

**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»**

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

КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ГИГИЕНЕ

Монография

Пермь

2025

Рецензенты:

С. А. Хотимченко, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минобрнауки России, г. Москва;

О. Ю. Милушкина, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

К487 Клеточно-молекулярные и системные биомаркеры в гигиене / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова. — Пермь, 2025. — 744 с. : ил.

В монографии представлено обобщение опыта развития теоретических основ, создания методического обеспечения и практического применения биологических маркеров как ключевого инструмента персонализированного подхода к управлению факторами риска (вреда) здоровью, что объективизирует и повышает точность гигиенических и прогностических оценок. Концептуальные основы развития биологического мониторинга человека расширены представлением теоретических подходов и результатов разработки системы биомаркеров экспозиции и эффекта как критериев оценки и минимизации рисков и вреда здоровью. Освещено развитие и институализация отечественной системы биологического мониторинга человека.

Приведены особенности индивидуум-ориентированной оценки воздействия химического загрязнения объектов среды обитания, представлены дальнейшие перспективы развития научно-методического обеспечения количественного определения химических веществ в биосредах человека. Рассмотрены научно-методические подходы и архитектура итерационного численного прогнозирования риск-ассоциированных негативных эффектов и ответов от белково-генетического до популяционного уровня, базирующиеся на биомаркерной диагностике в аспекте критических органов, систем и процессов. Рассмотрены подходы к биоинформационному распознаванию негативных эффектов, характеризующих заболевания ведущих классов, формирующих наибольшие потери здоровья детского и взрослого населения трудоспособного возраста.

Представлены методологические основы развития и опыт реализации оценки комбинированного действия химических веществ, опирающиеся на количественный прогноз дополнительного риска здоровью и анализ параметризованных причинно-следственных связей биомаркеров экспозиции и негативных эффектов. Приведены наработки развития методологии доказательности модифицирующего действия факторов среды обитания на риск-ассоциированные заболевания, в том числе с учетом индивидуальной восприимчивости организма.

Издание предназначено для специалистов, работающих в сфере гигиены и профилактической медицины, в органах и учреждениях Роспотребнадзора, учреждениях научного и образовательного профиля, интернов, аспирантов, докторантов, практических врачей медико-профилактического направления.

© ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 2025

ISBN 978-5-6054514-0-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Список литературы к разделу «Введение»	10
ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЧЕЛОВЕКА КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	14
1.1. Воздействие химического загрязнения объектов среды обитания — причина потерь здоровья населения в мировом масштабе	14
1.2. Концептуальные основы развития биологического мониторинга человека как базиса для разработки системы биомаркеров	18
1.3. Развитие и институализация системы биологического мониторинга человека в Российской Федерации	35
Список литературы к главе 1	51
ГЛАВА 2. БИОМАРКЕРЫ ЭКСПОЗИЦИИ	72
2.1. Биомаркеры экспозиции как инструмент индивидуум- ориентированной оценки воздействия химического загрязнения при поступлении из объектов среды обитания	73
2.2. Биологические материалы для исследования в биомониторинге	77
2.3. Основные требования, предъявляемые к взятию, транспортированию и хранению биологического материала	86
2.4. Методическое обеспечение количественного определения химических веществ в биосредах человека	88
2.5. Целевые группы населения как индикаторы неблагоприятного воздействия экспозиции химических веществ	96
2.6. Интерпретация уровней биомаркеров экспозиции химических веществ	100
2.7. Научно-методические подходы к обоснованию биомаркеров экспозиции	136
2.8. Практическое применение биомаркеров экспозиции	145
2.9. К вопросу о ключевых звеньях механизма модифицирующего действия химических веществ при внешнесредовой экспозиции	152
Список литературы к главе 2	159
Приложение к главе 2	187

ГЛАВА 3. БИОМАРКЕРЫ ВОСПРИИМЧИВОСТИ — ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАТЫ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА	204
Список литературы к главе 3	227
ГЛАВА 4. БИОМАРКЕРЫ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЧЕЛОВЕКА ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ	234
4.1. Научно-методические подходы к обоснованию биомаркеров негативного эффекта и ответа.....	238
4.2. Биомаркеры негативных эффектов и ответов при воздействии экспозиции химических веществ: от молекулярного до организменного уровня в аспекте критических органов, систем, процессов	241
4.2.1. Окислительно-антиоксидантные процессы	241
4.2.2. Органы дыхания.....	255
4.2.3. Сердечно-сосудистая система	287
4.2.4. Нервная система	301
4.2.5. Костная система	327
4.2.6. Кровь и кроветворные органы	352
4.2.7. Гепатобилиарная система	366
4.2.8. Гастроудоденальная система.....	381
4.2.9. Мочевыделительная система	395
4.2.10. Иммунная система.....	408
4.2.11. Кожа и ее придатки.....	420
Список литературы к главе 4	429
ГЛАВА 5. БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ	485
5.1. Протеомика: перспективы нового этапа молекулярной биологии	485
5.2. Технологии и методы протеомного анализа.....	490
5.3. Методология обоснования белковых маркеров, ассоциированных с воздействием факторов риска среды обитания	495
5.4. Биоинформационный анализ в протеомике	506
5.5. Базы данных о биомаркерах.....	515
5.6. Трансформация протеомного профиля при воздействии химических факторов риска среды обитания	529
5.7. Биоинформационные матрицы для распознавания последовательности молекулярно-клеточных событий и негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека при воздействии химического фактора среды обитания.....	545
Список литературы к главе 5	554
Приложение к главе 5	573

