       |
|                            | МДА плазмы, $\text{мкмоль}/\text{см}^3$ | 1,8–2,5       | 2,728       | 0,045       | 5                                                        | 65   | 0,003                                       |

Окончание табл. 4.16

| Вид анализа                   | Показатель                                             | Физиол. норма | Среднее (M) | Ошибка (m) | Число детей с отклонением показателя от физиол. нормы, % |      | Достоверность различий с физиол. нормой (p) |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|-------------|------------|----------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------|
|                               |                                                        |               |             |            | ниже                                                     | выше |                                             |
| Иммунологический анализ крови | IgG, г/дм <sup>3</sup>                                 | 8,22–14,34    | 15,47       | 0,230      | 5                                                        | 44   | 0,040                                       |
|                               | IgM, г/дм <sup>3</sup>                                 | 1,1–1,95      | 2,243       | 0,029      | 8                                                        | 55   | 0,021                                       |
|                               | IgA, г/дм <sup>3</sup>                                 | 0,68–1,88     | 0,902       | 0,046      | 45                                                       | 25   | 0,103                                       |
|                               | sIgA, слюна, мкг/дм <sup>3</sup>                       | 300–700       | 748,6       | 84,0       | 20,0                                                     | 60,0 | 0,030                                       |
|                               | Абсолютный фагоцитоз, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> | 0,96–2,99     | 1,789       | 0,079      | 10                                                       | 7    | 0,759                                       |
|                               | Фагоцитоз, %                                           | 35–60         | 49,59       | 1,461      | 16                                                       | 24   | 0,499                                       |
|                               | Фагоцитарное число, у.е.                               | 0,8–1,2       | 0,707       | 0,040      | 47                                                       | 18   | 0,049                                       |
|                               | Фагоцитарный индекс, у.е.                              | 1,5–2         | 1,709       | 0,038      | 27                                                       | 16   | 0,001                                       |
|                               | IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>                          | 0–49,9        | 220,06      | 20,54      | 0                                                        | 70   | 0,000                                       |
|                               | IgE спец. к хрому, МЕ/см <sup>3</sup>                  | 0–1,20        | 1,981       | 0,788      | 0                                                        | 64   | 0,022                                       |

Математическое моделирование и оценку параметров зависимости вероятности отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы от концентрации химического вещества в крови («маркер экспозиции – маркер эффекта неблагоприятного воздействия») осуществляли методом построения логистической регрессионной модели:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}}, \quad (4.20)$$

где  $p$  – вероятность отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы;

$x$  – концентрация химического вещества в крови, мг/дм<sup>3</sup>;

$b_0, b_1$  – параметры математической модели.

Определение параметров математической модели ( $b_0, b_1$ ) производится методом наименьших квадратов с применением пакетов про-

грамм по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.). Согласно построенной модели рассчитывали вероятность  $p$  негативного изменения маркера ответа при воздействии маркера экспозиции (табл. 4.17).

Таблица 4.17

**Параметры моделей зависимости вероятности изменения лабораторных показателей от концентрации хрома в крови детей с бронхиальной астмой ( $p \leq 0,0005$ )**

| Маркер эффекта                                      | Параметры модели |       | Критерий Фишера ( $F$ ) | Коэффициент корреляции ( $r$ ) | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы, мг/дм <sup>3</sup> |         |
|-----------------------------------------------------|------------------|-------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------|
|                                                     | $b_0$            | $b_1$ |                         |                                |                                  | нижняя                                    | верхняя |
| Повышение эозинофилов, абс.                         | -6,62            | 38,67 | 989,63                  | 0,78                           | 0,020                            | 0,018                                     | 0,022   |
| Повышение базофилов                                 | -4,45            | 26,71 | 851,15                  | 0,72                           | 0,022                            | 0,020                                     | 0,024   |
| Снижение лейкоцитов                                 | -0,36            | 21,78 | 1258,61                 | 0,80                           | 0,032                            | 0,031                                     | 0,033   |
| Повышение секреторного иммуноглобулина А            | -1,71            | 7,43  | 715,09                  | 0,71                           | 0,043                            | 0,040                                     | 0,046   |
| Повышение МДА                                       | -1,96            | 12,88 | 869,53                  | 0,75                           | 0,054                            | 0,051                                     | 0,057   |
| Повышение иммуноглобулина Е общего                  | -2,21            | 15,44 | 951,22                  | 0,66                           | 0,024                            | 0,022                                     | 0,025   |
| Повышение ретикулоцитов                             | -3,54            | 30,25 | 3647,02                 | 0,92                           | 0,023                            | 0,023                                     | 0,023   |
| Повышение иммуноглобулина Е, специфического к хрому | -1,85            | 15,21 | 1021,23                 | 0,78                           | 0,026                            | 0,024                                     | 0,028   |
| Понижение В-лимфоцитов, абс.                        | -0,42            | 33,67 | 1311,57                 | 0,81                           | 0,027                            | 0,024                                     | 0,029   |

Оценка результатов математического моделирования зависимости «маркер экспозиции – маркер неблагоприятного ответа» показала достоверную связь ( $p=0,000$ ) повышения содержания в крови хрома (маркер экспозиции) с вероятностью повышения содержания базофилов, ретикулоцитов в крови, малонового диальдегида в плазме крови; повышения иммуноглобулина Е общего и специфического к хрому в сыворотке крови; повышения секреторного иммуноглобулина А в слюне; снижения содержания лейкоцитов в крови (маркеры эффекта).

**Определение суточной предельно допустимой  
концентрации хрома в крови для условий  
хронического воздействия**

Из полученного ряда допустимых концентраций хрома в крови для каждого маркера эффекта наименьшей концентрацией (по нижней 95%-ной доверительной границе) является  $0,018 \text{ мг/дм}^3$  (лимитирующий показатель – вероятность эозинофилии крови). Данная концентрация может быть рекомендована в качестве суточной ПДК хрома (VI) в крови для условий хронического воздействия.



## 4.3. Обоснование предельно допустимой концентрации никеля в крови

### Информация, необходимая для принятия решения о разработке ПДК никеля в крови

Определение массовой концентрации никеля в крови осуществляется методом атомной абсорбции в соответствии МУК 4.1.777-99 «Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в крови методом атомной абсорбции».

Методика анализа метрологически аттестована и обеспечивает определение в крови никеля в диапазоне концентраций 0,50–5,0 мкг/см<sup>3</sup>.

Никель является распространенным химическим компонентом в объектах среды обитания. Входит в перечень металлов, наиболее важных с точки зрения воздействия на окружающую среду. Степень рециркуляции составляет 19,1 %. Антропогенное поступление никеля в объекты среды обитания на 180 % превышает природное, причем 25 % поступает в результате промышленного производства, 75 % – в результате сжигания дизельного топлива.

Поступает в составе компонентов выбросов промышленных предприятий и автотранспорта в атмосферный воздух (до 70 тыс. т/г.), в составе сбросов сточных вод – в воду открытых водоемов, в результате нарушений условий водоподготовки – в питьевую воду, в почву с отходами производства, продукты питания [45].

Качество объектов среды обитания характеризуется концентрацией никеля в атмосферном воздухе 0,0001 мг/м<sup>3</sup> (0,1 ПДК<sub>с.с.</sub>), в воде поверхностных водоемов – 0,1–0,3 мг/дм<sup>3</sup> (1–3 ПДК), в подземных водах – 0–0,13 мг/дм<sup>3</sup> (1,3 ПДК) [45].

В результате расчетов рассеивания (УПРЗА «Эколог», версия 3.0 и «Эколог-средние») установлена концентрация никеля в атмосферном воздухе селитебных зон территории города от стационарных источников (на примере г. Перми Пермского края) – 0,000157 мг/м<sup>3</sup> (0,15 ПДК<sub>с.с.</sub>) (2007–2009 гг.).

Численность населения, подверженного экспозиции, в том числе чувствительные подгруппы (дети, подростки, женщины фертильного возраста), составляет до 700 тыс. человек [45].

Физико-химические свойства никеля представлены следующими характеристиками:

- химическая структура молекулы: Ni, атомная масса – 51,99;
- агрегатное состояние (при 20° С, 760 мм рт. ст.) – твердый серебристый металл;
- $T_{\text{плав}} - 1453^{\circ}\text{С}$ ,  $T_{\text{кип}} - 2140^{\circ}\text{С}$ , плотность – 8,90 г/см<sup>3</sup>;
- образует комплексные соединения со степенью окисления +2 (наиболее характерна), +3, +4; при этом никель со степенью окисления +3 присутствует только в виде комплексных солей;
- в химическом отношении обладает средней активностью: растворим в разбавленных минеральных кислотах, в компактном состоянии устойчив, частично окисляется при нагревании свыше 500° С;
- растворимость в воде за 1 сутки – 0,15 мг%, в желудочном соке за 1 сутки – 12,5 мг% [43, 45].

Применяется в качестве легирующего компонента многих сортов стали и специальных сплавов; как катализатор при гидрогенизации; в гальванотехнике, в химическом машиностроении; при производстве щелочных аккумуляторов [45].

Относится к числу веществ, длительно персистирующих в объектах среды обитания [45].

Никель мигрирует от источника загрязнения до 50 км на частицах пыли, причем отмечается увеличение концентрации никеля в пыли по мере удаления от источника. Интенсивность загрязнения никелем объектов среды обитания характеризуется также выпадением металла с атмосферными осадками.

Никель обладает способностью к межсредовым переходам и пространственному распространению. Содержится в атмосферном воздухе территорий с развитой промышленностью металлургического, машиностроительного, горнорудного, химического профиля (5–6 мг/сут на человека).

Никель может наблюдаться в поверхностных и подземных водах в результате сбросов сточных вод промышленными предприятиями (до 9,0 мг/сут на человека), особенно металлургического и химического профиля, на расстоянии до 50 км от источника. В водоемах в результате сорбции ионов, образования нерастворимых соединений, а также поглощения различными организмами происходит осаждение никеля. В речных илах его количество достигает 0,01 %.

Никель аккумулируется в почвенном покрове в результате поступления с твердыми промышленными отходами (126 мг/сут на человека). Из почвы может поступать в сельскохозяйственные культуры [45].

*Биологическая роль никеля в организме.*

Никель – условно эссенциальный ультрамикроэлемент, входит в состав ряда ферментов. Основные биологические функции никеля в организме:

- участвует в ферментативных процессах, дыхательных процессах в митохондриях, в окислении аскорбиновой кислоты;
- регулирует функционирование эндоплазматического ретикулума;
- ускоряет переход сульфгидрильных групп в дисульфидные;
- регулирует метаболизм гема в печени и почках, индуцируя активность гем-оксигеназы;
- угнетает действие адреналина и снижает артериальное давление [20, 43, 236].

Суточная потребность взрослого человека – 50–200 мг [236].

*Поступление в организм, распределение и выделение.*

Возможно комплексное поступление никеля в организм человека из объектов среды обитания ингаляционным, пероральным, комбинированным путями [45].

В организм соединения никеля поступают с вдыхаемым воздухом (до 0,014 мг/сут), с питьевой водой (до 0,01 мг/сут), с продуктами питания [45]. В среднем человек поглощает 0,2–0,6 мг никеля в сутки. Резорбция из ЖКТ составляет 1–10 %. Между тканями организма никель распределяется равномерно: легкие – до 0,2 мг/кг, печень – 0,08 мг/кг, почки – 0,02 мг/кг, мышцы – 2 мг/кг, кости – 0,7 мг/кг. В дальнейшем проявляется тропность никеля к легочной ткани. Из организма никель выводится в основном через ЖКТ (до 95 %) и в незначительных количествах через почки [130]. В плазме крови никель находится в основном в связанном состоянии с белками никелоплазмином (альфа-2-макроглобулин) и альфа-1-гликопротеином. Из крови с помощью металлониенов проникает в клетки. Депонируется в поджелудочной и околощитовидных железах [20, 45, 233, 236]. Никель способен проникать через гематоплацентарный барьер. В научной литературе данных о биотрансформации никеля в организме нет [256].

Никель и его соединения (+2,+3) опасны для человека [45].

Возможно острое действие при кратковременной экспозиции, которое характеризуется явлениями раздражения слизистой верхних дыхательных путей и кожи (гиперемия, ринит, фарингит, дерматит) [43, 45].

Характер токсического действия при хроническом воздействии никеля на организм: местное раздражающее на слизистые оболочки, кожные покровы, общерезорбтивное.

Обладает общетоксическим и специфическими токсическими эффектами действия: раздражающее, сенсибилизирующее, нейротоксическое, гематотоксическое, иммунотоксическое, кардиотоксическое. Обладает системным воздействием на организм [45, 216, 256].

Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: органы дыхания, система крови и кроветворных органов, иммунная система, ЦНС [216]; при пероральном воздействии – печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, система крови и кроветворных органов [216, 256].

Никель и его соединения в соответствии с Перечнем-классификатором промышленных аллергенов (НИИ Медицины труда РАМН, 2004 г.) относится к высокоопасным аллергенам – 1-й класс опасности [213].

Металлический никель по классификации Международного агентства по изучению рака относится ко 2-й группе (вещества, вероятно канцерогенные для человека) [216].

*Гигиенические нормативы в объектах внешней среды.*

Никель металлический: атмосферный воздух населенных мест: ПДК<sub>с.с</sub> – 0,001 мг/м<sup>3</sup> (резорбтивный), ПДК<sub>м.р</sub> – исключена; вода питьевая: ПДК – 0,1 мг/дм<sup>3</sup> (сан.-токс.); почва: ПДК – 4,0 мг/кг (подвижная форма) (общесанитарный) [59, 60, 229]. Продукты питания (жиродержащие продукты): ПДК – 0,7 мг/кг [225]. Класс опасности: атмосферный воздух населенных мест – 2, вода водоемов санитарно-бытового водопользования – 3 [57, 224].

Референтные концентрации для хронического ингаляционного воздействия никеля (RFCcr) – 0,00005 мг/м<sup>3</sup>, референтная доза при хроническом пероральном поступлении никеля (RFD) – 0,02 мг/кг. Канцероген: SFI – 0,84 [216].

*Референтные уровни содержания в биосредах.*

Референтный предел в биосредах: 0,001–0,05 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови [256], 0,001–0,028 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови, 0,0001–0,008 мг/дм<sup>3</sup>

в моче [102]; 0,0045–0,028 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови, 0,0022–0,0027 мг/дм<sup>3</sup> в моче, 0,0021–1,25 мг/кг в волосах [311].

Среднее содержание никеля в цельной крови составляет около 0,005 мг/дм<sup>3</sup>, в сыворотке крови – 0,0017–0,0044 мг/дм<sup>3</sup>, в моче – 0,0005–0,002 мг/дм<sup>3</sup>, в волосах – 0,0001–0,002 мг/г [20, 233, 236, 271].

### Выбор модельной территории для исследований

Для формирования выборки лиц для исследований по обоснованию ПДК в крови никеля выполнено обоснование выбора модельной территории среди 12 городов Пермского края.

Выбор модельной территории базировался:

- на результатах ранжирования индекса сравнительной неканцерогенной опасности (HRI), учитывающего величину суммарной годовой эмиссии и весовой коэффициент, основанный на референтной концентрации для условий хронического воздействия [216]. Индекс сравнительной неканцерогенной опасности рассчитывали для территорий с объемом выброса никеля (по никелю оксиду, код 0164) в атмосферный воздух более 5 кг/г.;

- на результатах ранжирования величины среднесуточной концентрации никеля в атмосферном воздухе по данным мониторинговых наблюдений на стационарных постах федеральной службы гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды. Результаты ранговой оценки представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18

### Результаты ранжирования территорий Пермского края, 2008 г.

| № п/п | Территория | Объем выбросов никеля, т/г. | Индекс сравнительной неканцерогенной опасности HRI | Ранг по HRI | Концентрация никеля в атмосферном воздухе, доли ПДК <sub>с.с</sub> | Ранг по концентрации в атмосферном воздухе |
|-------|------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1     | Березники  | 0,005                       | 50                                                 | 4           | 0,02                                                               | 2                                          |
| 2     | Соликамск  | 0,005                       | 50                                                 | 5           | 0,01                                                               | 3                                          |
| 3     | Лысьва     | 0,054                       | 540                                                | 3           | –                                                                  | –                                          |
| 4     | Пермь      | 0,551                       | 5510                                               | 1           | 0,05                                                               | 1                                          |
| 5     | Чайковский | 0,145                       | 1450                                               | 2           | –                                                                  | 2                                          |
| 6     | Губаха     | 0,005                       | 50                                                 | 6           | 0,01                                                               | 4                                          |

По результатам ранжирования в качестве модельной территории для исследований выбран город Пермь.

### **Оценка качества объектов внешней среды по загрязнению никелем**

Для оценки качества атмосферного воздуха на модельной территории осуществлено математическое моделирование распространения вредных веществ от стационарных источников в атмосферном воздухе (ОНД-86) [126] с расчетом среднегодовых приземных концентраций с помощью программы УПРЗА «Эколог», версия 3.0, с блоком расчета «Средние». Для визуализации результатов расчетного моделирования применены методы пространственно-временного анализа в среде геоинформационной системы ARC/View, версия 3.2. Для оценки качества питьевой воды использованы данные мониторинговых и натурных наблюдений Пермского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды и СГМ Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю. Оценка качества продуктов питания выполнена по данным СГМ Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю.

Всего в исследованиях учтено 32 стационарных источника выбросов в атмосферу города Перми (55 химических примесей), в том числе ОАО «Стирол», ООО «ЛУКОЙЛ-Пермнефтеоргсинтез», ОАО «Сорбент» ОАО «Камтэкс-Химпром», ЗАО «Сибур-Химпром», ОАО «Инкар», ПАО – ДОЛ «Орленок», ФГУП «Пермский завод им. С.М. Кирова» и другие, формирующие качество атмосферы на территории г. Перми. Учтены данные 7 стационарных (26 примесей) и 6 маршрутных постов (16 примесей), 13 контрольных точек системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Перми (5 примесей).

Расчетные среднегодовые концентрации никеля (по никеля оксиду), которые могут создаваться в приземном слое атмосферного воздуха селитебных зон территории города при поступлении от стационарных источников, установлены на уровне  $0,000157 \pm 0,00003$  мг/м<sup>3</sup>, что составляет 0,16 ПДК<sub>с.с.</sub> В зонах экспозиции проживает 544 тыс. человек, в том числе 120 тыс. детей.

Качество атмосферного воздуха г. Перми по результатам мониторинговых исследований, проводимых на стационарных постах наблю-

дения Пермского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды в 2008–2009 гг., характеризуется средней за год концентрацией никеля на уровне  $0,00005 \pm 0,00001$  мг/дм<sup>3</sup>, что составляет 0,05 ПДК<sub>с.с</sub> в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03 [57].

Коэффициент опасности (HQ) никеля при хроническом ингаляционном воздействии на органы дыхания (по данным расчетного моделирования) составил 3,14, что выше приемлемого уровня ( $HQ \leq 1$ ) [216].

Хозяйственно-питьевое водоснабжение города Перми, на 98 % централизованное, осуществляется из поверхностных водных источников – рек Чусовая, Кама и Сылва. Вода в зонах водозаборов относится к 3-му классу – «очень загрязненная». По данным управления Роспотребнадзора, в Пермском крае в воде водопроводной сети г. Перми превышения нормативов по содержанию никеля в 2008–2009 гг. не отмечено. Вместе с тем в питьевой воде регистрируется присутствие никеля со среднегодовой концентрацией  $0,0051 \pm 0,0008$  мг/дм<sup>3</sup>, что составляет 0,05 ПДК в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 [224].

Оценка качества основных пищевых продуктов (молоко, мясо, хлеб, картофель), используемых населением г. Пермь, по данным СГМ Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю показала, что в течение 2008–2009 гг. никель идентифицирован в 0,8 % отобранных проб в концентрациях, не превышающих гигиенические нормативы согласно СанПиН 2.3.2.1078-01 [225].

#### **Расчет средней суточной дозы поступления никеля в организм при внешнесредовой хронической экспозиции**

Расчет среднесуточной дозы при ингаляционном и пероральном путях поступления никеля в организм взрослых и детей г. Перми осуществлялся с помощью стандартных значений параметров в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» [216].

Среднюю суточную дозу при хроническом ингаляционном и пероральном поступлении никеля рассчитывали с учетом верхней 95%-ной доверительной границы среднегодовой концентрации в атмосферном воздухе и питьевой воде (взятой по данным расчетных и мониторинговых наблюдений) (табл. 4.19).

Таблица 4.19

**Суммарная средняя суточная доза никеля при внешнесредовой хронической экспозиции, мг/(кг·сут)**

| № п/п | Население | Средняя суточная доза |                  | Суммарная средняя суточная доза | Долевой вклад фактора, % |
|-------|-----------|-----------------------|------------------|---------------------------------|--------------------------|
|       |           | атмосферный воздух    | питьевая вода    |                                 |                          |
| 1     | Взрослое  | 0,00017±0,00002       | 0,00001±0,000002 | 0,00018                         | 94,4                     |
| 2     | Детское   | 0,0008±0,00001        | 0,00002±0,000001 | 0,00082                         | 97,6                     |

Суммарная средняя суточная доза никеля при хроническом воздействии для детского населения составила 0,00082 мг/(кг·сут), что в 4,6 раза выше аналогичного показателя для взрослого населения. Преобладающий вклад в суммарную среднюю суточную дозу составил аэрогенный фактор (97,6 %). Приоритетными критическими органами, поражаемыми при поступлении никеля в организм ингаляционным путем, являются органы дыхания [216].

**Оценка влияния уровня загрязнения атмосферного воздуха никелем на заболеваемость детей болезнями органов дыхания**

Оценка влияния уровня загрязнения атмосферного воздуха никелем на вероятность повышения заболеваемости детей болезнями органов дыхания проводилась на основе сопряженного анализа среднегодовых концентраций вещества в каждой из 176 594 точек расчетной сетки, деперсонифицированных данных по заболеваемости детского населения г. Перми, находящегося в зоне экспозиции, и последующего построения и анализа логистических моделей.

Фактическая заболеваемость (случаи по датам) детского населения в возрасте 5–8 лет (как относительно стабильный период развития организма) болезнями органов дыхания (в соответствии с МКБ-10) проанализирована по данным Пермского краевого фонда обязательного медицинского страхования за 2008 г. (всего проанализирована заболеваемость 2600 детей). Оценка адекватности моделей зависимости проводилась с помощью процедуры дисперсионного анализа, осно-



ванной на расчете критерия Фишера ( $F$ ) и коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [53]. Результаты математического моделирования зависимости представлены в табл. 4.20.

Таблица 4.20

**Модели зависимости вероятности повышения уровня  
заболеваемости детей болезнями органов дыхания  
от среднегодовой концентрации никеля в атмосферном  
воздухе г. Перми**

| Нозологическая форма                                     | Параметры модели  |                      | Коэффициент корреляции ( $r$ ) | Критерий Фишера ( $F$ ) | $p$   |
|----------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------------|-------|
|                                                          | $b_0$             | $b_1$                |                                |                         |       |
| Аллергический ринит (J.30)                               | $-0,97 \pm 0,003$ | $3018,41 \pm 889,55$ | 0,61                           | 413,7                   | 0,000 |
| Хронические болезни миндалин и аденоидов (J.35)          | $-0,29 \pm 0,001$ | $640,54 \pm 39,42$   | 0,46                           | 168,9                   | 0,000 |
| Хронический ларингит и ларинготрахеит (J.37)             | $-6,45 \pm 0,003$ | $1772,22 \pm 255,12$ | 0,42                           | 122,7                   | 0,000 |
| Хронический бронхит (J.42)                               | $-4,45 \pm 0,001$ | $3202,47 \pm 332,17$ | 0,56                           | 274,5                   | 0,000 |
| Другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J.44) | $-0,62 \pm 0,004$ | $162,62 \pm 26,21$   | 0,26                           | 49,12                   | 0,000 |
| Бронхиальная астма (J.45)                                | $-2,32 \pm 0,002$ | $1292,80 \pm 245,62$ | 0,76                           | 683,0                   | 0,000 |

Анализ полученных моделей показал, что наиболее адекватной является логистическая модель, отражающая зависимость вероятности повышения заболеваемости детей бронхиальной астмой от среднегодовой концентрации никеля в атмосферном воздухе, которая описывается следующим уравнением регрессии:  $y = \frac{1}{1 + e^{-(2,32 + 1292,80x)}} (F=683,0; r=0,76, p=0,000)$ .

Эпидемиологический анализ заболеваемости населения г. Перми в разрезе возрастных групп по данным государственной статистической отчетности (формы №12-здрав) показал, что болезни органов ды-

хания имеют значительный удельный вес и занимают 1-е место у детского (в 2008 г. – 49,4 %) и подросткового (31,0 %), 2-е место у взрослого населения (16,7 %). На протяжении последних четырех лет заболеваемость болезнями органов дыхания в Перми превышает среднекраевые показатели (темпы прироста у детей – 46,2 %). У детей и у взрослых наблюдается рост числа заболеваний в нозологических группах «астма, астматический статус», «бронхит хронический и неуточненный, эмфизема», «аллергический ринит». Ранговая оценка показателя заболеваемости бронхиальной астмой у детей среди 12 городов Пермского края свидетельствует о том, что г. Пермь занимает 1-е место по распространенности бронхиальной астмы. Анализ прогнозных моделей заболеваемости построением трендовой модели с динамическим экспоненциальным сглаживанием продемонстрировал, что к 2012 г. прогнозируется увеличение уровня заболеваемости органов дыхания среди детей г. Перми еще на 34 %.

Учитывая результаты математического моделирования, анализа статистических данных по заболеваемости и специфическое токсическое действие никеля на организм (сенсibiliзирующее), в качестве приоритетной патологии органов дыхания взята бронхиальная астма (J.45).

### **Формирование выборки детей для лабораторного исследования**

Для научного обоснования ПДК никеля в крови сформирована выборка детей в количестве 600 человек в возрасте от 5 до 8 лет (мальчики составили 50,7 %, девочки – 49,3 %), проживающих в г. Перми и находящихся в зоне экспозиции не менее 1 года (группа наблюдения). Дети имели единую этническую и расовую принадлежность, весоростовые показатели не выходили за пределы  $\pm 15$  % по весоростовому индексу Кетле, имелось физиологическое течение беременности и родов у матери, отсутствовали пренатальная гипотрофия плода и патологические перинатальные состояния, отсутствовал отягощенный наследственный анамнез у родственников 1-й и 2-й линии.

Основным диагнозом являлась бронхиальная астма легкого или среднетяжелого течения в стадии ремиссии. Верификация заболевания осуществлялась в соответствии с МКБ-10 на основании применения

стандартизованных клинических, инструментальных, функциональных и лабораторных методов исследования. Дети имели преимущественно монооргannую патологию, не требующую дополнительного уточнения диагноза. У детей группы наблюдения отсутствовали очаги хронической инфекции, острые инфекционные заболевания не менее чем в течение 4 недель до начала исследования, индекс инфекционности составлял 0,2–0,5. Дети группы наблюдения не принимали лекарственные препараты, оказывающие выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования. Социально-бытовые критерии проживания детей группы наблюдения можно охарактеризовать следующим образом: средний уровень материальной обеспеченности, жилищные условия соответствуют гигиеническим нормативам.

От каждого законного представителя ребенка, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в биомедицинском исследовании.

### **Объем и виды углубленного лабораторного обследования детей группы наблюдения**

Лабораторное диагностическое обследование детей выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г. Этическая экспертиза биомедицинских исследований с привлечением человека проведена независимым этическим комитетом, созданным в ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (приказ о создании независимого этического комитета от 09.01.2008 № 1а).

Осуществлено углубленное лабораторное обследование детей группы наблюдения, включающее:

- количественное определение содержания никеля в крови, выполненное на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 с детектированием в режиме пламенной атомизации с использованием в качестве окислителя ацетилено-воздушной смеси согласно методическим указаниям [171]; полученную величину концентрации химического вещества в крови по каждому наблюдению сопоставляли с референтной концентрацией согласно Клиническому руководству по лабораторным тестам [102];

- оценку активности окислительных процессов и антиоксидантной системы организма на основании определения общей антиоксидантной активности (АОА) и содержания малонового диальдегида в плазме крови (МДА) фотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой [238]. Оценку результатов проводили в соответствии с физиологическими нормами [120];

- оценку клеточного, гуморального иммунитета по количественному определению содержания В-лимфоцитов методом проточной цитометрии [105], сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, секреторного иммуноглобулина А в слюне методом твёрдофазного иммуноферментного анализа [101];

- оценку неспецифической резистентности по показателям общего фагоцитоза (процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс в крови), содержанию моноцитов;

- оценку фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови осуществляли модифицированным методом В.Н. Каплина с формализированными эритроцитами барана [88]. Оценку результатов иммунологического обследования проводили в соответствии с установленными физиологическими нормами [173];

- оценку степени сенсibilизации организма по результатам количественного определения общей (иммуноглобулин Е общий методом твёрдофазного иммуноферментного анализа) и специфической (иммуноглобулин Е, специфический к никелю) клеточной сенсibilизации [101, 241], риноцитокпии (индекс эозинофилии в назальном секрете), содержания эфозинофилов (абсолютное и относительное число), базофилов методом Культера (импедансометрии), эозинофильно-лимфоцитарного индекса расчетным методом [242, 276];

- оценку клеточной реакции по количественному определению содержания лейкоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток в крови унифицированным методом Культера (импедансометрии):

- подсчет количества ретикулоцитов в крови унифицированным методом после окрашивания бриллиантовым крезиловым синим [242].

Всего при лабораторном диагностическом обследовании выполнено 13 200 исследований биологических сред по 22 показателям.

Забор крови выполнен в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».

Качество лабораторных исследований обеспечено регулярным участием в Федеральной системе внешней оценки качества (регистрационные №№ 10843, 10844, 10845) и в международной системе оценки качества лабораторных исследований EQAS (регистрационный № 9473). Качество химико-аналитических исследований обеспечено участием в Международной программе контроля качества анализа химических элементов в цельной крови, инициируемой Центром по контролю и профилактике заболеваемости (CDC).

Для проведения лабораторных и химико-аналитических исследований использованы аналитическое, вспомогательное лабораторное оборудование, лабораторная посуда, материалы, реактивы.

*Аналитическое лабораторное оборудование*

- спектрофотометр атомно-абсорбционный Perkin Elmer 3110 (США, инв. № 01350022, свидетельство о поверке № 16/9580 от 24.12.2009, действительно до 24.12.2010);
- цитофлюориметр FACSCalibur, BD - 2-лазерный с возможностью одновременной детекции 4 различных флюорохромов (Becton Dickinson and Company, США, инв. № 110104458, аттестации не подлежит);
- анализатор гематологический А<sup>с</sup>Т5diff AL (Backman Coulter Inc., США, инв. № 110104802, свидетельство о гарантии действительно до 18.05.2011);
- автоматический биохимический анализатор Konelab 20 (ThermoFisher, Финляндия, инв. № 110104588, свидетельство о гарантии действительно до 03.12.2010, сертификат о калибровке №16/336 от 27.09.2010, действительно до 27.09.2011);
- анализатор лабораторный иммунологический ELx808 (Biotek, США, инв. № 01350072, свидетельство о поверке № 16/160 от 14.01.2010, действительно до 14.01.2011.);
- фотометр КФК-3 (Россия, инв. № 01350019, свидетельство о поверке № 16/155 от 14.01.10, действительно до 14.01.2012).

*Вспомогательное лабораторное оборудование*

- центрифуга лабораторная со скоростью вращения ротора до 3000 об/мин для пробирок вместимостью 15 см<sup>3</sup> Labofuge 200 (Thermo Electron, Германия, инв. № 110104403, аттестации не подлежит);
- встряхиватель вибрационный вортекс со скоростью вращения до 30 об/мин (Латвия, б/н, аттестации не подлежит);
- дистиллятор АЭ-10 МО (Россия, инв. № 110104002, аттестации не подлежит);
- регулируемые автоматические пипетки 1-канальные (10–100, 100–1000, 500–5000 мкл), погрешность  $\pm 1$  мкл (BioHit, Финляндия);
- регулируемые автоматические пипетки 8-канальные (5–50, 50–300 мкл) погрешность  $\pm 1$  мкл (BioHit, Финляндия);
- насос для работы с пластиковыми и стеклянными пипетками (BioHit, Финляндия);
- шейкер планшетный термостатируемый (IEMS, США, инв. № 110104922, аттестации не подлежит);
- термостат-встряхиватель Stat FAX 2200 (Awareness Technology, США, инв. № 013500251, аттестации не подлежит).

*Лабораторная посуда и вспомогательные материалы*

- пробирки стеклянные химические П 1-14-120 ГОСТ 2533682, стеклянные конические объемом 10 см<sup>3</sup>;
- пробирки пластиковые с делениями и крышкой объемом 15 см<sup>3</sup>, конические объемом 10 см<sup>3</sup>;
- стаканы стеклянные химические, ГОСТ 10394-7225, объемом 50, 500 см<sup>3</sup>, колбы плоскодонные конические объемом 50, 250 см<sup>3</sup>;
- пипетки стеклянные объемом 10 см<sup>3</sup>, воронки стеклянные диаметром 55 мм;
- лабораторный штатив ТУ 64-1-2669-73;
- микроцентрифужные пробирки (объемом 1,5 см<sup>3</sup>) Eppendorf, Германия;
- наконечники пластиковые объемом 10–300 мкл, 1000–5000 мкл, 200–1000 мкл;
- перчатки резиновые ГОСТ 3-88;
- фильтры бумажные, диаметр 15 см, «Синяя лента», Россия;

- пробирки пластиковые 0,5 см<sup>3</sup>, ThermoFisher, Финляндия;
- мультячеистые кюветы, пластиковые, ThermoFisher, Финляндия;
- ланцеты, Sterile, Польша;
- пробирки вакуумные пластиковые с EDTA К 3 объемом 2 см<sup>3</sup> (сиреневая крышка), объемом 5 см<sup>3</sup> (коричневая крышка), Improve без коагулянта объемом 9 см<sup>3</sup> (коричневая крышка), Improve с Li-гепарином объемом 4 м<sup>3</sup> (зеленая крышка), с EDTA К 3, Hongyu Medical, Китай;
- контейнер для сбора биологического материала VACUTEINER с завинчивающейся крышкой объемом 100 см<sup>3</sup>, БиоЛайн, Россия.

#### *Реактивы*

- ИФА тест-система для определения иммуноглобулина Е общего, Вектор Бест, Россия;
- тиобарбитуровая кислота, ч.д.а., Германия;
- фиксатор, изотонический разбавитель, промывающий раствор, лизирующий раствор для лейкоцитов Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, США;
- раствор бриллиантового крезилового синего для окраски ретикулоцитов, ДиахимГеммиСтаин-РТС ТУ 9398-224-27-42-8909-01, Санкт-Петербург, Россия;
- ТРИС-буфер, Технология Стандарт, Россия;
- масло иммерсионное терпеновое, Гален, Россия;
- набор реактивов «Multitest» BD, США, для иммунофенотипирования Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD19);
- набор реактивов «Сыворотки диагностические моноспецифические против иммуноглобулинов человека А, М, G, сухие», Микроген, г. Нижний Новгород, Россия;
- стандартный образец состава раствора ионов никеля<sup>+</sup>, Уральский завод химических реактивов, Россия;
- тест-система для определения иммуноглобулина Е аллерген-специфического «R-biopharm», Германия.

#### **Обоснование маркера экспозиции**

Результаты химико-аналитического контроля содержания никеля в крови детей с бронхиальной астмой группы наблюдения, представленные в таблице 4.21, свидетельствуют о том, что в 81 % случаев от

общего числа обследованных установлена повышенная концентрация никеля относительно референтного уровня [102]. Средний уровень никеля в крови в 16,5 раза превысил референтный.

Таблица 4.21

**Концентрация никеля в крови детей с бронхиальной астмой  
(группа наблюдения),  $p \leq 0,05$**

| Вещество | Группа обследования, мг/дм <sup>3</sup> |                    |                                   |                   |                                                                                                 | Рефе-<br>рентный<br>уровень,<br>мг/дм <sup>3</sup> | Досто-<br>верность<br>различий<br>( $p$ ) |
|----------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|          | Количе-<br>ство де-<br>тей              | Среднее<br>( $M$ ) | Станд.<br>отклон.<br>( $\delta$ ) | Ошибка<br>( $m$ ) | Количе-<br>ство де-<br>тей с<br>концен-<br>трацией<br>выше<br>рефе-<br>рентного<br>уровня,<br>% |                                                    |                                           |
| Никель   | 600                                     | 0,240              | 0,0352                            | 0,015             | 81,0                                                                                            | 0,001–<br>0,028                                    | 0,000                                     |

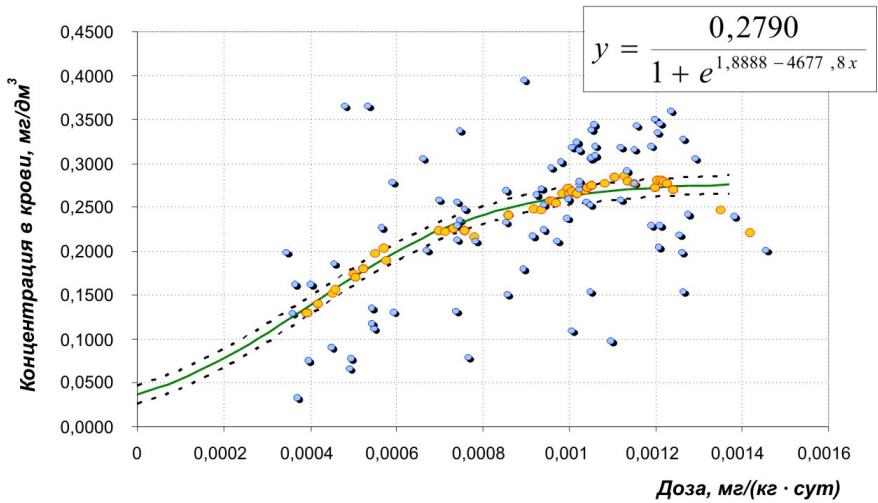


*Рис. 4.5. Зависимость «средняя суточная доза поступления никеля в организм с атмосферным воздухом – концентрация никеля в крови»  
( $F = 2720,18$ ,  $r = 0,53$ ,  $p = 0,000$ )*



Выявление и оценка параметров зависимости «средняя суточная доза загрязняющего вещества в организме – концентрация контаминанта в крови» позволили получить адекватную логистическую модель ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ) зависимости между средней суточной дозой никеля, поступающей в организм с атмосферным воздухом при хроническом воздействии, и концентрацией никеля в крови (рис. 4.5).

Концентрация никеля в крови детей группы наблюдения принимается в качестве маркера экспозиции хронического воздействия никеля.

### **Обоснование маркеров эффекта**

Для обоснования маркеров эффекта выполнено лабораторное обследование детей группы наблюдения, результаты которого показали достоверно повышенное относительно физиологического уровня содержание эозинофилов в крови (абсолютное и относительное число) у 78 % детей, базофилов – у 69 %, эозинофильно-лимфоцитарного индекса – у 80 %, ретикулоцитов – у 77 %; иммуноглобулина общего и специфического к никелю<sup>+2</sup> – у 75–79 % детей в сыворотке крови (табл. 4.22). Данные отклонения лабораторных показателей свидетельствуют о выраженной общей и специфической сенсибилизации организма.

Математическое моделирование зависимости между экспозицией загрязняющего вещества и вероятностью неблагоприятных ответов организма на воздействие («маркер экспозиции – маркер эффекта неблагоприятного воздействия») показало достоверную связь ( $p=0,000$ ) повышения содержания в крови никеля (маркер экспозиции) с вероятностью повышения содержания базофилов, плазматических клеток в крови; повышения малонового диальдегида и антиоксидантной активности плазмы крови, иммуноглобулина Е общего и специфического к никелю в сыворотке крови; повышения индекса эозинофилии в назальном секрете; секреторного иммуноглобулина А в слюне; снижения содержания лейкоцитов в крови (маркеры эффекта) (табл. 4.23).

Таблица 4.22

**Лабораторные показатели у детей с бронхиальной астмой  
с повышенным содержанием никеля в крови,  $p \leq 0,05$**

| Вид анализа                   | Показатель                               | Физиологическая норма | Обследуемая группа |            |                                                                    |      |                                                     |
|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|--------------------|------------|--------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------|
|                               |                                          |                       | среднее (M)        | ошибка (m) | частота регистрации проб с отклонением от физиологической нормы, % |      | достоверность различий с физиологической нормой (p) |
|                               |                                          |                       |                    |            | ниже                                                               | выше |                                                     |
| Общий анализ крови            | Эозинофилы абс., $10^9/\text{дм}^3$      | 150–350               | 376,26             | 24,65      | 22                                                                 | 78   | 0,000                                               |
|                               | Базофилы, %                              | 0–1                   | 1,549              | 0,020      | 0                                                                  | 69   | 0,010                                               |
|                               | Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$            | 4,5–7,5               | 4,674              | 0,287      | 46                                                                 | 21   | В норме                                             |
|                               | Лимфоциты, %                             | 32–52                 | 44,07              | 0,891      | 10                                                                 | 45   | В норме                                             |
|                               | Моноциты, %                              | 4–6                   | 3,402              | 0,152      | 38                                                                 | 6    | 0,005                                               |
|                               | Палочкоядерные нейтрофилы, %             | 0–3                   | 1,102              | 0,155      | 0                                                                  | 3    | В норме                                             |
|                               | Плазматические клетки, %                 | 0                     | 0,014              | 0,011      | 0                                                                  | 1    | 0,008                                               |
|                               | Сегментоядерные нейтрофилы, %            | 37–58                 | 46,64              | 0,905      | 17                                                                 | 15   | В норме                                             |
|                               | Эозинофилы отн., %                       | 0–3                   | 4,776              | 0,355      | 0                                                                  | 75   | 0,000                                               |
|                               | Эозинофильно-лимфоцитарный индекс        | 0,015–0,02            | 0,101              | 0,021      | 2                                                                  | 80   | 0,000                                               |
|                               | Ретикулоциты, %                          | 0,2–0,7               | 0,95               | 0,02       | 2,7                                                                | 77   | 0,000                                               |
| Риноцитоскопия                | Индекс эозинофилии                       | 0–13                  | 19,80              | 2,168      | 0                                                                  | 64   | 0,002                                               |
| Биохимический анализ          | АОА общая плазмы, %                      | 36,2–38,6             | 42,50              | 0,832      | 35                                                                 | 65   | 0,000                                               |
|                               | МДА плазмы, мкмоль/ $\text{см}^3$        | 1,8–2,5               | 2,888              | 0,045      | 5                                                                  | 71   | 0,002                                               |
| Иммунологический анализ крови | IgG, г/ $\text{дм}^3$                    | 8,22–14,34            | 15,47              | 0,230      | 5                                                                  | 47   | 0,030                                               |
|                               | IgM, г/ $\text{дм}^3$                    | 1,1–1,95              | 2,294              | 0,025      | 8                                                                  | 58   | 0,002                                               |
|                               | IgA, г/ $\text{дм}^3$                    | 0,68–1,88             | 0,702              | 0,026      | 65                                                                 | 25   | 0,055                                               |
|                               | sIgA, слюна, мкг/ $\text{дм}^3$          | 300–700               | 758,6в             | 64,0       | 20,0                                                               | 65,0 | 0,003                                               |
|                               | Абсолютный фагоцитоз, $10^3/\text{дм}^3$ | 0,964–2,988           | 1,789              | 0,079      | 10                                                                 | 7    | 0,759                                               |
|                               | Фагоцитоз, %                             | 35–60                 | 45,59              | 1,421      | 16                                                                 | 26   | 0,299                                               |
|                               | Фагоцитарное число, у.е.                 | 0,8–1,2               | 0,707              | 0,040      | 47                                                                 | 18   | 0,049                                               |
|                               | Фагоцитарный индекс, у.е.                | 1,5–2                 | 1,809              | 0,025      | 127                                                                | 16   | 0,001                                               |
|                               | IgE общий, МЕ/ $\text{см}^3$             | 0–49,9                | 240,06             | 15,54      | 0                                                                  | 75   | 0,000                                               |
|                               | IgE спец. к никелю, МЕ/ $\text{см}^3$    | 0–1,81                | 2,416              | 0,316      | 0                                                                  | 79   | 0,021                                               |

Таблица 4.23

**Параметры моделей зависимости вероятности отклонения лабораторных показателей от концентрации никеля в крови детей с бронхиальной астмой ( $p \leq 0,0005$ )**

| Маркер эффекта                  | Параметры модели |       | Критерий Фишера (F) | Коэффициент корреляции (r) | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы, мг/дм <sup>3</sup> |         |
|---------------------------------|------------------|-------|---------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------|
|                                 | $b_0$            | $b_1$ |                     |                            |                                  | нижняя                                    | верхняя |
| Повышение секреторного IgA      | -0,94            | 3,02  | 289,31              | 0,54                       | 0,130                            | 0,120                                     | 0,141   |
| Понижение IgA                   | -1,80            | 1,46  | 196,55              | 0,31                       | 0,375                            | 0,314                                     | 0,399   |
| Повышение базофилов             | -1,12            | 3,63  | 569,24              | 0,58                       | 0,040                            | 0,038                                     | 0,042   |
| Повышение АОА                   | -0,16            | 2,03  | 325,03              | 0,51                       | 0,341                            | 0,324                                     | 0,369   |
| Снижение В-лимфоцитов отн.      | -0,55            | 3,03  | 95,12               | 0,24                       | 0,229                            | 0,209                                     | 0,261   |
| Повышение индекса эозинофилии   | -1,11            | 1,49  | 1025,11             | 0,66                       | 0,265                            | 0,245                                     | 0,493   |
| Снижение лейкоцитов             | -0,03            | 4,38  | 255,16              | 0,49                       | 0,158                            | 0,143                                     | 0,171   |
| Повышение МДА                   | -2,26            | 2,14  | 1523,11             | 0,69                       | 0,324                            | 0,309                                     | 0,362   |
| Повышение плазматических клеток | -5,35            | 6,75  | 1875,12             | 0,70                       | 0,085                            | 0,083                                     | 0,087   |
| Повышение IgE общего            | -4,81            | 9,50  | 2035,12             | 0,76                       | 0,032                            | 0,030                                     | 0,034   |
| Повышение IgE спец. к никелю    | -2,79            | 7,61  | 1324,15             | 0,68                       | 0,091                            | 0,074                                     | 0,104   |

**Определение суточной предельно допустимой концентрации никеля в крови для условий хронического воздействия**

Из полученного ряда допустимых концентраций никеля в крови для каждого маркера эффекта наименьшей концентрацией (по нижней 95%-ной доверительной границе) является 0,030 мг/дм<sup>3</sup> (лимитирующий показатель – вероятность повышения IgE общего в сыворотке крови). Данная концентрация может быть рекомендована в качестве суточной ПДК никеля в крови для условий хронического воздействия.

## 4.4. Обоснование предельно допустимой концентрации марганца в крови

### Информация, необходимая для принятия решения о разработке ПДК марганца в крови

Определение массовой концентрации марганца в крови осуществляется методом атомной абсорбции в соответствии с МУК 4.1.2106-06.

Методика анализа метрологически аттестована и обеспечивает определение в крови марганца в диапазоне концентраций 0,02–0,1 мкг/см<sup>3</sup>.

Марганец является распространенным химическим компонентом в объектах среды обитания, но в большей степени поступает в составе компонентов выбросов предприятий сталелитейной и химической промышленности в атмосферный воздух (10–12 тыс. т/г.) и отработанных газов автотранспорта (0,03–0,1 мг/кг). В меньшей степени характерно поступление в составе сбросов сточных вод в воду открытых водоемов, в результате нарушений условий водоподготовки и транспортировки – в питьевую воду, продукты питания [45].

Концентрация марганца в атмосферном воздухе – 0,0005–0,01 мг/м<sup>3</sup> (0,5–10 ПДК<sub>с.с.</sub>), в питьевой воде – 0,0005 мг/дм<sup>3</sup> (0,05 ПДК), в почве – до 500 мг/кг (0,3 ПДК), в пищевых продуктах – 2–50 мг/кг [45].

*Результаты расчетов рассеивания* (УПРЗА «Эколог», версия 3.0 и «Эколог-средние») – концентрация марганца (в пересчете на марганца (IV) оксид) в атмосферном воздухе населенных мест (на примере г. Перми Пермского края) – 0,000049 мг/м<sup>3</sup> (0,05 ПДК<sub>с.с.</sub>).

Численность населения, подверженного хронической экспозиции, в том числе чувствительные подгруппы (дети, подростки, женщины фертильного возраста), – 500–700 тыс. человек.

*Физико-химические свойства* марганца представлены следующими характеристиками:

- химическая структура молекулы: Mn, атомная масса – 54,94;
- агрегатное состояние (при 20° С, 760 мм рт. ст.) – серебристо-белый металл;
- $T_{\text{плав}}$  – 1245 °С,  $T_{\text{кип}}$  – 2080 °С, плотность – 7,44 г/см<sup>3</sup>;

– образует соединения в степенях окисления от +2 (валентность II) до +7 (валентность VII), наиболее устойчивы степени окисления +2 и +7; у марганца известны соединения, содержащие атомы марганца в степени окисления 0;

– мелкораздробленный легко окисляется, растворяется в кислотах, взаимодействует с галогенами;

– марганец<sup>+2</sup> растворим в воде в течение 10 дней ~ 0,27 мг% (37° С), в сыворотке крови в течение 10 дней ~ 6 мг% (37° С) [43, 45].

Применяется в качестве легирующей добавки при производстве чугуна повышенной прочности и твердых сталей, в сплавах с цветными металлами; для создания антикоррозионных защитных покрытий на металлах [45].

Марганец обладает способностью к межсредовым переходам и пространственному распространению. Содержится в воде, атмосферном воздухе промышленных территорий с развитым машиностроительным комплексом, может поступать в пищу. Возможно комплексное поступление марганца в организм человека из объектов внешней среды одновременно ингаляционным и пероральным путями.

Марганец относится к числу веществ, длительно персистирующих в объектах внешней среды. Поступление марганца во внешнюю среду происходит как из естественных источников (всасывание растениями из почвы, эрозия горных пород и почв), так и, главным образом, в результате антропогенной деятельности (добыча и переработка марганцевых руд, выплавка чугуна, стали, варка и резка металла, химический синтез) [45].

Марганец обладает способностью к межсредовым переходам и пространственному распространению. Содержится в воде поверхностных водоемов, атмосферном воздухе, в почве, биодоступен для растений в виде  $Mn^{+2}$ , может поступать в пищу. Почва загрязняется аэрозолями марганца в результате выпадения атмосферных осадков, поступления осадков сточных вод предприятий [45].

Возможно комплексное поступление марганца в организм человека из объектов внешней среды одновременно ингаляционным и пероральным путями.

*Биологическая роль марганца в организме.*

Марганец – эссенциальный микроэлемент. Является компонентом множества ферментов, выполняет в организме следующие функции:

- участвует в синтезе и обмене нейромедиаторов в нервной системе;
- препятствует свободно-радикальному окислению, обеспечивает стабильность структуры клеточных мембран;
- обеспечивает нормальное функционирование мышечной ткани;
- участвует в обмене гормонов щитовидной железы (тироксин);
- обеспечивает развитие соединительной ткани, хрящей и костей;
- усиливает гипогликемический эффект инсулина;
- повышает гликолитическую активность;
- повышает интенсивность утилизации жиров, противодействует жировой дегенерации печени;
- снижает уровень липидов в организме, усиливает обмен белков;
- участвует в регуляции обмена витаминов С, Е, группы В, холина, меди;
- участвует в обеспечении полноценной репродуктивной функции [20, 236].

Суточная потребность в марганце взрослого человека составляет 200–500 мкг [233].

*Поступление в организм, распределение и выделение.* В организм марганец и его соединения поступают с вдыхаемым воздухом (до 0,01 мг/сут), с питьевой водой (до 0,05 мг/сут), продуктами питания (2–7 мг/сут). Резорбция из ЖКТ – 2–4 %, из легких в кровь – 80 %. Всасывание марганца происходит в организме на всем протяжении тонкого кишечника. Марганец быстро покидает кровяное русло и быстро накапливается в печени, почках, железах внутренней секреции, где присутствует в митохондриях клеток. В органах и тканях марганец распределяется следующим образом: в легких (0,22 мг/кг), печени (0,5–5,0 мг/кг), почках (0,56 мг/кг), костях (до 1 мг/кг), волосах (до 4,5 мг/кг). Усвоенный марганец выводится из организма, главным образом, через ЖКТ (80 %) и, в меньшей степени, – с мочой, потом (0,1–1,3 %). Период полувыведения – 40 суток [45, 256].

*Сведения об опасности для здоровья человека.* Соединения марганца (марганца<sup>+4</sup> оксид) наиболее распространены и опасны для человека [45].

Острое действие не характерно для марганца.

Характер хронического токсического действия: общерезорбтивное действие. Обладает общетоксическим и специфическими токсическими эффектами действия: сенсibiliзирующим, нейротоксическим, гематотоксическим, гепатотоксическим, кардиотоксическим. Обладает системным воздействием на организм, мутагенным эффектом.

Критические органы при хроническом ингаляционном воздействии: органы дыхания, ЦНС, печень, кровь [216]; при пероральном воздействии – ЦНС, кровь, печень [216, 256].

Марганец обладает кумулятивной способностью. Депонируется в костной ткани, головном мозге. Способен проникать через гематоплацентарный барьер. В научной литературе данных о биотрансформации марганца в организме нет [45, 256].

Марганец и его соединения в соответствии с Перечнем-классификатором промышленных аллергенов (НИИ Медицины труда РАМН, 2004 г.) относится к умеренно опасным аллергенам – 2-й класс опасности [213].

*Гигиенические нормативы в объектах внешней среды.* Марганец и его соединения (в пересчете на марганец (IV) оксид): атмосферный воздух населенных мест: ПДК<sub>с.с</sub> – 0,001 мг/м<sup>3</sup> (резорбтивный), ПДК<sub>м.р</sub> – 0,01 мг/м<sup>3</sup>; вода питьевая: ПДК – 0,1 мг/дм<sup>3</sup> (органолептический); почва: ПДК – 1500 мг/кг (валовое содержание) (общесанитарный) [57, 58, 224]. Класс опасности: атмосферный воздух населенных мест – 2, в воде водоемов санитарно-бытового водопользования – 3 [57, 224].

Референтная концентрация для хронического ингаляционного воздействия марганца (RFC<sub>cr</sub>) – 0,00005 мг/м<sup>3</sup>, референтная доза марганца при хроническом пероральном поступлении (RFD) – 0,14 мг/кг [216].

*Референтные уровни содержания в биосредах.*

Референтный предел в биосредах: 0,095–0,0115 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови, 0,0005–0,0098 мг/дм<sup>3</sup> в моче [102, 256]; 0,0016–0,075 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови [311]; 0,008–0,0187 мг/дм<sup>3</sup> в цельной крови, 0,0001–0,02 мг/дм<sup>3</sup> в моче, 0,5–12,2 мг/кг в волосах [311].

Среднее содержание марганца в плазме крови здоровых людей – 0,0003–0,001 мг/дм<sup>3</sup>, в моче – 0,015 мг/дм<sup>3</sup>, в волосах – 0,02–4,4 мг/кг [20, 233, 236, 271].

### Выбор модельной территории для исследований

При формировании выборки лиц для исследований по обоснованию ПДК в крови марганца выполнено обоснование выбора модельной территории среди 12 городов Пермского края.

Выбор модельной территории базировался:

- на результатах ранжирования индекса сравнительной неканцерогенной опасности (HRI), учитывающего величину суммарной годовой эмиссии и весовой коэффициент, основанный на референтной концентрации для условий хронического воздействия [216]; индекс сравнительной неканцерогенной опасности рассчитывали для территорий с объемом выброса марганца и его соединений (код 0143) в атмосферный воздух более 10 кг;

- на результатах ранжирования величины среднесуточной концентрации марганца в атмосферном воздухе по данным мониторинговых наблюдений на стационарных постах федеральной службы гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды. Результаты ранговой оценки представлены в таблице 4.24.

Таблица 4.24

### Результаты ранжирования территорий Пермского края, 2008 г.

| № п/п | Территория  | Объем выбросов марганца и его соедин., т/г. | Индекс сравнительной неканцерогенной опасности (HRI) | Ранг по HRI | Концентрация марганца в атмосферном воздухе, доли ПДК <sub>с.с</sub> | Ранг по концентрации в атм. воздухе |
|-------|-------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1     | Березники   | 2,249                                       | 22490                                                | 2           | 0,03                                                                 | 3                                   |
| 2     | Губаха      | 0,050                                       | 500                                                  | 7           | 0,01                                                                 | 2                                   |
| 3     | Краснокамск | 0,148                                       | 1480                                                 | 4           | –                                                                    | –                                   |
| 4     | Лысьва      | 1,434                                       | 14340                                                | 3           | –                                                                    | –                                   |
| 5     | Пермь       | 11,912                                      | 119120                                               | 1           | 0,06                                                                 | 1                                   |
| 6     | Чайковский  | 0,113                                       | 1130                                                 | 6           | –                                                                    | –                                   |
| 7     | Соликамск   | 0,150                                       | 1500                                                 | 5           | 0,03                                                                 | 4                                   |



По результатам ранжирования в качестве модельной территории для исследований выбран город Пермь.

### **Оценка качества объектов среды обитания по загрязнению марганцем**

Для оценки качества атмосферного воздуха на модельной территории осуществлено математическое моделирование распространения вредных веществ от стационарных источников в атмосферном воздухе (ОНД-86) [126] с расчетом среднегодовых приземных концентраций с помощью программы УПРЗА «Эколог», версия 3.0, с блоком расчета «Средние». Для визуализации результатов расчетного моделирования применены методы пространственно-временного анализа в среде геоинформационной системы ARC/View, версия 3.2.

Всего в исследованиях учтено 32 стационарных источника выбросов в атмосферу г. Перми (55 химических примесей), в том числе ОАО «Стирол», ООО «ЛУКОЙЛ-Пермнефтеоргсинтез», ОАО «Сорбент» ОАО «Камтэкс-Химпром», ЗАО «Сибур-Химпром», ОАО «Инкар», ПАО – ДОЛ «Орленок», ФГУП «Пермский завод им. С.М. Кирова» и другие, формирующих качество атмосферы на территории г. Перми. Учтены данные 7 стационарных (26 примесей) и 6 маршрутных постов (16 примесей), 13 контрольных точек системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Перми (5 примесей).

Расчетные среднегодовые концентрации марганца (по марганцу<sup>+4</sup> оксиду), которые могут создаваться в приземном слое атмосферного воздуха при поступлении от стационарных источников, установлены на уровне  $0,000049 \pm 0,000003$  мг/м<sup>3</sup>, что составляет 0,05 ПДК<sub>с.с.</sub> В зонах экспозиции проживает 750,0 тыс. человек, в том числе 95,0 тыс. детей.

Качество атмосферного воздуха г. Перми по результатам мониторинговых исследований, проводимых на стационарных постах наблюдения Пермского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды в 2008–2009 гг., характеризуется средней за год концентрацией марганца на уровне  $0,00006 \pm 0,000001$  мг/дм<sup>3</sup>, что составляет 0,06 ПДК<sub>с.с.</sub> в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» [57].

Коэффициент опасности (HQ) марганца при хроническом ингаляционном воздействии на органы дыхания (по данным мониторинговых наблюдений) составил 1,2, что выше приемлемого уровня ( $HQ \leq 1$ ) [216].

Хозяйственно-питьевое водоснабжение города Перми, на 98 % централизованное, осуществляется из поверхностных водных источников – рек Чусовая, Кама и Сылва. Вода в зонах водозаборов относится к 3-му классу – «очень загрязненная». По данным управления Роспотребнадзора, в Пермском крае в воде водопроводной сети г. Перми превышения нормативов по содержанию марганца в 2008–2009 гг. не отмечено. Вместе с тем в питьевой воде регистрируется присутствие марганца со среднегодовой концентрацией  $0,0055 \pm 0,0002$  мг/дм<sup>3</sup>, что составляет 0,05 ПДК в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» [224].

Оценка качества основных пищевых продуктов (молоко, мясо, хлеб, картофель), используемых населением г. Перми, по данным СГМ Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, показала, что в течение 2008–2009 гг. марганец идентифицирован в 0,5 % отобранных проб в концентрациях, не превышающих гигиенические нормативы, согласно СанПиН 2.3.2.1078-01 «Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы» [225].

#### **Расчет поступления марганца в организм при внешнесредовой хронической экспозиции**

Расчет среднесуточной дозы при ингаляционном и пероральном путях поступления марганца в организм взрослого и детского населения г. Перми осуществлялся с помощью стандартных значений параметров в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» [216]. Среднюю суточную дозу при хроническом ингаляционном и пероральном поступлении марганца рассчитывали с учетом верхней 95%-ной доверительной границы среднегодовой концентрации в атмосферном воздухе и питьевой воде (данные мониторинговых наблюдений) (табл. 4.25).

Таблица 4.25

**Суммарная средняя суточная доза марганца при хронической  
внешнесредовой экспозиции, мг/(кг·сут)**

| Население | Средняя суточная доза |                   | Суммарная<br>средняя<br>суточная доза | Долевой<br>вклад<br>фактора,<br>% |
|-----------|-----------------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|           | Атмосферный<br>воздух | Питьевая вода     |                                       |                                   |
| Взрослое  | 0,00032±0,00002       | 0,000013±0,000002 | 0,00033±0,00001                       | 97,0                              |
| Детское   | 0,00150±0,0001        | 0,00003±0,000002  | 0,00153±0,00003                       | 98,0                              |

Суммарная средняя суточная доза марганца при хроническом воздействии для детского населения составила 0,00153 мг/(кг·сут), что в 5 раз выше аналогичного показателя для взрослого населения. Преобладающий вклад в суммарную среднюю суточную дозу составил аэрогенный фактор (98 %). Приоритетными критическими органами, поражаемыми при поступлении марганца ингаляционным путем в организм, являются органы дыхания [216].

**Оценка влияния уровня загрязнения атмосферного воздуха  
марганцем на заболеваемость детей болезнями органов дыхания**

Оценка влияния уровня загрязнения атмосферного воздуха марганцем на вероятность повышения заболеваемости детей болезнями органов дыхания проводилась на основе сопряженного анализа верифицированных среднегодовых концентраций вещества, деперсонифицированных данных по заболеваемости детского населения г. Перми, находящегося в зоне экспозиции, и последующего построения и анализа логистических моделей.

Расчет верифицированных среднегодовых концентраций марганца в атмосферном воздухе выполнен по соотношению

$$C^v(x, y) = K(x, y) \cdot C^p(x, y), \quad (4.21)$$

где  $C^v$  – верифицированная концентрация марганца в точке  $(x, y)$ ;

$K$  – коэффициент соответствия в точке  $(x, y)$ ;

$C^p$  – расчетная среднегодовая концентрация марганца в точке  $(x, y)$ .

Коэффициенты соответствия  $K$  по среднегодовой концентрации марганца в каждой из 176 594 точек расчетной сетки получены через расчет по соотношению коэффициентов соответствия в точках расположения постов и последующей аппроксимации коэффициентов на всю изучаемую территорию:

$$K_i = \frac{C_i^{\phi}}{C_i^p}, \quad (4.22)$$

где  $i$  – номер поста;

$C_i^{\phi}$  – фактические концентрации загрязняющего вещества на  $i$ -м посту наблюдений (натурные данные);

$C_i^p$  – расчетные концентрации загрязняющего вещества на  $i$ -м посту наблюдений (модельные данные).

Фактическая заболеваемость (случаи по датам) детского населения в возрасте 5–8 лет (как относительно стабильный период развития организма) болезнями органов дыхания (в соответствии с МКБ-10) проанализирована по данным Пермского краевого фонда обязательного медицинского страхования за 2008 г. (всего проанализирована заболеваемость 2500 детей). Оценка адекватности моделей зависимости проводилась с помощью процедуры дисперсионного анализа, основанной на расчете критерия Фишера ( $F$ ) и коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [53]. Результаты математического моделирования зависимости вероятности повышения заболеваемости детей болезнями органов дыхания от среднегодовой концентрации марганца в атмосферном воздухе представлены в табл. 4.26.

Анализ полученных моделей показал, что наиболее адекватной является логистическая модель, отражающая зависимость вероятности повышения заболеваемости детей бронхиальной астмой от среднегодовой концентрации марганца в атмосферном воздухе, которая описывается следующим уравнением регрессии:  $y = \frac{1}{1 + e^{-(3,19 + 20369,06x)}}$  ( $F=1298,76$ ;  $r=0,83$ ,  $p=0,000$ ).

Таблица 4.26

**Модели зависимости вероятности повышения заболеваемости  
детей болезнями органов дыхания от среднегодовой  
концентрации марганца в атмосферном воздухе г. Перми**

| Нозологическая форма                                     | Параметры модели  |                       | $r$  | $F$    | $p$   |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|------|--------|-------|
|                                                          | $b_0$             | $b_1$                 |      |        |       |
| Аллергический ринит (J.30)                               | $-3,27 \pm 0,003$ | $45018,41 \pm 280,05$ | 0,62 | 326,7  | 0,000 |
| Хронические болезни миндалин и аденоидов (J.35)          | $-0,84 \pm 0,001$ | $9356,99 \pm 901,61$  | 0,51 | 235,8  | 0,000 |
| Хронический ларингит и ларинготрахеит (J.37)             | $-6,24 \pm 0,001$ | $8147,86 \pm 301,22$  | 0,65 | 751,8  | 0,000 |
| Хронический бронхит (J.42)                               | $-4,53 \pm 0,002$ | $5067,01 \pm 702,21$  | 0,53 | 218,9  | 0,000 |
| Другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J.44) | $-1,17 \pm 0,001$ | $3921,42 \pm 842,92$  | 0,57 | 296,6  | 0,000 |
| Бронхиальная астма (J.45)                                | $-3,19 \pm 0,001$ | $20369,06 \pm 506,21$ | 0,83 | 1298,8 | 0,000 |

Эпидемиологический анализ заболеваемости населения г. Перми в разрезе возрастных групп по данным государственной статистической отчетности (формы № 12-здрав) показал, что болезни органов дыхания имеют значительный удельный вес и занимают 1-е место у детского (в 2008 г. – 49,4 %) и подросткового (31,0 %) и 2-е место у взрослого населения (16,7 %). На протяжении последних четырех лет заболеваемость населения болезнями органов дыхания в г. Перми превышает средне-краевые показатели (темпы прироста у детей – 46,2 %). И у детей, и у взрослых наблюдается рост числа заболеваний в нозологических группах «астма, астматический статус», «бронхит хронический и неуточненный, эмфизема», «аллергический ринит». Ранговая оценка показателя заболеваемости бронхиальной астмой у детей среди 12 городов Пермского края показала, что г. Пермь занимает 1-е место по распространенности бронхиальной астмы у детей. Анализ прогнозных моделей заболеваемости построением трендовой модели с динамическим экспоненциальным сглаживанием показал, что к 2012 г. прогнозируется увеличение уровня заболеваемости органов дыхания среди детей г. Перми еще на 34 %.

Учитывая результаты математического моделирования, анализа статистических данных по заболеваемости и специфическое токсиче-

ское действие марганца на организм (сенсibiliзирующее), в качестве приоритетной патологии органов дыхания взята бронхиальная астма (по МКБ-10 J.45).

### **Формирование выборки детей для лабораторного исследования**

Для научного обоснования ПДК марганца в крови сформирована выборка детей в количестве 670 человек в возрасте от 5 до 8 лет (мальчики составили 49,6 %, девочки – 50,4 %), проживающих в г. Перми и находящихся в зоне экспозиции не менее 1 года (группа наблюдения). Дети имели единую этническую и расовую принадлежность, весоростовые показатели не выходили за пределы  $\pm 15$  % по весоростовому индексу Кетле, имелось физиологическое течение беременности и родов у матери, отсутствовали пренатальная гипотрофия плода и патологические перинатальные состояния, отсутствовал отягощенный наследственный анамнез у родственников 1-й и 2-й линии.

Основным диагнозом являлась бронхиальная астма легкого или среднетяжелого течения в стадии ремиссии. Верификация заболевания осуществлялась в соответствии с МКБ-10 на основании применения стандартизованных клинических, инструментальных, функциональных и лабораторных методов исследования. Дети имели преимущественно моноорганную патологию, не требующую дополнительного уточнения диагноза. У детей группы наблюдения отсутствовали очаги хронической инфекции, острые инфекционные заболевания не менее чем в течение 4 недель до начала исследования, индекс инфекционности составлял 0,2–0,5. Дети группы наблюдения не принимали лекарственные препараты, оказывающие выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования. Социально-бытовые критерии детей группы наблюдения можно охарактеризовать следующим образом: средний уровень материальной обеспеченности, жилищные условия соответствуют гигиеническим нормативам.

От каждого законного представителя ребенка, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в биомедицинском исследовании.

### **Объем и виды углубленного лабораторного обследования детей**

Лабораторное диагностическое обследование детей выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г. Этическая экспертиза биомедицинских исследований с привлечением человека проведена независимым этическим комитетом, созданным в ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (приказ о создании независимого этического комитета от 09.01.2008 № 1а).

Выполнено углубленное лабораторное обследование детей группы наблюдения, включающее:

- количественное определение содержания марганца<sup>+4</sup> в крови на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 с детектированием в режиме пламенной атомизации с использованием в качестве окислителя ацетилено-воздушной смеси согласно методическим указаниям [169]; полученную величину концентрации химического вещества в крови по каждому наблюдению сопоставляли с референтной концентрацией согласно «Клиническому руководству по лабораторным тестам» [102];

- оценку активности окислительных процессов и антиоксидантной системы организма на основании определения общей антиоксидантной активности и содержания малонового диальдегида в плазме крови фотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой [238]; оценку результатов проводили в соответствии с физиологическими нормами [120];

- оценку клеточного, гуморального иммунитета по количественному определению содержания В-лимфоцитов методом проточной цитометрии [105], сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, секреторного иммуноглобулина А в слюне методом твёрдофазного иммуноферментного анализа [101];

- оценку неспецифической резистентности по показателям общего фагоцитоза (процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс в крови), содержанию моноцитов. Оценку фагоцитар-

ной активности лейкоцитов периферической крови осуществляли модифицированным методом В.Н. Каплина с формализированными эритроцитами барана [88]. Оценку результатов иммунологического обследования проводили в соответствии с установленными физиологическими нормами [173];

- оценку степени сенсибилизации организма по результатам количественного определения общей (иммуноглобулин Е общий методом твёрдофазного иммуноферментного анализа) и специфической (иммуноглобулин Е, специфический к марганцу) клеточной сенсибилизации [101, 241], риноцитоскопии (индекс эозинофилии в назальном секрете), содержания эозинофилов (абсолютное и относительное число), базофилов методом Культера (импедансометрии), эозинофильно-лимфоцитарного индекса расчетным методом [242, 276];

- оценку клеточной реакции по количественному определению содержания лейкоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток в крови унифицированным методом Культера (импедансометрии), подсчета количества и размера клеток; количества ретикулоцитов в крови унифицированным методом подсчета после окрашивания бриллиантовым крезиловым синим [242].

Всего при лабораторном диагностическом обследовании выполнено 14 300 исследований по 22 показателям.

Забор крови выполнен в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».

Качество лабораторных исследований обеспечено регулярным участием в Федеральной системе внешней оценки качества (регистрационные №№ 10843, 10844, 10845) и в международной системе оценки качества лабораторных исследований EQAS (регистрационный № 9473). Качество химико-аналитических исследований обеспечено участием в Международной программе контроля качества анализа химических элементов в цельной крови, инициируемой Центром по контролю и профилактике заболеваемости (CDC).

Для проведения лабораторных и химико-аналитических исследований использовано аналитическое, вспомогательное лабораторное оборудование, лабораторная посуда, материалы, реактивы.



*Аналитическое лабораторное оборудование*

- спектрофотометр атомно-абсорбционный Perkin Elmer 3110 (США, инв. № 01350022, свидетельство о поверке № 16/9580 от 24.12.2009, действительно до 24.12.2010);
- цитофлюориметр FACSCalibur, BD - 2-лазерный с возможностью одновременной детекции 4 различных флюорохромов (Becton Dickinson and Company, США, инв. № 110104458, аттестации не подлежит);
- анализатор гематологический A<sup>с</sup>T5diff AL (Backman Coulter Inc., США, инв. № 110104802, свидетельство о гарантии действительно до 18.05.2011);
- автоматический биохимический анализатор Konelab 20 (ThermoFisher, Финляндия, инв. № 110104588, свидетельство о гарантии действительно до 03.12.2010, сертификат о калибровке №16/336 от 27.09.2010, действительно до 27.09.2011);
- анализатор лабораторный иммунологический ELx 808 (Biotek, США, инв. № 01350072, свидетельство о поверке № 16/160 от 14.01.2010, действительно до 14.01.2011.);
- фотометр КФК-3 (Россия, инв. № 01350019, свидетельство о поверке № 16/155 от 14.01.10, действительно до 14.01.2012).

*Вспомогательное лабораторное оборудование*

- центрифуга лабораторная со скоростью вращения ротора до 3000 об/мин для пробирок вместимостью 15 см<sup>3</sup>, Labofuge 200 (Thermo Electron, Германия, инв. № 110104403, аттестации не подлежит);
- встряхиватель вибрационный вортекс со скоростью вращения до 30 об/мин (Латвия, б/н, аттестации не подлежит);
- дистиллятор АЭ-10 МО (Россия, инв. № 110104002, аттестации не подлежит);
- регулируемые автоматические пипетки 1-канальные (10–100, 100–1000, 500–5000 мкл), погрешность ±1 мкл (BioHit, Финляндия);
- регулируемые автоматические пипетки 8-канальные (5–50, 50–300 мкл), погрешность ±1 мкл (BioHit, Финляндия);
- насос для работы с пластиковыми и стеклянными пипетками (BioHit, Финляндия);

- шейкер планшетный термостатируемый (IEMS, США, инв. № 110104922, аттестации не подлежит);
- термостат-встряхиватель Stat FAX 2200 (Awareness Technology, США, инв. № 013500251, аттестации не подлежит).

*Лабораторная посуда и вспомогательные материалы*

- пробирки стеклянные химические П 1-14-120 ГОСТ 2533682, стеклянные конические объемом 10 см<sup>3</sup>;
- пробирки пластиковые с делениями и крышкой объемом 15 см<sup>3</sup>, конические объемом 10 см<sup>3</sup>;
- стаканы стеклянные химические объемом по ГОСТ 10394-7225 50, 500 см<sup>3</sup>, колбы плоскодонные конические объемом 50, 250 см<sup>3</sup>;
- пипетки стеклянные объемом 10 см<sup>3</sup>, воронки стеклянные диаметром 55 мм;
- лабораторный штатив по ТУ 64-1-2669-73;
- микроцентрифужные пробирки (объемом 1,5 см<sup>3</sup>), Eppendorf, Германия;
- наконечники пластиковые объемом 10–300 мкл, 1000–5000 мкл, 200–1000 мкл;
- перчатки резиновые ГОСТ 3-88;
- фильтры бумажные, диаметр 15 см, «Синяя лента», Россия;
- пробирки пластиковые 0,5 см<sup>3</sup>, ThermoFisher, Финляндия;
- мультячеистые кюветы, пластиковые, ThermoFisher, Финляндия;
- ланцеты, Sterile, Польша;
- пробирки вакуумные пластиковые с EDTA К 3 объемом 2 см<sup>3</sup> (сиреневая крышка), объемом 5 см<sup>3</sup> (коричневая крышка), Improve без коагулянта объемом 9 см<sup>3</sup> (коричневая крышка), Improve с Li-гепарином объемом 4 м<sup>3</sup> (зеленая крышка), с EDTA К 3 Hongyu Medical, Китай;
- контейнер для сбора биологического материала VACUTEINER с завинчивающейся крышкой объемом 100 см<sup>3</sup>, БиоЛайн, Россия.