ГЛАВА 6. РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА РИСК-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	591
6.1. Биомаркеры экспозиции и эффекта в системе доказательства причинно-следственных связей нарушений здоровья (причинение реального вреда) с воздействием факторов риска среды обитания .	591
6.2. Объективизация и повышение точности гигиенических оценок существующих ситуаций по степени опасности на основе прогнозируемого и реализованного риска здоровью	603
6.3. Развитие методологии применения системы биомаркеров экспозиции и негативных эффектов для гигиенической оценки типа комбинированного действия смеси химических веществ	612
6.4. Научно-методические подходы к оценке комбинированного действия химических веществ на основе количественной оценки дополнительного риска здоровью и анализа параметризованных причинно-следственных связей экспозиции и негативных эффектов .	639
6.5. Научно-методические основы итерационного численного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания.....	650
Список литературы к главе 6	662
 ГЛАВА 7. СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ КАК ПОТЕНЦИАЛ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ.....	 682
7.1. Медико-профилактические технологии: концептуальные подходы, принципы построения и востребованность.....	682
7.2. Методическая и программная поддержка	690
7.3. Практика внедрения медико-профилактических технологий	706
7.4. Оценка эффективности мероприятий по профилактике риска и снижению негативных последствий здоровью населения.....	719
Список литературы к главе 7	731

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей являются важнейшим приоритетом государственной политики и определены в качестве первостепенной национальной цели стратегического развития Российской Федерации [Указ от 07.05.2024 № 309]. Достижение обозначенной цели определяется увеличением ожидаемой продолжительности жизни и снижением ее дифференциации в регионах, в том числе опережающим ростом ожидаемой продолжительности здоровой жизни, снижением смертности от предотвратимых причин в трудоспособном возрасте, созданием условий для своевременной профилактики и др. Решение поставленных задач обеспечивает устойчивое экономическое и социальное развитие страны, укрепление государственного и экономического суверенитета, увеличение численности населения и повышение уровня жизни граждан.

Сохраняющиеся большие вызовы создают существенные риски для общества, экономики и системы государственного регулирования. Наиболее значимыми из них являются демографический переход, обусловленный снижением рождаемости, увеличением продолжительности жизни, и связанное с этим старение населения, возрастание антропогенных нагрузок на окружающую среду до масштабов, угрожающих воспроизводству природных ресурсов, и связанный с этим рост существующих и формирование новых рисков для жизни и здоровья граждан [Указ от 28.02.2024 № 145].

Среди основных причин и факторов, формирующих риски здоровью населения, как в мире, так и в Российской Федерации стабильно выделяются потенциально опасные факторы среды обитания (природного и антропогенного характера). К их числу в первую очередь относится химический фактор, ставший особым предметом пристального внимания национальных и международных сообществ [ВОЗ, 2015]. Это связано с интенсивным ростом мирового рынка химических веществ и продукции, который приобрел глобальные масштабы [ВОЗ, 2023а; Lorbeer C., Ezekoye O., 2024]. По данным на 3 апреля 2025 года, в коллекции «Вещества» базы данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/docs/statistics>) зарегистрировано 328 607 082 химических вещества, в то время как в 2015 году общее количество учтенных химических веществ составило порядка 103 млн и 66 млн их биопоследовательностей. В России химическая индустрия является одной из самых

быстрорастущих отраслей экономики. Этому свидетельствуют данные 2024 года Росстата и Института статистических исследований и экономики знаний (ИСИЭЗ) НИУ ВШЭ. Сформированный нацпроект «Новые материалы и химия» до 2030 года, где одним из приоритетов будет развитие мало- и среднетоннажной химии, поддержит обозначенные тренды. Прогнозируется, что в период до 2050 года среднегодовой темп роста рынка химических веществ составит 3–7 %.

Доказано, что нерациональное регулирование химических веществ и загрязнение объектов среды обитания обуславливает рост распространенности ассоциированной с ее неудовлетворительным качеством заболеваемости неинфекционного генеза [Environmental Health Risk Assessment, 2004; Рахманин Ю. А. и др., 2015, 2023; Голиков Р. А. и др., 2017; Ракитский В. Н. и др., 2018; UNECE, 2019; Hazardous Substances Data Bank, 2020; Попова А. Ю. и др., 2021; WHO/IPCS, 2021; Зайцева Н. В. и др., 2022, 2024; ВОЗ, 2023а].

По данным Организации Объединенных Наций (ООН) от 25 % до 33 % регистрируемых в мире заболеваний напрямую связаны с низким качеством среды обитания. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения во всем мире порядка 24 % бремени болезней (потерянные годы здоровой жизни) и 23 % всех случаев смерти (преждевременная смертность) обусловлены факторами окружающей среды, в первую очередь химическими. Среди детей 0–14 лет доля смертей, связанных с загрязнением атмосферного воздуха, питьевых вод, почв, достигала 36 % [WHO, 2022]. При этом ВОЗ признает, что загрязнение воздуха является критическим фактором риска для неинфекционных заболеваний (НИЗ), вызывая, по оценкам, одну четверть (24 %) всех смертей взрослых от болезней сердца, 25 % от инсульта, 43 % от хронической обструктивной болезни легких и 29 % от рака легких [WHO, 2018; ВОЗ, 2021].

Анализ гигиенических детерминант здоровья населения в России свидетельствует, что под воздействием негативных факторов среды обитания практически ежегодно находится порядка 75 млн человек (более 50 % населения страны), в том числе около 14 млн детей. Вследствие загрязнения атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы химическими веществами в целом по стране неудовлетворительное качество объектов среды обитания дополнительно формирует в среднем 23–24 тысячи предотвратимых случаев смерти и около 3 млн предотвратимых случаев заболеваний детского и взрослого населения [Государственный доклад, 2024]. Ущерб здоровью составляет сотни миллиардов рублей ежегодно.

Существующие гигиенические проблемы усугубляются тем, что в настоящее время политика в области химических веществ и процессы управ-

ления рисками во всем мире в основном сосредоточены на оценке безопасности отдельных химических веществ. Однако население в целом подвергается одновременному воздействию широкого спектра химических веществ, присутствующих во всех средах. Это усиливает вектор опасности в контексте возможности комбинированных эффектов. Оценка комбинированных рисков для здоровья смесей химических веществ переменного состава значительно сложнее, чем для отдельных компонентов. Это может быть связано со схожим механизмом их негативного воздействия на органы-мишени, усиливающим их токсичность в присутствии друг друга. И, наоборот, совместный эффект взаимодействия может быть меньше, чем предполагается, на основе концепции аддитивности при изолированном действии каждого из веществ [WHO, 2009, 2017; OECD, 2018; Кацнельсон Б. А. и др., 2015]. Это может привести к недооценке или переоценке рисков здоровью [Минигалиева И. А и др., 2017; Мирзакаримова М. А., 2017; Зайцева Н. В. и др., 2023].