*Реактивы*

- ИФА тест-система для определения иммуноглобулина Е общего, Вектор Бест, Россия;
- тиобарбитуровая кислота, ч.д.а., Германия;

- фиксатор, изотонический разбавитель, промывающий раствор, лизирующий раствор для лейкоцитов Coulter AcTtm 5 diff, Beckman Coulter, США;
- раствор бриллиантового крезилового синего для окраски ретикулоцитов, ДиахимГеммиСтаин-РТС, ТУ 9398-224-27-42-8909-01, Санкт-Петербург, Россия;
- ТРИС-буфер, «Технология Стандарт», Россия;
- масло иммерсионное терпеновое, Гален, Россия;
- набор реактивов «Multitest» BD США для иммунофенотипирования Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD19);
- набор реактивов «Сыворотки диагностические моноспецифические против иммуноглобулинов человека А, М, G, сухие», «Микроген», г. Нижний Новгород, Россия;
- стандартный образец состава раствора ионов марганца<sup>+4</sup>, Уральский завод химических реактивов, Россия;
- тест-система для определения иммуноглобулина Е, аллерген-специфического «R-biopharm», Германия.

### Обоснование маркера экспозиции

Результаты химико-аналитического контроля содержания марганца в крови детей с бронхиальной астмой группы наблюдения, представленные в табл. 4.27, показали, что в 76 % случаев от общего числа обследованных установлена повышенная концентрация марганца относительно референтного уровня [102]. Средняя концентрация марганца в крови превысила референтный уровень в 2,9 раза.

Таблица 4.27

### Концентрация марганца в крови детей с бронхиальной астмой группы наблюдения, $p \leq 0,05$ (г/дм<sup>3</sup>)

| Вещество | Количество детей | Среднее (M) | Станд. отклон. (δ) | Ошибка (m) | Количество детей с концентрацией выше референтного уровня, % | Референтный уровень, мг/дм <sup>3</sup> | Достоверность различий (p) |
|----------|------------------|-------------|--------------------|------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
| Марганец | 670              | 0,041       | 0,0158             | 0,003      | 76,0                                                         | 0,0007–0,028                            | 0,000                      |

Выявление и оценка параметров зависимости «доза загрязняющего вещества в организме – концентрация контаминанта в крови» позволили получить адекватную логистическую модель ( $F \geq 3,96$ ,  $p \leq 0,05$ ) зависимости между средней суточной дозой марганца, поступающей с атмосферным воздухом в организм при хроническом воздействии, и концентрацией марганца в крови (рис. 4.6).

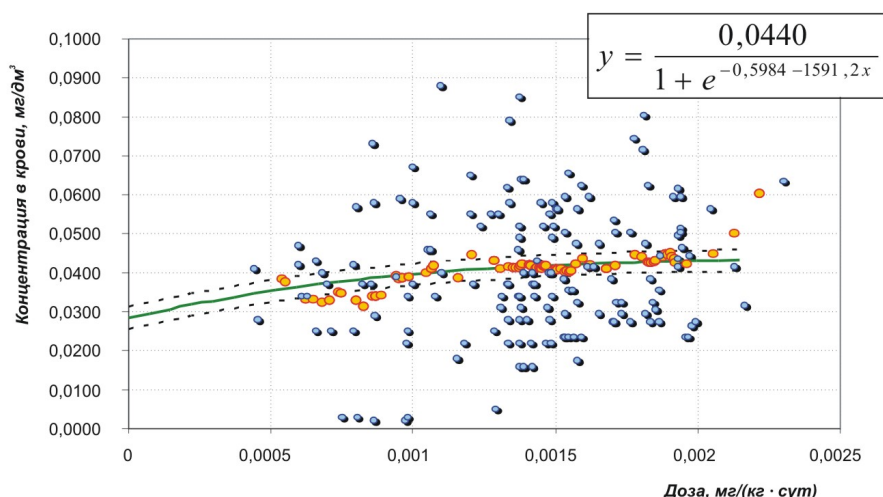


Рис. 4.6. Зависимость «средняя суточная доза поступления марганца в организм с атмосферным воздухом – концентрация марганца в крови» ( $F=1750,25$ ,  $R^2 = 0,74$ ,  $p=0,000$ )

Концентрация марганца в крови детей группы наблюдения принимается в качестве маркера экспозиции хронического воздействия марганца.

### Обоснование маркеров эффекта

Для обоснования маркеров эффекта выполнено лабораторное обследование детей группы наблюдения, результаты которого позволили установить достоверно повышенное относительно физиологического уровня содержание эозинофилов (абсолютное и относительное число) у 78 % детей в крови, базофилов – у 85 %, эозинофильно-лимфоцитарного индекса – у 75 %, ретикулоцитов – у 74 %; иммуноглобулина общего и специфического к марганцу – у 74–79 % детей в сыворотке крови (табл. 4.28). Данные отклонения лабораторных показателей свидетельствуют о выраженной общей и специфической сенсибилизации организма.

Таблица 4.28

**Лабораторные показатели у детей с бронхиальной астмой  
группы наблюдения с повышенным содержанием марганца  
в крови,  $p \leq 0,05$**

| Вид анализа                   | Показатель                               | Физиологическая норма | Среднее (M) | Ошибка (m) | Число детей с отклонением показателя от физиологической нормы, % |      | Достоверность различий с физиологической нормой (p) |
|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------|
|                               |                                          |                       |             |            | ниже                                                             | выше |                                                     |
| Общий анализ крови            | Эозинофилы абс., $10^9/\text{дм}^3$      | 150–350               | 376,76      | 24,70      | 10                                                               | 78   | 0,000                                               |
|                               | Базофилы, %                              | 0–1                   | 1,454       | 0,010      | 0                                                                | 85   | 0,010                                               |
|                               | Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$            | 4,5–7,5               | 4,574       | 0,187      | 36                                                               | 11   | В норме                                             |
|                               | Лимфоциты, %                             | 32–52                 | 48,07       | 0,591      | 10                                                               | 48   | В норме                                             |
|                               | Моноциты, %                              | 4–6                   | 4,402       | 0,152      | 18                                                               | 10   | В норме                                             |
|                               | Палочкоядерные нейтрофилы, %             | 0–3                   | 1,202       | 0,155      | 0                                                                | 3    | В норме                                             |
|                               | Плазматические клетки, %                 | 0                     | 0,015       | 0,011      | 0                                                                | 1    | 0,008                                               |
|                               | Сегментоядерные нейтрофилы, %            | 37–58                 | 45,64       | 0,905      | 17                                                               | 11   | В норме                                             |
|                               | Эозинофилы отн., %                       | 0–3                   | 4,776       | 0,355      | 0                                                                | 70   | 0,000                                               |
|                               | Эозинофильно-лимфоцитарный индекс        | 0,015–0,02            | 0,111       | 0,008      | 1                                                                | 75   | 0,000                                               |
|                               | Ретикулоциты, %                          | 0,2–0,7               | 0,95        | 0,03       | 2,7                                                              | 74   | 0,000                                               |
| Риноцитоскопия                | Индекс эозинофилии                       | 0–13                  | 19,80       | 4,168      | 0                                                                | 58   | 0,005                                               |
| Биохимический анализ          | АОА общая плазмы, %                      | 36,2–38,6             | 40,50       | 0,934      | 25                                                               | 65   | 0,000                                               |
|                               | МДА плазмы, $\text{мкмоль}/\text{см}^3$  | 1,8–2,5               | 2,828       | 0,025      | 1                                                                | 55   | 0,000                                               |
| Иммунологический анализ крови | IgG, $\text{г}/\text{дм}^3$              | 8,22–14,34            | 16,47       | 0,230      | 5                                                                | 34   | 0,030                                               |
|                               | IgM, $\text{г}/\text{дм}^3$              | 1,1–1,95              | 1,243       | 0,019      | 8                                                                | 65   | 0,020                                               |
|                               | IgA, $\text{г}/\text{дм}^3$              | 0,68–1,88             | 0,902       | 0,026      | 45                                                               | 25   | 0,203                                               |
|                               | sIgA, слюна, $\text{мкг}/\text{дм}^3$    | 300–700               | 755,6       | 54,0       | 10,0                                                             | 68,0 | 0,003                                               |
|                               | Абсолютный фагоцитоз, $10^9/\text{дм}^3$ | 0,96–2,99             | 1,789       | 0,079      | 15                                                               | 7    | 0,759                                               |

Окончание табл. 4.28

| Вид анализа                   | Показатель                                | Физиологическая норма | Среднее (М) | Ошибка (m) | Число детей с отклонением показателя от физиологической нормы, % |      | Достоверность различий с физиологической нормой (p) |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------|
|                               |                                           |                       |             |            | ниже                                                             | выше |                                                     |
| Иммунологический анализ крови | Фагоцитоз, %                              | 35–60                 | 44,59       | 1,461      | 16                                                               | 26   | В норме                                             |
|                               | Фагоцитарное число, у.е.                  | 0,8–1,2               | 0,657       | 0,040      | 50                                                               | 15   | 0,030                                               |
|                               | Фагоцитарный индекс, у.е.                 | 1,5–2                 | 1,709       | 0,038      | 27                                                               | 16   | 0,001                                               |
|                               | IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>             | 0–49,9                | 210,06      | 15,55      | 0                                                                | 79   | 0,000                                               |
|                               | IgE, спец. к марганцу, МЕ/см <sup>3</sup> | 0–1,59                | 2,759       | 0,766      | 0                                                                | 75   | 0,002                                               |

Результаты математического моделирования зависимости между экспозицией загрязняющего вещества и вероятностью ответной реакции организма на воздействие («маркер экспозиции – маркер эффекта неблагоприятного воздействия») представлены в табл. 4.29.

Таблица 4.29

**Параметры моделей зависимости вероятности изменения лабораторных показателей от концентрации марганца в крови детей с бронхиальной астмой ( $p \leq 0,0005$ )**

| Маркер эффекта                           | Параметры модели |       | Критерий Фишера (F) | Коэффициент корреляции (r) | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы, мг/дм <sup>3</sup> |         |
|------------------------------------------|------------------|-------|---------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------|
|                                          | $b_0$            | $b_1$ |                     |                            |                                  | нижняя                                    | верхняя |
| Повышение базофилов                      | –1,65            | 28,27 | 474,65              | 0,68                       | 0,022                            | 0,020                                     | 0,025   |
| Снижение лейкоцитов                      | –0,36            | 21,78 | 1258,61             | 0,70                       | 0,032                            | 0,031                                     | 0,033   |
| Снижение эритроцитов                     | –1,22            | 24,15 | 389,21              | 0,65                       | 0,035                            | 0,033                                     | 0,038   |
| Повышение секреторного иммуноглобулина А | –2,73            | 17,23 | 755,01              | 0,74                       | 0,033                            | 0,030                                     | 0,036   |
| Повышение МДА                            | –2,08            | 14,85 | 665,01              | 0,59                       | 0,047                            | 0,045                                     | 0,050   |
| Повышение АОА                            | 0,15             | 1,81  | 321,45              | 0,47                       | 0,034                            | 0,032                                     | 0,036   |
| Повышение иммуноглобулина Е общего       | –4,16            | 47,27 | 2647,02             | 0,78                       | 0,018                            | 0,015                                     | 0,021   |

Окончание табл. 4.29

| Маркер эффекта                                         | Параметры модели |       | Критерий Фишера (F) | Коэффициент корреляции (r) | Концентрация, мг/дм <sup>3</sup> | Доверительные границы, мг/дм <sup>3</sup> |         |
|--------------------------------------------------------|------------------|-------|---------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------|
|                                                        | $b_0$            | $b_1$ |                     |                            |                                  | нижняя                                    | верхняя |
| Повышение иммуноглобулина Е, специфического к марганцу | -2,85            | 15,21 | 1021,23             | 0,68                       | 0,033                            | 0,031                                     | 0,035   |
| Повышение эозинофильно-лимфоцитарного индекса          | -2,32            | 23,67 | 1011,57             | 0,65                       | 0,027                            | 0,024                                     | 0,029   |
| Индекс эозинофилии                                     | -0,90            | 17,34 | 757,21              | 0,71                       | 0,025                            | 0,023                                     | 0,028   |

Математическое моделирование зависимости «маркер экспозиции – вероятность неблагоприятного ответа» показало достоверную связь ( $p=0,000$ ) повышения содержания в крови марганца (маркер экспозиции) с вероятностью повышения содержания иммуноглобулина Е общего и специфического к марганцу в сыворотке крови; секреторного иммуноглобулина А в слюне; повышения содержания базофилов, эозинофильно-лимфоцитарного индекса в крови; повышение содержания малонового диальдегида и антиоксидантной активности в плазме крови; повышения эозинофилов в назальном секрете; снижения содержания лейкоцитов, эритроцитов в крови (маркеры эффекта).

#### **Определение суточной предельно допустимой концентрации марганца в крови для условий хронического воздействия**

Из полученного ряда допустимых концентраций марганца в крови для каждого маркера эффекта наименьшей концентрацией (по нижней 95%-ной доверительной границе) является 0,015 мг/дм<sup>3</sup> (лимитирующий показатель – вероятность повышения иммуноглобулина Е общего). Данная концентрация может быть рекомендована в качестве суточной ПДК марганца в крови для условий хронического воздействия.

# **НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НАДЗОРНЫХ ОБЪЕКТОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ**

## **5.1. Общие подходы к организации проведения исследований воздействия объектов санитарно-эпидемиологического надзора на здоровье населения**

Для оптимизации деятельности органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека необходимым является совершенствование технологии планирования и осуществления контрольно-надзорной деятельности.

В целях обеспечения надлежащего уровня санитарно-эпидемиологического надзора и эффективного расходования бюджетных средств целесообразным является применение в практической деятельности органов и организаций Роспотребнадзора предлагаемого системного подхода к проведению гигиенических и лабораторных исследований воздействия надзорных объектов высокой и средней степени санитарно-эпидемиологической значимости на здоровье населения.

Проведение исследований воздействия объектов санитарно-эпидемиологического надзора на здоровье населения осуществляется



по запросу органов Роспотребнадзора учреждениями науки Роспотребнадзора (испытательными лабораториями), а также иными научно-исследовательскими учреждениями, аккредитованными в установленном порядке для проведения работ по оценке риска для здоровья населения, исследований биологических объектов, материалов и сред.

Организация проведения, виды и объем гигиенических и лабораторных исследований, необходимых для установления факта воздействия объектов санитарно-эпидемиологического надзора на здоровье населения, планируются с учетом существующей нормативно-правовой базы, по принципу адекватности оцениваемым факторам риска, достаточности для обеспечения статистической значимости исследования.

Нормативно-правовой базой, обеспечивающей легитимность проводимых исследований, являются:

- Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
- Постановление Правительства РФ от 15.09.2005 № 569 «Положение об осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Российской Федерации».
- Постановление Правительства от 30.06.04 года № 322 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека».
- Федеральный закон от 27.12.2002 года № 184-ФЗ «О техническом регулировании».
- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 19.07.2007 года № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок» (зарегистрирован Минюстом России 20.07.2007 № 9866).
- Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».
- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 10.10.2008 года № 368 об утверждении методических рекомендаций «Примерные нормативы деятельности органов и организаций Федеральной службы по надзору

в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в условиях бюджетирования, ориентированного на результат».

- Постановление Правительства Российской Федерации от 02.02.2006 года № 60 «Об утверждении Положения о проведении социально-гигиенического мониторинга».

При планировании исследований воздействия объектов надзора на здоровье населения необходимым является определение:

- видов и объема гигиенических и лабораторных исследований для установления воздействия гигиенически значимых объектов;
- точек проведения лабораторных исследований и измерений в зоне воздействия источника факторов риска;
- контингентов и объема выборки для лабораторных исследований.

Проведение биомедицинских исследований с участием людей в качестве субъекта выполняется в строгом соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), с обязательным соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской Декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г., получением информированного согласия добровольца (волонтера).

## **5.2. Программа исследований по установлению воздействия объекта надзора на здоровье населения**

Программа исследований по установлению воздействия объекта надзора на здоровье населения предусматривает последовательное выполнение процедур, представленных в табл. 5.1.

### **Процедура 1. Идентификация опасности.**

Идентификация опасности выполняется в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04).

Показатель опасности (HRI) определяется с учетом величины условной экспозиции (т/г.). Основными источниками информации о величине условной экспозиции являются:

- атмосферный воздух: ежегодные формы государственного статистического наблюдения 2-ТП (воздух) «Сведения об охране атмосферного воздуха»;
- поверхностные и подземные водоисточники: ежегодные формы государственного статистического наблюдения 2-ТП (водхоз) «Сведения об использовании воды», обобщенные в соответствии с СанПиН 2.1.5.980-00 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод» и СП 2.1.5.1059-01 «Гигиенические требования к охране подземных вод от загрязнения»;
- почва: ежегодные формы государственного статистического наблюдения 2-ТП (отходы) «Сведения об образовании, использовании, обезвреживании, транспортировании и размещении отходов производства и потребления», обобщенные в соответствии ГОСТ 17.4.1.02-83 «Почвы. Общие требования к контролю и охране от загрязнения», СП 2.1.7.1038-01 «Гигиенические требования к устройству и содержанию полигонов для твердых бытовых отходов (ТБО). Санитарные правила».

Информация обобщается за период не менее 3 лет, и составляется ранжированный перечень загрязняющих веществ, потенциально опасных для здоровья.

Таблица 5.1

**Программа исследований по установлению воздействия объекта надзора на здоровье населения**

| № п/п | Название мероприятия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Критерии оценки опасности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Результат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | <b>Процедура 1.</b><br>Идентификация опасности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>показатели опасности (HRI);</li> <li>резорбтивное действие на одинаковые органы и системы;</li> <li>комплексное, комбинированное поступление</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>ранжированный перечень загрязняющих веществ, опасных для здоровья;</li> <li>перечень поражаемых органов/систем и вредных эффектов;</li> <li>перечень ожидаемых видов заболеваний по МКБ-10 у лиц, потенциально подверженных экспозиции;</li> <li>перечень лабораторных показателей для исследования ответных реакций организма</li> </ul>                                                                                                                                                                                    |
| 2     | <b>Процедура 2.</b><br>Обоснование зоны воздействия химических факторов и численности населения, подверженного экспозиции, проводится на основании анализа информации о качестве среды обитания с годовым периодом осреднения:<br>- расчеты рассеивания загрязняющих веществ от стационарных источников;<br>- результаты мониторинговых наблюдений за качеством атмосферного воздуха, воды питьевой, продуктов питания;<br>- натурные исследования | <ul style="list-style-type: none"> <li>среднегодовая концентрация химического вещества в атмосферном воздухе больше <math>0,05 \text{ ПДК}_{с.с.}</math>;</li> <li>среднегодовая концентрация химического вещества в атмосферном воздухе больше <math>\text{RfC}_{с.с.}</math>;</li> <li>коэффициент опасности химического вещества (HQ) больше 0,5;</li> <li>индекс опасности (HI) при комбинированном поступлении химических веществ больше 1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>уточненный перечень загрязняющих веществ для лабораторного исследования;</li> <li>зона воздействия загрязняющих веществ (экспозиции) на население;</li> <li>численность населения, подверженного экспозиции, в том числе чувствительных подгрупп (дети, беременные, женщины фертильного возраста);</li> <li>концентрации загрязняющих веществ в объектах среды обитания в зоне экспозиции;</li> <li>приоритетный путь поступления;</li> <li>точки проведения лабораторных исследований объектов среды и населения</li> </ul> |

Продолжение табл. 5.1

| № п/п | Название мероприятия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Критерии оценки опасности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Результат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3     | <b>Процедура 3.</b><br>Обоснование объема выборки и количества точек для проведения лабораторных исследований                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>численность населения в зоне экспозиции</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>количество точек отбора;</li> <li>объем выборки для обследования;</li> <li>выборка лиц для обследования</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    |
| 4     | <b>Процедура 4.</b><br>Формирование выборки лиц для исследований и выполнение скрининговых лабораторных обследований:<br>- количественное определение и оценка концентраций химических веществ в крови (в соответствии с перечнем, процедура 2),<br>- лабораторные исследования ответных реакций, оценка нестандартных проб (в соответствии с перечнем, процедура 2) | <ul style="list-style-type: none"> <li>доля нестандартных проб крови больше 5 %;</li> <li>концентрация химических веществ в нестандартных пробах превышает референтный уровень по металлам, фоновый – по органическим соединениям (по критерию Стьюдента <math>t &gt; 2, p \leq 0,05</math>);</li> <li>лабораторный показатель достоверно отличается от физиологической возрастной нормы (по критерию Стьюдента <math>t &gt; 2, p \leq 0,05</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>перечень и уровень концентраций индикаторных химических веществ в крови;</li> <li>доля нестандартных проб крови по концентрации химических веществ;</li> <li>перечень индикаторных лабораторных показателей;</li> <li>уровень значений лабораторных показателей;</li> <li>доля нестандартных проб лабораторных показателей</li> </ul> |
| 5     | <b>Процедура 5.</b><br>Установление связи между концентрацией химических веществ в объекте среды обитания (экспозицией) с учетом приоритетного пути поступления и концентрацией вещества в крови (маркером экспозиции)                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>статистически достоверная зависимость (по критерию Стьюдента <math>t &gt; 2, p \leq 0,05</math>);</li> <li>адекватная зависимость (по критерию Фишера <math>F &gt; 3,6, p \leq 0,05</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>перечень маркеров экспозиции</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Окончание табл. 5.1

| № п/п | Название мероприятия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Критерии оценки опасности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Результат                                                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 6     | <b>Процедура 6.</b><br>Установление зависимости «маркер экспозиции (концентрация химического вещества в крови)– маркер эффекта (лабораторный показатель)».                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• статистически достоверная зависимость (по критерию Стьюдента <math>t &gt; 2</math>, <math>p \leq 0,05</math>);</li> <li>• адекватная зависимость (по критерию Фишера <math>F &gt; 3,6</math>, <math>p \leq 0,05</math>);</li> <li>• положительная экспертиза диагностической значимости зависимости</li> </ul>                                           | • перечень маркеров эффекта (лабораторных показателей)                   |
| 7     | <b>Процедура 7.</b><br>Эпидемиологический анализ заболеваемости (случаи по датам) за предыдущий период (не менее 1 года) чувствительной подгруппы, находящейся в зоне экспозиции, согласно перечню ожидаемых нозологических форм (классов болезней).<br>Примечание: процедура выполняется при отсутствии метода количественного определения химического вещества в крови | <ul style="list-style-type: none"> <li>• уровень заболеваемости по нозологической форме (классу болезни) чувствительной подгруппы выше среднего уровня заболеваемости чувствительной подгруппы за предыдущий период (не менее 1 года) на исследуемой территории на 2 стандартных отклонения (<math>+2S</math>) (по критерию Стьюдента <math>t &gt; 2</math>, <math>p \leq 0,05</math>)</li> </ul> | • перечень индикаторных нозологических форм (классов болезней)           |
| 8     | <b>Процедура 8.</b><br>Установление зависимости «экспозиция (концентрация химического вещества в объекте среды) – маркер эффекта (показатель фактической заболеваемости по индикаторным классам болезней (нозологическим формам))»                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• статистически достоверная зависимость (по критерию Стьюдента <math>t &gt; 2</math>, <math>p \leq 0,05</math>);</li> <li>• адекватная зависимость (по критерию Фишера <math>F &gt; 3,6</math>, <math>p \leq 0,05</math>);</li> <li>• положительная экспертиза диагностической значимости зависимости</li> </ul>                                           | • перечень маркеров эффекта (видов заболеваний)                          |
| 9     | <b>Процедура 9.</b><br>Оценка системы зависимостей, полученных в процедурах 5, 6 или 8                                                                                                                                                                                                                                                                                   | • наличие достоверных зависимостей, полученных в процедурах 5, 6, 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | • заключение о наличии воздействия объекта надзора на здоровье населения |

В соответствии с видами ожидаемых заболеваний (исходя из критических органов и систем), верифицированных по МКБ-10, у лиц, потенциально подверженных экспозиции, формируется перечень лабораторных показателей для исследования ответных реакций организма (табл. 5.2).

Из критических органов и систем, подвергаемых воздействию, в первую очередь, учитываются жизненно важные:

- органы дыхания;
- печень;
- желудочно-кишечный тракт;
- сердечно-сосудистая система;
- ЦНС;
- система крови и кроветворных органов;
- эндокринная система;
- мочевыводящая система.

### **Процедура 2. Обоснование зоны воздействия химических факторов и численности населения, подверженного экспозиции.**

Проводится на основании анализа информации о качестве среды обитания с годовым периодом осреднения.

Расчеты рассеивания вредных химических веществ в приземном слое атмосферы проводятся с использованием унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы (УПРЗА), реализующей алгоритм методического документа ОНД-86 «Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий» (например, «Эколог» версия 3.0 и «Эколог-средние», моделирующие разовое и осреднённое по времени распределение загрязняющих веществ). Полученные расчетные концентрации анализируются методами пространственно-временного анализа в среде ГИС (например, ARC/View, версия 3.2.).

Расчеты рассеивания позволяют оценить уровень загрязнения приземного слоя атмосферы и определить зону влияния источника при хроническом воздействии. Зоной влияния источника считается территория, на которой достигаются приземные концентрации выше  $0,05 \text{ ПДК}_{\text{с.с.}}$ .

Таблица 5.2

**Примерный перечень лабораторных показателей для исследования у населения,  
подверженного экспозиции**

| Экспозиция химического фактора риска                                                                                                      | Поражаемые органы и системы | Ожидаемые виды заболеваний по МКБ-10 (класс болезней, нозологическая форма)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Лабораторные показатели ответных реакций организма                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хром <sup>+6</sup> , кадмий, мышьяк, бериллий, ртуть, марганец, никель, кобальт, формальдегид, фенол, цинка оксид, фториды неорганические | Органы дыхания              | Х. Болезни органов дыхания, в том числе:<br>J45 бронхиальная астма<br>J35 хронические болезни миндалин и аденоидов, в том числе:<br>J35.1 гипертрофия миндалин<br>J35.2 гипертрофия аденоидов<br>J37.1 хронический ларинготрахеит<br>J38.9 болезнь верхних дыхательных путей неуточненная<br>J44.8 другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь | <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий иммуноглобулин Е в сыворотке крови;</li> <li>• специфический иммуноглобулин Е к марганцу, хрому, никелю, кобальту в сыворотке крови;</li> <li>• секреторный иммуноглобулин А в слюне;</li> <li>• эозинофильно-лимфоцитарный индекс крови;</li> <li>• эозинофилы, абсолютное число в крови;</li> <li>• лейкоциты, моноциты, лимфоциты, СОЭ в крови</li> </ul>                                                                                                                            |
| Хлорбензол, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ, этилбензол, толуол, стирол, фенол, этилбензол медь, талий, ванадий                 | Печень                      | XI. Болезни органов пищеварения, в том числе:<br>K71 токсическое поражение печени с холестазом                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• альбумин, α-, β-, γ-глобулины в сыворотке крови;</li> <li>• липопропротеиды ЛПВП, липопропротеиды ЛПНП, триглицериды в сыворотке крови;</li> <li>• АЛАТ, АСАТ, ЛДГ<sub>3</sub>, цитохром Р450, щелочная фосфатаза в сыворотке крови;</li> <li>• С-реактивный белок в желчи;</li> <li>• малоновый диальдегид, гидроперекиси липидов, альфа-фетопротеин в сыворотке крови;</li> <li>• общая антиоксидантная активность, супероксид-дисмутаза, глутатионпероксидаза в сыворотке крови</li> </ul> |



Продолжение табл. 5.2

| Экспозиция химического фактора риска                                                                                                                | Поражаемые органы и системы | Ожидаемые виды заболеваний по МКБ-10 (класс болезней, нозологическая форма)                                                                     | Лабораторные показатели ответных реакций организма                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Формальдегид, ацетальдегид, фенол, тетрахлорметан, медь, никель, алюминий, бериллий, мышьяк, ванадий, бензол, железо                                | Желудочно-кишечный тракт    | XI. Болезни органов пищеварения, в том числе:<br>K30 функциональная диспепсия<br>K29.9 хронический гастродуоденит<br>K83.8 билиарная дисфункция | <ul style="list-style-type: none"> <li>• секреторный иммуноглобулин А в слюне;</li> <li>• щелочная фосфатаза в сыворотке крови;</li> <li>• С-реактивный белок в желудочном соке;</li> <li>• дифениламинная проба в желудочном соке;</li> <li>• малоновый диальдегид в желудочном соке;</li> <li>• гидроперекиси липидов, карциноэмбриональный антиген в сыворотке крови;</li> <li>• общая антиоксидантная активность плазмы крови;</li> <li>• лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, плазматические клетки в крови</li> </ul> |
| Бензол, формальдегид, фенол, толуол, ксилолы, стирол, метанол, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, марганец, алюминий, свинец, ртуть, мышьяк | ЦНС                         | VI. Болезни нервной системы, в том числе:<br>R45.0 астеноневротический синдром<br>G93.8 неврозоподобный синдром                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• кортизол, адреналин в сыворотке крови;</li> <li>• ацетилхолин в сыворотке крови;</li> <li>• ТТГ в сыворотке крови;</li> <li>• калий, натрий в сыворотке крови, «калий/натрий» коэффициент</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Продолжение табл. 5.2

| Экспозиция химического фактора риска                                                                                                   | Поражаемые органы и системы          | Ожидаемые виды заболеваний по МКБ-10 (класс болезней, нозологическая форма)                                                                                                                                      | Лабораторные показатели ответных реакций организма                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бензол, толуол, этилбензол, ксилолы, анилин и его производные, ксилолы, стирол, цинка оксид, железо, марганец, никель, кобальт, свинец | Система крови и кроветворных органов | III. Болезни крови, кроветворных органов, в том числе:<br>D50.8 другие железодефицитные анемии<br>D50.9 другие железодефицитные анемии неуточненные                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• гемоглобин, метгемоглобин, эритроциты, гематокрит в крови;</li> <li>• среднее содержание гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцита в крови;</li> <li>• железо, общая и неполная железосвязывающая способность сыворотки крови;</li> <li>• ферритин, трансферрин в сыворотке крови;</li> <li>• билирубин общий и прямой в сыворотке крови;</li> <li>• дельта-аминолевулиновая кислота в моче</li> </ul> |
| Бензол, толуол, этилбензол, свинец, никель, марганец, хром ртуть, кадмий, мышьяк                                                       | Эндокринная система                  | IV. Болезни эндокринной системы, в том числе:<br>E46.0 белково-энергетическая недостаточность<br>E67.8 избыток массы тела<br>T34.3 низкорослость<br>T34.4 высокорослость<br>E04.9 нетоксический зоб неуточненный | <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий белок, глюкоза в сыворотке крови;</li> <li>• холестерин общий, липопротеиды ЛПВП, ЛПНП в сыворотке крови;</li> <li>• ЛГ, пролактин, ФСГ, тестостерон в сыворотке крови;</li> <li>• лептин в сыворотке крови;</li> <li>• ТТГ, свободный T<sub>4</sub>, антитела к ТПО, тиреоглобулину в сыворотке крови;</li> <li>• СТГ в сыворотке крови</li> </ul>                                                       |
| Бензол, фенол, бария нитрат, мышьяк, никель                                                                                            | Сердечно-сосудистая система          | IX. Болезни системы кровообращения, в том числе:<br>I51.6 сердечно-сосудистая болезнь неуточненная<br>I 51.0 кардиодистрофия                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ<sub>4-5</sub> в сыворотке крови;</li> <li>• калий, натрий в сыворотке крови, калий/натрий коэффициент;</li> <li>• гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид в сыворотке крови;</li> <li>• супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза в сыворотке крови</li> </ul>                                                                                                                                          |

Окончание табл. 5.2

| Экспозиция химического фактора риска                                                                          | Поражаемые органы и системы | Ожидаемые виды заболеваний по МКБ-10 (класс болезней, нозологическая форма)                                              | Лабораторные показатели ответных реакций организма                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Этилбензол, толуол, фенол, тетра-хлорметан, хлороформ, бария нитрат, свинец, ртуть, кадмий, ванадий, молибден | Мочевыводящая система       | XIV. Болезни мочеполовой системы, в том числе:<br>N03 хронический нефротический синдром<br>N11.9 хронический пиелонефрит | <ul style="list-style-type: none"> <li>• гидроперекиси липидов в сыворотке крови;</li> <li>• креатинин, мочевины в сыворотке крови;</li> <li>• бета-2-микроглобулин в сыворотке крови;</li> <li>• почечный эпителий в моче;</li> <li>• удельный вес, лейкоциты, эритроциты мочи</li> </ul> |

Оценка качества объектов среды обитания (атмосферного воздуха, воды питьевой, продуктов питания) проводится по результатам санитарно-химических мониторинговых исследований (протоколы лабораторных испытаний, отчетные формы), выполненных органами Роспотребнадзора и Федеральной службой по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды и обобщенных в соответствии с требованиями:

– ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест»;

– СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества»;

– ГН 2.1.7.2041-06 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве»;

– СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов».

Точки отбора проб объектов среды обитания (атмосферного воздуха, питьевой воды, продуктов питания), лабораторного обследования населения располагаются в местах длительного пребывания чувствительных подгрупп (дети, подростки, женщины фертильного возраста, беременные) – детские дошкольные учреждения, общеобразовательные школы, жилые участки, расположенные в зоне экспозиции населения.

Лабораторные исследования объектов среды обитания проводятся для подтверждения результатов расчетов рассеивания вредных веществ, дополнения данных мониторинговых наблюдений (табл. 5.3).

Таблица 5.3

**Виды и объем лабораторных методов контроля**

| № п/п | Объект контроля | Виды и объем лабораторных методов контроля                                                                                   | Точка контроля, количество точек контроля, количество проб                                                                                                                                                                                                      | НД                                                                   |
|-------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1     | Зона экспозиции | Атмосферный воздух населенных мест в соответствии с перечнем загрязняющих веществ с учетом коэффициентов и индекса опасности | Точка контроля – в точке обследования детского населения (ДДУ, школа). Количество точек отбора определяется численностью населения в зоне экспозиции: до 500 чел. – 1 точка (1 проба), 500–10 тыс. чел. – 3 точки (3 пробы), 10–30 тыс. чел. – 5 точек (5 проб) | В соответствии с требованиями ГОСТ 17.2.3.01-86, СанПиН 2.1.6.575-96 |

Окончание табл. 5.3

| № п/п | Объект контроля                                                                              | Виды и объем лабораторных методов контроля                                                                                                                                                         | Точка контроля, количество точек контроля, количество проб                                                                                                                                                                                                                          | НД                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2     | Система централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения из поверхностных водоемов     | Вода питьевая из водопроводной сети на санитарно-химические показатели в соответствии с перечнем загрязняющих веществ с учетом коэффициентов и индекса опасности, с учетом способов водоподготовки | Точка контроля – кран на водопроводной сети в точке обследования населения (ДДУ, школа).<br>Количество точек отбора определяется численностью населения в зоне экспозиции: до 500 чел. – 3 точки (3 пробы), 500–10 тыс. чел. – 5 точек (5 проб), 10–30 тыс. чел. – 6 точек (6 проб) | В соответствии с требованиями СанПиН 2.1.4.1074-01, МУ 2.1.4.682-97, ГОСТ 2761-84 |
| 3     | Система централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения (из подземных водоисточников) | Вода питьевая из водопроводной сети на санитарно-химические показатели в соответствии с перечнем загрязняющих веществ с учетом коэффициентов и индекса опасности                                   | Точка контроля – кран на водопроводной сети в точке обследования населения (ДДУ, школа).<br>Количество точек отбора – 4.<br>Количество проб – 4                                                                                                                                     | В соответствии с требованиями СанПиН 2.1.4.1074-01, МУ 2.1.4.682-97, ГОСТ 2761-84 |
| 4     | Сельскохозяйственные поля и приусадебные участки, расположенные в зоне экспозиции            | Пищевые продукты, выращенные на с/х полях и приусадебных участках, употребляемые в пищу населением в точке обследования                                                                            | Точка контроля – в точке обследования населения (ДДУ, школа).<br>Количество точек отбора определяется численностью населения в зоне экспозиции: до 500 чел. – 1 точка (1 проба), 500–10 тыс. чел. – 3 точки (3 пробы), 10–30 тыс. чел. – 5 точек (5 проб)                           | В соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1078-01                                |

### Процедура 3. Обоснование объема выборки и количества точек для проведения лабораторных исследований.

Объем выборки для исследования ( $n$ ) определяется исходя из численности населения, находящегося под воздействием. Для того чтобы выборка была репрезентативной и отражала свойства генеральной совокупности, должна обеспечиваться максимальная статистическая ошибка 5 % (с доверительной вероятностью 95 %). Соблюдение

этого условия обеспечивается определением объема выборки для исследования, количества точек и наблюдений в каждой точке (табл. 5.4).

Таблица 5.4

**Объем выборки, количество точек для исследования**

| Показатель                                       | Численность населения, находящегося под воздействием, чел. |      |      |        |        |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|------|--------|--------|
|                                                  | 1000                                                       | 3000 | 5000 | 10 000 | 15 000 |
| Объем выборки ( $n$ ), чел.                      | 100                                                        | 300  | 500  | 1000   | 1500   |
| Количество точек исследования                    | 1                                                          | 3    | 5    | 10     | 15     |
| Количество наблюдений в точке исследования, чел. | 100                                                        | 100  | 100  | 100    | 100    |

**Процедура 4. Формирование выборки лиц для исследований и выполнение скрининговых лабораторных обследований.**

Процедура проведения скрининговых лабораторных обследований включает в себя:

- отбор лиц для обследования в точках обследования;
- клинико-анамнестическое обследование;
- количественное определение содержания химических веществ в биологических средах организма (в крови) в соответствии с перечнем загрязняющих веществ (процедура 2 настоящей главы);
- исследование лабораторных показателей ответных реакций организма на воздействие в соответствии с перечнем лабораторных показателей (см. табл. 5.2).