В этой связи в целях предупреждения и снижения персонализированных и популяционных рисков потерь здоровья населения в средне- и долгосрочной перспективе определена необходимость совершенствования гигиенического анализа ведущих причин, источников, условий и факторов, формирующих потери здоровья населения, связанные с воздействием веществ, загрязняющих объекты среды обитания (атмосферный воздух, питьевые воды, почва и др.). Приобретает главенствующее значение всестороннее развитие наукоемких исследований, посвященных прогнозу, диагностике и профилактике нарушений здоровья человека, ассоциированных с негативным воздействием приоритетных примесей. Особую значимость имеет повышение предиктивного потенциала ранней диагностики, эффективности адресных мер медико-профилактического характера для сохранения и коррекции индивидуального здоровья [Устинова О. Ю., 2024]. Это определяет необходимость уточнения персонального статуса, патогенетических механизмов дисрегуляторных нарушений сигналинга при небезопасных условиях среды обитания, модифицирующего действия химических веществ от молекулярного до организменного уровня, численного прогноза ожидаемых медико-демографических потерь [Землянова М. А. и др., 2017; Зайцева Н. В. и др., 2024а]. Актуальность сохраняют исследования, направленные на развитие и использование критически важных технологий и компетенций, гармонизированных с международно-признанными подходами, для выявления и оценки причинно-следственных связей негативных последствий для здоровья с воздействием факторов среды обитания и разработка на этой основе научно-методического инструментария цифрового прогноза ответа организма человека на воздействие [Зайцева Н. В. и др., 2021].

В этом аспекте развитие научных направлений и создание методологий, основанных на теории и практике применения биомаркеров как ключевого инструмента персонализированного подхода к управлению факторами риска здоровью, объективизирует и повышает точность гигиенических и прогностических оценок [ВОЗ, 2023]. Особое внимание, как и прежде, уделяется биологическим маркерам, отражающим факт воздействия (экспозиции), степень чувствительности организма к воздействию и развитие ответных реакций в виде негативных эффектов на воздействие факторов риска, критериям отбора и обоснования биомаркеров [WHO, 2011; НБМ Commission 2023]. Проблема доказательности причинно-следственной связи развивающихся негативных эффектов и модификации механизма их развития с воздействием факторов экспозиции актуализирует необходимость расширения теоретических знаний в области биомаркеров и их практического использования. Адекватный выбор биомаркеров в тесной связи с анализом токсических процессов и механизмов позволяет повысить точность и объективность оценки риска, прежде всего количественной, для индивидов и подгрупп населения, обеспечивает системный доказательный подход при осуществлении экспертных оценок результатов углубленных эпидемиологических исследований реализации риска (причинения вреда здоровью), скрининга, биомониторинга, прогнозирования состояния здоровья, а также оценок реального загрязнения объектов (атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы, продуктов питания) среды обитания. Широкий спектр решаемых задач требует междисциплинарных исследований, что вполне очевидно, когда речь идет о ведущих проблемах, возникающих в состоянии здоровья, инициируемых негативным воздействием химических веществ: канцерогенезе, нейротоксичности, иммунотоксичности, кардиотоксичности, репротоксичности, респираторной токсичности и др.

Задача сохранения человеческого потенциала актуальна не только в части разработки современных способов борьбы с нарастающими угрозами (появление новых химических веществ с опасными и неизученными свойствами, развитие наноиндустрии и др.) для безопасности населения, но и в части развития теоретических основ, существенно расширяющих возможности анализа, оценки, прогноза ситуации для принятия эффективных мер, направленных на сохранение здоровья человека. В этой связи для инициирования новых знаний и компетенций, повышающих интенсивность процесса, надежность оценок при установлении связи нарушений здоровья с воздействием факторов среды обитания, при доказательстве ассоциированности с качеством объектов среды обитания заболеваемости на уровне популяции, субпопуляции и/или отдельного индивида необходимым является обобщение накопленного международного и национального опыта, осве-

щающего становление и основные этапы развития теоретических основ и практической значимости применения биомаркеров в различных отраслях знаний, в первую очередь в гигиене и профилактической медицине.

Решение обозначенных проблем на платформе новых молекулярных и информационных технологий, машинного обучения, сетевой контекстуализации обеспечивает эффективность мер по минимизации риска здоровью как основы здоровьесбережения нации.

Список литературы к разделу «Введение»

ВОЗ, 2015. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015. — 70 с.

ВОЗ, 2021. Разработка программы реализации на период 2023-2030 гг. глобального плана действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними: дискуссионный документ ВОЗ для региональных консультаций экспертов (вариант от 20 августа 2021 г.) [Электронный ресурс]. ВОЗ, 2021. 22 с. — URL: <https://www.who.int/ru/publications/m/item/implementation-roadmap-2023-2030-for-the-who-global-action-plan-for-the-prevention-and-control-of-ncds-2023-2030> (дата обращения 08.04.2025).

ВОЗ, 2023. Биомониторинг человека: оценка воздействия химических веществ и связанных с ними рисков для здоровья. Резюме для лиц, принимающих решения [Электронный ресурс]. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2023. 6 с. — URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2023-7574-47341-69480> (дата обращения 10.04.2025).

ВОЗ, 2023а. Воздействие химических веществ, отходов и загрязнения на здоровье человека (Семьдесят шестая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, WHA76.17, пункт 16.3 повестки дня) [Электронный ресурс]. ВОЗ, 2023. 9 с. — URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA76/A76_R17-ru.pdf (дата обращения 09.04.2025).

Голиков, Р. А. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) / Р. А. Голикова, Д. В. Суржиков, В. В. Кислицына, В. А. Штайгер // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 5: 20–31.

Государственный доклад, 2024. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с.

Зайцева, Н. В. Оптимизация регулирующих воздействий на основе дифференцированного подхода к управлению качеством атмосферного воздуха и риском здоровью населения / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн,

Д. А. Кирьянов [и др.] // Анализ риска здоровью. 2024; 1: 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.01.

Зайцева, Н. В. Опыт организации и проведения санитарно-эпидемиологических исследований по выявлению и доказательству связи нарушений здоровья населения с качеством атмосферного воздуха в зонах влияния хозяйствующих субъектов / Н. В. Зайцева, И. Г. Жданова-Заплевичко, М. А. Землянова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2021; 1(334): 4–15. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-4-15.

Зайцева, Н. В. Оценка особенности комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей маркёров экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья // Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2023; 102(10): 1132–1142. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142.

Зайцева, Н. В. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения / Н. В. Зайцева, Г. Г. Онищенко, И. В. Май, П. З. Шур // Анализ риска здоровью. 2022; 3: 4–20. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.01.

Зайцева, Н. В. Научно-методические основы итерационного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания: от белковых мишеней до системных метаболических нарушений / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Е. В. Пескова // Анализ риска здоровью. 2024а; 2: 18–31. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.02.

Землянова, М. А. Методические подходы к оценке и прогнозированию индивидуального риска здоровью при воздействии комплекса разнородных факторов для задач персонализированной профилактики / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Д. А. Кирьянов, О. Ю. Устинова // Гигиена и санитария. 2017; 97(1): 34–43. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-34-43.

Кацнельсон, Б. А. Экспериментальное моделирование и математическое описание хронической комбинированной токсичности как основа анализа многофакторных химических рисков для здоровья / Б. А. Кацнельсон, А. Н. Вараксин, В. Г. Панов [и др.] // Токсикологический вестник. 2015; 5(134): 37–45.

Минигалиева, И. А. О соотношении между общепринятой практикой оценки риска для здоровья при полиметаллических экспозициях и теорией комбинированной токсичности / И. А. Минигалиева, Б. А. Кацнельсон, В. Б. Гурвич [и др.] // Токсикологический вестник. 2017; 4(145): 13–18. DOI: 10.36946/0869-7922-2017-4-13-18.

Мирзакаримова, М. А. Сравнительная гигиеническая оценка комбинированного действия сложных смесей химических загрязнений атмосферного воздуха / М. А. Мирзакаримова // Гигиена и санитария. 2017; 96(6): 528–531. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-6-528-531.

Попова, А. Ю. Гигиена в обеспечении научно-технологического развития страны и санитарно-эпидемиологического благополучия населения (к 130-летию Федерального научного центра гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана) / А. Ю. Попова, Г. Г. Онищенко, В. Н. Ракитский [и др.] // Гигиена и санитария. 2021; 100(9): 882–889. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-882-889.

Ракитский, В. Н. Актуальные проблемы управления рисками здоровью населения в России / В. Н. Ракитский, С. Л. Авалиани, Т. А. Шашина, Н. С. Додина // Гигиена и санитария. 2018; 97(6):572–575. DOI: 10.47470/0016-9900-2018-97-6-572-575.

Рахманин, Ю. А. Современные методические подходы к оценке риска здоровью населения от воздействия химических веществ / Ю. А. Рахманин, Н. С. Додина, А. В. Алексеева // Анализ риска здоровью. 2023; 4: 33–41. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.03.

Рахманин, Ю. А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования / Ю. А. Рахманин, С. М. Новиков, С. Л. Авалиани [и др.] // Анализ риска здоровью. 2015; 2: 4–11. DOI: 10.21668/health.risk/2015.2.01.

Указ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях Развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» [Электронный ресурс]: Указ Президента Российской Федерации. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50542> (дата обращения 08.04.2025).

Указ от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» [Электронный ресурс]: Указ Президента Российской Федерации. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50358> (дата обращения 07.04.2025).

Устинова, О. Ю. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания: глава 4.5 / О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография в 2 т. / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, А. Ю. Попова [и др.] / под общей ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та. 2024. Т. 1: 437–550. ISBN 978-5-5398-03131-7 (общ.).

Environmental Health Risk Assessment: Guidelines for assessing human health risks from environmental hazards // Department of Health and Ageing and Health Council. Commonwealth of Australia, 2004. — 258 p.

Hazardous Substances Data Bank [Электронный ресурс]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Library of Medicine, PubChem database, 2020. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения 16.03.2025).

HBM Commission, 2023. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission) [Электронный ресурс]. Dessau-Roßlau: German Environment Agency, 2023. — URL: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-Biomonitoring-commission-hbm-commission> (дата обращения 10.04.2025).

Lorbeer, C. The state of the chemicals industry: Time for bold action and innovation [Электронный ресурс] / C. Lorbeer, O. Ezekoye, 2024. — URL: <https://www.mckinsey.com/industries/chemicals/our-insights/the-state-of-the-chemicals-industry-time-for-bold-action-and-innovation> (дата обращения 10.04.2025).

OECD, 2018. Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals. Series on Testing and Assessment, no. 296. Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate. OECD, 2018. 119 p.

UNECE, 2019. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS, Rev.8) [Электронный ресурс]. Geneva: United Nations Economic Commission for Europe, 2019. — URL: <https://www.unece.org/index.php?id=51896> (дата обращения 10.04.2025).

WHO, 2009. Assessment of combined exposures to multiple chemicals (IPCS harmonization project document no. 7): report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. World Health Organization, 2009. 83 p.

WHO, 2011. Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment: WHO Training Package for the Health Sector [Электронный ресурс]. World Health Organization, 2011. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337040> (дата обращения 20.03.2025).

WHO, 2017 Chemical mixtures in source water and drinking-water. Geneva: World Health Organization, 2017. 104 p.