В качестве чувствительной подгруппы для исследования в выборку отбирают детей вследствие их деятельности и активности.

Критерии включения детей в выборку для исследования:

- биологические: лица младшего школьного возраста (6–10 лет) обоего пола;
- клинические: отсутствие острых инфекционных заболеваний не менее чем в течение 2 недель до начала исследования, хронических заболеваний в стадии декомпенсации (4-я группа здоровья);
- социально-бытовые критерии: соответствие жилищных условий действующим гигиеническим нормативам, средний уровень материальной обеспеченности относительно душевого прожиточного минимума.

Количественное определение содержания исследуемых химических веществ в крови осуществляется в соответствии с действующими методическими указаниями, утвержденными органами государственного санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации: МУК 4.1.765-99; МУК 4.1.767-99; МУК 4.1.770-99; МУК 4.1.772-99; МУК 4.1.777-99; МУК 4.1.2103-06; МУК 4.1.2106-06; МУК 4.1.2108-06; МУК 4.1.2111-06; МУК 4.1.2112-06; МУК 4.1.2115-06; МУК 4.1.2116-06.

Забор и хранение проб биологического материала (кровь, моча) для исследования проводятся в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».

При клинико-анамнестическом обследовании устанавливается диагноз основного заболевания (по МКБ-10), в соответствии с которым проводится исследование лабораторных показателей ответных реакций организма на воздействие согласно перечню (табл. 5.2).

Исследование и оценка отклонений лабораторных показателей ответных реакций организма проводятся с использованием унифицированных методов исследований (биохимических, иммунологических, иммуноферментных), утвержденных в соответствии с существующим порядком. Критериями оценки отклонений лабораторных показателей являются возрастные физиологические нормы.

#### **Процедура 5. Установление связи «экспозиция – маркер экспозиции».**

Установление связи между концентрацией химических веществ в объекте среды обитания (экспозицией) с учетом приоритетного пути поступления и концентрацией вещества в крови (маркером экспозиции) проводится методом математического моделирования зависимости концентрации химического вещества в крови исследуемой выборки от средней суточной дозы с учетом приоритетного пути поступления в организм.

Расчет средней суточной дозы поступления химического вещества, осредненной на хроническую экспозицию, проводится в соответствии с «Руководством по оценке риска химического вещества для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

В условиях хронического воздействия загрязняющих веществ в концентрациях в пределах 0,1–0,5 ПДК<sub>с.с</sub> допустимым является использование линейных зависимостей. Математическая модель, описывающая анализируемую зависимость, представляет собой линейное уравнение вида:

$$x = b_1 D + b_0, \quad (5.1)$$

где  $x$  – концентрация химического вещества в крови, мг/дм<sup>3</sup>;

$D$  – средняя суточная доза, усредненная на хроническую экспозицию химического вещества, мг/(кг·день);

$b_0, b_1$  – параметры модели, характеризующие начальный уровень концентрации вещества в крови и скорость абсорбции.

#### **Процедура 6. Оценка параметров зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта».**

Установление зависимости «маркер экспозиции (концентрация химического вещества в крови) – маркер эффекта (лабораторный показатель)» проводится методом построения логистической регрессионной модели:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}}, \quad (5.2)$$

где  $p$  – вероятность отклонения лабораторного показателя от физиологической нормы;

$x$  – концентрация химического вещества в крови, мг/дм<sup>3</sup>;

$b_0, b_1$  – параметры математической модели.

#### **Процедура 7. Эпидемиологический анализ фактической заболеваемости.**

Углубленный анализ заболеваемости (случаи по датам) чувствительной подгруппы проводится по данным фонда обязательного медицинского страхования за предыдущий период (не менее 1 года). Количество выборки составляет 10 % от численности населения в зоне экспозиции.

#### **Процедура 8. Установление зависимости «экспозиция – маркер эффекта (заболеваемость)».**

Установление зависимости «экспозиция (концентрация химического вещества в объекте среды) – маркер эффекта (показатель фактической заболеваемости по индикаторным классам болезней (нозоло-



гическим формам))» осуществляется по результатам эпидемиологических исследований.

#### **Процедура 9. Экспертная оценка результатов.**

На основании экспертной оценки системы полученных достоверных зависимостей дается заключение о наличии (отсутствии) воздействия объекта надзора на здоровье населения.

Практическое использование органами и организациями Роспотребнадзора предлагаемого подхода в рамках осуществления санитарно-эпидемиологического надзора позволит формировать доказательную базу воздействия объектов гигиенического надзора как источников факторов риска на здоровье населения и оптимизировать контрольно-надзорную деятельность, направленную на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия.

# ОБОСНОВАНИЕ БИОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ЭФФЕКТА НА ОСНОВЕ ПРОТЕОМНЫХ И МЕТАБОЛОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

## 6.1. Протеомные биотехнологии для анализа биомаркерных молекул

На рубеже XX–XXI вв. отмечено поступательное развитие исследований, касающихся ранней диагностики и профилактики социально значимых болезней, а также экологически детерминированных нарушений состояния здоровья в условиях внешнесредового воздействия факторов риска [51, 157]. Современные исследования, направленные на улучшение индивидуального здоровья и предупреждение роста заболеваемости на уровне популяции, фокусируют внимание ученых на проблемах изучения роли факторов риска, в том числе химических, на индивидуальном уровне, на методах их контроля и индикаторных показателях развития заболеваний, на изучении их влияния на уровень популяционного здоровья [80, 166, 167, 199]. Конечной целью исследований является промоция общественного здоровья через оптимизацию условий среды обитания, разработку программ профилактики для отдельных категорий населения, инновационных стратегий лечения заболеваний [7].

Традиционные лабораторные и инструментальные методы верификации заболеваний, существующие на сегодняшний день (биохимический, иммунохимический, иммунологический, морфобиопсийный и

т.д.), позволяют, как правило, выявлять нарушения гомеостаза на органном и/или системном уровне (активность энзимов, реакция белков и пептидов больших размеров, пролиферация и т.д.), т.е. на стадии сформировавшегося патологического процесса и клинических проявлений [255, 256].

С этих позиций для задач гигиенической оценки, ранней диагностики и профилактики нарушений состояния здоровья наиболее актуальными на сегодняшний день являются разработка и внедрение принципиально новых аналитических подходов, позволяющих систематически анализировать молекулярные механизмы зарождения и развития заболевания [83, 189, 303]. Знание этих механизмов позволит подойти к качественно новому пониманию вопросов, связанных с диагностикой, профилактикой и лечением.

Успешное завершение проекта «Геном человека» явилось событием, приведшим к принципиальному пересмотру подходов к исследованию живых систем мировым научным сообществом [189]. Основу новых научных представлений составила методология системного анализа молекулярных процессов, лежащих в основе Жизни [189, 294, 357]. Достижения приборостроительной индустрии и совершенствование вычислительных систем обеспечили необходимую технологическую базу для высокопродуктивных исследований в рамках новой научной методологии [362, 434]. Комплекс технических решений, исследовательских подходов и методов, обеспечивающий высокопродуктивные исследования, получил название *постгеномных технологий*, позволяющих осуществлять на молекулярном уровне идентификацию маркеров заболеваний для раннего выявления и прогнозирования вероятности их развития, идентифицировать молекулярные системы (молекулярные комплексы) для направленного воздействия профилактических мероприятий [189].

Знание этих механизмов позволит проводить проблемно-ориентированные исследования фундаментального характера, направленные на совершенствование системных подходов к изучению живых систем с привлечением передовых достижений биотехнологии [189, 434], а именно:

- на разработку новых диагностических технологий, основанных на системной идентификации целевых молекулярных маркеров забо-

левания в связи с невозможностью существующих технических ограничений современных приборов количественно определять низкие концентрации маркеров, т.е. при самых ранних стадиях развития патологического процесса;

- на разработку более эффективных профилактических мер, базирующихся на установлении новых молекулярных мишеней воздействия.

Инновационный потенциал ориентированных разработок фундаментального характера будет широко востребован и иметь перспективную практическую значимость для решения актуальных задач профилактической медицины и обеспечения гигиенической безопасности.

К результатам прикладного характера относятся [73, 84, 85, 312, 411, 422, 425, 437]:

- эффективные технологии раннего выявления массовых неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистой системы, болезней обмена, новообразований и т.д.);

- постгеномные технологии анализа и сбора данных для повышения эффективности мониторинга массовых неинфекционных заболеваний;

- технологии оценки безопасности наноматериалов, продуктов питания, токсичных химических соединений;

- нанобиотехнологии, включающие биосенсоры с различной системой регистрации диагностического назначения – «универсальные диагностикумы», биосистемы для сборки наноустройств.

На сегодняшний день существуют две важные биомолекулярные дисциплины, используемые в идентификации связанных с болезнью биомаркеров: *геномика* и *протеомика*. В подходе геномики гены, которые связаны с определенными болезнями или физиологическими процессами, идентифицированы и изучены. Проект «Геном человека» (Human Genome Project, 1990-2003 гг.) привел к успешному определению последовательности нуклеотидов, которые составляют ДНК [375, 463], и позволил идентифицировать приблизительно 20 000–25 000 генов в человеческом теле [426]. Ген отвечает за кодирование информации о структуре синтезируемого белка. Информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт (экспрессия гена – процесс транскрипции) – мРНК (mRNA) или

белок [347]. В различных последовательностях нуклеотидов выражение определенных генов может быть увеличено или подавлено, что влияет на концентрацию и структуру синтезируемых белков, а следовательно, и на развитие заболеваний [292, 293, 346, 468]. В силу статичного характера природы генома знание о личных особенностях генома человека является необходимым, но недостаточным условием сохранения здоровья населения. Существующие диагностические подходы, основанные на геномных исследованиях, ограничены и не всегда имеют практическое применение для ранней диагностики заболеваний [375].

Очевидной альтернативой стал подход *протеомики*, поскольку конечная форма генного продукта – это белки, которые наиболее непосредственно связаны с биологической функцией [392]. Протеомика – основное направление функциональной геномики, в рамках которого возможно осуществление идентификации и высокоточного количественного определения всех индивидуальных белков, которые синтезируются в клетке, и мониторинг изменения их концентраций [354]. Белки представляют собой продукты определенных генов и являются самообучающимися молекулами, так как в течение жизни они взаимодействуют между собой и это взаимодействие запускает метаболические цепи и процессы [292]. Белками выполняется огромное число функций в организме, в соответствии с которыми осуществляется их классификация и определяется биологическая значимость [346, 392]:

- энзимные (ферментные) белки, которые служат катализаторами биохимических реакций в клетках и таких функций, как пищеварение;
- транспортные белки, такие как гемоглобин, который переносит кислород из лёгких к другим частям тела;
- структурные белки, такие как коллаген и эластин, которые обеспечивают фиброзную основу соединительных тканей в животных организмах;
- резервные (запасные) белки, такие как казеин, который является главным источником аминокислот для организмов детёнышей млекопитающих;
- гормональные белки, такие как инсулин, который помогает регулировать концентрацию сахара в крови;

- рецепторные белки, которые встраиваются в мембраны нервных клеток и детектируют химические сигналы, передаваемые другими нервными клетками;
- сократимые белки, такие как миозин, который играет большую роль в движении мышц;
- защитные белки, включающие антитела, которые защищают организм от болезней.

На сегодняшний день исследования протеома оказались в центре внимания ученого сообщества, так как технологии анализа протеома позволяют оценить текущее состояние организма [410]. По международной научной инициативе, направленной на идентификацию всех белков человека, создан международный проект «Протеом человека». Проект отражает назревшую в медицине необходимость перейти от исследования генетически заложенной информации о возможности развития заболевания к ситуационной оценке фактического состояния здоровья с учетом индивидуальных особенностей человека. Глобальная цель проекта – идентификация нескольких миллионов белков, различающихся по своей структуре, кодируемых 20 тысячами генов в геноме человека, и их основных модификаций, т.е. конструирование протеомной карты всех белков человека. Первоочередные задачи проекта «Протеом человека» – составление протеомных карт плазмы крови, печени и мозга, а также проведение антигенного картирования генома. Гены, кодирующие белки в организме человека, могут создавать десятки различных вариаций белка, и каждая из них может быть модифицирована путем добавления различных химических групп разными способами. Все эти белки создаются на различных уровнях, в разные моменты времени, более чем в 200 типах клеток человека.

Протеом имеет динамический характер, что делает его «оперативным» индикатором физиологических и патологических процессов. Сравнительный анализ протеома в динамике позволяет по увеличению концентрации или изменению структур идентифицировать белки – маркеры модифицированного состояния [397, 409, 410, 428, 448]. В ранней диагностике нарушений гомеостаза необходимым является наличие чувствительных и точных биомаркеров. Этому соответствуют белки, так как они обычно присутствуют в очень низких концентрациях [459].

Доказательный аспект проблемы – установить корреляцию между началом или развитием болезни и белковыми детерминантами. Многочисленные белки (насчитывается до 6–8 млн в одной клетке) обуславливают широкий диапазон концентраций в клетке и биологическом образце в целом, что усложняет их анализ [359, 386]. Основой всех методов работы с генетическим материалом является полимеразная цепная реакция, позволяющая избирательно поднять концентрацию определенной молекулы ДНК до уровня, который может быть зарегистрирован приборами. В отличие от ДНК, белки невозможно нарабатывать в ходе полимеразной цепной реакции, следовательно, методической основой протеомики является подход, при котором чувствительность приборов позволяет регистрировать отдельные молекулы. Чем выше концентрационная чувствительность аналитического метода, тем большее количество белков можно анализировать. Поэтому для выполнения протеомного анализа необходимо создание технологий, позволяющих исследовать концентрации белков ниже  $10^{-15}$  м [309, 451].

Технология проведения протеомных исследований в настоящее время быстро развивается [306]. Полный анализ протеома клеток, тканей, органов и биологических жидкостей, позволяющий оценить совокупность всех белков (каталогизация белков), содержащихся в данном образце (сыворотке крови, моче, биопсии т.д.), на сегодняшний день проводится с помощью двумерного электрофореза с высоким разрешением и с последующей идентификацией индивидуальных белков за счет масс-спектрометрии. Это позволяет проанализировать до 10 000 индивидуальных белков в одном образце и зафиксировать изменения их концентраций [404, 421].

Развитие технологий протеомного анализа инициировало существенный прогресс в формировании инструментальной базы для молекулярной диагностики целого ряда соматических неинфекционных заболеваний [85, 189, 294]. Это позволило многим ученым выдвигать предположения о важном значении конкретных белковых субстанций, циркулирующих в кровотоке, в качестве биомаркеров как физиологических, так и патологических состояний. Существенным подтверждением данной гипотезы послужила идентификация биомаркерных молекул при различных заболеваниях, в том числе онкологических, кардио-

логических, ревматологических, гепатологических и др. [73, 85, 411], белковых продуктов клеточного обмена, а также других биоаналитов, характеризующих донозологические и патологические состояния [312, 357].

Аналогично этому, для раннего выявления нарушений состояния здоровья, в том числе экологически детерминированных, высокоинформативными являются исследования протеомного профиля биологических сред организма (сыворотки, плазмы крови, мочи, слюны, слезной жидкости) на предмет обнаружения физиологических и диагностических концентраций маркерных белков [292, 347, 426, 463]. Проведение протеомного анализа большинства жидких биологических сред является необходимым для неинвазивного контроля при проведении скрининговых и инвазивного – при проведении углубленных исследований биологических эффектов, вызываемых повышенным содержанием токсичных веществ в организме.

Экзогенные факторы, в частности химические, могут влиять на модификационный статус белков несколькими путями. Некоторые токсиканты биотрансформируются в активные электрофилы, которые считаются причинами модификаций. Другие токсиканты могут привести к формированию оксидантов и эндогенных электрофилов, которые могут также модифицировать белки. Электрофильные взаимодействия, по-видимому, играют существенную роль в механизмах токсичности. Модификации эндогенных регуляторных белков весьма чувствительны к изменениям, вызванным факторами среды обитания [409, 448].

В ходе проведения исследований протеома и наработки данных ученые мирового сообщества столкнулись с рядом проблем: отсутствие стандартизированных протоколов исследований [306, 309, 404], различия в обработке и интерпретации данных [394, 421], различия в типировании коллекции белков [355, 441]. В 2001 г. в рамках международного научного проекта «Протеом человека» для сотрудничества и координации деятельности была создана международная Организация Протеома человека (Human Proteome Organization / HUPO). Основная цель Организации – обеспечить всесторонний анализ протеома человека, аннотировать результаты исследования и сделать доступной полученную информацию [404].



Реализация программы предусмотрена в течение 10–15 лет. В целях обеспечения приоритетных позиций российских научно-исследовательских коллективов, ведущих разработки в области технологий живых систем, по предложению Российской академии медицинских наук (РАМН) была инициирована Программа «Протеомика в медицине и биотехнологии» (2001–20011 гг.) [189]. За прошедший период в рамках реализации программы сформирована приборная база высокотехнологичного оборудования для научных исследований в области протеомики, ставшая заделом, который позволил России войти в консорциум государств – исполнителей международного проекта «Протеом человека».

В настоящее время John Bergeron (McGill University, Montreal, Canada), бывший президент Международной организации по изучению протеома человека, и группа ведущих специалистов в области протеомных исследований готовят предложение о крупномасштабном исследовании протеома человека. Проект направлен на идентификацию спектра белков, присутствующих в каждой ткани на клеточном уровне. Такой тип белкового каталога будет высокоинформативным для установления новых биомаркеров процесса развития того или иного нарушения состояния здоровья.

### **Методы протеомного анализа**

Полный анализ протеома клеток, тканей, биологических жидкостей проводится с помощью комбинации двух методов: двухмерного (2Д) капиллярного электрофореза (CE) с высоким разрешением, позволяющего выделить протеины, и последующей масс-спектрометрии (MS) для идентификации и количественного определения индивидуальных белковых макропроб с последующей обработкой результатов методом биоинформатики [256].

Одной из наиболее перспективных модификаций протеомной технологии является комбинация методов MALDI-Tof («Matrix Assistant Laser Desorb Ionization Time of flight») [434]. Принцип этого подхода заключается в том, что белки из неокрашенного LD-геля электроблоттингом переносятся на мембрану с иммобилизованным трипсином, в котором они расщепляются до белковых фрагментов. Полученные бел-

ковые фракции улавливаются второй мембраной, которая считывается в MALDI-ToF тандемном (MS-MS) масс-спектрометре и позволяет прочитывать последовательность пептидов со скоростью сотен образцов в час [362]. Используется обратная фаза (LS) для разделения пептидов из чрезвычайно сложных смесей с целью определения аминокислотных остатков в белковых молекулах.

Типичная последовательность операций при исследованиях в протеомике заключается в следующем:

- 1) отбор образца (клетки, ткань, плазма крови чуть более 1 мл);
- 2) приготовление образца, лизис клеток, экстракция белков;
- 3) двумерный электрофорез, проявление белковых пятен на геле;
- 4) анализ двумерной электрофореграммы – каждый белок предстает в виде отдельного пятна, его интенсивность соответствует уровню экспрессии белка, т.е. его количеству;
- 5) выделение участков геля, содержащих индивидуальные белковые пятна, расщепление индивидуальных белков трипсином прямо в геле;
- 6) масс-спектрометрический анализ – детекция аминокислотных последовательностей фрагментов индивидуальных белков;
- 7) идентификация каждого белка и измерение его концентрации, документирование, обработка результатов.

Протеомный анализ сопряжен с проведением ряда трудоемких рутинных процедур, связанных с тем, что число анализируемых белков велико, а для статистической значимости результата требуется обработать большое количество образцов в соответствии со стандартным протоколом. Снятые масс-спектры передаются в программу идентификации белков. Профиль масс, полученный на масс-спектрометре, соответствующий пептидным фрагментам белка, позволяет однозначно его идентифицировать, проведя поиск соответствия с теоретическими профилями, построенными по белкам человеческого генома через специализированные компьютерные базы данных в сети Интернет в онлайн-режиме.

Метод двумерного капиллярного электрофореза с последующей масс-спектрометрией всегда будет играть большую роль в протеомных исследованиях. Он позволяет проанализировать до 10 000 индивиду-

альных белков в одном образце и зафиксировать изменения их концентраций [306, 309, 355, 359, 386, 394, 404, 421, 441, 451]. Однако объем работ, которые необходимо выполнить, требует использования методов и приборов с большой производительностью, информативностью и чувствительностью.

Современная практика указывает на то, что комбинация высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометром позволяет гораздо эффективнее проводить разделение белков и пептидов, которое в особенности полезно для идентификации белков и для характеристики их послетрансляционных модификаций. Протеомика остро нуждается в аналитических приборах, которые дают возможность проводить скрининг белков высокой производительности для их идентификации и характеристики. Скорость и чувствительность, предлагаемые системами ВЭЖХ-МС/МС, использующими ионную ловушку в качестве масс-анализатора, удовлетворяют всем потребностям этого анализа. Кроме этого, масс-спектрометрия с использованием ионных ловушек обладает глобальными преимуществами в протеомике [306, 309, 355, 359, 386, 394, 404, 421, 441, 451]. Она способна эффективно собирать ионы и выполнять высокоинформативную фрагментацию. Построенный на основе ионной ловушки масс-анализатор лучше всего подходит для «скорострельной» секвенации белков. Возможность ускорять идентификацию и характеристику белков является чрезвычайно важной при проведении протеомного анализа. При секвенировании генома человека было найдено, что геном ограничивается 30 000–40 000 генов. Число белков в человеческом теле оценивается как 300 000 или более. Это обуславливает острую потребность протеомики в аналитических приборах, которые дают возможность проводить скрининг белков высокой производительности для их идентификации и характеристики, что не позволяет сочетание 2D-PAGE с MALDI TOF, предлагаемое системами ВЭЖХ-МС/МС, использующими ионную ловушку в качестве масс-анализатора. Это удовлетворяет всем потребностям анализа. Большинство учёных мира, работающих в области протеомики сегодня, уверены, что методы, комбинирующие высокоэффективную жидкостную хроматографию и tandemную масс-спектрометрию (LC-MS-MS), могут обеспечить ско-

рость и чувствительность исследований в протеомике, так как позволяют гораздо эффективнее и быстрее проводить разделение белков и пептидов [394, 421].

Использование биосенсорных технологий, основанных на новом классе аналитических устройств, использующих иммобилизированные биологические материалы для «узнавания» молекул [350] с различной системой регистрации (оптические, электрохимические, на основе измерения проводимости, сканирования поверхности с атомарным разрешением и т.п.), повысит эффективность идентификации биомаркерных белков.

Интерпретация полученных данных протеомного анализа осуществляется с помощью биоинформатики [294, 317, 355, 441, 442]. Проводится анализ баз данных, и в итоге получается дифференцированный профиль белков. С помощью этой техники уже открыты новые белковые маркеры и получены эффективные результаты в области кардиоваскулярной протеомики и онкопротеомики [73, 84, 350, 411, 422].

## **6.2. Становление и развитие метаболомного и метабономного анализов в биомолекулярных исследованиях**

*Метаболомика* – новое интенсивно развивающееся направление, осуществляющее систематическое изучение химических процессов, в которые вовлечены метаболиты биологического образца [321]. Совокупность всех химических соединений (метаболитов), являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или синтезируемых в организме, представляет собой *метаболом* [366].

На основе метаболомного анализа осуществляется построение глобального профиля концентрации всех метаболитов в биологическом образце.

Основное направление исследований в метаболомике – это выявление метаболических изменений, характерных для инициации заболевания и его динамики, для закономерностей ответа метаболизма на воздействие вредных факторов среды обитания. Основные патологические состояния, находящиеся в фокусе метаболомики – метаболический синдром, нарушение обмена веществ, сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени и т.д. [321, 366].

Стартовавший в 2004 г. по инициативе ученых Университета Альберта (Канада) проект «Метаболом человека» (Human Metabolome Project) в 2007 г. представил первую версию базы данных о метаболоме человека, содержащую информацию примерно о 2500 метаболитах, 1200 лекарствах и 3500 веществ пищи, которые могут присутствовать в человеческом организме [443, 469] (черновой вариант метаболического паспорта человека). Вслед за этим составлена компьютерная модель, представляющая все известные на сегодняшний день пути метаболизма в организме [421].

В представленной базе данных и компьютерной модели впервые продемонстрированы все биохимические реакции, происходящие в организме человека, описаны связи активностей всех генов с обменом веществ для каждого типа клеток и последующей выработкой соответствующих белков, ферментов и метаболитов [421]. Такая работа по

глобальному обобщению проделана впервые. Информация, доступная в базе метаболома человека ([www.hmdb.ca](http://www.hmdb.ca)) и основанная на анализе существующей научной литературы, далека от полноты. Несмотря на это, по мнению авторов, результаты их работы являются отправной точкой для начала новой эры диагностики, профилактики и мониторинга заболеваний. Они уверены, что Human Metabolome Project гораздо быстрее повлияет на повышение эффективности диагностики и профилактики заболеваний, чем Human Genome Project [443, 469]. Причина этого заключается в том, что метаболомы в качестве индикаторов здоровья и протекающих в организме физиологических процессов несравненно чувствительнее к воздействию неблагоприятных факторов, в том числе среды обитания, пищевых продуктов и т.д. А представитель «геномщиков» из того же университета доктор Дэвид Бейли (David Bailey) указывает также на значение метаболома для прогнозирования, предупреждения и мониторинга многих заболеваний, связанных с загрязнением среды обитания [469].

Метаболомика уже показала высокую эффективность при обнаружении нарушений метаболизма, вызванных внешнесредовыми факторами, при изучении токсичности химических веществ, при идентификации генно-модифицированных продуктов [393, 443].

Метаболические профили (в частности, мочи и плазмы крови) могут быть использованы для определения изменений, вызванных поступлением в организм токсичных химических соединений, на уровне нормы и патологии. Определение метаболома даст возможность полнее понять интерактивную природу клеточных реакций на химические агенты. Во многих случаях наблюдаемые изменения могут быть соотнесены со специфичными синдромами, например, со специфическими поражениями печени и жировой ткани [423]. Показана высокая эффективность метаболомного анализа для определения фенотипа, возникающего при генетических изменениях, таких как удаление и вставка генов. Это может быть определение фенотипических изменений генно-модифицированных продуктов, прогнозирование функционирования неизученных генов путем сравнения метаболических изменений с теми, которые происходят при вставке и удалении известных [298, 423].

**Методы анализа метаболома.**

В метаболомике метаболиты обычно определяют как любые молекулы размера не более 1 КДа [342]. Последними исследованиями ученых из Института биоинформатики и системной биологии Центра Гельмгольца (Мюнхен), а также сотрудников Факультета биологии Университета Людвиг-Максимилиана показали, что биологические индикаторы заболеваний, вызванные под влиянием вредных факторов среды обитания, можно обнаружить при помощи системного анализа метаболизма человека (метаболомики).

В настоящее время не представляется возможным определение широкого спектра метаболитов с помощью одного аналитического метода.

Исследование метаболома биологического образца осуществляется в несколько этапов:

- разделение биологического образца и подготовка для анализа;
- идентификация и количественное определение метаболитов;
- статистическая обработка результатов.

Используемые в анализе протеома методы разделения биологических образцов включают:

- Газовую хроматографию, в особенности с масс-спектрометрическим детектированием (газовая хроматомасс-спектрометрия) – один из наиболее мощных и широко используемых методов. Она дает очень высокое хроматографическое разрешение, но для определения многих биомолекул требуется химическая дериватизация, без нее могут анализироваться только летучие соединения. Некоторые макромолекулы и полярные метаболиты не могут исследоваться с помощью газовой хроматографии [423].

- Высокоэффективную жидкостную хроматографию. По сравнению с газовой хроматографией, ВЭЖХ имеет более низкое хроматографическое разрешение, но это компенсируется более широким рядом соединений, которые потенциально могут быть измерены [442].

- Капиллярный электрофорез. Капиллярный электрофорез имеет более высокую теоретическую эффективность разделения, по сравнению с ВЭЖХ, и может использоваться для исследования более широкого диапазона соединений, чем газовая хроматография. Как и все электрофоретические методы, он наиболее удобен для разделения ионов [416].

**Методы идентификации и количественного определения метаболитов включают:**

- Масс-спектрометрию для идентификации и количественного анализа метаболитов после разделения с помощью газовой хроматографии, ВЭЖХ или капиллярного электрофореза. Газовая хромато-масс-спектрометрия наиболее «естественная» из этих комбинаций и была разработана первой. Кроме того, существующие и разрабатываемые библиотеки масс-спектрометрических данных позволяют идентифицировать метаболиты по их фрагментации при ионизации.

- Ядерный магнитный резонанс (спектроскопия протонного ЯМР) в сочетании с компьютерным анализом распознавания образов. Распознавание образов (паттернов) мультиплетной структуры спектров ЯМР – это новый инструмент изучения структуры и свойств органических соединений. ЯМР является единственным методом, который не нуждается в разделении смеси исследуемых метаболитов и позволяет использовать исследованные образцы для дальнейшего анализа. Все виды низкомолекулярных метаболитов могут быть определены одновременно. Основными преимуществами ЯМР являются высокая воспроизводимость измерений и простота подготовки образцов. Хотя ЯМР имеет существенно более низкую чувствительность, чем масс-спектрометрические методы [344, 387]. Для лабораторной диагностики определяющее значение имеют спектры протонного ядерного магнитного резонанса сыворотки, спинномозговой жидкости и мочи.

- ВЭЖХ с электрохимическим детектированием и тонкослойная хроматография смесей с изотопными метками.

Полученные метаболомные данные представляют собой результаты различных измерений биологических образцов в разных условиях. Это могут быть спектры в цифровом формате или списки метаболитов и их концентраций. В самом простом случае эти данные представляются в виде матрицы, в которой строки соответствуют образцам, а колонки — концентрациям метаболитов. Для анализа таких данных используются различные статистические методы, обычно это проекционные методы, такие как регрессия на главные компоненты и регрессия на проекциях на скрытые переменные.



Научной проблемой настоящего времени в метаболомике является интерпретация результатов метаболомного анализа, соотнесение полученных данных со сложнейшей общей картиной метаболизма человека. Большинство современных методов лабораторной диагностики основано на измерении содержания различных метаболитов в крови или моче. К сожалению, менее 1 % из известных метаболитов используется в рутинной диагностике заболеваний, что резко ограничивает верификацию происходящих в организме процессов. Целью Human Metabolome Project является максимально возможное расширение представлений о полном метаболоме человеческого организма. Определение метаболома даст возможность полнее понять интерактивную природу клеточных реакций на химические агенты [255, 256].

Начиная с 2002 г. активно развивается метабономика — новая технология количественного измерения динамического мультипараметрического метаболического ответа живых систем при различных воздействиях [330, 387]. Систематизация информации, полученной при количественном измерении динамического многопараметрического метаболического ответа живых систем на негативные воздействия или генные модификации, определяется как *метабономика* [387]. Метабономический подход является перспективным для оценки метаболического ответа на воздействие токсических химических факторов, ранней диагностики заболеваний и ряда других направлений исследований [330, 385, 399, 457].

Существуют разногласия при определении различий между метаболомикой и метабономикой. Различия между двумя подходами не сводятся к выбору аналитических методов, хотя метабономика преимущественно ассоциируется со спектроскопией ЯМР, а метаболомика — с масс-спектрометрическими технологиями. Несмотря на отсутствие общепризнанной точки зрения, считается, что метаболомика уделяет большее внимание метаболическим профилям на клеточном и органном уровне и преимущественно связана с нормальным эндогенным метаболизмом. Метабономика же использует метаболические профили для получения информации об изменениях метаболизма, связанных с внешними факторами среды обитания, патологическими процессами и негенетическими изменениями [357, 399].

### **6.3. Перспективы использования постгеномных технологий и современных аналитических подходов для повышения эффективности обоснования биомаркеров эффекта при воздействии химических факторов риска**

Знание фундаментальных основ геномики, протеомики, липидомики, метаболомики, интерактомики и применение современных методов полимеразной цепной реакции, хроматомасс-спектрометрии, современных видов микроскопии, микрофлюидных и нанотехнологических решений для аналитических работ позволяют перейти на новый уровень исследований и решать значимую практическую задачу современного периода – строить молекулярную диагностическую карту человека. Эта карта будет соответствовать физиологическому состоянию конкретного индивидуума, но будет включать при этом биомаркеры, ассоциированные с заболеваниями, и биомаркеры, ответственные за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных продуктов. Молекулярная диагностическая карта позволит идентифицировать состояние здоровья человека в любой момент времени, что повысит эффективность ранней профилактики развития заболеваний [89, 129]. Использование постгеномных технологий – геномики, протеомики, метаболомики, метабономики, является высокоперспективным направлением научных исследований.

Основные составляющие многомерной биологии – геномика, и постгеномные технологии (протеомика, метаболомика, метабономика) – являются наиболее перспективными для установления новых качественных и количественных молекулярных механизмов изменений метаболических процессов в организме человека в цепи событий «гены – РНК – белки – метаболиты» при воздействии различных факторов риска, в первую очередь, химических, что позволяет перейти гигиенической идентификации, критериальной оценке эффектов и разработке мер профилактики на принципиально новый уровень.

Использование постгеномных технологий позволит разрабатывать стандартные комплексы маркеров «нуклеотид – белок – метаболит», т.е. строить протеомно-метаболомные профили человека, кото-

рые будут давать достоверную предикторную или диагностическую информацию на самом раннем этапе развития нарушений состояния здоровья (донозологическом уровне), что повысит эффективность мониторинга и профилактики.

Аналитическое обобщение информации, представленной в современных научных источниках, о фундаментальной и практической значимости развития постгеномных технологий, о перспективах перехода на принципиально новый уровень диагностики и профилактики заболеваний человека свидетельствует о необходимости широкого внедрения методов протеомного и метаболомного анализа в практику гигиенической индикации эффектов в условиях экспозиции факторов среды обитания на здоровье населения.

Использование инновационных технологий позволит:

- расшифровывать механизмы внутримолекулярных взаимодействий и регуляции протеомных и метаболомных процессов в условиях воздействия факторов риска;
- выделять потенциальные мишени воздействия внешнесредовых и производственных факторов на субклеточном, клеточном и органном уровне;
- идентифицировать молекулярные протеомные и метаболомные маркеры для доказательства причинно-следственных связей нарушений состояния в условиях воздействия факторов риска, для ранней диагностики экологически обусловленных нарушений здоровья человека;
- осуществлять построение протеомных и метаболомных профилей для конкретных факторов риска на уровне «индивидуум – группа – популяция» для разработки профилактических мероприятий.

Выделение и идентификация нарушений протеомных и метаболомных профилей позволят раскрыть механизмы интерактомических основ формирования болезней человека в условиях воздействия внешнесредовых и производственных факторов. Разработка и внедрение высокочувствительных и высокоселективных биомолекулярных методов, базирующихся на гибридных технологиях, позволят поднять технологии гигиенической индикации эффектов в условиях воздействия факторов риска здоровью населения на новую ступень развития и повысить эффективность мер профилактики.

# **ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ И НАНОТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА**

## **7.1. Проблема потенциальной опасности наноматериалов и продукции, полученной с использованием нанотехнологий**

На современном этапе развития использование нанотехнологий, бесспорно, является одним из самых перспективных направлений науки и техники [148]. Термин «нанотехнология» (процесс разделения, сборки и изменения материалов путем воздействия на них одним атомом или одной молекулой) был предложен в 1974 г. Норио Танигуччи [305, 352].

Исходя из самого названия «нанотехнология», можно заключить, что данное научное направление работает с объектами, размеры которых измеряются нанометрами («нано» означает  $10^{-9}$  м). То есть нанотехнология – это процесс получения и использования материалов, состоящих из наночастиц (наноматериалы, нанокристаллы, нанокомпозиты) [137].

В последнее десятилетие в мире, в том числе и в России, проводятся исследования и ведутся разработки по широкой номенклатуре развития наноиндустрии, что диктуется открывшимися возможностями

целенаправленного получения структур и материалов из веществ традиционного химического состава в нанометровом диапазоне (до 100 нм) в одном измерении с заданными структурой и свойствами [148]. Это позволяет придать им принципиально новые свойства, которые в значительной мере отличаются от свойств их аналогов, имеющих более крупные размеры [104, 134]. Особенности поведения вещества в виде частиц таких размеров, свойства которых во многом определяются законами квантовой физики, открывают широкие перспективы в целенаправленном получении материалов с новыми свойствами, такими как уникальная механическая прочность, особые спектральные, электрические, магнитные, химические, биологические характеристики.

Практическое применение свойств наноматериалов и нанотехнологий представляется высокоперспективным и планируется во многих отраслях хозяйственной деятельности, что, безусловно, приведет к существенному техническому прогрессу в ближайшей перспективе и преобразованию целых областей современной экономики: электроники, энергетики, химии, медицины, фармакологии и других.

В мире зарегистрировано 2145 организаций, позиционирующих себя как производители нанотехнологий и наноматериалов: США – 1138, Германия – 216, Великобритания – 151, Россия – 11 (по данным базы [www.nanowerk.com](http://www.nanowerk.com)).

Прогнозируемый долговременный рост экономики, вызванный внедрением нанотехнологий, требует ясного понимания обществом всех возможных рисков, связанных с их использованием. В ближайшей перспективе ожидается всё более тесный контакт человека с наноматериалами, а также всё возрастающее их поступление во внешнюю среду. В России, по данным национальной нанотехнологической сети, производится свыше 200 наименований нанопродуктов, в том числе 96 – это товары народного потребления.