WHO, 2018. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action [Электронный ресурс]. WHO, 2018. — URL: <https://www.who.int/news-room/detail/02-05-2018> (дата обращения 28.03.2025).

WHO, 2022. Compendium of WHO and other UN guidance on health and environment [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2022 (WHO/HEP/ECH/EHD/22.01). — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-ECH-EHD-22.01> (дата обращения 12.01.2025).

WHO/IPCS, 2021. Human health risk assessment toolkit: chemical hazards, second edition (IPCS harmonization project document no. 8). World Health Organization, 2021. 112 p.

Глава 1

БИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЧЕЛОВЕКА КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

1.1. Воздействие химического загрязнения объектов среды обитания – причина потерь здоровья населения в мировом масштабе

Одной из актуальных современных проблем остается поиск ведущих причин и условий формирования управляемых потерь здоровья населения, связанных с воздействием химического загрязнения объектов среды обитания [WHO, 2018; ВОЗ, 2017–2019; Зайцева Н. В., 2014; Онищенко Г. Г. и др., 2014; Попова А. Ю., 2014; Miri M. et al., 2018; Ракитский В. Н. и др., 2019; Chernyaeva V. A., Wang D. H., 2019; Manisalidis I. et al., 2020]. Несмотря на потенциальные и реальные возможности уменьшения бремени болезней, острота этих проблем сохраняется в глобальном масштабе [WHO, 2011a, 2013; ВОЗ, 2013; Рахманин Ю. А. и др., 2015; Prüss-Ustün A. et al., 2017; Зайцева Н. В. и др., 2019b; Ракитский В. Н. и др., 2020]. Негативные последствия для здоровья характеризуются такими ущербообразующими состояниями, как репродуктивные дисфункции, онкологические заболевания; неврологические, респираторные, сердечно-сосудистые заболевания и болезни иммунной системы, диабет и другие проблемы обмена веществ [ВОЗ, 2023]. По оценкам экспертов Европейского регионального бюро ВОЗ ежегодно более 4,2 млн случаев смерти связано с воздействием химических веществ, в том числе опасных, загрязняющих ведущую риск-образующую среду — атмосферный воздух. Количество ассоциированных случаев соматической неинфекционной патологии в детстве достигает 30 % и более от общей заболеваемости [Prüss-Ustün A. et al., 2016; WHO, 2022].

В настоящее время в контексте постоянного и глобально действующего химического фактора на здоровье человека может оказывать воздействие более 100 000 наименований [Онищенко Г. Г., 2014; WHO, 2023]. Спектр

химических веществ постоянно расширяется, что связано с интенсивным ростом видов и объемов производства химических продуктов. Ожидается, что к 2030 году они удвоятся [ООН, 2019].

Экспертами Агентства США по токсичным веществам и регистрации заболеваний (ATSDR) создан национальный приоритетный ранжированный список веществ (National Priority List), включающий 275 наименований [ATSDR, 2024]. Перечень обоснован по комплексу критериев: частота их встречаемости на объектах, включенных в Национальный список приоритетов, степень токсичности и наиболее значительная потенциальная опасность для здоровья человека в результате известных выбросов или угроз выбросов опасных веществ в атмосферный воздух. В приоритетный список входят мышьяк, свинец, ртуть, кадмий, хром (VI), никель, бериллий, кобальт, цинк, медь, марганец, алюминий, ванадий, барий, бенз(а)пирен, бенз(а)-антрацен, бензол, фенол, толуол, полихлорированные бифенилы, акролеин, хлороформ, тетрахлорэтан, дихлорэтан, бензин, ацетон, формальдегид, фтор-ион, крезол, углерода монооксид и др.

В условиях воздействия химических загрязнений объектов среды обитания (атмосферного воздуха, питьевых вод, почвы, пищевых продуктов) течение болезней модифицируется, приобретая новые черты — раннюю манифестацию, хронизацию течения, утяжеление исходов, коморбидность, резистентность к базисной терапии и др. [ATSDR, 2014; Schiavoni G. et al., 2017; Землянова М. А. и др., 2019; Маклакова О. А., 2019; Кольдибекова Ю. В. и др., 2020; Маклакова О. А. и др., 2020].

Ведущими достаточно распространенными компонентами химической экспозиции, формирующей риски здоровью, стабильно превышающие референтные уровни ингаляционного и (или) перорального хронического воздействия (RfC/RFD), является достаточно большой перечень различных по структуре и агрегатному состоянию соединений, представленный в таблице 1.1.

Эти химические загрязнители в большинстве своем оцениваются экспертами ВОЗ как индикаторные и требующие пристального внимания с точки зрения регулирования [WHO, 2017, 2021]. Важным, с точки зрения негативного воздействия на здоровье человека, является их преимущественно высокая и чрезвычайно высокая степень опасности [Казанцев И. В., Матвеева Т. Б., 2016; Тафеева Е. А. и др., 2016; Дианова Д. Г. и др., 2017; Колнет И. В., Студеникина Е. М., 2017; Боев В. В. и др., 2019; Дерябин А. Н. и др., 2019; Землянова М. А., Тихонова И. В., 2019; Толмачева О. Г. и др., 2019; Клейн С. В., Вековшина С. А., 2020; Мареев И. А., 2020; Пережогин А. Н. и др., 2021а; Сазонова О. В. и др., 2021; Зайцева Н. В. и др., 2022]. Эти вещества, характеризуются, помимо выраженного общего токсического