Области применения наноматериалов в современной науке и технике чрезвычайно разнообразны. В настоящее время основными направлениями их применения становятся создание высокопрочных конструкционных материалов, микроэлектроника и оптика (микросхемы, компьютеры, оптические затворы) [21, 140], энергетика (аккумуляторы, топливные элементы, высокотемпературная сверхпроводни-

мость), химическая технология (высокоэффективный катализ), строительные материалы (отделочные материалы) [27, 97, 258], научные исследования (метки и индикаторы), охрана среды обитания человека (наночипы и наносенсоры для контроля разнообразных загрязнителей химической и биологической природы) [455, 460]. В сфере товаров народного потребления наноматериалы находят применение при производстве парфюмерно-косметической продукции, текстильных изделий с антимикробными свойствами, индивидуальных средств защиты органов зрения, спортивных товаров [455, 460].

В медицине нанотехнологии используются для создания новых конструктивных материалов для хирургии, перевязочных средств с повышенными антисептическими свойствами, для адресной доставки лекарств в ткани, для получения эффективных вакцин нового поколения, в том числе вводимых в организм пероральным путём [132, 180, 254].

Особые перспективы открывают нанотехнологии в питании человека. Осуществляется производство упаковочных материалов для пищевых продуктов, обеспечивающих должные антимикробные свойства, баланс влажности и газопроницаемости, способных «сигнализировать» потребителю об истечении срока годности продукта. Новые типы пищевых добавок на основе наночастиц позволяют придавать одному и тому же продукту различные потребительские свойства (цвет, аромат, текстуру) в зависимости от применяемого режима кулинарной и технологической обработки. Использование некоторых витаминов, минеральных веществ и биоантиоксидантов в форме наночастиц или их заключение в инертные нанокапсулы не только может улучшить усвояемость пищевых веществ, но и в значительном числе случаев позволяет избежать эффектов химической или биологической несовместимости нутриентов [218, 238, 284].

Вместе с тем вопрос об урегулировании прав обеспечения экологической безопасности и безопасности для здоровья человека при получении и использовании в производстве наноматериалов, использовании наночастиц в готовой продукции в настоящее время остается открытым [137].

Основная задача государства, наряду с созданием благоприятного климата для развития наноиндустрии, – выявить и уменьшить риски и

срочно разработать научно обоснованные, объективные, законодательные механизмы для контроля за нанотехнологиями [166].

Важнейшим объектом внимания при оценке риска для здоровья, связанного с наноматериалами, является использование нанотехнологий при производстве электронной техники, строительных материалов, пищевых продуктов, парфюмерно-косметической продукции, при проведении научных исследований как при непосредственном их использовании или употреблении, так и при воздействии поступления наночастиц и наноматериалов в окружающую среду в процессе их производства. Вместе с тем возможные биологические эффекты поступления наноматериалов в организм человека изучены пока недостаточно. Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что различные вещества и материалы при переводе их в форму наночастиц могут обладать совершенно иными физико-химическими свойствами и, как следствие, могут оказывать иное биологическое (в том числе токсическое) действие, отличное от действия веществ в обычном физико-химическом состоянии в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий [148]. Наличие новых характеристик у наноматериалов и наночастиц, безусловно, может отразиться на их физиологических эффектах в процессе поступления и усвоения в организме, что указывает на насущную необходимость прогнозирования, изучения и оценки возможного влияния новых материалов и технологий на здоровье человека и окружающую среду, а также на разработки соответствующих стандартов безопасности.

Несмотря на неоспоримые инновационные качества, нанопродукция может представлять определенную угрозу для здоровья и безопасности человека и окружающей среды и вызывать в будущем серьезные социальные, экономические и этические проблемы [166].

Ввиду этого исследования безопасности нанотехнологий должны идти опережающими темпами. Данная проблема, имеющая в настоящее время глобальный характер, может быть обозначена как проблема нанобезопасности. Изучение вопросов потенциальной опасности использования наноматериалов и нанотехнологий, которые в силу своей малоизученности оказались за пределами правового регулирования, а также разработка критериев их безопасности для здоровья

человека в настоящее время являются предметом изучения многих прикладных наук [137, 107].

В настоящее время накоплен довольно значительный объем научной информации в области биологических эффектов (в том числе токсического действия) таких важных с точки зрения практического применения наноматериалов, как фуллерены, одно- и многослойные нанотрубки, окислы кремния и титана, наночастицы серебра и золота, квантовые точки, наноструктуры полимеров и биополимеров [151, 174, 300, 329, 365, 380, 466].

В ряде стран Европейского союза (под эгидой OECD, IEC, EFSA, ECETOC и др.) и США (FDA), а также в ряде международных организаций (ВОЗ, ФАО, ILSI) исследования в этой области проводятся с 2000 г. Уже начаты работы по разработке нормативной и методической базы, направленной на оценку безопасности производства и использования продуктов нанотехнологий, изучение потенциального риска применения наноматериалов для здоровья человека. При этом следует отметить, что единая методология и стандарты нанотоксикологических исследований за рубежом всё ещё находятся в стадии разработки.

Вместе с тем ни в одной из стран пока не разработана единая законодательная и нормативно-методическая база в данной области, обязательная для использования всеми государственными и коммерческими организациями и предприятиями, и нет единой системы обеспечения нанобезопасности [137].

В России разрабатываемая система обеспечения нанобезопасности более приближена к тенденциям обеспечения безопасности нанотехнологий и наноматериалов Европейского союза. Исследования по проблеме нанобезопасности проводятся по инициативе Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) с конца 2007 г. При этом исходным положением является то, что наноматериалы во всех случаях должны быть отнесены к новым видам материалов и продукции, характеристика потенциального риска которых для здоровья человека и состояния среды обитания является обязательной. Для снижения рисков от нанотехнологий и наноматериалов необходимо использовать принцип доказанной безопасности. Для этого необходимы механизмы использования



обязательного контроля с учетом специфики нанотехнологий и уникальных свойств наноматериалов [137].

В настоящее время ведущими научными коллективами (НИО РАН, РАМН, НИО Роспотребнадзора, Минобрнауки) в России активно ведется работа по разработке нормативно-законодательной базы, регламентирующей проведение гигиенической оценки риска воздействия наночастиц на здоровье человека и окружающую среду [107, 144, 147, 148, 149, 154, 174]. В настоящее время утверждены нормативно-правовые акты (всего с 2007 г. 31 документ) в сфере обеспечения безопасности и оценки рисков, связанных с применением нанотехнологий и наноматериалов.

Анализ международного и отечественного научного и организационного опыта санитарно-эпидемиологического контроля и надзора изучения проблемы нанобезопасности показывает, что эта проблема в целом подразделяется на два важных блока.

*Первый блок.* Характеристика потенциальной опасности наноматериалов как таковых для здоровья человека.

Детальная токсикологическая характеристика всей совокупности важных с практической точки зрения наноматериалов встречает значительные трудности.

Для адекватной оценки риска продуктов нанотехнологий необходимо получить ответы на следующие вопросы:

- характеристика механизмов и кинетики поступления наночастиц в организм и среду обитания из очень широкого круга процессов производства и применения продуктов нанотехнологий;
- реальные уровни воздействия наночастиц как на человека, так и на объекты среды обитания;
- пределы, в которых возможно экстраполировать данные токсикологии наночастиц и других физических форм на токсикологию наноматериалов, а также между наночастицами различных размеров и форм;
- токсикокинетические данные для идентификации органов-мишеней и определения дозы с целью оценки опасности, в том числе сведения о зависимости «доза – ответ» для органов-мишеней, о субклеточной локализации наночастиц и их механических эффектах на клеточном уровне;

- информация, полученная в условиях производственного воздействия и связанная с влиянием на здоровье рабочих, занятых в производстве и применении наночастиц;
- судьба, распределение, стабильность и биоаккумуляция наночастиц в окружающей среде и живых организмах, включая микроорганизмы;
- эффекты наночастиц в отношении различных живых организмов, являющихся представителями различных трофических уровней, в каждом из объектов окружающей среды [121].

По состоянию на конец 2010 г. только в одном международном реестре наноматериалов (по данным базы зарегистрированных наноматериалов [www.nanowerk.com](http://www.nanowerk.com)) зарегистрировано в общей сложности 2610 объектов, причём за последний год рост их числа составил приблизительно 61 %. Очевидно, что это количество наноматериалов будет возрастать в ближайшем будущем быстрыми темпами. Для подавляющего их числа токсиколого-гигиеническая характеристика либо вообще отсутствует, либо представлена ограниченным числом тестов, методология и результаты которых часто взаимно несопоставимы [164].

Всё это указывает на невозможность охарактеризовать в ближайшее время безопасность всех важных с практической точки зрения наноматериалов, поскольку для этого потребовалось бы привлечение неприемлемо огромных трудозатрат и материальных ресурсов. Выход из положения состоит в разработке научно обоснованных приоритетов, позволяющих на основе уже имеющейся фрагментарной научной информации прогнозировать потенциальную опасность наноматериалов для здоровья человека. Если для объектов с низкой степенью опасности целесообразно проведение только отдельных, критически важных тестовых исследований, то для наночастиц, характеризующихся высокой степенью опасности, токсиколого-гигиеническая характеристика должна осуществляться по возможности в полном объёме.

Существующий на сегодняшний день алгоритм определения уровня потенциальной опасности наночастиц и наноматериалов для здоровья человека позволяет дать предварительную оценку опасности

и определить объем и методы последующих токсиколого-гигиенических исследований [124, 154].

Для определения функциональных свойств наноматериалов целесообразным является проведение исследований физико-химических характеристик:

- определение химического и фазового состава частиц;
- определение распределения частиц по размерам и форме;
- определение удельной поверхности;
- оценка взаимодействия с биологическими макромолекулами (нуклеиновыми кислотами, белками, липидами и биологическими мембранами), возможность проникновения через биологические барьеры.

Для проведения данного рода исследований используется широкий комплекс современных методов, обладающих высоко разрешающей способностью: атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, атомно-абсорбционная спектрофотометрия, инверсионная вольтамперометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения с лазерной ионизацией и десорбцией на матрице (MALDI), рентгеноэмиссионная спектрометрия, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (ESCA), гамма-резонансная Мессбауэровская спектрометрия, ЯМР- и ЭПР-спектрометрия, лазерная корреляционная спектрометрия, сканирующая туннельная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, просвечивающая и сканирующая растровая электронная микроскопия, спектрофлуориметрия, масс-спектрометрия, метод радиоактивных индикаторов, аналитическое ультрацентрифугирование, жидкостная хроматография высокого разрешения и т.д.

После определения физико-химических характеристик изучается медико-биологическое влияние наноматериалов на биообъекты. Оценка безопасности наноматериалов для организма человека устанавливается с учетом характера и выраженности повреждающего действия наноматериалов на организм лабораторных животных, органотоксичности (нейро-, кардио-, гепато-, нефро-, иммунотоксичности и т.д.) и выявления критических органов и систем [154].

Изучение влияния наноматериалов на функцию воспроизводства и выявление возможного эмбриотоксического, гонадотоксического и тератогенного действия включает исследование влияния на прена-

тальное и постнатальное развитие потомства; возможное мутагенное действие; определение аддуктов ДНК; на генотоксичность; исследование протеомного профиля. Кроме этого, проводится оценка потенциальной аллергенности и иммунотоксичности наноматериалов. Исследуются показатели:

- гуморального иммунитета (суммарный уровень иммуноглобулинов и количество иммуноглобулинов различных классов);
- клеточного иммунитета (реакция бласттрансформации лимфоцитов *in vitro*, реакция торможения миграции лейкоцитов);
- неспецифические факторы иммунитета (система комплемента, белки острой фазы, лизоцим).

Для получения полной картины токсичности наночастиц наноматериалов осуществляется изучение взаимодействия с нормофлорой желудочно-кишечного тракта в модели *in vitro*, имитирующей условия пищеварения в организме ребенка и взрослого, оценивается барьерная функция желудочно-кишечного тракта.

*Второй блок.* Оценка возможной экспозиции человека наночастицами и наноматериалами.

Оценка возможной экспозиции человека наночастицами и наноматериалами должна быть проведена на всех стадиях их жизненного цикла, включая их производство, транспортировку, хранение, использование и утилизацию отходов.

При этом важно ответить на следующие критически важные вопросы:

- характеристика путей и величины экспозиции, в том числе в случае незапланированного использования или утилизации наночастиц;
- миграция наночастиц из матрицы, в которой они заключены, в объекты среды обитания;
- состав и численность предполагаемых групп риска;
- поступление экспонирующих наночастиц в системный кровоток человека, локализация в организме, эффекты действия;
- пути выведения наночастиц из организма и скорость клиренса.

Разрешение этих важных проблем позволит перейти в дальнейшем к формированию целостной системы обеспечения безопасности нанотехнологий и наноматериалов для здоровья человека в государст-

венных масштабах. Эта система должна включать разработку гигиенических нормативов, определяющих безопасные уровни приоритетных видов наноматериалов в воздухе рабочей зоны, населённых пунктов и жилых помещений, питьевой воде, продуктах питания и других объектов внешней среды [164].

Не менее важной представляется нормативная регламентация путей производства, транспортировки, использования и утилизации токсичных наноматериалов, которая исключала бы экспонирование ими человека в опасных для здоровья масштабах.

Дальнейшая Стратегия безопасности наноматериалов и продукции, полученной с использованием нанотехнологий, должна базироваться на следующих принципах [166]:

- принцип доказанной безопасности;
- обязательное, специальное регламентирование продукции нанотехнологий;
- охрана здоровья и безопасность населения и непосредственных производителей (рабочих);
- охрана окружающей среды;
- ответственность производителя.

Таким образом, методология оценки риска потенциальной опасности производства и применения наноматериалов и продукции, полученной с использованием нанотехнологий, должна обеспечивать, с одной стороны, абсолютную их безопасность для здоровья настоящего и будущих поколений, с другой стороны, она должна способствовать дальнейшему развитию прогресса в производстве и внедрении нанотехнологической продукции, обладающей множеством полезных потребительских свойств.

## 7.2. Характеристика наночастиц

Согласно данным о форме и химическом составе, можно выделить следующие основные виды наночастиц, входящих в состав наноматериалов:

- углеродные наночастицы (фуллерены, нанотрубки, графен, углеродные нанопены);
- наночастицы простых веществ (не углерода);
- наночастицы бинарных соединений;
- препараты наночастиц сложных веществ.

Основные виды наночастиц, взаимодействуя с окружающей средой и друг с другом, образуют наносистемы [121] (табл. 7.1).

Таблица 7.1

**Основные виды наночастиц и наносистемы на их основе**

| Наночастицы                           | Наносистемы                  |
|---------------------------------------|------------------------------|
| Наноблоки                             | Твёрдые тела                 |
| Фуллерены                             | Кристаллы, растворы          |
| Нанотрубки                            | Агрегаты, растворы           |
| Нанокристаллы неорганических веществ  | Аэрозоли, коллоиды, осадки   |
| Полимерные молекулы, мицеллы          | Золи, коллоиды, гели         |
| Наночастицы на поверхности веществ    | Наноструктурированные пленки |
| Наночастицы в слоях различных веществ | Наноструктурированные пленки |

Нанообъекты, согласно образующимся наносистемам, удобно разделять на три типа [75]:

- на основе углерода (фуллерены, нанотрубки);
- на металлической основе (квантовые точки, нанокристаллы золота, серебра);
- нанокомпозитные и дендритные структуры на полимерной основе.

Наночастицы отличаются от объемного материала наличием двумерной метастабильной фазы, обладающей особыми структурными и энергетическими свойствами [134].

Наиболее активные наноструктуры имеют неплоскую форму двумерных слоев, что сопровождается наведением дополнительного дипольного момента и появлением межмолекулярного сопряжения вдоль двумерных границ. Появление протяженных плоскостей (особенно сферической и цилиндрической формы) электронного сопряжения возбуждает коллективные электронные и колебательные состояния и способствует делокализации электронов (по типу комплексов с переносом заряда). Делокализация электронов и последующая конденсация избыточных электронов в активных областях двухмерной структуры наночастиц приводят к качественно новому электрофизическому состоянию наноструктур, которое может быть проанализировано на основе квантовых представлений [257]. В связи с этим высказано предположение о возможности возникновения уникальных вредных эффектов, никогда прежде не наблюдавшихся у химических веществ в других физических формах [75].

#### **Нанообъекты на основе углерода.**

Фуллерен (или букибóл) представляет собой выпуклый замкнутый многогранник, составленный из чётного числа трёхкоординированных атомов углерода (рис. 7.1).

Фуллерен, в отличие от известных ранее форм углерода, растворим в органических растворителях (бензоле, гексане, сероуглероде). Из растворов фуллерен кристаллизуется в виде мелких темно-коричневых кристаллов. Является исключительно устойчивым соединением. В кристаллическом виде фуллерен не реагирует с кислородом воздуха, устойчив к действию кислот и щелочей, не плавится до температуры 360 °С, не вступает в реакции, характерные для ароматических соединений. Прежде всего, невозможны реакции замещения, так как у атомов углерода нет никаких боковых заместителей. Обилие изолированных кратных связей позволяет считать фуллерен полиолефиновой системой. Для него наиболее типично присоединение по кратной связи. Фуллерен является ярко выраженным акцептором электронов и при действии сильных восстановителей (щелочных металлов) может принимать до шести электронов, образуя анион  $C_{60}^{6-}$ . Кроме того, он легко присоединяет нуклеофилы и свободные радикалы.

У фуллерена есть возможность образовывать соединения, используя внутреннюю полость углеродного шара, диаметр которого достаточен, чтобы в нем мог поместиться атом металла или небольшая молекула [137, 373].

Чистый фуллерен синтезируют методом сжигания графитовых электродов в электрической дуге в атмосфере гелия при низком давлении [373].

Применение фуллеренов [48, 288]:

- оптика: оптические затворы, ограничители лазерного излучения,
- микроэлектроника: полупроводники, транзисторы, фотоэлементы;
- энергетика: аккумуляторы, электрические батареи, солнечные батареи;
- узлы трения: минеральные смазки;
- фармакология: синтез новых лекарственных препаратов;
- отделочные материалы; огнезащитные краски.

Нанотрубки – протяжённые цилиндрические структуры диаметром от одного до нескольких десятков нанометров и длиной до нескольких сантиметров [48], состоят из одной или нескольких свёрнутых в трубку гексагональных графитовых плоскостей (графенов), заканчивающихся обычно полусферической головкой, которая может рассматриваться как половина молекулы фуллерена [75] (рис. 7.2).

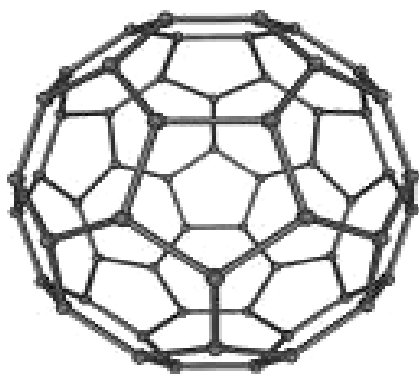


Рис. 7.1. Структурная схема фуллерена

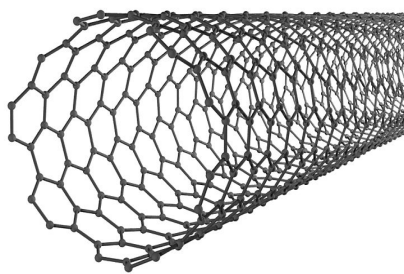


Рис. 7.2. Структурная схема нанотрубки



Как следует из определения, основная классификация нанотрубок проводится по способу сворачивания графитовой плоскости.

Различают:

- прямые (ахиральные) нанотрубки;
- «кресло» или «зубчатые» (armchair);
- зигзагообразные (zigzag);
- спиральные (хиральные) нанотрубки.

В большинстве случаев нанотрубки представляют собой разрушенную ячейку-гексагон решётки с образованием на её месте пентагона или септогона. Из специфических особенностей графена следует, что дефектные нанотрубки будут искажаться аналогичным образом, то есть с возникновением выпуклостей (при пяти) и седловидных поверхностей (при семи). Наибольший же интерес в данном случае представляет комбинация данных искажений, особенно расположенных друг напротив друга – это уменьшает прочность нанотрубки, но формирует в её структуре устойчивое искажение, меняющее свойства последней: иными словами, в нанотрубке образуется постоянный изгиб. Пример получения таких нанотрубок – самосборка из двух типов плиток с двойным кроссовером. Исследование показало, что диаметры трубок варьируются от 7 до 20 нм [288]. Также имеется возможность создавать самосборочные нанотрубки из пептидов [190]. Многослойные же нанотрубки синтезируются методом лазерного выпаривания [229].

Возможные применения нанотрубок:

- механические соединения: сверхпрочные нити, композитные материалы;
- микроэлектроника: транзисторы, нанопровода, прозрачные проводящие поверхности, топливные элементы;
- новейшие нейрокомпьютерные разработки: соединения между биологическими нейронами и электронными устройствами;
- капиллярные устройства: капсулы для активных молекул, хранение металлов и газов, нанопипетки;
- оптика: дисплеи, светодиоды;
- медицина (в стадии активной разработки);

– мониторинг окружающей среды, военные технологии, биотехнологии: миниатюрные датчики для обнаружения молекул в газовой среде или в растворах с ультравысокой чувствительностью (при адсорбции на поверхности нанотрубки молекул её электросопротивление, а также характеристики нанотранзистора могут изменяться).

#### **Нанообъекты на металлической основе.**

*Полупроводниковые нанокристаллы* (квантовые точки) представляют собой гигантские молекулы, состоящие из  $10^3$ – $10^5$  атомов, созданные на основе обычных неорганических полупроводниковых материалов Si, InP, CdSe и т.д. (рис. 7.3). Они больше традиционных для химии молекулярных скоплений (~1 нм при содержании не больше 100 атомов), но меньше структур порядка нанометра по размерам, которые производятся современными литографическими средствами, электронной промышленностью.

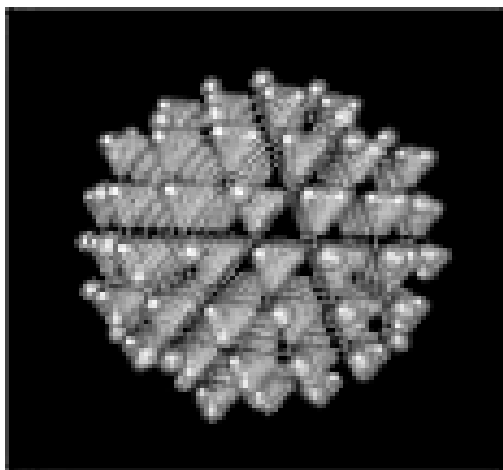


*Рис. 7.3. Структурная схема нанообъекта на металлической основе*

В настоящий момент известно множество способов получения квантовых точек, например, их можно «вырезать» из тонких слоев полупроводниковых «гетероструктур» с помощью «нанолитографии», а можно спонтанно сформировать в виде наноразмерных включений структур полупроводникового материала одного типа в матрице другого. Методом «молекулярно-пучковой эпитаксии» при существенном

отличии параметров элементарной ячейки подложки и напыляемого слоя можно добиться роста на подложке пирамидальных квантовых точек. Они могут поглощать световые волны, перемещая электроны на более высокий энергетический уровень, и выделять свет при переходе электронов на низкоэнергетический уровень. Благодаря этому свойству их и используют в качестве флуоресцентных меток. Обычно размеры квантовых точек измеряются десятками нанометров. Квантовой точкой может служить любой достаточно маленький кусочек металла или полупроводника. Самыми первыми квантовыми точками были микрокристаллы селенида кадмия (CdSe). Электрон в таком микрокристалле чувствует себя как электрон в трехмерной потенциальной яме – он имеет много стационарных уровней энергии с характерным расстоянием между ними (точное выражение для уровней энергии зависит от формы точки) [65, 104, 377].

Перспективным является применение квантовых точек в создании дисплеев, в биологических исследованиях.

*Оксиды металлов* (Al, Pt, W, Ti, Zn). Различные оксиды металлов уже использовались для изготовления наноразмерных частиц. На молекулярном уровне эти частицы являются высокоструктурированными, полициклическими структурами. Некоторые из них обладают высокой жесткостью (например, ~300 ГПа у TiO<sub>2</sub>). Функциональные свойства наночастиц оксидов металлов используются:

- при молекулярной обработке (как катализаторы);
- при преобразовании энергий (как фотохимические центры);
- в сигнальной трансдукции (как магниторезистивные элементы);
- при хранении информации (как магнитные диполи).

Синтез оксидов металлов возможен в виде полимолибдатов и вольфрамов [449].

*Металлические нанокристаллы.* Ряд металлов существует в форме наноразмерных кристаллов. В нижней части спектра размеров известно много металлических кластерных соединений. Такие кластеры, как Au<sub>55</sub>, обладают атомарной точностью и могут использоваться как компоненты атомарной точности.

Сферы применения этих компонентов:

- обработка информации: использование в качестве электродов в одноэлектронном туннелировании [429];
- сигнальная трансдукция: применение плазменных резонансов для повышения чувствительности к регистрации романовского эффекта в адсорбатах;
- химическая обработка: использование металлических нанокристаллов для катализации реакций. Выбирать использование металлических нанокристаллов или комплексов изолированных атомов металлов следует в каждом отдельном случае. Эти простые компоненты также демонстрируют большое разнообразие каталитических свойств.

**Наноккомпозиты и древовидные нанобъекты на полимерной основе.**

*Наноккомпозиты* можно определить как многофазные твердые материалы, где хотя бы одна из фаз имеет средний размер кристаллитов (зерен) в нанодиапазоне (до 100 нм), или структуры, имеющие повторяющиеся наноразмерные промежутки между различными фазами. Эти структуры содержат усиливающие (армирующие) элементы (волокна, пластины, частицы) с различным отношением длины к сечению (что и создает усиливающий эффект), погруженные в полимерную матрицу (рис. 7.4) [257].

В наноккомпозитах наночастицы взаимодействуют с полимерной матрицей не на макро- (как в случае с композиционными материалами), а на молекулярном уровне. Вследствие такого взаимодействия образуется композиционный материал, обладающий высокой адгезионной прочностью полимерной матрицы к наночастицам. Следует отметить, что наноккомпозиция имеет упорядоченную внутреннюю структуру.

Механические, электрические, термические, оптические, электрохимические, каталитические свойства наноккомпозитов отличаются в зависимости от составляющих материалов. Ограничение по масштабу для этих эффектов оценивается следующим образом: < 5 нм для каталитической активности, < 20 нм для перехода магнитожесткого материала в мягкий, < 50 нм для изменения индекса рефракции и < 100 нм для достижения суперпарамагнетизма, механической прочности или ограничения сдвигов в структуре композита.

Возможные сферы применения нанокомпозитных полимерных материалов:

- автомобиле-, самолетостроение (сверхплотный пенопласт для изготовления деталей корпуса и салона);
- медицинская и пищевая промышленность (упаковочный материал);
- приборостроение (оптические и люминесцентные микроскопы, оптическое волокно, твердые защитные покрытия).

*Дендримеры* относятся к классу полимерных соединений, молекулы которых имеют большое число разветвлений (рис. 7.5). При их получении с каждым элементарным актом роста молекулы количество разветвлений увеличивается. В результате с увеличением молекулярной массы таких соединений изменяются форма и жесткость молекул, что, как правило, сопровождается изменением физико-химических свойств дендримеров, таких как характеристическая вязкость, растворимость, плотность и др.

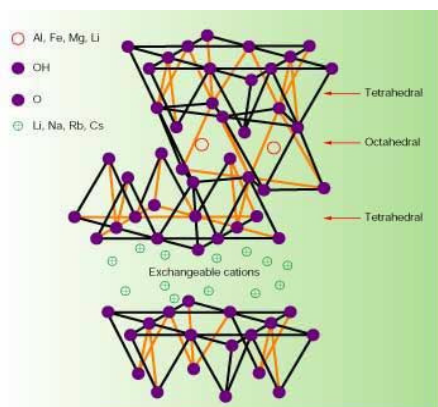


Рис. 7.4. Структурная схема полимерного нанокомпозита

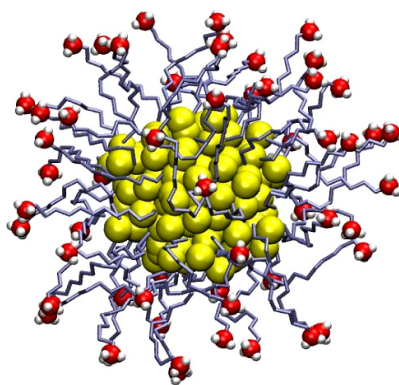


Рис. 7.5. Структурная схема полимерного дендримера

На сегодняшний день синтезировано множество разнообразных дендримеров. Для разных поколений можно брать разные мономеры, например, АХВ2 или АУВ2. Вначале получение дендримеров было ограничено возможностями традиционного органического синтеза. Успехи в синтезе были достигнуты благодаря развитию методик самосборки с использованием водородных связей, металлокоординационного

взаимодействия и тг-тг-стекинга. Благодаря введению механических связей повысились устойчивость и полезность [339].

Полимерные дендримеры являются высокоперспективными наноматериалами для применения в медицине в целях диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований [48, 288].

Благодаря соприкасающимся «ветвям» разветвленной молекулы образуются внутренние полости, в которых могут находиться различные небольшие молекулы, химически не связанные с дендримером. В полости могут вводиться различные лекарственные препараты, что позволяет обеспечивать их длительное лечебное действие. Дендримеры могут также удерживать вещества с радиоактивной меткой, что можно применять в диагностике различных заболеваний. Возможность прикрепления к дендримерам сразу нескольких различных молекул нашла свое применение при лечении злокачественных опухолей. Фолиевая кислота нужна всем клеткам для роста. Однако на мембранах раковых клеток располагается в тысячу раз больше рецепторов, присоединяющих фолиевую кислоту, чем у нормальных клеток. Таким образом, если фолиевая кислота прикрепляется к «веткам» дендримеров, раковые клетки всасывают дендримеры целиком – вместе с лекарством, которое их убивает. Прикрепление одновременно к «ветвям» полимера сильного противоопухолевого аппарата, флуоресцентного красителя и фолиевой кислоты позволяет точно доставлять препарат в раковую опухоль и минимизировать побочные эффекты от токсичного противоопухолевого лекарства.

### **7.3. Характеристика биологической активности, токсичности и поведения наночастиц и наноматериалов в объектах среды обитания и биологических объектах**

Научные исследования последних лет, направленные на изучение потенциальной опасности наночастиц, выявили факторы риска нарушения здоровья людей, связанные с производством и использованием наноматериалов [21, 27, 34, 97, 111, 132, 140, 180, 183, 207, 219, 254, 258, 263, 396, 419].

Установлено, что наноматериалы и составляющие их наночастицы могут поступать в организм человека различными путями. При ингаляционном поступлении они быстро переносятся с кровотоком в другие жизненно важные органы [398]. На клеточном уровне способны действовать в качестве генных векторов [471]. Наночастицы сажи вмешиваются в передачу сигналов в клетках [387]. Имеются работы, которые демонстрируют использование ДНК для разделения углеродных нанотрубок [473]. Нить ДНК обвивается вокруг неё, если диаметр трубочки правильный. Роль ДНК в данном опыте ставит под сомнение безопасность проникающих в организм человека нанотрубок. Свойства наночастиц позволяют оказывать воздействие на организм на всех уровнях, начиная от субклеточного и заканчивая системами органов.

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что наночастицы обладают более высокой токсичностью по сравнению с обычными микрочастицами, способны проникать в неизмененном виде через клеточные барьеры, а также через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, циркулировать и накапливаться в органах и тканях, вызывая более выраженные патоморфологические поражения внутренних органов, а также обладают длительным периодом полувыведения [284, 390]. Токсичность наночастицы определяется их формой и размерами, при этом мельчайшие наночастицы веретенообразной формы вызывают более разрушительные эффекты в организме, нежели подобные им частицы сферической формы, при воздействии на организм отчетливо прослеживается связь «доза – эффект».

Классические органы-мишени для наночастиц в зависимости от пути поступления – легкие, печень, почки, головной мозг, желудочно-кишечный тракт. Прослеживается зависимость органов-мишеней от пути поступления. При воздействии наночастиц на организм человека возможно развитие оксидативного стресса, ингаляционной/трансдермальной ассимиляции (накопление и усвоение), бронхиальной астмы, хронических обструктивных болезней легких, злокачественных новообразований (рак легких), нейродегенеративных заболеваний, нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и сердечной деятельности, нарушение генома клетки (репликации ДНК).

Токсический эффект обуславливается непосредственно химическим составом молекул, но любое химическое соединение, будучи представленным в наноразмере, обладает большим количеством активных центров. Это прослеживается на примере фуллеренов, которые выделяются из числа всех алкенов числом двойных связей в гексагональных кольцах. Такие связи обеспечивают высокую реакционную способность наночастиц в образовании связей с белками, нуклеиновыми кислотами [390]. Наличие большого числа активных центров свойственно почти всем наночастицам: фуллеренам, оксиду титана наноразмера, углеродным нанотрубкам, квантовым точкам, что способствует генерированию в организме активных форм кислорода и перекисному окислению липидов [316, 324, 390, 403].

Следующее токсическое действие обусловлено непосредственно их размерами, определяющими высокую проникающую способность наночастиц. Они способны как к внутриклеточному, так и к межклеточному прохождению основных клеточных барьеров [390, 455], свободно проникая через гематоэнцефалический и плацентарные барьеры [460]. Так, например, инертный в обычной форме оксид железа при переводе в наноформу приобретает нейротоксические свойства [413].

Одной из особенностей наночастиц является их высокая удельная поверхность, что увеличивает адсорбционную емкость. Это свойство обуславливает способность наночастиц адсорбировать на свою поверхность различные контаминанты и облегчать их транспорт внутрь клетки, что резко увеличивает токсичность последних [218, 284].



Помимо физико-химической природы, наночастицы обладают определенными электрофизическими свойствами, способствующими изменению структурно-энергетических состояний организменных жидкостей за счет донорно-акцепторного взаимодействия, что увеличивает энергозатратность межклеточных и черезмембранных обменов, с одной стороны, и взрывоопасным состоянием кластеров, образующихся на поверхности наночастиц, с другой. При возрастании объема кластера выше критического состояния он взрывоопасно распадается с образованием свободных радикалов и синглетного кислорода [284].

Вышеуказанные способности наночастиц к индукции свободных радикалов [300, 345, 466], повреждению цитоскелета [365], высокой проницаемости и возможности располагаться в ядре клетки [380], конъюгации ДНК [329] позволяют предположить их генотоксическое действие, которое, по данным исследований, является более канцерогенным, в сравнении с эффектом микрочастиц тех же соединений [300].

Из совокупности изложенных фактов можно выделить следующие физико-химические свойства наночастиц, обуславливающие их особенность, в сравнении с веществами традиционного размера, и токсический потенциал:

- увеличение химического потенциала веществ на межфазной границе высокой кривизны;
- большая удельная поверхность наноматериалов;
- небольшие размеры и разнообразие форм наночастиц;
- высокая адсорбционная активность;
- высокая способность к аккумуляции.

Большая кривизна поверхности наночастиц и изменение характера связи атомов на поверхности приводят к изменению их химических потенциалов, что существенно меняет растворимость, реакционную и каталитическую способность наночастиц и их компонентов.

Очень высокая удельная поверхность (в расчете на единицу массы) наноматериалов увеличивает их адсорбционную емкость, химическую реакционную способность и каталитические свойства. Это может приводить к увеличению продукции свободных радикалов и активных форм кислорода и далее – к повреждению биологических структур (липидов, белков, нуклеиновых кислот, в частности ДНК).

Наночастицы, вследствие своих небольших размеров, могут связываться с нуклеиновыми кислотами (вызывая, например, образование аддуктов ДНК), белками, встраиваться в мембраны, проникать в клеточные органеллы и тем самым изменять функции биоструктур. Следует обратить внимание на то, что наночастицы могут не вызывать иммунный ответ. Процессы переноса наночастиц в окружающей среде с воздушными и водными потоками, их накопление в почве, донных отложениях могут также значительно отличаться от поведения частиц веществ более крупного размера.

Из-за своей высокоразвитой поверхности наночастицы обладают свойствами высокоэффективных адсорбентов, т.е. способны поглощать на единицу своей массы во много раз больше адсорбируемых веществ, чем макроскопические дисперсии. Возможны, в частности, адсорбция на наночастицах различных контаминантов и облегчение их транспорта внутрь клетки, что резко увеличивает токсичность последних. Многие наноматериалы обладают гидрофобными свойствами или являются электрически заряженными, что усиливает как процессы адсорбции на них различных токсикантов, так и их способность проникать через барьеры организма.

Возможно, что из-за малого размера наночастицы не распознаются защитными системами организма, не подвергаются биотрансформации и не выводятся из организма. Это ведет к накоплению наноматериалов в растительных, животных организмах, а также микроорганизмах, передаче по пищевой цепи, тем самым увеличивается их поступление в организм человека [154].

Совокупность изложенных факторов свидетельствует о том, что наноматериалы могут обладать совершенно иными физико-химическими свойствами и биологическим (в том числе токсическим) действием по сравнению с веществами в обычном физико-химическом состоянии, в связи с чем они относятся к новым видам материалов и продукции, характеристика потенциального риска которых для здоровья человека и состояния среды обитания во всех случаях является обязательной.

## 7.4. Особенности токсичности отдельных наноматериалов

В мире к настоящему времени уже накоплен определенный экспериментальный материал по характеристике наноматериалов, методам оценки ингаляционной и пероральной нагрузки, методам токсикологического тестирования и по оценке риска [378].

В литературе описаны свойства и влияние на организм наночастиц серебра, меди, алюминия, диоксида титана, оксидов цинка и кремния, фуллеренов, углеродных нанотрубок, содержащих различные металлы (железо, никель, йод и др.), полупроводниковых нанокристаллов, магнетических наночастиц и ряда других.

Наиболее изученными при этом являются неблагоприятные эффекты ингаляционного поступления наноматериалов в организм человека (воспалительное поражение легочной ткани, вероятно, обусловленное прооксидантным и генотоксическим действием наноматериалов). Широко обсуждаются вероятные системные эффекты при данном пути поступления наноматериалов (поражение сердечно-сосудистой системы, печени, почек) [107].