Таблица 1.1

**Приоритетные компоненты химической экспозиции,
формирующей риски здоровью населения России**

Объекты среды обитания населенных мест		
Атмосферный воздух	Питьевая вода	Почвы
Риск здоровью по величине HQ, доля RfC/RfD [Р 2.1.10.3968-23, 2023]		
2–15	3–10	2–3
Взвешенные вещества, частицы PM _{2,5} и PM ₁₀	Хлор и его соединения	Бенз(а)пирен
Оксиды алюминия, никеля, марганца, хрома, меди, свинца	Железо, марганец, мышьяк	Алюминий, медь, кадмий, мышьяк, марганец, никель, свинец, ртуть, кобальт, цинк
Фтор и его соединения	Нитраты	Фтор
Ароматические углеводороды (бензол, ксилол, толуол, этилбензол, стирол)	Фтор	Ароматические углеводороды (бензол, этилбензол)
Формальдегид		
Бенз(а)пирен		
Гидроксibenзол		
Окислы азота, серы, углерода		
Дигидросульфид		
Углерод (сажа)		
Аммиак		

действия на организм, широким спектром специфических негативных эффектов, в том числе специфической сенсибилизацией, цитотоксичностью, окислительной активностью, активацией экспрессии белков и пептидов и др., отражающих патогномичную тропность к критическим органам и системам [Землянова М. А., Мазунина Д. Л., 2016; Strunecka A. et al., 2018; Mosanu C. S. et al., 2020; Долгих О. В., Дианова Д. Г., 2022; Зайцева Н. В. и др., 2022а]. К их числу относятся сердечно-сосудистая, нервная, эндокринная, иммунная системы, органы дыхания, костно-суставной аппарат, желудок, печень, почки и др. с учетом ведущего пути поступления в организм [Зайцева Н. В. и др., 2016b; 2020а, 2021а; State of Global Air/2018, 2018; Кыку П. Ф. и др., 2019; Landtblom A. M. et al., 2019; Тихонова И. В. и др., 2020; Носов А. Е. и др., 2021; Патент № 124949; Р 2.1.10.3968-23]. Исследования патогенетических механизмов развития и течения заболеваний при воздействии токсичных веществ выявили патоморфоз основных форм, который реализуется как на клеточно-молекулярном, так и на органно-системном уровнях [Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018; Hatanaka R. B., Mutlu G. M., 2018; Iyare P. U., 2019; Землянова М. А. и др., 2022; Мажаева Т. В. и др.,

2022; Скупневский С. В., Иванов Д. В., 2023]. Кроме этого, ряд веществ, например, бенз(а)пирен, формальдегид, бензол, этилбензол, хром, никель, мышьяк, кобальт, свинец и др., помимо общего токсического, обладают отдаленными эффектами действия (репро-, гонадотоксичностью, канцерогенностью, мутагенностью), что значительно повышает степень их опасности для человека [IARC, 2014; Казакова О. А. и др., 2017; Abellan A. et al., 2019; Kujlu R. et al., 2020; Nasir A. et al., 2020]. Механизм реализации данных эффектов в основном связан с прямым или косвенным повреждением клеточных мембран и молекул ДНК, в том числе за счет образования стабильных и депуринирующих аддуктов, повторяющегося окислительно-восстановительного цикла, генерирующего активные формы кислорода, активации арильного углеводородного рецептора, иммуносупрессии и других эпигенетических изменений. Развивающиеся при этом модификация, ингибирование репарации и нестабильность генома являются основой развивающихся негативных эффектов [Kujlu R. et al., 2020; Куценко С. А., 2002; Alwadi D. et al., 2022; Bukowska B. et al., 2022; Kohno R. et al., 2023].

Оценка расчетных рисков здоровью населения подтверждает потенциальную опасность развития канцерогенных и неканцерогенных эффектов при длительной комбинированной и комплексной экспозиции химическими загрязнителями [Онищенко Г. Г. и др., 2002]. Практически ежегодно отмечается, что приоритетными органами и системами, для которых риск нарушения функций превышает приемлемый уровень (по показателю HI), являются органы дыхания (до 30–35 раз), иммунная система (до 25 раз), система крови (до 20–25 раз), процессы развития (до 20–23 раз), нервная система (до 4–5 раз). Канцерогенный риск превышает приемлемый уровень от 1,5 до 10–12 раз [Май И. В. и др., 2018; Ефимова Н. В. и др., 2019; Сетко А. Г. и др., 2020].

Использование различных методических подходов позволяет объективизировать прогнозные оценки негативного воздействия на популяционное здоровье [Кириянов Д. А., Камалтдинов М. Р., 2014; Зайцева Н. В. и др., 2015а, 2016; Кириянов Д. А. и др., 2022, 2023]. Показано, что проблема формирования медико-демографических потерь, определяемых загрязнением объектов среды обитания, сохраняется. В РФ дополнительные случаи смерти от всех причин, связанные с химическим загрязнением на селитебных территориях, в среднем ежегодно составляют 0,4–0,5 % от фактического показателя общей смертности; заболеваний от всех причин — 0,8–1,0 % от фактической заболеваемости. Ведущими причинами ассоциированной смертности всего населения являются болезни органов дыхания, системы кровообращения, злокачественные новообразования. Основную долю дополнительных случаев заболеваний стабильно формируют болезни органов дыхания (ежегодно 72–75 % в структуре), органов пищеварения (5–7 %), системы кровооб-

ращения (5–6 %), костно-мышечной и нервной систем (2–3 %) [Государственный доклад, 2022]. Это индикаторные показатели санитарно-гигиенического неблагополучия, актуализирующие необходимость перехода от индикаторных расчетных к фактически выявленным нарушениям здоровья.

По существу проблемы, речь идет о доказательности причинения вреда здоровью экспонированного населения в результате нарушения обязательных требований санитарного законодательства. В общем виде, под риском причинения вреда в соответствии с определением, изложенным в Базовой модели определения критериев и категорий риска [Протокол заседания проектного комитета от 31.03.2017 № 19(3), 2017], понимается вероятность наступления событий, следствием которых может стать причинение вреда охраняемым законом ценностям различной степени тяжести, то есть риск причинения вреда является произведением вероятности наступления негативных событий на объем потенциального вреда (тяжесть). Определение «Охраняемые законом ценности», закрепленное Федеральным законом от 31.07.2020 № 247-ФЗ (ред. от 24.09.2022) «Об обязательных требованиях в Российской Федерации» [Федеральный закон от 31.07.2020 № 247-ФЗ], включает «...жизнь, здоровье людей,...права и законные интересы граждан и организаций...».