*Наночастицы серебра.* При изучении ингаляционной токсичности наночастиц серебра размером 19,8–64,9 нм на крысах (животных подвергали экспонированию по 6 ч в течение 5 дней с двухдневным перерывом, на протяжении 4 недель) обнаружено достоверное увеличение  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, нейтрофилов и эозинофилов в сыворотке крови у женских особей (концентрация  $1,73 \cdot 10^4$  частиц/см<sup>3</sup>), увеличение общего гемоглобина в сыворотке крови у женских особей (концентрация  $1,27 \cdot 10^5$  частиц/см<sup>3</sup>), увеличение кальция и общего белка в сыворотке крови крыс обоего пола (концентрация  $1,27 \cdot 10^6$  частиц/см<sup>3</sup>). Наночастицы серебра обладали способностью осаждаться в печени, проникать в результате аксонального транспорта в обонятельную луковицу головного мозга. Выявлено также, что наночастицы серебра размером 5–50 нм обладают сильной антибактериальной и цитотоксической активностью *in vitro* по отношению к гепатоцитам крыс [291, 378]. Установлена высокая стабильность наночастиц серебра в окружающей среде

и способность сохранять токсические свойства на протяжении длительного времени [291]. С учетом этих характеристик американской конференцией (ACGIH) для наночастиц серебра была установлена предельно допустимая концентрация в воздухе –  $2,16 \cdot 10^6$  частиц/см<sup>3</sup> [328].

*Наночастицы золота.* Изучение токсичности наночастиц золота проводили на эмбрионах гиреллы полосатой, подвергнутой экспозиции в течение 5 дней. Установлено, что наночастицы золота размером 1,5 нм вызывают гибель эмбрионов в концентрации 10 ppm, а размером 0,8 нм – в концентрации 400 ppb. Достоверно выраженный тератогенный эффект проявляется при концентрации наночастиц золота 50 ppm вне зависимости от их размера [146, 198]. Было выявлено, что тип и способ модификации поверхности наночастиц золота оказывает воздействие на развитие токсического эффекта *in vitro*, а также на функциональную активность макрофагов [378].

Наночастицы двуокиси титана (TiO<sub>2</sub>) могут стимулировать выработку свободных радикалов и обладают сильным окислительным эффектом. По данным ряда исследователей [55, 403], ингаляционное поступление приводит к повышению числа нейтрофилов и фагоцитов в бронхоальвеолярных смывах и распределению наночастиц в легких. DL50 наночастиц TiO<sub>2</sub> для крыс перорально составляет более 12000 мг/кг. Последние разработки исследовательской группы из Международного агентства по исследованию рака (IARC) показали, что наночастицы TiO<sub>2</sub> могут обладать канцерогенным действием для человека. В экспериментах *in vivo* наблюдали увеличение массы печени и некроз гепатоцитов при воздействии наночастиц TiO<sub>2</sub> размером 80 нм, а также длительный период их полувыведения, поскольку они практически не выводятся почками. Период полувыведения из легких крыс составляет от 117 до 541 дня в зависимости от размера наночастиц (25–25 нм соответственно) [403]. Однократное пероральное введение наночастиц TiO<sub>2</sub> размером 25 нм и 80 нм в дозе 5000 мг/кг в опытах *in vivo* вызывало их накопление в селезенке, почках и легких, повышение в сыворотке крови лактатдегидрогеназы и  $\alpha$ -гидроксибутиратдегидрогеназы (25 нм), а также увеличение массы печени и некроз гепатоцитов (80 нм). При ингаляционной экспозиции ультратонкими частицами TiO<sub>2</sub> (0,8 мкм, 10 мг/м<sup>3</sup>) в течение 1 года наблюдали снижение продолжительности

жизни за счет накопления наночастиц  $\text{TiO}_2$  в организме, уменьшение массы тела экспериментальных животных, повышение числа нейтрофилов и фагоцитов в бронхоальвеолярных смывах, воспалительные изменения, эпителиальную пролиферацию и фибропролиферативное повреждение легких [403, 405]. При ингаляционной экспозиции ультратонких наночастиц  $\text{TiO}_2$  (20 нм) выявлена их способность проникать и накапливаться в лимфоидной ткани [407]. Имеются данные о высокой способности наночастиц оксида титана вызывать каскадное перекисное окисление липидов [55, 358, 370, 381]. Кроме того, имеются данные о том, что токсичность наночастиц  $\text{TiO}_2$  определяется не только их размером, но и формой. Наночастицы дендрической и веретенообразной формы обладают более высокой цитотоксичностью, нежели частицы сферической формы [304, 465].

*Наночастицы оксида цинка.* В ряде исследований имеются данные об изучении цитотоксичности наночастиц оксида цинка (71 нм) в опытах *in vitro* на культурах клеток бронхоальвеолярной карциномы человека. Полученные результаты продемонстрировали снижение жизнеспособности клеток и наличие дозозависимого эффекта при концентрации 10–14 мкг/см<sup>3</sup> в течение 24 ч. Количественными индикаторами оксидативного стресса и цитотоксичности являлись уровни глутатиона, малонового диальдегида и лактатдегидрогеназы. При проведении электрофореза одиночных клеток в геле установлена способность наночастиц оксида цинка вызывать повреждение ДНК [341]. При исследовании токсичности на взрослых мышах наблюдалось поражение почечной функции, цинк наноразмера также вызывал анемию и нарушение системы свертывания крови [132]. Установлено, что токсические свойства оксида цинка наноразмера, впрочем, как и оксидов других металлов (меди, кадмия, хрома, никеля), усиливаются в условиях низких значений pH среды [462]. Выявлена летальная концентрация для бактерий (*Vibrio fischeri*) ЛК<sub>50</sub> – 1,1 мг/дм<sup>3</sup> [349].

*Наночастицы меди* (23,5 нм). При изучении токсичности на мышах при пероральном введении было установлено, что органами-мишенями токсического воздействия являются печень, селезенка, почки, а параметр острой токсичности (ЛД<sub>50</sub>) – 413 мг/кг [314].

*Наночастицы алюминия* способны подавлять синтез мРНК, вызывать пролиферацию клеток, индуцировать проатерогенное воспаление, нарушение функций митохондрий [313].

*Полупроводниковые нанокристаллы* (квантовые точки), содержащие CdSe/ZnS, являются ультратонкими наночастицами диаметром 3,2 нм, способными проникать при ингаляционном пути поступления через обонятельный тракт в головной мозг и центральную нервную систему. При ингаляционном воздействии аэрозоля водного раствора фосфолипид-инкапсулированных CdSe/ZnS квантовых точек в концентрации 7 мг/м<sup>3</sup> интраназально в течение 3 ч с использованием небулайзера (ингалятора) со скоростью потока 8 л/мин в период до 5 ч после экспозиции было обнаружено проникновение наночастиц по ольфакторному нерву через гематоэнцефалический барьер в кору головного мозга [403].

*Частицы органических конденсатов*, образующиеся в результате неполного сгорания топлива или масла (дизельные двигатели), также могут быть отнесены к наночастицам. Имеется небольшое количество экспериментальных данных по изучению ингаляционной и иммунной токсичности масляных наночастиц (размером 20 нм) на крысах в течение 7 дней, по 6 ч в день в концентрации 300 мкг/см<sup>3</sup> (~10<sup>6</sup> частиц/см<sup>3</sup>). У экспериментальных животных обнаружено достоверное изменение пролиферации Т- и В-лимфоцитов [341].

*Углеродные нанотрубки*. В зависимости от их поступления в организм животных проявляют различную токсическую активность. Так, ингаляция крыс и мышей вызывает воспаление и фиброз, накопление нейтрофилов и белка в легочной ткани, увеличение массы легких и активности лактатдегидрогеназы [290, 308]. Исследование *in vitro* в культуре клеток эпидермальных кератицитов человека и мыши показало, что углеродные нанотрубки проникают через мембрану, аккумулируются внутри клетки и индуцируют апоптоз. Одностенные углеродные нанотрубки в концентрациях 25, 50, 100 и 150 мкг/см<sup>3</sup> ингибируют пролиферацию эмбриональных клеток человеческой почки [308, 405]. При пероральном введении гидроксिलированные углеродные нанотрубки распределяются по тканям и органам, исключая мозг. Многостенные углеродные нанотрубки снижают жизнеспособность клеток, увеличи-

вают содержание воспалительного маркера интерлейкина-8. Одностенные и многостенные углеродные нанотрубки отличаются степенью цитотоксичности и способностью индуцировать окислительный стресс [290, 403].

*Фуллерен и его водорастворимые формы.* Внутривенное введение крысам в дозе 25 мг/кг течение 5 мин привело к смерти двух из двадцати крыс. Фуллерены почти полностью связывались с белками плазмы и инактивировали активность печеночных глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы и индуцировали окислительное повреждение гепатоцитов крыс. При пероральном введении ЛД<sub>50</sub> для крыс составила 600 мг/кг. При сублетальных дозах у животных наблюдалось снижение активности щелочной фосфатазы и содержания триглицеридов, уменьшение масс тимуса и сердца, увеличение селезенки, активности АСАТ, также развивалась нефропатия [403]. Изучение токсичности C<sub>60</sub> на водной культуре водорослей (*Pseudokirchneriella subcapitata*) и дафнии (*Daphnia magna*) в присутствии атразина, метилпаратиона, пентахлорфенола и фенантрена показало, что фуллерен способен увеличивать токсичность фенантрена и уменьшать токсичность пентахлорфенола, при этом 85 % фенантрена агрегировано с C<sub>60</sub>. Таким образом, фуллерены способны аккумулировать ксенобиотики и тем самым усиливать их токсичность [450]. Выявлено, что основной причиной повреждающего действия углеродных наноструктур является индукция активных форм кислорода и окисление биологических молекул [384, 427].

Учитывая вышеизложенное, следует отметить актуальность исследования токсичности и потенциальной опасности производства и применения простых частиц наноматериалов и продукции, полученной с использованием нанотехнологий. Особое значение приобретают исследование опасности наночастиц и наноматериалов при различных путях поступления в организм, оценка степени потенциального вреда здоровью населения и работающих, расчет рисков для населения и работающих, гигиеническое нормирование и разработка физико-химических методов анализа наночастиц в воздухе рабочей зоны и объектах среды обитания, изучение процессов биопревращения и биоразложения наночастиц, доклинические и клинические испытания лекарственных средств, разработанных на основе нанотехнологий.

Существующая в настоящее время методология оценки риска основывается на полной токсикологической оценке конкретного вещества или соединения, определении зависимости «доза – эффект», данных содержания вещества в объектах среды обитания и пищевых продуктах, расчете нагрузки на население, что позволяет рассчитать как неканцерогенные, так и канцерогенные риски. Для наноматериалов, ввиду изложенной выше специфики их свойств, данная методология может быть неприменима (или применима ограниченно). В связи с этим необходимо, чтобы каждый индивидуальный наноматериал и его производство были в полной мере изучены в токсикологическом аспекте с определением допустимой суточной дозы или условно переносимого поступления. Необходимо также создать информационные ресурсы по биобезопасности наноматериалов.

Не вызывает сомнений тот факт, что реализация перечисленных направлений исследований и мероприятий по созданию системы безопасности при контакте человека с наноматериалами должна предшествовать широкому внедрению нанотехнологий в производство.



## 7.5. Оценка потенциальной опасности продуктов сгорания огнетушащих порошков

Необходимость выявления и определения потенциальной опасности частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков, применяемых в установках аэрозольного пожаротушения, была продиктована наличием в составе аэрозоля твердых частиц дисперсностью менее 10 мкм. К числу таких продуктов относится огнетушащий порошок марки ТП-50-2.

Определение потенциальной опасности наночастиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков ТП-50-2, выполнено на основании «Методических рекомендаций по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека» [127].

На первом этапе исследований осуществлен анализ физических, физико-химических, молекулярно-биологических, биохимических, цитологических, токсикологических, экологических характеристик частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков ТП-50-2.

### **Физические характеристики**

Анализ физических характеристик включал определение размеров и формы частиц.

*Размер частиц* является существенным показателем, поскольку с уменьшением размера частиц при одной и той же массовой концентрации материала в единице объёма число частиц возрастает обратно пропорционально третьей степени размера, а общая площадь поверхности – обратно пропорционально квадрату размера. Тем самым увеличивается риск вредного воздействия частиц на живые системы, поскольку основные механизмы повреждающего действия наночастиц на живые системы связаны с процессами, протекающими на межфазных границах [284].

Определение размеров частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков ТП-50-2, выполнено при помощи лазерного анализатора размера частиц Microtrac S3500.

Установлено в анализируемом продукте наличие частиц размером 486 нм, 578 нм и 688 нм. Размер всех обнаруженных частиц в 4,8–6,8 раза превышал нанодиапазон (до 100 нм), что свидетельствует об отсутствии наночастиц в исследуемом продукте.

*Форма наночастиц* определяется отношением максимального из размеров частиц по одному из трёх измерений к минимальному (так называемым формфактором). Формфактор может варьироваться от 1 (для частиц сферической формы) до 1000 и более в случае нановолокон и нанотрубок неопределённо большой длины. Показатель формы является существенным, поскольку по данным экспериментальных исследований нановолокна и нанотрубки с высоким значением формфактора значительно слабее элиминируются клетками иммунной системы из нормальных тканей по сравнению с частицами, форма которых близка к сферической. Ввиду этого увеличивается время контакта частицы с тканью и, соответственно, вероятность её токсического действия [284].

При помощи лазерного анализатора размера частиц Microtrac S3500 установлены частицы сферической и неправильной формы. Наличие частиц сферической формы свидетельствует об их высокой элиминации клетками иммунной системы из биологических тканей.

#### **Физико-химические характеристики**

В числе основных физико-химических характеристик, определяющих потенциальную опасность для здоровья человека, рассматриваются растворимость в воде и биологических жидкостях, заряд частицы, адсорбционная ёмкость, устойчивость к агрегации, гидрофобность, адгезия к поверхностям, способность генерации свободных радикалов.

*Растворимость в воде.* Установлено, что частицы, полученные при сгорании огнетушащих порошков ПТ-50-2, обладают высокой степенью растворимости в воде: 113,5 г на 100 г воды при 20 °С, 156 г на 100 г воды при 100 °С [62].

Высокая степень растворимости частиц свидетельствует о том, что при попадании в водное окружение данные частицы быстро диссоциируют с образованием молекулярных или ионных растворов, токсические свойства которых в дальнейшем определяются только химическим составом составляющих их компонентов.

*Растворимость в биологических жидкостях.* Растворимость в биологических жидкостях являлась менее существенным фактором для анализируемого продукта, так как исследуемые частицы растворимы в воде.

*Заряд частиц.* Установленный нейтральный заряд частиц свидетельствует о низкой степени биологической опасности в связи с низким сродством к макромолекулам ДНК и низкой проникающей способностью через тканевые барьеры исследуемых частиц.

*Гидрофобность.* Исследуемые частицы не обладают гидрофобностью, что снижает их взаимодействие с мембранами, усложняя проникновение в клетки.

*Адсорбционная ёмкость.* Адсорбционная емкость частиц не оценивалась, но уровень данного показателя имеет значение лишь при присутствии дополнительного токсичного соединения в составе продукта, который в исследуемой смеси не обнаружен.

*Устойчивость к агрегации.* По данным научной литературы, сведений об устойчивости к агрегации частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков, не установлено.

*Адгезия к поверхностям.* Сведений об адгезии к поверхности частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков, не установлено.

### **Молекулярно-биологические характеристики**

*Взаимодействие с ДНК.* Имеющаяся информация о нейтральном заряде частиц и растворимости в воде указывает о низком сродстве исследуемого продукта к макромолекулам ДНК и низкой генотоксичности.

*Взаимодействие с клеточными мембранами.* Крупный размер частиц, высокая степень растворимости в воде, нейтральный заряд обуславливают низкую способность проникновения исследуемых частиц через клеточные мембраны.

*Взаимодействие с белками.* По данным научной литературы, сведений о взаимодействии с белками наночастиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков, не установлено.

### **Цитологические характеристики**

Цитотоксические соединения не входят в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2 [62].

По данным научной литературы, сведений о трансформирующей активности, влиянии на протеомный и метаболомный профиль частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков, не установлено.

Крупный размер, высокая растворимость, низкая проникающая способность через клеточные мембраны исследуемого материала обуславливают минимальное накопление его в клетках.

#### **Токсикологическая характеристика**

*Острая токсичность.* По классификации веществ по степени токсичности, в соответствии с ГОСТ 12.1.044-89 «Система стандартов безопасности труда. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения», продукты сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2 относятся к малоопасным ( $HCL_{50}$  более  $90 \text{ г/м}^3$  при времени экспозиции 60 мин) [61].

В смеси веществ, полученных при сгорании огнетушащих порошков ПТ-50-2, большая массовая доля принадлежит дикарбонату калия (70 %). Токсичность смеси определена по токсичным свойствам данного соединения. Дикарбонат калия относится к 4-му классу опасности,  $ПДК_{м.р} = 0,100 \text{ мг/м}^3$ .

*Хроническая токсичность.* В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», дикарбонат калия как основной составляющий ингредиент исследуемого продукта имеет следующие параметры хронической токсичности:  $ПДК_{с.с}$  составляет  $0,050 \text{ мг/м}^3$ , средняя смертельная доза при введении в желудок – более  $5000 \text{ мг/кг}$ , средняя смертельная доза при нанесении на кожу – более  $2500 \text{ мг/кг}$ , средняя смертельная концентрация в воздухе – более  $50\,000 \text{ мг/м}^3$ , что характеризует данное вещество как малоопасное [60, 61].

#### **Экологическая характеристика**

*Мировой объем производства.* Производство аэрозольных порошков для пожаротушения не относится к категории крупнотоннажных, но на данный момент широко используется для стационарных установок пожаротушения. Остаточная масса исследуемых веществ после пожаротушения минимальна.

*Возможность прямого экспонирования людей наноматериалами.* Экспонируемой группой прямого воздействия продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2 являются пожарные и лица, находящиеся в зоне детонации аэрозольной смеси. Зона острого действия составляет более 54 м, зона хронического действия – менее 2,5 м [60, 61].

По данным научной литературы, сведений о накоплении в организме, в почве и абиотических объектах внешней среды частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков, не установлено.

На втором этапе исследований выполнена прогнозно-аналитическая процедура по оценке потенциальной опасности для здоровья человека частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2.

Для проведения прогнозно-аналитической процедуры, позволяющей оценить потенциальную опасность для здоровья человека частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2, составлена генеральная определительная таблица по анализируемым признакам (табл. 7.2).

Выполнена оценка «частных» опасностей продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2 в соответствии с анализируемыми свойствами, представленными в блоках 1–6 таблицы.

Значение «частной» опасности  $D$  продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2 составляет 0,7146, что соответствует низкой степени потенциальной опасности ( $D = \sqrt{0,252 + 0,313912 + 0,2583332 + 0,2826092 + 0,272732 + 0,35872} = 0,714626208$ ).

При определении коэффициента неполноты оценки данных  $U$  учитываются ответы по признакам 4, 5, 7 в блоке 2; признаку 2 в блоке 3; признакам 2, 3 в блоке 4; признакам 2, 6 в блоке 5; признакам 3, 4 в блоке 6.

Коэффициент неполноты оценки данных  $U$  составляет 0,28098, что соответствует достоверной оценке ( $U = (0,75 + 0,75 + 0,3125 + 0,75 + 2 + 0,75 + 1 + 2 + 1 + 0,75) / (2 + 2 + 2 + 1 + 2 + 0,75 + 0,75 + 0,5 + 0,3125 + 1 + 2 + 0,75 + 1 + 1 + 2 + 0,75 + 2 + 0,5 + 1 + 0,75 + 2 + 2 + 2 + 2 + 1 + 0,75) = 0,28098$ ).

В результате проведенной оценки установлен низкий уровень потенциальной опасности продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2 для здоровья населения, частиц нанодиапазона не выявлено.

Таблица 7.2

**Генеральная определительная таблица признаков для оценки потенциальной опасности частиц, входящих в состав продуктов сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2**

| № п/п                                                                                            | Признаки                                                    | Ранг | Значение взвешивающей функции $\varphi$ | Возможные состояния признака                                          | Балл |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Блок 1. Физические характеристики (минимальное значение <math>D_1 = 0,25</math>)</b>          |                                                             |      |                                         |                                                                       |      |
| 1                                                                                                | Минимальный размер частицы в одном из измерений             | 1    | 2                                       | Преобладают частицы > 100 нм, содержание меньших частиц несущественно | 0    |
| 2                                                                                                | Формфактор (отношение максимального размера к минимальному) | 1    | 2                                       | Форма частиц близка к сферической (1–10)                              | 2    |
| <b>Блок 2. Физико-химические свойства (минимальное значение <math>D_2 = 0,21429</math>)</b>      |                                                             |      |                                         |                                                                       |      |
| 1                                                                                                | Растворимость в воде                                        | 1    | 2                                       | Растворимы                                                            | 0    |
| 2                                                                                                | Растворимость в биологических жидкостях                     | 2    | 1                                       | Растворимы                                                            | 0    |
| 3                                                                                                | Заряд                                                       | 1    | 2                                       | Не заряжены                                                           | 2    |
| 4                                                                                                | Адсорбционная ёмкость                                       | 3    | 0,75                                    | Неизвестно                                                            | 3    |
| 5                                                                                                | Устойчивость к агрегации                                    | 3    | 0,75                                    | Неизвестно                                                            | 3    |
| 6                                                                                                | Гидрофобность                                               | 4    | 0,5                                     | Гидрофильны                                                           | 2    |
| 7                                                                                                | Адгезия к поверхностям                                      | 5    | 0,3125                                  | Неизвестно                                                            | 3    |
| 8                                                                                                | Способность генерировать свободные радикалы                 | 2    | 1                                       | Не выявлена                                                           | 0    |
| <b>Блок 3. Молекулярно-биологические свойства (минимальное значение <math>D_3 = 0,25</math>)</b> |                                                             |      |                                         |                                                                       |      |
| 1                                                                                                | Взаимодействие с ДНК                                        | 1    | 2                                       | Не выявлено                                                           | 1    |
| 2                                                                                                | Взаимодействие с белками                                    | 3    | 0,75                                    | Неизвестно                                                            | 2,5  |
| 3                                                                                                | Взаимодействие с мембранами                                 | 2    | 1                                       | Не выявлено                                                           | 0    |
| <b>Блок 4. Цитологические свойства (минимальное значение <math>D_4 = 0,043478</math>)</b>        |                                                             |      |                                         |                                                                       |      |
| 1                                                                                                | Способность к накоплению в клетках                          | 2    | 1                                       | Накапливается только в цитозоле                                       | 1    |
| 2                                                                                                | Трансформирующая активность                                 | 1    | 2                                       | Неизвестно                                                            | 2    |

## Окончание таблицы 7.2

| № п/п                                                                         | Признаки                                                                                                                                                       | Ранг | Значение взвешивающей функции $\varphi$ | Возможные состояния признака                         | Балл |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|------|
| 3                                                                             | Влияние на протеомный и(или) метаболомный профиль                                                                                                              | 3    | 0,75                                    | Неизвестно                                           | 2    |
| 4                                                                             | Токсичность для клеток                                                                                                                                         | 1    | 2                                       | Отсутствие влияния                                   | 0    |
| Блок 5. Физиологические свойства (минимальное значение $D_5 = 0,136363$ )     |                                                                                                                                                                |      |                                         |                                                      |      |
| 1                                                                             | Проникновение через барьеры организма                                                                                                                          | 4    | 0,5                                     | Не выявлено                                          | 0    |
| 2                                                                             | Накопление в органах и тканях                                                                                                                                  | 2    | 1                                       | Неизвестно                                           | 2,5  |
| 3                                                                             | Усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов                                                                                          | 3    | 0,75                                    | Не доказано                                          | 2    |
| 4                                                                             | Острая токсичность                                                                                                                                             | 1    | 2                                       | 4-й класс опасности                                  | 0    |
| 5                                                                             | Хроническая токсичность                                                                                                                                        | 1    | 2                                       | Токсичность не выявлена                              | 0    |
| 6                                                                             | Специфические и отдалённые эффекты токсичности (канцерогенный, мутагенный, тератогенный, гонадотоксический, эмбриотоксический, иммунотоксический, аллергенный) | 1    | 2                                       | Неизвестно                                           | 2,5  |
| Блок 6. Экологическая характеристика (минимальное значение $D_6 = 0,065217$ ) |                                                                                                                                                                |      |                                         |                                                      |      |
| 1                                                                             | Массовость производства в мире                                                                                                                                 | 1    | 2                                       | Продукт, выпускаемый в малых количествах (1кг – 1 т) | 1    |
| 2                                                                             | Возможность экспонирования людей (категории населения)                                                                                                         | 1    | 2                                       | Персонал в лабораторных масштабах                    | 1    |
| 3                                                                             | Данные о накоплении в организмах                                                                                                                               | 2    | 1                                       | Неизвестно                                           | 2    |
| 4                                                                             | Данные о накоплении в объектах внешней среды (почвы, грунтовые воды, донные отложения)                                                                         | 3    | 0,75                                    | Неизвестно                                           | 3    |

Токсичность данного продукта необходимо расценивать с позиции химических характеристик. Дикарбонат калия, имеющий большую массовую долю среди твердофазных частиц исследуемого продукта (70 %), относится к 4-му классу опасности (малоопасный).

В целях повышения безопасности при работе с продуктами сгорания огнетушащих порошков ПТ-50-2 руководителям государственного пожарного надзора необходимо руководствоваться требованиями, предъявляемыми к веществам 4-го класса опасности в соответствии с нормативно-методической документацией, утвержденной на территории РФ.



**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Абросимов А.А. Экология переработки углеводородных систем. – М.: Химия, 2002. – 608 с.
2. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: пер. с англ. – М., 1988. – Т. 3. – С. 7.
3. Алексеев В.Б. Гигиеническая оценка ведущих факторов риска репродуктивной патологии женщин и основные направления профилактических мероприятий в условиях промышленного региона: дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 2009. – 285 с.
4. Антиоксиданты. Антиоксидантная активность. Методы исследования: Лекция на XVI школе-семинаре «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения // Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения: материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева. Приложение № 14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. XI, № 4. – С. 109-118.
5. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни: учеб. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
6. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 1988. – 416 с.
7. Арчаков А.И. Биоинформатика, геномика, протеомика – науки о жизни // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 3–7.
8. Бабушкина Н.П., Черепанова М.В. Влияние экологических факторов на развитие детского организма / под ред. Л.И. Александрова. – Владивосток, 2006. – 232 с.
9. Баженова Л.Н. Органические суперэкоотоксиканты. Аналитический аспект: курс лекций. – Екатеринбург, 2007. – 261 с.
10. Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 5. – С. 4–8.
11. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003. – 318 с.
12. Бандман А.Л., Гудзовский Г.А. Вредные химические вещества – Л., 1988. – 156 с.
13. Баранов А.А. Заболевания органов пищеварения у детей / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской – М., 1999. – 272 с.
14. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 5–12.

15. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 640 с.
16. Бахир В.М. Дезинфекция питьевой воды: проблемы и решения // Питьевая вода. – 2003. – № 1. – С. 25–28.
17. Безуглая Э.Ю., Смирнова И.В. Воздух городов и его изменение. – СПб., 2008. – 253 с.
18. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26–34.
19. Биохимия: учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 779 с.
20. Биоэлементология: основные понятия и термины / Т.И. Бурцева, В.В. Скальный [и др.]. – Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2005. – 50 с.
21. Бобринецкий И.И. Сенсорные свойства структур на основе углеродных нанотрубок // Российские нанотехнологии. – 2007. – Т. 2, № 5–6. – С. 90–94.
22. Бобринецкий И.И., Неволин В.К., Петрик В.И. Ветвящиеся нанотрубки из углеродной смеси высокой реакционной способности // Известия высших учебных заведений. Электроника. – М.: МИЭТ, 2002. – № 2. – С. 105-106.
23. Большаков А.М., Маймулов В.Г. Гигиеническое регламентирование – основа санитарно-эпидемиологического благополучия населения: учеб. пособие для санитарных врачей. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 224 с.
24. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 448 с.
25. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. – 2-е изд. – М.: Русский врач, 2006. – 100 с.
26. Быков А.А., Ревич Б.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 5. – С. 6–10.
27. Ваучский М.Н. Нанотехнологии в производстве бетонов и растворов. Факты и комментарии // Инженерно-строительный журнал. – 2009. – № 4. – С. 39–40.
28. Вебер В.Р., Швецова Т.П. Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: учеб. пособие. – М.: Мед. информ. агентство, 2008 – 496 с.
29. Величковский Б.Т. О патогенетическом направлении изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 6–8.

30. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободно-радикальных процессов). – Екатеринбург, 2003. – 140 с.
31. Величковский Б.Т., Баранов А.А., Кучма В.Р. Рост и развитие детей и подростков в России // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 1. – С. 43–45.
32. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т 45, № 1. – С. 5–9.
33. Верихов Б.В. Гигиеническая оценка химического техногенного воздействия на состояние костно-мышечной системы у детей в промышленных городах Пермской области: дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 198 с.
34. Вернеев В.Д., Иванова А.А. Изделия микросистемной техники – термины и определения, классификация и обозначение типов // Нано- и микросистемная техника. – 2008. – № 1. – С. 2–6.
35. Влияние загрязнения окружающей среды на распространенность и течение аллергических болезней у детей / Н.В. Авдеенко, А.А. Ефимова, И.И. Балаболкин [и др.] // Педиатрия. – 1990. – № 5. – С. 10-14.
36. Влияние кратковременных повышений концентраций загрязнений в атмосферном воздухе на смертность населения / Б.А. Кацнельсон, А.А. Кошелева, Л.И. Привалова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2000. – № 1. – С. 15–18.
37. Влияние ксенобиотиков на Е-розеткообразование лимфоцитов при аллергических бронхолегочных заболеваниях у детей / Ю.Л. Мизерницкий, Е.А. Ружицкая, А.В. Семенов, Д.В. Степанов // Новые технологии в педиатрии: материалы конгресса педиатров России. – М., 1995. – С. 40–41.
38. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: учеб. пособие / под ред. А.Л. Ракова, А.Е. Сесюкина. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 384 с.
39. Возгомент О.В. Диагностика тиреоидной патологии у детей в условиях воздействия факторов природно-техногенного генеза (на примере Пермского региона): дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 221 с.
40. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: в 2 т. / под ред. Л.И. Исаева. – М.: ПАИМС, 1997. – Т. 1–2. – 1008 с.
41. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И. Роль свободно-радикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 4 (118). – С. 24–29.
42. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. – Р.: Молот, 1999. – 191 с.

43. Вредные вещества в промышленности: справочник: в 3 т. / под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т. 1–3. – 1824 с.
44. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения: справочное издание / А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова [и др.]; под ред. В.А. Филова [и др.] – СПб.: Химия, 1994. – 688 с.
45. Вредные химические вещества. Неорганические соединения V–VIII групп: справ. изд. / под общей ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1989. – 592 с.
46. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: справочник / под общей ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1988. – 356 с.
47. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов: справочник / под общей ред. В.А. Филова [и др.]. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.
48. Вуль А.Я. Фуллерены как материал электронной техники // Материалы электронной техники. – 1999. – № 7. – С. 4–7.
49. Гадаскина И.Д., Филов В.А. Превращения и определение промышленных органических ядов в организме. – Л., 1971. – 304 с.
50. Гайнуллина М.К., Сивочалова О.В., Бакиров А.Б. Профессиональный риск нарушения здоровья работников нефтехимических производств. – Уфа: ФГУЕ УфНИИ МТ ЭЧ Роспотребнадзора, Учреждение РАМН НИИ МТ РАМН, 2009. – 211 с.
51. Герасименко Н.Ф. Сверхсмертность населения – главная демографическая проблема России в контексте европейских тенденций здоровья // Здравоохранение в Российской Федерации. – 2009. – № 3. – С. 10–13.
52. Гинзбург В.А. Формирование компонентов баланса свинца в атмосфере над территорией России: дис. ... канд. географ. наук. – М., 2005. – 92 с.
53. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили [и др.]. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
54. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) и Всемирной Организации Здравоохранения. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.
55. Глушкова А.В., Радилов А.С., Рембовский В.Р. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему // Методологические проблемы изучения и оценки био- и нанотехнологий (нановолны, частицы, структуры, процессы, биообъекты) в экологии человека и гигиене окружающей среды: материалы пленума научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ РФ. – М., 2007. – С. 20–27.

56. ГН 2.1.5.1315-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования [Электронный ресурс]. – URL: [www.tehdoc.ru/hygiene.htm](http://www.tehdoc.ru/hygiene.htm) (дата обращения: 31.05.2011).

57. ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест [Электронный ресурс]. – URL: [www.tehdoc.ru/hygiene.htm](http://www.tehdoc.ru/hygiene.htm) (дата обращения: 31.05.2011).

58. ГН 2.1.7.2041-06 Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве [Электронный ресурс]. – URL: [www.tehlit.ru](http://www.tehlit.ru) (дата обращения: 31.05.2011).

59. Голиков С.Н. Неотложная помощь при острых отравлениях. – М.: Медицина, 1978. – 312 с.

60. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [Электронный ресурс]. – URL: [www.tehlit.ru](http://www.tehlit.ru) (дата обращения: 31.05.2011).

61. ГОСТ 12.1.044-89. Система стандартов безопасности труда. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения [Электронный ресурс]. – URL: [www.tehlit.ru](http://www.tehlit.ru) (дата обращения: 31.05.2011).

62. ГОСТ Р 53280.4-2009. Установки пожаротушения автоматические. Огнетушащие вещества. Ч. 4. Порошки огнетушащие общего назначения. Общие технические требования и методы испытаний. – М.: Стандартинформ, 2009.

63. ГОСТ Р 53280.4-2009. Установки пожаротушения автоматические. Огнетушащие вещества. Часть 4. Порошки огнетушащие общего назначения. Общие технические требования и методы испытаний [Электронный ресурс]. – URL: [nordoc.ru/doc/55-55901](http://nordoc.ru/doc/55-55901) (дата обращения: 31.05.2011).

64. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 25–39.

65. Демиховский В.Я. Физика квантовых низкоразмерных структур. – М.: Логос, 2000.

66. Диагностика вторичного остеопороза у больных дисгормональной патологией: метод. пособие для врачей. – Владивосток, 2004. – 22 с.

67. Директива Европейского парламента и совета 2000/60/ЕС, которой устанавливаются рамки действий сообщества относительно политики в сфере водного хозяйства. – Люксембург, 2000.

68. Доклад Министра природных ресурсов и экологии РФ Ю.П. Трутнева на пленарном заседании VI Всероссийского съезда геологов 27 октября 2008 г. [Электронный ресурс]. – URL: [www.mnr.gov.ru/mnr/minister/statement/detail.php?ID=18338](http://www.mnr.gov.ru/mnr/minister/statement/detail.php?ID=18338) (дата обращения: 31.05.2011).

69. Драчев С.М. Борьба с загрязнением рек, озер и водохранилищ промышленными и бытовыми стоками. – М.: Наука АСВ, 1995. – 328 с.

70. Дыева Л.А., Измерова Н.И., Молодкина Н.Н. Классификация промышленных аллергенов: принципы и перечень-классификатор: метод. рекомендации научного совета «Медико-экологические проблемы здоровья работающих». – М., 2004. – 25 с.

71. Дыева Л.А., Мизерницкий Ю.Л. Сенсибилизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей в условиях загрязнения окружающей среды // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 2. – С. 41–44.

72. Душкин С.С., Благодарная Г.И. Разработка научных основ ресурсосберегающих технологий подготовки экологически чистой питьевой воды. – Х.: ХНАГХ, 2009. – 95 с.

73. Дынник О.Б., Залесский В.Н. Современные биоаналитические (протеомные) технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний // Украинский ревматологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 17–24.

74. Ежегодник выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух городов и регионов Российской Федерации за 2008 год. – СПб., 2009. – 477 с.

75. Елецкий А.В. Углеродные нанотрубки и их эмиссионные свойства // Успехи физических наук. 2002. – Т. 172, вып. 4. – С. 401–438.

76. Елисеева И.И., Юзбашев М.М. Общая теория статистики: учеб. / под ред. И.И. Елисеевой. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Финансы и статистика, 2005. – 656 с.

77. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития. Первый Российский опыт: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 315 с.

78. Забродский П.Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз // Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 352–384.

79. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. – Саратов: Изд-во СВИБХБ, 2007. – 420 с.

80. Зайцева Н.В. Методология системного моделирования и оптимизации рисками управления здоровьем в рамках выполнения Роспотребнадзором государственных функций и услуг // Гигиенические и медико-

профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2010. – С. 26–36

81. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Акатова А.А. Эпидемиологические, клинические и клинико-лабораторные особенности развития и течения бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом в регионе техногенного воздействия химических факторов. – Пермь, 2007. – 294 с.

82. Зайцева Н.В., Устинова. О.Ю., Май И.В. Экодетерминированные гастродуодениты у детей. – Пермь: Книжный формат, 2009. – 319 с.

83. Залесский В.Н., Дынник О.Б. Молекулярная медицина: протеомные диагностические технологии и методы молекулярной терапии // Врачебное дело. – 2005. – № 1. – С. 3–10.

84. Залесский В.Н., Дынник О.Б. Особенности протеомного профиля плазмы больных в исследовании кардиоваскулярных биомаркерных молекул // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 6.

85. Залесский В.Н., Нудченко А.О., Дынник О.Б. Оценка диагностических методов протеомного анализа плазмы при проведении допинг-контроля у спортсменов // Спортивная медицина. – 2006. – № 1–2. – С. 78–89.

86. Зенков В.А., Лодза Е.А. Проблемы обеспечения санэпидобеспечения населения при реструктуризации угольной промышленности в Кузбассе // Здоровье населения и среда обитания. – 2001. – № 9. – С. 32–34.

87. Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.2111-06 // Определение вредных веществ в биологических средах: сб. метод. указаний МУК 4.1.2102–4.1.2116-06. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – С. 174–183.

88. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.

89. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков [и др.]. – М.: КМК, 2000. – 535 с.

90. Инженерная защита окружающей среды / под общ. ред. Ю.А. Бирмана, Н.Г. Вурдовой. – М.: АСВ, 2002. – 296 с.

91. Инфекционный процесс: Раздел 4.2. Факторы антиоксидантной защиты клеток / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, В.В. Моррисон, Г.Е. Бриль. – М.: Академия естествознания, 2006. – 484 с.

92. Информационный бюллетень Центра теоретического анализа экологических проблем. – 2002. – № 10. – 7 с.

93. Исследование источников и выбросов ртути и анализ расходов на меры по обеспечению контроля и их эффективности: Записка секретаря

риата межправительственного комитета для ведения переговоров по подготовке имеющего обязательного юридическую силу глобального документа по ртути. – Чiba, Япония, 24–28 января 2011 года.

94. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003 . – Т. 48, № 3. – С. 9–16.

95. Казнина Н.М. Влияние свинца и кадмия на рост, развитие и некоторые другие физиологические процессы однолетних злаков: Ранние этапы онтогенеза: дис. ... канд. биол. наук. – Петрозаводск, 2003. – 143 с.

96. Карханин Н.П., Абдалкин М.Е., Крюков Н.Н. Некоторые патофизиологические особенности развития систолической гипертензии у рабочих цеха окраски // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – 2004. – № 122. – С. 47–48.

97. Керамика и огнеупоры: перспективные решения и нанотехнологии // Строительные материалы. – 2009. – № 3. – С. 42–44.

98. Кери Ф., Сандберг Р. Углубленный курс органической химии. Книга 1. Структура и механизмы. – М.: Химия, 1981. – 520 с.

99. Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация для нанотехнологий, техники и медицины: сб. материалов V Междунар. науч. конф. – Иваново: Иваново, 2008. – 323 с.

100. Клиническая биохимия / под ред. акад. В.А. Ткачука. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 264 с.

101. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-младшего и др. – М.: Практика, 2000. – 806 с.

102. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Н.У. Тица; пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

103. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей / Ю.П. Ипатов, Л.Г. Комарова, И.А. Переслегина, Е.И. Шабунина. – Н. Новгород: Изд-во Волго-Вятской акад. гос. службы, 1997. – С. 40–49.

104. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 134 с.

105. Ковальчук Л.В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека CD (cluster differentiation) система: учеб.-метод. пособие. – М., 2003. – 77 с.

106. Комплексная санитарно-экологическая оценка населенных пунктов (территорий) в районе расположения объектов, опасных риском воздействия на людей биологически высокоактивных вредных химических веществ: МР № 2510/57-97-32 [Электронный ресурс]. – URL: [www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow\\_DocumID\\_103614.html](http://www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow_DocumID_103614.html) (дата обращения: 31.05.2011).



107. Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 31.10. 2007 г. № 79 [Электронный ресурс]. – URL: [www.rg.ru/2007/12/01/koncepciya-doc.html](http://www.rg.ru/2007/12/01/koncepciya-doc.html) (дата обращения: 31.05.2011).

108. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. [Электронный ресурс]. – URL: [topmedicina.ru/health/koncepciya/](http://topmedicina.ru/health/koncepciya/) (дата обращения: 31.05.2011).

109. Концепция федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2013 годы)» [Электронный ресурс]. – URL: [www.mcx.ru/documents/document/show/235.153.htm](http://www.mcx.ru/documents/document/show/235.153.htm) (дата обращения: 31.05.2011).

110. Костылева М.Н. Профилактика дефицита кальция у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 76–81.

111. Котов Ю.А., Иванов В.В. Порошковые нанотехнологии для создания функциональных материалов и устройств электрохимической энергетики // Вестник Российской академии наук. – 2008. – Т. 78, № 9. – С. 777–787.

112. Кошкина В.С., Антипанова Н.А., Легостаева Т.Б. Врожденные аномалии как показатель мутагенного «груза» в популяции промышленных городов // Здоровье семьи XXI век: Материалы VII Междунар. науч. конф. – Пермь – Валетта, 2003. – С. 96–97.

113. Красовский Г.Н., Егорова Н.А. Гармонизация гигиенических нормативов с зарубежными требованиями к качеству питьевой воды // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 10–13.

114. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики / Т.В. Юдина, В.Н. Ракитский, М.В. Егорова, Н.Е. Федорова // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 61–63.

115. Кузнецова Г.В. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.

116. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике // Современные проблемы в клинической цитогенетике: учеб.-метод. пособие / под ред. Н.П. Кулешова. – М.: Наука, 1991. – С. 91–146.

117. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2004. – 720 с.

118. Куценко С.А. Проблема «сверхмалых доз» с позиций токсикокинетики // Механизмы действия сверхмалых доз: материалы III Междунар. симп. – М., 2002. – С. 17.

119. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.

120. Лифшиц Б.М., Сидельникова В.Н. Биохимические анализы в клинике: справочник. – М.: МИА, 1998. – 303 с.

121. Лысцов В.Н., Мазурин Н.В. Проблемы безопасности нанотехнологий. – М.: МИФИ, 2007. – 70 с.
122. Мак Ман Б., Пью Т., Ипсен Д. Применение эпидемиологических методов при изучении неинфекционных заболеваний. – М: Медицина, 1965. – 318 с.
123. Малыгина Л.С. Справочник по основным физиологическим параметрам и лабораторному обследованию детей: метод. рекомендации для педиатров и слушателей ФУВ. – Пермь, 1997. – 93 с.
124. Малышева А.Г. Проблемы химико-аналитических исследований при гигиенической оценке наноматериалов и нанотехнологий // Гигиена и санитария. – 2008. – № 6. – С. 16–20.
125. Марганец: совместное издательство программы ООН по окружающей среде, Международная организация труда и Всемирной организации здравоохранения / под ред. Н.Ф. Измерова. – М., 1985. – 41 с.
126. Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий: ОНД-86. Госкомгидромет. – Л.: Гидрометеиздат, 1987.
127. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека: МР № 1.2.2522-09 от 01.07.2009 г. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 35 с.
128. Механизмы биологического действия фуллеренов – зависимость от агрегатного состояния / Л.Б. Пиотровский, М.Ю. Еропкин, Е.М. Еропкина [и др.] // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1548–1554.
129. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 6. – С. 56–62.
130. Микроэлементозы человека. Этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 485 с.
131. Мошурова Л.В. Особенности хронического гастроудоденита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2001. – 30 с.
132. Мусихин С.Ф., Ильин В.И. Методы нанотехнологии в биологии и медицине // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. – 2008. – № 59. – С. 183–190.
133. Нанотехнологии в биологии и медицине / М.А. Думпис, Л.Б. Пиотровский [и др.] // Комплексы фуллерена C<sub>60</sub> с белками плазмы крови человека / под ред. Е.В. Шляхто. – СПб., 2008. – 310 с.

134. Нанотехнология: информационная записка ИНФОСАН. – № 1. – 2008 [Электронный ресурс]. – URL: [www.vector.nsc.ru/diss/06-who-strateg.pdf](http://www.vector.nsc.ru/diss/06-who-strateg.pdf) (дата обращения: 31.05.2011).
135. Научно-методические аспекты обеспечения гигиенической безопасности населения в условиях воздействия химических факторов / Г.Г. Онищенко, Ю.А. Рахманин, Н.В. Зайцева [и др.]. – М.: Мед. книга, 2004. – 368 с.
136. Научно-практические исследования по проблеме «Научные основы комплексной оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье человека» в 2001 г. / С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Е.А. Шашина, С.А. Сковронская // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 87–89.
137. Научно-практический комментарий к Федеральному закону «Об охране окружающей среды» (постатейный) / Е.Н. Абанина, А.П. Анисимов, А.В. Кодолова [и др.]; под ред. А.П. Анисимова. – М.: Деловой двор, 2010. – 600 с.
138. Научные основы оценки воздействия химических факторов риска на сердечно-сосудистую систему и организация профилактической модели амбулаторно-поликлинической помощи / Н.В. Зайцева, М.Я. Подлужная, А.Ю. Зубарев, М.А. Землянова. – Пермь, 2009. – 302 с.
139. Неволин В.К Зондовые нанотехнологии в электронике. – М.: Техносфера, 2005. – 147 с.
140. Неволин В.К., Булатов А.Н. Первые макеты функциональных элементов углеродной наноэлектроники // Нанотехника. – 2006. – № 2 (6). – С. 9–13.
141. Некрасов Б.В. Основы общей химии. – М.: Химия. – 1973. – Т. 1. – С. 62.
142. Никитин А.Т. Экология, охрана природы, экологическая безопасность. – М.: МИНЭПУ, 2000 – 648 с.
143. Новиков С.М., Шашина Т.А., Сотмари-Реваи И.И. Выявление приоритетных для здоровья населения загрязнений атмосферного воздуха г. Москвы // Оценка риска для здоровья от неблагоприятных факторов окружающей среды: опыт, проблемы и пути решения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Ангарск, 2002. – Ч. I. – С. 44–50.
144. О государственной регистрации новых пищевых продуктов, материалов и изделий: Постановление Правительства Российской Федерации от 21.12.2000 № 988 [Электронный ресурс]. – URL: [www.crc.ru/docs/files/988-00.html](http://www.crc.ru/docs/files/988-00.html) (дата обращения: 31.05.2011).
145. О дальнейшем развитии медико-генетической службы министерства здравоохранения Российской Федерации: Приказ от 30.12.1993 № 316 (в ред. Приказов Минздрава РФ от 20.04.2001 № 125, от 05.08.2003

№ 333) [Электронный ресурс]. – URL: [www.webapteka.ru/phdocs/doc7884.html](http://www.webapteka.ru/phdocs/doc7884.html) (дата обращения: 31.05.2011).

146. О запрете производства и оборота этилированного автомобильного бензина в Российской Федерации: Закон РФ от 22.03.2003 № 34-ФЗ [Электронный ресурс]. – URL: [www.zaki.ru/razdels.php?ra=11&p=3](http://www.zaki.ru/razdels.php?ra=11&p=3) (дата обращения: 31.05.2011).

147. О качестве и безопасности пищевых продуктов: Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ [Электронный ресурс]. – URL: [www.crc.ru/docs/files/29-00.html](http://www.crc.ru/docs/files/29-00.html) (дата обращения: 31.05.2011).

148. О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23.07.2007 № 54 [Электронный ресурс]. – URL: [lawru.info/base08/part4/d08ru4672.htm](http://lawru.info/base08/part4/d08ru4672.htm) (дата обращения: 31.05.2011).

149. О Российской корпорации нанотехнологий: Федеральный Закон от 19.07.2007 № 139-ФЗ [Электронный ресурс]. – URL: [www.referent.ru/1/109352](http://www.referent.ru/1/109352) (дата обращения: 31.05.2011).

150. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 456 с.

151. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный Закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ [Электронный ресурс]. – URL: [www.crc.ru/docs/files/52-99.html](http://www.crc.ru/docs/files/52-99.html) (дата обращения: 31.05.2011).

152. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2009 году: гос. доклад / Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации. – М., 2010. – 523 с.

153. Об утверждении и внедрении методических рекомендаций «Оценка безопасности наноматериалов»: Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 12.10.2007 № 280. [Электронный ресурс]. – URL: [www.allbusiness.ru/VPravo/DocumShow\\_DocumID\\_147969.html](http://VPravo/DocumShow_DocumID_147969.html) (дата обращения: 31.05.2011).

154. Об утверждении положения о проведении социально-гигиенического мониторинга: постановление Правительства РФ от 02.02.06 № 60 [Электронный ресурс]. – URL: [government.consultant.ru/page.aspx?859470](http://government.consultant.ru/page.aspx?859470) (дата обращения: 31.05.2011).

155. Обзор Российского и мирового рынка бензола / RCC Group [Электронный ресурс]. – URL: [www.rccgroup.ru](http://www.rccgroup.ru) (дата обращения: 31.05.2011).

156. Обзор состояния и загрязнения окружающей среды в Российской Федерации за 2009 г. – М.: Росгидромет, 2010. – 177 с.

157. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапевтическая профилактика. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
158. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
159. Оксидативный стресс у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Возможности нейровитана в его коррекции / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, А.В. Дубовая [и др.] // Современная педиатрия. – 2009. – № 1(23). – С. 124–129.
160. Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 3–4.
161. Онищенко Г.Г. Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
162. Онищенко Г.Г. О состоянии и мерах по обеспечению безопасности хозяйственно-питьевого водоснабжения населения Российской Федерации // Чистая вода: Доклад на междунар. конф. – М., 2009.
163. Онищенко Г.Г. Об актуальных проблемах обеспечения здоровья населения России: доклад // Здоровье нации – основа процветания России: IV Всерос. форум. – М., 2008.
164. Онищенко Г.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения в условиях расширенного использования наноматериалов и нанотехнологий // Нанотехнологии в медицине: сб. тез. Междунар. форума по нанотехнологиям. – М., 2008.
165. Онищенко Г.Г. Состояние питьевого водоснабжения в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Гигиена и санитария. – 2007. – № 1. – С. 10–14.
166. Онищенко Г.Г. Стратегия безопасности нанопродукции: ближайшие перспективы в России и мире // Экология человека. – 2011. – № 1 (8) – С. 90–95.
167. Онищенко Г.Г. Экологическая доктрина России в контексте общенациональной стратегии устойчивого развития // Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 3–7.
168. Определение массовой концентрации ванадия в пробах крови методом атомно-адсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией: МУК 4.1.2103-06 // Определение вредных веществ в биологических средах: сб. метод. указаний МУК 4.1.2102–4.1.2116-06. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – С. 14–24.

169. Определение массовой концентрации марганца, свинца, магния в пробах крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии: МУК 4.1.2106-06 // Определение вредных веществ в биологических средах: сб. метод. указаний. МУК 4.1.2102–4.1.2116-06. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – С. 50–62.

170. Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом: МУК 4.1.2108-06 // Определение вредных веществ в биологических средах: сб. метод. указаний. МУК 4.1.2102–4.1.2116-06. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – С. 74–84.

171. Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в крови методом атомной абсорбции: МУК 4.1.777-99 // Определение химических соединений в биологических средах: сб. метод. указаний. МУК 4.1.763–4.1.779–99. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. – С. 128–136.

172. Определение химических соединений в биологических средах: сб. метод. указаний МУК 4.1.763–4.1.779–99. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. – 152 с.

173. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области / под ред. Б.А. Бахметьева [и др.]. – 2002. – 35 с.

174. Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2010 года и дальнейшую перспективу: Постановление Правительства Российской Федерации от 04.12. 2003 года № ПР-2194 [Электронный ресурс]. – URL: [www.fumc.ru/100.html](http://www.fumc.ru/100.html) (дата обращения: 31.05.2011).

175. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан: от 22 июля 1993 года № 5487-1.

176. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин[и др.]; под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.

177. Остеокальцин у практически здоровых детей раннего и дошкольного возраста / Л.А. Щеплягина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 1. – С. 48–52.

178. Оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды / Т.И. Иксанова, А.Г. Малышева, Е.Г. Растяников, Н.А. Егорова // Гигиена и санитария. – 2006. – № 2. – С. 8–11.

179. Пальцев М.А. Нанотехнологии в клинической медицине и фармации // Новые медицинские технологии. – 2009. – № 4. – С. 4–9.

180. Пальцев М.А. Нанотехнологии в медицине и в фармации // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники. – 2008. – № 9. – С. 6–12.
181. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания: МР РФ № ФЦ/3415 от 19.11.1999. – М., 2000. – 30 с.
182. Петров В.Ю., Петухов М.Ю., Якимов М.Р. Анализ режимов работы улично-дорожной сети крупных городов на примере города Перми. – Пермь, 2004. – 275 с.
183. Петрова О.Г., Марковская С.А. Нанотехнологии и вирусная биология (обзор литературы) // Аграрный вестник Урала. – 2009. – № 1. – С. 62–63.
184. Пичугина Т.Б. Нанотехнология бетона: последние достижения и перспективы // Российские нанотехнологии. – 2010. – № 1–2. – С. 23–26.
185. Послание Президента России Федеральному собранию. – М., 2010.
186. Потапов А.И., Гильденскиольд Р.С., Винокур И.Л. Гигиенические проблемы здоровья населения // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 2. – С. 3–4.
187. Потапов А.И., Ястребов Г.Г. Социально-гигиенический мониторинг – практика применения и научное обеспечение проблемы / под ред. А.И. Потапова. – М., 2000. – Ч.1 – С. 21–27.
188. Проблема остеопении и остеопороза у детей / А.С. Почкайло, Е.В. Руденко, В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко // Медицина. – 2007. – № 4. – С. 41–45.
189. Протеомика в медицине и биотехнологии 2001–2011 гг.: программа [Электронный ресурс]. – URL: [www.ibmcm.sk.ru/en/research/103](http://www.ibmcm.sk.ru/en/research/103) (дата обращения: 31.05.2011).
190. Пул Ч., Оуэнс Ф. Нанотехнологии // Мир материалов и технологий. – М.: Техносфера, 2010. – Вып. VI–23. – 336 с.
191. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. – Л.: Химия, 1977. – С. 110.
192. Разработка программ лечебно-профилактических мероприятий для лиц, проживающих в санитарно-защитных зонах: МР от 13.11.2008 № 97-08. – Пермь, 2009. – 23 с.
193. Ракитский В.Н., Юдина Т.В. Антиоксидантный и микроэлементный статус организма: современные проблемы диагностики // Вестник РАМН. – 2005. – № 3. – С. 33–36.

194. Рано умирать. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения: доклад. – М.: Всемирный банк. – 2005.

195. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Иванов С.И. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 7–10.

196. Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 3–7.

197. Ревич Б.А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 26–31.

198. Ревич Б.А. Горячие точки химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / под ред. В.М. Захарова. – М.: Акрополь, Общественная палата РФ, 2007. – 192 с.

199. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды химическими веществами и экологически обусловленные изменения состояния здоровья населения в городах России // Экологическая безопасность России: материалы Всерос. конф. / под ред. В.В. Куценко, А.В. Яблокова. – М., 2002. – 264 с.

200. Ревич Б.А. К оценке влияния деятельности ТЭК на качество окружающей среды и здоровье населения // Проблемы прогнозирования. – 2010. – № 4. – С. 87–99.

201. Ревич Б.А. Роль окружающей среды как фактора смертности населения России // Электронная версия бюллетеня «Население и общество». – М.: Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН. – 2005. – № 227–228.

202. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Основы оценки воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье человека: пособие по региональной экологической политике. – М.: Акрополь, ЦЭПР, 2004. – 268 с.

203. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Экологическая эпидемиология: учебник для высших учебных заведений / под ред. Б.А. Ревича. – М.: Академия, 2004. – 384 с.

204. Ревякина В.А. Бронхиальная астма у детей. Современные вопросы по проблеме. – М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2006.

205. Резолюция секции «Безопасность для здоровья человека продукции наноиндустрии и нанотехнологий» деловой программы III Международного форума по нанотехнологиям «Rusnanotech 2010». – М., 2010.



206. Реймерс Н.Ф. Азбука природы. Микроэнциклопедия биосферы. – М.: Знание, 1980. – 208 с.
207. Ресурсно-экологические проблемы в XXI веке: инновационное недропользование, энергетика, экологическая безопасность и нанотехнологии // Экология промышленного производства: материалы междунар. конф. – М., 2009. – № 3. – 168 с.
208. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
209. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – М.: Бином-пресс, 2007. – 856 с.
210. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. – М.: Бином, 1999. – 622 с.
211. Руководство на технологию подготовки питьевой воды, обеспечивающую выполнение гигиенических требований в отношении хлорорганических соединений. – М., 1989.
212. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т. 2. – 448 с.
213. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. – 142 с.
214. Руководство по контролю загрязнения атмосферы: РД 52.04.186-89. – М., 1991. – 693 с.
215. Руководство по остеопорозу: официальная публикация Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
216. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ: Р 2.1.10.1920-04. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
217. Румянцев Г.И., Новиков С.М., Шашина Е.А. Воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения // Окружающая среда – Риск – Здоровье, 2002–2008 [Электронный ресурс]. – URL: [www.revich@mail.ecfor.rssi.ru](http://www.revich@mail.ecfor.rssi.ru) (дата обращения: 31.05.2011).
218. Русаков Н.В. Эколого-гигиенические проблемы отходов наноматериалов // Гигиена и санитария. – 2008. – № 6. – С. 20–21.
219. Рыжов Е.В., Дмитриев И.В. Нанотехнологии в нефтедобывающей отрасли – безальтернативное «лекарство» для повышения экономической эффективности // Бурение и нефть. – 2009. – № 1. – С. 45–47.
220. Рыков А.А., Рыкова О.В. Биохимический скрининг в пренатальной диагностике // Жіночий лікар. – 2007. – № 1. – С. 5.

221. Савельев СИ., Семушкина И.В., Глушкова Н.В. Результаты мониторинга содержания тяжелых металлов в биосредах детей как показатель степени загрязнения окружающей среды // Экологически обусловленные ущербы здоровью: методология, значение, перспективы оценки. – М., 2005. – С. 466–468.

222. Санитарно-эпидемиологическое состояние различных объектов окружающей среды в Российской Федерации и экологически обусловленные угрозы здоровью россиян / Ю.А. Рахманин, Ю.Д. Губернский, И.Е. Зыкова [и др.] // Здоровье нации – основа процветания России: материалы науч.-практ. конгр. IV Всерос форума. – М., 2008. – Т. 1. – С. 13–16.

223. Саноцкий И.В. «Возвращение действия» химических соединений при уменьшении их дозы, введенной в организм // Механизмы действия сверхмалых доз: материалы III Междунар. симп. – М., 2002. – С. 32.

224. СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества [Электронный ресурс]. – URL: [best-stroy.ru/gost/r38/312/](http://best-stroy.ru/gost/r38/312/) (дата обращения: 31.05.2011).

225. СанПиН 2.3.2.1078-01. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы [Электронный ресурс]. – URL: [www.service-holod.ru/SanPiN2/SanPiN\\_2\\_3\\_2\\_1078\\_01.htm](http://www.service-holod.ru/SanPiN2/SanPiN_2_3_2_1078_01.htm) (дата обращения: 31.05.2011).

226. Сафонова М.А. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие хронического гастродуоденита у детей (на примере Пермского края): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 25 с.

227. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг / под ред. Н.Ф. Измерова. – М., 2000. – 256 с.

228. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев, В.Ю. Бутылин, Н.И. Горобец. – Киев: Морион, 2004. – 160 с.

229. Семчиков Ю.Д. Дендримеры – новый класс полимеров // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 12. – С. 45–51.

230. Сергиенко Л.И. Теоретические вопросы экологии: водный аспект: учеб. пособие. – Волгоград: Изд-во ВолГУ, 1999. – 104 с.

231. Синдром вегетососудистой дисфункции как интегральный показатель высокой вероятности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста с отягощенной наследственностью / Э.А. Отева, А.А. Николаева, К.Ю. Николаев [и др.] // Тер. архив. – 2000. – № 4. – С. 31–34.

232. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т. 1. – С. 2–8, 17–25.
233. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Оникс 21 век: Мир, 2004. – 216 с.
234. Скальный А.В., Быков А.Т. Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине. – Оренбург: Изд-во РИК ГОУ ОГУ, 2003. – 199 с.
235. Скальный А.В., Демидов В.А., Скальная М.Г. Оценка элементного статуса популяции в гигиенической донозологической диагностике // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2001. – № 2–3. – С. 64–67.
236. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: Оникс 21 век: Мир, 2004. – 272 с.
237. Смирнов И.Е. Механизмы формирования аллергических реакций // Детская аллергология / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. – С. 32–104.
238. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
239. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. Фармакокинетика. – М., 1980. – 423 с.
240. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 2–8.
241. Способ оценки сенсibilизации к металлам-аллергенам: Патент РФ на изобретение № 2185626 от 20.06.2002.
242. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / под ред. проф. Е.А. Кост. – М.: Медицина, 1975. – 382 с.
243. Справочник по элементарной химии / под. общ. ред. А.Т. Пилипенко. – Киев: Наук. думка, 1977. – 544 с.
244. Стандартизированное эпидемиологическое исследование аллергических заболеваний у детей (адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC) в России»): метод. пособие для врачей / С.М. Гавалов, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина [и др.]. – М., 1998. – 30 с.
245. Стирол: совместное издание программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. – Женева: ВОЗ, 1987. – № 26. – 42 с.
246. Стратегия развития металлургической промышленности России на период до 2020 года: Приказ Минпромторга России от 18 марта 2009 г.

№ 150 [Электронный ресурс]. – URL: [www.kadis.ru/texts/index.phtml?id=41457&PrintVersion=1](http://www.kadis.ru/texts/index.phtml?id=41457&PrintVersion=1) (дата обращения: 31.05.2011).

247. Суханова Г.А., Серебров В.Ю. Биохимия клетки. – Томск: Чародей, 2000. – С. 91–142.

248. Сыромятников Д.Б. Биохимические нормы в педиатрии: практический справочник. – СПб.: Сотис, 1994. – 91 с.

249. Сыса Е.И. Особенности течения функциональной диспепсии и хронических воспалительных гастродуоденальных заболеваний у детей в условиях Крайнего Севера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – С. 2–4.

250. Сысо А.И. Закономерности распределения химических элементов в почвообразующих породах и почвах Западной Сибири: дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2004. – 358 с.

251. Тимофеевская Л.А., Чиркова Е.М. Фенол. – М., 1984. – 36 с.

252. Тихонов М.Н., Цыган В.Н. Металлоаллергены в общей проблеме безопасности жизнедеятельности человека. – СПб., 2010. – Ч. 1. – 255 с.

253. Ткачук В.А. Нанотехнологии в медицине: успехи и перспективы // В мире науки. – 2009. – № 2. – С. 25–30.

254. Ткачук В.А. Нанотехнологии и медицина // Российские нанотехнологии. – 2009. – Т. 4, № 7–8. – С. 9–11.

255. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: учеб. / под. ред. Р.У. Хабриева, Н.И. Калетиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

256. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учеб. пособие для вузов / под. ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.

257. Третьяков А.О. Полимерные нанокомпозиты – материалы XXI века // Оборудование и инструмент. – 2003. – № 2. – С. 18.

258. Удербает С.С. Нанотехнологии в улучшении качества строительных материалов // Нанотехника. – 2009. – № 1. – С. 39–41.

259. Удербает С.С. Роль нанотехнологии в улучшении свойств строительных материалов // Строительные материалы, оборудование, технологии XXI века. – 2009. – № 9. – С. 44–45.

260. Уланова Т.С. Система химико-аналитической поддержки санитарно-гигиенических исследований (медико-биологические аспекты) // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: материалы науч.-практич. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2010. – С. 62–67.

261. Унифицированные методы анализа воды. – М.: Химия, 1971. – 375 с.

262. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
263. Фокин М.Л. Нанотехнологии в пастеризации молока // Молочная промышленность. – 2009. – № 5. – С. 13–14.
264. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: рекомендации и комментарий / С.В. Бельмер, С.В. Гасилина, А.И. Хавкин [и др.]. – М., 2005. – 115 с.
265. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса / Л.В. Кравченко, Н.В. Трусов, М.А. Ускова [и др.] // Токсикологический вестник. – 2009. – № 1. – С. 12–17.
266. Харитонов О.Ю. Особенности течения хронического гастродуоденита с сопутствующей патологией желчного пузыря у детей и вопросы терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2006. – 24 с.
267. Холопкина Е.Н., Борисов А.С., Зазулина О.В. Особенности современного течения язвенной болезни у детей. – СПб., 2005. – 248 с.
268. Храмцова С.Н. Маркеры костного ремоделирования у детей // Российский педиатрический журн. – 2006. – № 4. – С. 17–21.
269. Храмцова, С.Н., Щеплягина Л.А. Биохимические маркёры метаболизма костной ткани. Сообщение 3, 4 // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 28–31.
270. Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А., Рахманин Ю.А. Показатели оксидантного равновесия организма в гигиенических исследованиях // Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды: сб. науч. тр. Всерос. науч. конф. – М., 2006. – С. 175–184.
271. Хром и его соединения: совместное издание программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения / под ред Н.Ф. Измерова. – Женева: ВОЗ, 1984. – № 68. – 42 с.
272. Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования. – М.: Статистика. – 1977. – 356 с.
273. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М.: Рус. врач, 2001. – 143 с.
274. Школьников М.А., Осокина Г.Г., Абдулатипова И.В. Современные тенденции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей в Российской Федерации; структура сердечной патологии детского возраста // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 4–8.
275. Щеплягина Л.А. Остеопороз у детей: проблемы и решения // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С. 4–7.

276. Щеплягина Л.А. Экологические проблемы педиатрии: сб. лекций. – М.: МФЗМиР, 1997. – 90 с.
277. Щеплягина Л.А., Горинова Ю.В., Волков И.К. Остеопения у детей с хроническими заболеваниями лёгких и её коррекция // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 18–21.
278. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 1. – С. 4–10.
279. Щербаков К.П. Социально-гигиенический мониторинг как основа гигиенической оценки состояния среды обитания и здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 3–6.
280. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение / Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, С.В. Кузьмин [и др.]. – Екатеринбург: Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, 2003. – 276 с.
281. Экологический мониторинг: шаг за шагом / Е.В. Веницианов, В.Н. Винниченко, Т.В. Гусева [и др.]. – М.: Изд-во РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2003. – 252 с.
282. Энергетическая стратегия России на период до 2030 года: Распоряжение Правительства РФ от 13 ноября 2009 г. № 1715-р [Электронный ресурс]. – URL: [www.bbnd.ru/Data1/57/57547/index.htm](http://www.bbnd.ru/Data1/57/57547/index.htm) (дата обращения: 31.05.2011).
283. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье / С.А. Назаренко, Н.А. Попова, Л.П. Назаренко, В.П. Пузырев. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 272 с.
284. Яковлева Г.Н., Стехин А.А. Особенности токсических свойств нанообъектов // Гигиена и санитария. – 2008. – № 6. – С. 21–26.
285. A knowledgebase for the human metabolome / D.S. Wishart, C. Knox, A.C. Guo, R. Eisner // Nucleic Acids Research. – 2007. – № 37. – P. 61290–1233.
286. A sampling of the yeast proteome / B. Futcher, G. Latter, P. Monardo [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 7357–7368.
287. A wide range of protein isoforms in serum and plasma uncovered by a quantitative intact protein analysis system / D.E. Misek, R. Kuick, H.X. Wang [et al.] // Proteomics. – 2005. – Vol. 5. – P. 3343–3352.
288. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration / J. Wang, G. Zhou, C. Chan [et al.] // The journal of physical chemistry. Toxicology letters. – 2007. – № 2. – P. 168–185.

289. Aggett A.E., Favier A. Zinc // *Int. J. Vit. Nutr. Res.* – 1993. – Vol. 105. – P. 121–126.
290. Allsopp M., Walters A., Santino D. Nanotechnologies and nanomaterials in electrical and electronic goods: A review of uses and health concerns // *Greenpeace research laboratories.* – 2007. – 22 p.
291. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement / V. Alt, Th. Bechert, P. Steinrücke [et al.] // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25, is. 18. – P. 4383–4391.
292. Anderson L., Seilhamer J. A comparison of selected mRNA and protein abundances in human liver // *Electrophoresis.* – 1997. – Vol. 18. – P.533–537.
293. Anderson N.L., Anderson N.G. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words // *Electrophoresis.* – 1998. – Vol.19. – P. 1853–1861.
294. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteomic: history, character and diagnostic properties // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2002. – Vol. 1. – P. 845–867.
295. Arnaud J. Copper // *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* – 1993. – Vol. 63, № 4. – P. 308–311.
296. Benning L., Wahner A. Measurements of atmospheric formaldehyde (HCHO) and acetaldehyde (CH<sub>3</sub>CHO) during POPCORN 1994 using 2,4-DNPH coated silica cartridges // *J. of Atmospheric Chemistry.* – 1998. – Vol. 31. – P. 105–117.
297. Bianchi M.L. Osteoporosis in children and adolescents // *Bone.* – 2007. – Vol. 41. – P. 486–495.
298. Biochemical individuality and the recognition of personal proteomic profiles with computers / E.A. Robertson, A.S. Van Steirteghem, J.A. Byrkit [et al.] // *Clin. Chem.* – 1980. – Vol. 26. – P. 30–36.
299. Biological cellular response to carbon nanoparticle toxicity / B.J. Panessa-Warren, J.B. Warren, S.S. Wong, J.A. Misewich // *Journal of Physics: Condensed Matter.* – 2006. – Vol. 18, № 33. – P. 245–256.
300. Biological monitoring of occupational exposure to low levels of benzene / K. Pekari, S. Vainiotalo, P. Heikkilä [et al.] // *Scand J. Work Environ. Health.* – 1992. – № 5. – P. 317–322.
301. Biomarker from Wikipedia, the free encyclopedia. – URL: [en.wikipedia.org/wiki/Biomarker](http://en.wikipedia.org/wiki/Biomarker) (дата обращения: 03.05.2011).
302. Bove F.J., Fulcomer M.C., Klotz J.B. [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1995. – Vol. 141, № 9. – P. 850–862.
303. Brownstein M.J., Khodursky A. *Functional Genomics* // Humana Press. – Totowa, 2003. – 272 p.

304. Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad) / T. Jin, M. Nordberg, W. Frech [et al.] // *Biometals*. – 2002. – № 4. – P. 397–410.
305. Cadmium may be a risk factor for osteoporosis / L. Jarup, T. Alfven, B. Persson [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 1998. – № 55(7). – P. 435–439.
306. Cadmium-induced oxidative cellular damage in human fetal lung fibroblasts (MRC-5 cells) / C.F. Yang, H.M. Shen, Y. Shen [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 1997. – Vol. 105, № 7. – P. 712–716.
307. Capaldo B., Guardasole V., Pardo F. [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 520–524.
308. Carbon nanotubes: review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety / K. Donaldson, R. Aitken, L. Tran [et al.] // *Toxicological Science*. – 2006. – Vol. 92, Is. 1. – P. 5–22.
309. Cardiovascular-related proteins identified in human plasma by the HUPO Plasma Proteome Project Pilot Phase / B.T. Berhane, C. Zong, D.A. Liem [et al.] // *Proteomics*. – 2005. – № 5. – P. 3520–3530.
310. Cellular response to metal oxide nanoparticles in bacteria // *Journal of Biomedical Nanotechnology*. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 102–103(2).
311. Cellular responses to nanoparticles: Target structures and mechanisms / K. Unfried, C. Albrecht, L.O. Klotz [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 52–71.
312. Characterization of medium conditioned by irradiated cells using proteome-wide, high-throughput mass spectrometry / D.L. Springer, M. Ahram, J.N. Adkins, L.E. Kathmann // *J. Radiat Res.* – 2005. – Vol. 164(5). – P. 651–654.
313. Chen L. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature // *J. Neuroimmune Pharmacology*. – 2008. – Vol. 3, Is. 4. – P. 286–295.
314. Chen Z. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo // *Toxicology Letters*. – 2006. – Vol. 163, Is. 2. – P. 109–120.
315. Childhood functional gastrointestinal disorders: child / A. Rasquin, K. Lorenzo, D. Forbes [et al.] // *Adolescent Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1527–1537.
316. Colvin V., Sayer C.M. Proceeding of the 227-th ACS National Meeting, Anaheim, CA, 28 March – 1 April 2004. – Washington, 2004.
317. Correlation between protein and mRNA abundance in yeast / S. Gygi, Y. Rochon, B. Franza, R. Aebersold // *Mol. Cell. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1720–1730.
318. Crossgrove J., Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure // *NMR Biomed.* – 2004. – Vol. 17. – P. 544–553.



319. Dammann C.E., Meyer M., Dammann O. Protein detection in dried blood by surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol. 89(2). – P. 126–132.
320. David C. Lowe and Ulrich Schmidt. Formaldehyde. (HCHO) Measurements in the Nonurban Atmosphere // *J. of Geophysical research.* – 1983. – Vol. 88, № C15. – P. 10.844–10.858.
321. Daviss. Growing pains for metabolomics // *The Scientist.* – 2005. – № 19 (8). – P. 25–28.
322. Decaprio A.P. Biomarkers: coming of age for environmental health and risk assessment // *Environ. Sci. Technol.* – 1997. – № 31. – P. 1837–1848.
323. Delfino R.J., Sioutas C., Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113(8). – P. 156–160.
324. Derfus A.M., Chan W.C.W. // *Nano Lett.* – 2004. – Vol. 4. – P. 11–18.
325. Design of monitoring studies for priority pollutants / M. Peler, G. Chapman, P. Romberg [et al.] // *Journal WPCF.* – Vol. 4, № 3. – P. 292.
326. Detailed review document on classification systems for reproductive toxicity in OECD member countries/ OECD series on testing and assessment № 15. Paris: OECD. – 1999. – 18 p.
327. Differential biocompatibility of carbon nanotubes and nanodiamonds / A.M. Schrand, L. Daia, J.J. Schlager [et al.] // *Diamond and Related Materials.* – 2007. – Vol. 16, is. 12. – P. 2118–2123.
328. Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase? / J. Jiang, G. Oberdrster, A. Elder [et al.] // *Nanotoxicology.* – 2008. – Vol. 2, is. 1. – P. 33–42.
329. Dubertret B., Skourides P., Norris D.J. // *Science.* – 2002. – Vol. 298. – P. 1759–1762.
330. Environmental cadmium exposure, adverse effects and preventive measures in Japan / K. Nogawa, E. Kobayashi, Y. Okubo, Y. Suwazono // *Bio-metals.* – 2004. – № 17(5). – P. 581–587.
331. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group / J.A. Staessen, H.A. Roels, D. Emelianov [et al.] // *Lancet.* – 1999. – № 353(9159). – P. 1140–1144.
332. Epidemiology in Public Health. Advanced course / London School of Hygiene and Tropical Medicine, 3<sup>rd</sup> Medical Faculty, Charles University. – Prague, 1998.
333. Ethical aspects of nanomedicine: opinion presented to the Commission by the European Group on Ethics in Science and New Technologies. – Brussels, 2007. – 16 p.