В этом аспекте одним из ключевых вопросов является необходимость уточнения по отношению к расчетным данным [Зайцева Н. В. и др., 2017, 2021]:

- фактов реализации рисков здоровью, доказанных как причинение вреда;
- конкретных лиц, здоровью которых причинен вред;
- размеров фактической зоны фактического причинения вреда и численности населения, подвергающегося воздействию, и др.

Эффективным инструментом в решении проблем значимости доказательства реализации химического риска здоровью в части оценки модификации течения и ключевых звеньев патоморфоза заболеваний является биологический мониторинг человека и система биомаркеров как его составная часть.

1.2. Концептуальные основы развития биологического мониторинга человека как базиса для разработки системы биомаркеров

Биологический мониторинг человека (БМЧ) является важнейшим инструментом, который представляет собой стандартную во всем мире процедуру оценки потенциально опасного воздействия (экспозиции) факторов

среды обитания (химических, физических или биологических) на здоровье человека [CDC, 2019]. Согласно современным дефинициям, биомониторинг человека — метод оценки экспозиции химическими веществами с помощью количественного определения содержания в биологических средах этих веществ, поглощенных организмом из всех потенциальных источников среды обитания всеми возможными путями в разные периоды жизни [ВОЗ, 2015]. В мировой практике получило широкое распространение определение вредных и опасных веществ или их метаболитов/продуктов трансформации в биосубстратах организма человека для оценки экспозиции при характеристике популяционного риска здоровью населения и работающих при воздействии загрязняющих веществ, загрязняющих среду обитания [WHO, 1993].

Основу биомониторинга человека составляют биомаркеры, которые представляют собой количественно определяемый практически любой показатель гомеостаза, отражающий воздействие экспозиции на человека как результат взаимодействия между биологической системой и фактором среды обитания. Этот показатель может быть физиологическим, биохимическим, иммунологическим, функциональным и др., характеризующим взаимодействие на клеточно-молекулярном, органном или системном уровнях [CDC, 2005; Strimbu K., Tavel J. A., 2010; APHL, 2019]. Полученные данные напрямую показывают общее содержание вредных веществ в биосубстратах (при экспозиции химического фактора) и связанные с ними изменения, происходящие в организме человека на уровне биологических структур и функций. Могут использоваться в качестве основы для оценки и мониторинга совокупного воздействия на биологические мишени [ВОЗ, 2015], что имеет существенное значение для процесса оценки риска здоровью. Значимость определяется возможностью получить информацию о связи экспозиции с количеством вещества, поступившего в организм (его внутренней дозой), и с конечным результатом его воздействия (исходом).

Термин «биологический маркер» (биомаркер, *англ.* biomarker) впервые введен Национальной академией наук США (US NRC) в 1989 г. для биологического мониторинга населения [WHO, 1993]. Согласно определению в широком смысле, биомаркером является любой количественный показатель (measurement), отражающий взаимосвязь между биологической системой и потенциально опасным для нее агентом, который может иметь физическую, химическую или биологическую природу. В данной монографии рассматриваются только химические агенты в связи с их широкой распространенностью в среде обитания.

В последующем (2001 г.) Эксперты рабочей группы Национального института здоровья (США), Международной программы по химической безопасности, возглавляемой Всемирной Организацией Здравоохранения, в ко-

ординации с Организацией Объединенных Наций и Международной организацией труда стандартизировали определение биомаркера как «характеристику, которую можно объективно измерить в организме и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или для прогнозирования частоты исхода (outcomes)». В качестве исхода может быть отсутствие эффекта, незначительный неблагоприятный эффект с восстановлением нарушенных функций или резко выраженный токсический эффект — заболевание (end-points) [Biomarkers and surrogate endpoints, 2001; WHO, 2001]. В своем отчете о валидности (научной обоснованности) биомаркеров в оценке риска для здоровья эксперты ВОЗ подтвердили данное определение [Strimbu K., Tavel J. A., 2010].

Согласно дефинициям, положенным в основу концепции относительно практического применения биомаркеров, экспертами Специальной группы по биомаркерам, включающей три сотрудничающие организации (ЮНЕП, МОТ и ВОЗ) (1992), выделены биомаркеры трех классов: экспозиции, чувствительности и эффекта [Strimbu K., Tavel J. A., 2010]. На современном этапе развития исследований, отличающихся наукоемкостью, определено четыре типа биомаркеров: экспозиции, эффекта, чувствительности, «омиксы».

Комплексное использование биомаркеров в исследованиях дает возможность выявить и оценить экспозицию или уровень воздействия вредных химических факторов. Характеризует количество поглощенной или внутренней дозы, индивидуальные различия в ее уровнях, скорости обмена веществ и экскреции. Определяет возникающие при воздействии неблагоприятные ответы/эффекты, индивидуальную чувствительность организма человека к воздействию, позволяет прогнозировать негативные исходы и исходя из этого разрабатывать научно-обоснованные рекомендации по их профилактике и устранению негативных последствий.

Первые официальные оценки взаимодействия между внутренней и внешней средой организма человека на протяжении всей его жизни сделаны в первой амбициозной концепции «экспосом» («*exposome*») [Rapport S. M., 2011], сформулированной в качестве дополнения к человеческому геному в 2005 году Dr. Christopher Wild [Wild C. P., 2005]. Суть концепции заключается в следующем: «Вы больше, чем ваши гены. Экспосом отражает негенетическое влияние на здоровье и болезни». Целью проекта «Экспосом человека» является измерение сложных воздействий, с которыми сталкивается человек, и оценка их влияния на здоровье [The Human Exposome Project, 2002]. Конечная цель экспосомных исследований — систематический и всесторонний анализ негенетических факторов риска здоровью (внешнесредовых, образа жизни, социальных, поведенческих и др.), чтобы определить то, как они объединяются и формируют общий риск развития

заболевания, его прогноз, что является важным для полного понимания сложного заболевания [Vermeulen, R. et al., 2020]. Реализуется проект в форме проспективных комплексных программ обследований БМЧ. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) определяют экспосом как «меру всех воздействий на человека в течение жизни и того, как эти воздействия связаны со здоровьем». Согласно определению из области «омиксных» данных, экспосом описывает совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов [Wild C. P., 2012]. Хотя экспосом, в отличие от генома, транскриптома, метабенома, V(D)J-ома и других «омиксов», не является внутри- или межклеточным параметром, учет вклада среды обитания необходим для прогнозирования фенотипа организма, индивидуализированного подбора профилактических мер, принятия более эффективных решений по минимизации рисков неблагоприятного воздействия на популяцию.