334. EUCROMIC: Quality Guidelines and standards for Genetic laboratories clinics in prenatal diagnosis on fetal samples obtained by invasive procedures // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 5, № 6. – P. 342–350.

335. Excretion of multiple urinary biomarkers for radical induced damage in rats treated with three different nephrotoxic compounds / L.L. DeZwart, R.C.A. Hermanns, J.H.N. Meerman [et al.] // *Biomarkers.* – 1998. – № 3. – P. 347–365.

336. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? // *Metal Ions in Biology and medicine.* – Paris: John 1, ibbey Eurotex, 1998. – P. 164–167.

337. Fishbien L. // *Sci. Total Environ.* – 1985. – Vol. 42, № 1, 2. – P. 267–288.

338. Frechet J.M.J. Dendrimers and supramolecular chemistry // *PNAS.* – 2002. – Vol. 99, № 8. – P. 4782–4787.

339. Frei B., Stocker R., Ames B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – № 85. – P. 9748–9752.

340. Functional gastrointestinal disorders / J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleni [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1468–1479.

341. GC-MS libraries for the rapid identification of metabolites in complex biological samples» / N. Schauer, D. Steinhauser, S. Strelkov [et al.] // *FEBS Lett.* – 579 (6). – P. 1332–1337.

342. Greer F.R., Krebs N.F. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents / Committee on Nutrition // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 117, № 2. – P. 578–585.

343. Griffin J.L. Metabonomics: NMR spectroscopy and pattern recognition analysis of body fluids and tissues for characterisation of xenobiotic toxicity and disease diagnosis» // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2007. – № (5). – P. 648–54.

344. Gurr J.R., Wang A.S., Chen C.H. // *Toxicology.* – 2005. – Vol. 213, № 1–2. – P. 66–73.

345. Gygi A.R., Rist B., Aebersold R. Measuring gene expression by quantitative proteome analysis // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2000. – № 11. – P. 396–401.

346. Han K.K., Martmaga A. Post-translational chemical modification(s) of proteins // *Int. J. Biochem.* – 1992. – Vol. 24. – P. 19–28.

347. Han K.K., Martmaga A. Post-translational chemical modifications of proteins-III. Current developments in analytical procedures of identification and quantitation of post-translational chemically modified amino acid(s) and its derivatives // *Int. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 25. – P. 957–970.

348. Health effects of nanoparticles. Studies and research projects / C. Ostiguy, G. Lapointe, M. Trottier [et al.] // *IRSST.* – 2006. – P. 52.

349. Henson M.C., Chedrese P.J. Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2004. – № 229(5) – P. 383–392.
350. Hepatoproteomics: Applying proteomic technologies to the study of liver function and disease / D.L. Diamond, S.C. Proff, J.M. Jacobs [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44(2). – P. 299–318.
351. High performance liquid chromatographic determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid as a marker of occupational exposure to carbon disulfide / C.W. Chen, T.S. Shih, C.C. Li, J.J. Chou // *Chromatographia*. – 2001. – Vol. 53, № 11/12. – P. 665–668.
352. Hollywood K., Brison D.Ft., Goodacre R. Metabolomics: Current technologies and future trends: Review // *Proteomics* – 2006. – № 6. – P. 4716–4723.
353. Holmes E., Wilson I.D., Nicholson J.K. Metabolic phenotyping in health and disease // *Cell*. – 2008. – Vol. 134 (5) – P. 714–717.
354. Hu H. Exposure to metals // *Prim. Care*. – 2000. – № 2. – P. 983–996.
355. Human plasma peptide atlas / E.W. Deutsch, J.K. Eng, H. Zhang [et al.] // *Proteomics*. – 2005. – № 5. – P. 3497–3500.
356. Hutner E., Gotze A., Nikolova T. Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 30, № 445(2). – P. 251–257.
357. Industrial-scale proteomics: From leters of plasma to chemically synthesized proteins / K. Rose, L. Bongeleret, T. Banssant [et al.] // *Proteomics*. – 2004. – Vol. 4. – P. 2125–2132.
358. Initial sequencing and analysis of the human genome / E.S. Lander, L.M. Lmton, B. Birren [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 409. – P. 860–921.
359. International human genome sequencing consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome // *Nature*. – 2004. – Vol. 431. – P. 931–945.
360. IONP-PLL: a novel non-viral vector for efficient gene delivery / J.J. Xiang, J.Q. Tang, S.G. Zhu [et al.] // *J. Gene Med.* – 2003. – № 5. – P. 803–817.
361. Issag H.J. The SELDI-ToF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 292. – P. 587–592.
362. Jarkov S.M., Titarenko Ya.N., Churilov G.N. Electron microscopy studies off FCC carbon particles // *Carbon*. – 1998. – Vol. 36, № 5–6. – P. 595–597.
363. Ji J.H. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats // *Inhalation Toxicology*. – 2007. – Vol. 19, is. 10. – P. 857–871.

364. Jin Y., Kannan S., Wu M. // Chem. Res. Toxicol. – 2007. – Vol. 20, № 8. – P. 1126–1133.
365. Joo W.A., Lece D.Y., Kim C.W. The potential of proteomics and peptidomics for allergy and asthma researed // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2003. – Vol. 67. – P. 1574–1580.
366. Kakkar P., Farhat N., Jaffery K. Biological markers for metal toxicity // Environ. Toxicology and Pharmacology. – 2005. – Vol. 19. – P. 335–349.
367. Kakkar P., Jaffery F., Viswanathan P.N. Specific molecular probes for mechanistic studies in toxicology and molecular epidemiology for risk assessment // Environ. Carcinogen. Ecotoxicol. Rev. – 1996. – № 14. – P. 105–137.
368. Kallen B.A., Robert E. // Reprod. Toxicol. – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 303–309
369. Kang S.J. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes // Environmental Molecules Mutagens. – 2008. – Vol. 49, is. 5. – P. 399–405.
370. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism // Biometals. – 2004. – № 17(5). – P. 493–498.
371. Kotseva K., Popov T. Study of the cardiovascular effects of occupational exposure to organic solvents // Int Arch. Occup. Environ Health. – 1998. – № 71. – P. 87–91.
372. Kratschmer W., Lamb L.D., Fostiropoulos K., Huffman D.R. // Nature. – 1990. – Vol. 347. – P. 354.
373. Krinsky N.L. Membrane antioxidants // Ann. NY. Acad. Sci. – 1988. – № 551. – P. 17–33.
374. Kucharska I., Ulichna O., Gvozdjakova A. [et al.] // Res. – 2004. – Vol. 53. – P. 515–521.
375. Lansdown A.B., Sampson B. Dermal toxicity and percutaneous absorption of cadmium in rats and mice // Lab. Anim. Sci. – 1996. – № 46(5). – P. 549–554.
376. Lapainis T., Rubakhin S.S., Sweedler J.V. Capillary electrophoresis with electrospray ionization mass spectrometric detection for single-cell metabolomics // Anal. Chem. – 2009. – Vol. 81(14). – P. 5858–5864.
377. Lewinski N., Colvin V., Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles // Small-journal. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 26–49.
378. Liotta L.A., Ferrari M., Petncom E.F. Clinical proteomics: Written in blood // Nature. – 2003. – Okt. – P. 425–905.
379. Long-term measurements and model calculation of formaldehyde at rural European monitoring sites / S. Solberg, C. Dye, S. Walker, D. Simpson // Atmospheric Environment. – 2001. – Vol. 35. – P. 195–207.

380. Lu N. Nano titanium dioxide photocatalytic protein tyrosine nitration: a potential hazard of TiO<sub>2</sub> on skin // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2008. – Vol. 370, is. 4. – P. 675–680.
381. Luster M., Don Germolec., Rosenthal G.J. Immunotoxicology: review and current status // *Ann Allergy.* – 1990. – Vol. 64, № 5. – P. 427–436.
382. Luster M., Wurda D., Amentiu C. Environmentally related disorders of hematologic and immune system // *Med. Clin. North Amer.* – 1990. – № 74. – P. 423.
383. Manibusan M.K., Odin M., Eastmond D.A. // *J. Env. Sci. Health. Part C.* – 2007. – Vol. 25. – P. 185–209.
384. Martel J., Marion M., Denizenu F. Effect of cadmium on membrane potential in isolated rat hepatocytes // *Toxicol.* – 1990. – № 60. – P. 161–172.
385. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts / O. Beckonert, H.C. Keun, T.M. Ebbels [et al.] // *Nat. Protoc.* – 2007. – № 2 (11). – P. 2692–703.
386. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy / K.W. Jordan, J. Nordenstam, G.Y. Lauwers [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum.* – 2009. – Vol. 52(3). – P. 520–525.
387. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function / J.K. Nicholson, J. Connelly, J.C. Lindon, E. Holmes // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2002. – № 1(2). – P. 153–61.
388. Metal-bone interactions / M. Berglund, A. Akesson, P. Bjellerup, M. Vahter // *Toxicol. Lett.* – 2000. – № 112–113. – P. 219–225.
389. Microscale investigation in to the geochemistry of arsenic, selenium and Iron in soil developed in pyritic shale materials / D.G. Strawn, H.E. Doner, M. Zavarin, S.A. McHugo // *Geoderma.* – 2002. – Vol. 108/3–4. – P. 237–257.
390. Molecular cytogenetic diagnosis of chromosomal anomalies in genetic counseling / S.G. Vorsanova, Yu.B. Yurov, I.V. Soloviev [et al.] // *Cs. Pediat.* – 1997. – Vol. 52, № 7. – P. 538–544.
391. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol / IARC. – Lyon, 2006. – Vol. 88.
392. Morrow Jr., Ph.D., John K. Mass spec central to metabolomics // *Genetic Engineering & Biotechnology News.* – 2010. – Vol. 30, № 7. – P. 1.
393. Muller R.F., Jong I.D. Emery's elements of medical genetics. – Churchill, Livengstone, 2001. – P. 225–237.
394. Nanodiamonds show promise as safe chemo boosters for breast and liver cancer // *Science News Daily.* – 2011. – March 21.

395. Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems / C.R. Reis, R.L. Neufeld, A.J. Ribeiro [et al.] // *Nanomedicine: Nanotechnology. Biology and Medicine*. – 2006. – №2. – P. 53–65.

396. Nanomedicine: engineering of a tri-Imageable nanoparticle: Presentation at NSTI Nanotech / A. Bumb, M.W. Brechbiel, P. Choyke [et al.]. – Santa Clara, 2007.

397. Nanosize titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons in vitro / T.C. Long, J. Tajuba, P. Sama [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2007. – Vol. 115, № 11. – P. 1631–1637.

398. Nicholson J.K. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology // *Mol. Syst. Biol.* – 2002. – № 2. – P. 52.

399. Nicholson J.K., Lindon J.C., Holmes E. Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data // *Xenobiotica*. – 1999. – № 29(11). – P. 1181–1189.

400. Nordberg. Application of the critical effect and critical concentration concept to human risk assessment for cadmium; IARC scientific publications, 1992. – P. 3–13.

401. O'Brien P., Kortenkamp A. Chemical models important in understanding the ways in which chromatin can damage DNA // *Environ. Health Perspect.* – 1994. – Vol. 102, suppl. 3. – P. 3–10.

402. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles // *Environmental Health Perspectives*. – 2005. – № 7 (113). – P. 823–839.

403. Office of Drinking Water. Final draft criteria document for carbon tetrachloride. – Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 1985 (TR-540-131A).

404. Oo Y.K. Kobayashi E., Nogawa K. Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by cadmium // *Arch. Environ Health*. – 2000. – Vol. 55. – № 2. – P. 98–103.

405. Optimum particle size of titanium dioxide and zinc oxide for attenuation of ultraviolet radiation / B.R. Palmer, P. Stamatakis, G.C. Salzman, C.F. Bohren // *The Journal of Coatings Technology*. – 1990. – № 5. – P. 1235–1239.

406. Papageorgios I., Brown C., Schins R. // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28, № 19. – P. 2946–2958.

407. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster / A. Nemmar, H. Vanbilloen, M.F. Hoylaerts [et al.] // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2001. – № 164. – P. 1665–1668.

408. Petncom E., Liotta L. Clinical applications of proteomics // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – P. 2476S–2484S.
409. Petncom E., Liotta L. The vision for a new diagnostic paradigm // Din. Chem. – 2003. – Vol. 49. – P. 1276–1278.
410. Petncom E.F., Paweletz C.P., Liotta L.A. Clinical applications of proteomics: Proteomic pattern diagnostics // Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 2002. – № 7. – P. 433–40.
411. Pisanic T.R. 2-nd, Blackwell J.D., Shubayev V. Biomaterials. – 2007. – Vol. 28, № 16. – P. 2572–2581.
412. Plasma Proteome Database as a resource for proteomics research / B. Muthusamy, G. Hanumanthu, S. Suresh [et al.] // Proteomics. – 2005. – № 5. – P. 3531–3536.
413. Pocket G. For asthma management and prevention in children. Revised 2002 // National Institutes of health. – 2002. – P. 4.
414. Preventing chronic diseases – a vital investment: WHO Global Report. – World Health Organization, 2005.
415. Prospects and problems of single molecule information devices / M. Wada, M. Tsukada, K. Fujihira [et al.] // Jpn. J. Appl. Phys. – 2000. – Vol. 39, part 1, № 7A. – P. 3835–3849.
416. Rarity gives a charm: evaluation of trace proteins in plasma and serum / J. Lathrop, T. Hayes, K. Carrick, D. Hammond // Expert Rev. Proteomics. – 2005. – № 2. – P. 393–406.
417. Recent advances in blood-related proteomics / L. Thadikkaran, M.A. Siegenthaler, D. Crettaz [et al.] // Proteomics. – 2005. – № 5. – P. 3019–3034.
418. Reed M.A., Zhou C., Muller C.J. [et al.] // Conductance of a Molecular Junction. – 1997. – Vol. 278, № 5336. – P. 252–254.
419. Reid T.M., Feig D.I., Loeb L.A. Mutagenesis by metal-induced oxygen radicals // Environ. Health Perspect. – 1994. – Vol. 102, suppl. 3. – P. 57–61.
420. Results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups generating a core data set of 3020 proteins and a publicly-available database: Overview of the HUPO Plasma Proteome Project / G.S. Omenn, D.J. States, M. Adamski [et al.] // Proteomics. – 2005. – № 5. – P. 3226–3245.
421. Robertson D.G. Metabonomics in toxicology: a review // Toxicol. Sci. – 2005. – Vol. 85(2). – P. 809–822.
422. Sahoo S.K., Parveen S., Panda J.J. The present and future of nanotechnology in human health care // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2007. – № 3. – P. 20–31.
423. Schnackenberg L.K., Beger R.D. Monitoring the health to disease continuum with global metabolic profiling and systems biology // Pharmacogenomics. – 2006. – Vol. 7(7). – P. 1077–1086.

424. Scoring proteomes with proteotypic peptide probes / B. Kuster, M. Schirle, P. Mallick, R. Aebersold // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2005. – № 6. – P. 577–583.
425. Serum proteomics in cancer diagnosis and management / K.P. Rosenblatt, P. Bryant-Greenwood, J.K. Killian [et al.] // *Ann. Rev. Med.* – 2004. – Vol. 55. – P. 97–103.
426. Shaffer L.G., Tommerup N. An international system for human cytogenetic nomenclature / *ISCN*. – Basel, Switzerland: S. Karger; 2005. – 130 p.
427. Shaw N.J. Osteoporosis in paediatrics // *Arch. Dis. Child. Ed. Pract.* – 2007. – Vol. 92. – P. 169–175.
428. Silver dendrimer nanocomposites as biomarkers: fabrication, characterization, in vitro toxicity and intracellular detection / W. Lesniak, A. Bielinska, K. Sun [et al.] // *Nanoletters*. – 2005. – Vol. 5, is. 11. – P. 2123–2130.
429. Single-electron tunneling in Au55 cluster monolayers / L.F. Chi, M. Hartig, T. Drechsler [et al.] // *A Materials Science & Processing*. – 1998. – Vol. 66, is. S1. – P. 187–190.
430. Skoczynska A. Peroksydacja lipidow w toksycznym dzialaniu ołowiu i kadmu // *Med-Pr.* – 1997. – Vol. 48, № 2. – P. 197–203.
431. Soumyajit R. A guided tour to the world of molybdates / National University of Singapore, Department of Chemistry, Invited Lecture Series. – 2006.
432. Stimulation of endothelial IL-8 (eIL-8) production and apoptosis by phenolic metabolites of benzene in HL-60 cells and human bone marrow endothelial cells / D. Bironaite, D. Siegel, J.L. Moran [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2004. – Vol. 149 (1). – P. 37–49.
433. Stomakhin A.A., Vasiliskov V.A. DNA sequence analysis by hybridization with oligonucleotide microchips: MALDI mass spectrometry identification // *Nucl. Acid Res.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1193–1119.
434. Storms W.W. Acute and delayed chloroform poisoning // *Br. J. Anaesth.* – 1973. – Vol. 37. – P. 972–975.
435. Strawn D.G., Sparks D.L. Effects of Soil organic matter on the kinetics and mechanisms of pb(II) sorption and desorption in soil // *Soil Science Society of America Journal*. – 2000. – Vol. 64. – P. 144–156.
436. Structure-based carbon nanotube sorting by sequence-dependent / M. Zheng, A. Jagota, M.S. Strano [et al.] // *DNA assembly*. – 2003. – № 302. – P. 1543–1548.
437. Subproteomics analysis of phosphorylated proteins: Application to the study of B-lymphoblasts from a patient with Scott syndrome / N. Imam-Sghiouar, Laude-Lemairel, V. Labas [et al.] // *Proteomics*. – 2002. – № 2. – P. 828–838.
438. Tardiff R.G. Balancing chemical and microbial risks: weight-of-evidence for cancer risks of chlorine disinfection of drinking water: Report



prepared for EPA Advisory Committee to Negotiate the Disinfection By-products Rule. – 1993.

439. Tardiff R.G. Balancing risks from chemical CARCINOGENS at water-borne infectious microbes: a conceptual framework: Report prepared for EPA Advisory Committee to Negotiate the Disinfection By-products Rule. – 1993.

440. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine / C.D. Collins [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2006. – Vol 45(5). – P. 258–267.

441. The dynamic range of protein expression: a challenge for proteomic research / G.L. Corthals, V.C. Wasinger, D.F. Hochstrasser, J.C. Sanchez // *Electrophoresis.* – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 1104–1115.

442. The Ethical aspects of Nanomedicine / *Proc. of Roundtable Debate.* – Brussels: EGE, 2006. – 118 p.

443. The human metabolome database / D.S. Wishart, D. Tzur, C. Knox [et al.] // *Nucleic Acids Research.* – 2007. – № 35. – 521 p.

444. The mechanism of cell-damaging reactive oxygen generation by colloidal fullerenes / Z. Markovic, B. Todorovic-Markovic, D. Kleut [et al.] // *Biomaterials.* – 2007. – Vol. 28, is. 36. – P. 5437–5448.

445. The Peptide atlas project / D. Frank, W. Eric, E. Deutsch [et al.] // *Nucleic Acids Research.* – 2006. – Vol. 34, suppl. 1. – P. D655–D658.

446. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL / H. Esterbauer, J. Gebicki, H. Puhl, G. Jurgens // *Free Radic. Biol. Med.* – 1992. – № 13. – P. 341–390.

447. The sequence of the human genome / J.C. Venter, M.D. Adams, E.W. Myers [et al.] // *Science.* – 2001. – № 291. – P. 1304–1351.

448. Therapeutic potential of the plasma proteome / J.T. Lathrop, N.L. Anderson, N.G. Anderson, D.J. Hammond // *Curr. Opin. Mol. Ther.* – 2003. – № 5. – P. 250–257.

449. Towards defining the urinary proteome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry I. Profiling an unfractionated tryptic digest / C.S. Spahr, M.T. Davis, M.D. Mc Ginley [et al.] // *Proteomics.* – 2001. – Vol. 1. – P. 93–97.

450. Toxicity and bioaccumulation of xenobiotic organic compounds in the presence of aqueous suspensions of aggregates of nano-C60 / A. Baun, S.N. Sorensen, R.F. Rasmussen, N.B. Hartmann // *Aquatic Toxicology.* – 2008. – Vol. 86, is. 3. – P. 379–387.

451. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO<sub>2</sub> to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus* / M. Heinlaan, A. Ivask, I. Blinov [et al.] // *Chemosphere.* – 2008. – Vol. 71, is. 7. – P. 1308–1316.

452. Toxicological profile for cadmium- Update / ATSDR; U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Government Printing Office, 1997.
453. Toxicological profile for carbon tetrachloride / Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta: Department of Health and Human Services, 1989.
454. Toxicological profile for chromium / Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR). – Atlanta: U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1993.
455. Toxicological profile for formaldehyde / Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1999. – 468 p.
456. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values // Clin. Chem. – 1988. – 34/3. – P. 474–481.
457. Two dimensional electrophoresis resources available from ExPASy / C. Hoogland, J.C. Sanchez, D. Walther [et al.] // Electrophoresis. – 1999. – № 20. – P. 3568–3571.
458. Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death / J. Lovric, S.J. Cho, F.M. Winnik, D. Maysinger // Chem. Biol. – 2005. – Vol. 12, № 11. – P. 1227–1234.
459. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer / E.F. Petricoin, A.M. Ardekani, B.A. Hitt [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 572–577.
460. Van Sprang P.A., Janssen C.R. Toxicity identification of metals: development of toxicity identification fingerprints // Environmental Toxicology and Chemistry. – 2001. – Vol. 20, is. 11. – P. 2604–2610.
461. Vanadium toxicology: an assessment of general health, hematological aspects and energy response in an Indian catfish *clarias batrachus* (LINN) / A. Chakraborty, S. Oinam, R. Karmakar, M. Chatterje // BioMetals. – 1998. – Vol. 11, № 2. – P. 95–100.
462. Vanin A.A., Piotrovskaya E.M., Piotrovsky L.B. Investigation of fullerene solutions by the molecular dynamics method // Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures. – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 555–562.
463. Vilenko B., Lekka M., Sienkiewicz A. Environ // Sc. Techol. – 2007. – Vol. 41, № 14. – P. 5149–5153.
464. Vozenilkova P. [et al.] // Cs. Hyg. – 1990. – D. 35, № 2. – P. 86–93.
465. Wang L. Jian Mao, Gao-Hua Zhang // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 29. – P. 4011–4414.
466. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – Vol. 33. – P. 105–136.

467. Wesolowski J. Application of biological markers at an exposition estimation // *Seminars on Epidemiology environment. The national integrated programs on environment and health for the countries Central and the Eastern Europe* / ed. M. Krzyzanovski. – M.: The international institute of an estimation of risk to health, 1996. – P. 134–152.

468. Within-day reproducibility of an HPLC-MS-based method for metabonomic analysis: application to human urine / H.G. Gika, G.A. Theodoridis, J.E. Wingate, I.D. Wilson // *J. Proteome Res.* – 2007. – № (8). – P. 3291–303.

469. Wood L.G., Gibson P.G., Garg M.L. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma // *Eur. Respir. J.* – 2003. – № 21. – P. 177–186.

470. Wright A.L. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood // *Clin. Rev. Allergy and Immunol.* – 2002. – № 22. – P. 33–44.

471. Yu K.H., Rustgi A.K., Blair A. Characterization of proteins in human pancreatic cancer serum using differential gel electrophoresis and tandem mass spectrometry // *Proteome Res.* – 2005. – № 4. – P. 1742–1751.

472. Zhang H. Promise of nanodiamonds for safer gene therapy. – *EurekAlert.* – 2009 [Электронный ресурс]. – URL: [www.eurekalert.org/pub\\_releases/2009-09/nu-pon090109.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2009-09/nu-pon090109.php) (дата обращения: 31.05.2011).

473. Zhua S., Oberdörster E., Haascha M.L. Toxicity of an engineered nanoparticle (fullerene, C60) in two aquatic species, *Daphnia* and fathead minnow // *Marine Environmental Research.* – 2006. – Vol. 62. – P. 5–9.

## Приложение 1

### Анкета для углубленного исследования генетических нарушений у населения в условиях воздействия химических факторов среды обитания

ФИО \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

#### Жилищные условия

1. Адрес проживания: \_\_\_\_\_
2. Сколько лет семья проживает по данному адресу: \_\_\_\_\_
3. Где семья проживала раньше (подчеркните):

|       |          |                       |                                   |
|-------|----------|-----------------------|-----------------------------------|
| город | пригород | сельская<br>местность | другой<br>(какой) район<br>города |
|-------|----------|-----------------------|-----------------------------------|

4. Вы проживаете (подчеркните): в отдельной квартире, в коммунальной квартире, в общежитии, в частном доме

5. Количество жилых комнат: \_\_\_\_\_

6. Жилая площадь на 1 члена семьи (подчеркните): 12 м<sup>2</sup> и более; 9-11 м<sup>2</sup>; 6-8 м<sup>2</sup>; до 6 м<sup>2</sup>

7. Наличие животных в доме: ☐ Нет ☐ Кошка ☐ Собака ☐ Хомяк

☐ Другое

8. Ежемесячный доход на одного члена семьи (подчеркните): до 2000 руб.; от 2000 до 4000 руб.; более 4000

9. Экономите ли Вы на питании  
(подчеркните):

|     |    |        |       |
|-----|----|--------|-------|
| нет | да | иногда | часто |
|-----|----|--------|-------|

10. Занятие физкультурой и спортом: ежедневно; несколько раз в неделю; 1-2 раза в неделю; реже

11. Соблюдение режима питания (подчеркните): да, нет

#### Характеристика условий проживания

12. Вода: центральное водоснабжение, естественные источники, использование фильтров

13. Продукты питания: покупные, с приусадебного участка, преимущественно импортного производства, преимущественно отечественного производства, употребление чипсов, газированных продуктов

14. Условия проживания: наличие крупных магистралей - до 100 м, 200-300 м, 400-500 м, более 500 м

15. Наличие промышленных предприятий: до 1 км, более 1 км

16. Проживание в городе: центр города, спальный район

17. Расположение школы, ДДУ, места работы: в зеленой зоне, вблизи автомагистрали

18. Пользование общественным транспортом: ежедневно, периодически, собственный автотранспорт

19. Отдых: в городе, на даче, на море, в деревне, выезд в курортную зону 1 раз в год и чаще, отдых по месту жительства

### **Репродуктивный анамнез женщины**

20. Ваш возраст при рождении детей:

|              |  |              |  |
|--------------|--|--------------|--|
| 1-го ребенка |  | 3-го ребенка |  |
| 2-го ребенка |  | 4-го ребенка |  |

21. Роды (подчеркните):

|              | срочные | преждевременные | переношенная беременность |
|--------------|---------|-----------------|---------------------------|
| 1-го ребенка |         |                 |                           |
| 2-го ребенка |         |                 |                           |
| 3-го ребенка |         |                 |                           |
| 4-го ребенка |         |                 |                           |

22. Вес (в гр.) детей при рождении (подчеркните):

|              | до 2500 | 2500-2900 | 3000-4000 | свыше 4000 |
|--------------|---------|-----------|-----------|------------|
| 1-го ребенка |         |           |           |            |
| 2-го ребенка |         |           |           |            |
| 3-го ребенка |         |           |           |            |
| 4-го ребенка |         |           |           |            |

23. Имели ли место и у кого из детей при рождении:

|                         | у 1-го | у 2-го | у 3-го | у 4-го |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|
| асфиксия                |        |        |        |        |
| родовая травма          |        |        |        |        |
| врожденная аномалия     |        |        |        |        |
| синдром Дауна           |        |        |        |        |
| инфекционные осложнения |        |        |        |        |
| желтуха                 |        |        |        |        |
| гибель при рождении     |        |        |        |        |
| другая патология        |        |        |        |        |

|                                  |  |  |  |  |
|----------------------------------|--|--|--|--|
| не было ничего из перечисленного |  |  |  |  |
| не было никакой патологии вообще |  |  |  |  |

24. Начало менструаций (подчеркните): до 12 лет; 12-14 лет; старше 14 лет

25. Регулярность менструального цикла (подчеркните): регулярные; нерегулярные

26. Страдали ли Вы заболеваниями, передаваемыми половым путем: да нет

Если да, то отметьте какими: гонорея, сифилис, хламидиоз, герпес, цитомегаловирус, уреаплазмоз, туберкулез, прочие \_\_\_\_\_

27. Общее количество беременностей \_\_\_\_\_

28. Исходы беременностей: (в данном браке/гражданском браке):

|                                                            |  |
|------------------------------------------------------------|--|
| аборты (указать количество):                               |  |
| выкидыш: (указать количество):                             |  |
| замершая беременность (указать количество):                |  |
| рождение ребенка (указать общее количество и в том числе): |  |
| здорового (сколько здоровых)                               |  |
| больного (сколько больных)                                 |  |
| с врожденными пороками развития (сколько с дефектами)      |  |

29. Наличие бесплодия в анамнезе у женщины: да нет

а) если да, то какое: первичное; вторичное

б) лечилась ли по поводу бесплодия: да нет

30. Были ли осложнения во время беременностей: да нет

Если да, то какие: угроза прерывания беременности (при сроке ..... нед.); самопроизвольный выкидыш; токсикоз первой половины беременности; токсикоз второй половины беременности; хроническая внутриутробная гипоксия плода; нарушение маточно-плацентарного кровотока; угроза преждевременных родов;

патологическая прибавка в весе, анемия, гипертония, нефропатия, гипотония, обострение хронических заболеваний во время беременности

31. Страдали ли экстрагенитальными заболеваниями во время беременности: да нет.

Если да, то отметьте какими: заболевания органов дыхания; заболевания сердечно-сосудистой системы; заболевания нервной системы; заболевания печени; заболевания ЛОР-органов; заболевания крови и кроветворных органов; заболевания почек; заболевания желудочно-кишечного тракта; эндокринные заболевания; аллергические заболевания; заболевания опорно-двигательного аппарата; варикозное расширение вен; обострение хронических заболеваний; острые воспалительные заболевания вирусной или бактериальной этиологии

32. Наличие вредных привычек: курение, употребление алкоголя – редко, часто, нет; наркомания, токсикомания.

33. Хронические заболевания: хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, хронический панкреатит, сахарный диабет, болезни кишечника, переломы, артриты, бронхиальная астма, полиноз, аллергический дерматит, псориаз, гипертоническая болезнь, ИБС, зоб или другие заболевания щитовидной железы, другая патология.

34. Наследственные заболевания родственников (какие, у кого)

### Репродуктивный анамнез мужчины

35. Ваш возраст при рождении детей:

|              |  |              |  |
|--------------|--|--------------|--|
| 1-го ребенка |  | 3-го ребенка |  |
| 2-го ребенка |  | 4-го ребенка |  |

36. Имели ли место и у кого из детей при рождении:

|                                  | у 1-го | у 2-го | у 3-го | у 4-го |
|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| асфиксия                         |        |        |        |        |
| родовая травма                   |        |        |        |        |
| врожденная аномалия              |        |        |        |        |
| синдром Дауна                    |        |        |        |        |
| инфекционные осложнения          |        |        |        |        |
| желтуха                          |        |        |        |        |
| гибель при рождении              |        |        |        |        |
| другая патология                 |        |        |        |        |
| не было ничего из перечисленного |        |        |        |        |
| не было никакой патологии вообще |        |        |        |        |

37. Страдали ли Вы заболеваниями, передаваемыми половым путем: да      нет

если да, то отметьте какими: гонорея, сифилис, хламидиоз, герпес, цитомегаловирус, уреаплазмоз, туберкулез, прочие \_\_\_\_\_

38. Наличие бесплодия в анамнезе у мужчины: да      нет

а) если да, то какое: первичное;      вторичное

б) лечился ли по поводу бесплодия: да      нет

39. Наличие вредных привычек: курение, употребление алкоголя – редко, часто, нет; наркомания, токсикомания.

40. Хронические заболевания: хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, хронический панкреатит, сахарный диабет, болезни кишечника, переломы, артриты, бронхиальная астма, полиноз, аллергический дерматит, псориаз, гипертоническая болезнь, ИБС, зоб или другие заболевания щитовидной железы, другая патология.

41. Наследственные заболевания родственников (какие, у кого)

### **Анамнез жизни**

42. Беременность по счету \_\_\_\_\_

43. Патология беременности (какая, в каком сроке) \_\_\_\_\_

44. Роды: срочные, преждевременные, переносная беременность

45. Приложен к груди: сразу после родов, через несколько часов, через несколько суток, не приложен

46. Вес при рождении \_\_\_\_\_

47. Вес при выписке \_\_\_\_\_

48. Вскармливание новорожденного: естественное, искусственное

49. Перенесенные заболевания в возрасте до 1 года: ОРВИ, пневмония, рахит, анемия, экссудативный диатез, обструктивный бронхит, стеноз, кишечные инфекции, гельминтоз

50. Перенесенные заболевания старше 1 года: детские инфекции (какие, в каком году): гельминтозы, аллергические состояния, пневмонии, операции, энурез, другие

### **Трудовая деятельность**

51. Место работы:

|         |  |
|---------|--|
| женщина |  |
| мужчина |  |

52. Образование:

|         |  |
|---------|--|
| женщина |  |
| мужчина |  |



53. Основная профессия:

а) в настоящее время:

|           |  |
|-----------|--|
| у женщины |  |
| у мужчины |  |

б) в предыдущие годы:

|           |  |
|-----------|--|
| у женщины |  |
| у мужчины |  |

54. Стаж работы по последней специальности: женщины \_\_\_\_\_  
мужчины \_\_\_\_\_

55. Наличие профессиональных вредностей: женщины \_\_\_\_\_  
мужчины \_\_\_\_\_

56. Режим работы: только в дневную смену, иногда ночью, 24-часовой рабочий день, 12-часовой рабочий день, 8-часовой рабочий день, менее 8 часов, ненормированный рабочий день

57. Работает ли кто-либо из членов семьи с источником ионизирующего излучения (ИИИ) (подчеркните): да нет, стаж работы с ИИИ \_\_\_\_\_

58. Характеристика места настоящей работы

Цех, участок \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Используемое оборудование \_\_\_\_\_

Выполняемая операция \_\_\_\_\_

Наличие вредных производственных факторов \_\_\_\_\_

Продолжительность работы в условиях профвредности (сколько лет) \_\_\_\_\_

Используемые материалы и сырье \_\_\_\_\_

Класс по степени вредности и опасности по данным последней аттестации рабочих мест \_\_\_\_\_

Наличие доплат за вредные условия труда \_\_\_\_\_

Выдача молока и лечебно-профилактического питания \_\_\_\_\_

Наличие дополнительного отпуска, его продолжительность \_\_\_\_\_

Наличие льготного пенсионного обеспечения (отнесение к списку) \_\_\_\_\_

## Приложение 2

### (справочное)

Информированное согласие добровольца (волонтера)  
на участие в исследованиях по обоснованию ПДК  
химических веществ в биологических средах

Я \_\_\_\_\_  
(фамилия, имя, отчество - полностью)

года рождения, проживающий(ая) по адресу:

Паспорт:(серия, номер)\_\_\_\_\_, выдан:\_\_\_\_\_

являюсь законным представителем (мать, отец, усыновитель, опекун,  
попечитель)ребенка:\_\_\_\_\_

(Ф.И.О. ребенка полностью, год рождения)

– Я, согласно моей воли, информирован (информирована) о целях, характере и возможных неблагоприятных эффектах диагностических процедур, возможности непреднамеренного причинения вреда здоровью, а также о том, что предстоит представляемому делать во время их проведения; Я имел возможность обсудить с врачом-исследователем все интересующие меня вопросы и получил удовлетворяющие меня ответы;

- Добровольно даю свое согласие на проведение представляемому, в соответствии с планом исследований, диагностических процедур: анализа крови общего, биохимического и иммунологического, прицельного токсикологического исследования крови, биохимического анализа мочи. Необходимость других методов обследования будет мне разъяснена дополнительно;

- Я добровольно соглашаюсь на участие представляемого в исследовании по обоснованию ПДК химических веществ в биологических средах, извещен, что имею право отказаться или в любой момент прекратить участие представляемого в данном исследовании,

- В случае моего решения о прекращении участия представляемого в исследовании я обязуюсь информировать об этом врача-исследователя для того, чтобы предоставить ему возможность оценить состояние представляемого и дать необходимые рекомендации;

- Я согласен (согласна) выполнять инструкции, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любого рода изменениях здоровья представляемого.

- Я извещен (извещена), что информация, полученная в ходе исследования, является конфиденциальной. Я согласен (согласна) с тем, чтобы она использовалась в полной мере и передавалась в регуляторные органы и официальные медицинские инстанции;

- Я ознакомлен (ознакомлена) и согласен (согласна) со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты и добровольно даю свое согласие на обследование и лечение в предложенном объеме;

"\_\_" \_\_\_\_\_ 20\_\_ года.

Подпись пациента/законного представителя \_\_\_\_\_

Расписался в моем присутствии:

Врач \_\_\_\_\_

(подпись)

Должность, Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Научное издание

**Онищенко** Геннадий Григорьевич,  
**Зайцева** Нина Владимировна,  
**Землянова** Марина Александровна

# **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ИНДИКАЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ВНЕШНЕСРЕДОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**Монография**

Корректоры *И.Н. Жеганина, Е.М. Сторожева*

---

Подписано в печать 19.05.2011. Формат 70×100/16.  
Усл. печ. л. 42,8. Тираж 1000 экз. Заказ № 58/2011.

---

Издательство «Книжный формат»  
Адрес: г. Пермь, ул. Пушкина, 80.