Влияние экспосома на организм человека можно обобщить в следующих категориях:

- специфичные внешние факторы;
- общие внешние факторы;
- внутренние факторы.

Исследованию отдельных факторов влияния экспосома на организм человека посвящены ряд программ Национального института гигиены окружающей среды США (NIEHS) по изучению влияния экологического воздействия, генетической предрасположенности и возраста на здоровье человека [Carlin D. J. et al., 2013], а также такие проекты, как «HELIX: The Human Early-Life Exposome» и «The Exposomics Project».

В настоящее время на фоне глобальных изменений климата и сохраняющегося внешнесредового негативного воздействия химических факторов резко возросло количество исследований в области экспосома, которые стали более актуальными, чем когда-либо. В 2020 году ЕС запустил The European Human Exposome Network (EHEN) для оценки и решения проблем, связанных с окружающей средой и здоровьем. EHEN имеет девять крупномасштабных проектов, которые выполняются 126 исследовательскими группами в 24 странах. Инициатива получила \$105,5 млн от Европейской комиссии для достижения понимания воздействия окружающей среды и социальных факторов на здоровье. Экспосом — это новая парадигма: «окружающая среда и здоровье человека». В конечном итоге концептуально и практически обеспечивает целостное представление о здоровье и болезнях человека [Miller G. W., 2020].

Во всём мире биомониторинг признан как стандарт для оценки воздействия (экспозиции) токсических веществ на человека и основа для свое-

временного и эффективного реагирования на гигиенические проблемы, представляющие опасность для здоровья [WHO, 1993]. Национальные программы/исследования БМЧ проводятся на регулярной основе во многих странах мира, также существуют региональные и глобальные программы. В странах Евросоюза, США, Канаде, Австралии, Японии, а также в ряде других государств созданы и успешно функционируют национальные системы биологического мониторинга человека, охватывающие различные группы населения. Они имеют длительную историю: в США БМЧ проводится с 1976 г. (11), в Германии — с начала 1980-х гг. (12), в Европейском союзе — с 2010 г. Большинство стран уже располагают базовой инфраструктурой и знаниями в области БМЧ, полученными в результате исследований производственной среды, статуса питания, медико-санитарных обследований или в результате разрозненных научных или национальных/региональных исследований [ВОЗ, 2023]. В рамках БМЧ проводится измерение более 300 химических веществ, содержащихся в объектах окружающей среды. Результаты, полученные в рамках биомониторинга, отражают общее содержание веществ, в организме человека при поступлении с воздухом, пищевыми продуктами, водой и др.

Эффективное внедрение в практику методов биомониторинга и разработанных на их основе системы биомаркерной диагностики позволяет последовательно применять БМЧ в качестве инструмента для решения широкого спектра практических задач [National Research Council, 1989; Hu H., 2000; Май И. В. и др., 2013; Стокгольмская конвенция, 2019; Маркова О. Л. и др., 2020; Минаматская конвенция о ртути; 2021; ВОЗ, 2023]:

- оценка воздействия на здоровье населения из зон риска, что является особенно значимым для биоаккумулирующих или стойких загрязнителей, которые сохраняются в организме на протяжении долгого времени, например, стойких органических загрязнителей (СОЗ), свинца и кадмия и др.;
- оценка уровня экспозиции, совершившейся сравнительно недавно, для химических веществ, которые экскретируются достаточно быстро, и длительной экспозиции для веществ, накапливающихся в организме;
- определение реальной экспозиции населения загрязнителями объектов среды обитания, в том числе новыми, ее пространственных и временных закономерностей распределения;
- уточнение результатов оценки пространственного распределения риска здоровью населения с учетом индивидуальной вариабельности экспозиции, скорости поглощения, метаболизма и экскреции веществ;
- выделение отдельных групп риска, в первую очередь, наиболее чувствительных, среди населения, находящегося под воздействием, опре-

деление их численности в локальном, региональном, глобальном масштабе;

- выделение групп населения, находящихся в зонах с наиболее высокими уровнями риска, для своевременного выявления риск-ассоциированных нарушений и здоровья и проведения лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения необратимых последствий для здоровья;
- выявление и оценка причинно-следственных связей между содержанием вредных веществ в организме и их воздействием на здоровье по результатам эпидемиологических и углубленных медицинских исследований;
- выявление и доказательство фактов причинения вреда в виде конкретных форм заболеваний, детерминированных воздействием химических факторов риска;
- прогнозирование нарушений здоровья населения в связи с контаминацией организма человека, обусловленной экспозицией, для своевременного принятия адекватных управленческих решений;
- дифференциальная оценка нарушений здоровья при воздействии факторов образа жизни;
- приоритезация химических веществ (как хорошо известных, так и новых) и их источников, представляющих опасность для здоровья человека;
- проверка других научных гипотез и получение новых знаний о химических веществах, их источниках, воздействии на человека;
- разработка научно-обоснованных краткосрочных или долгосрочных рекомендаций для принятия управленческих решений, направленных на минимизацию рисков здоровью (ограничения или запрет использования химических веществ, медико-профилактические меры и др.);
- оценка эффективности существующих и планируемых регулирующих (воздухо-, водоохранных и др.) и медико-профилактических мероприятий;
- содействие выполнению международных соглашений об отчетности по проблеме воздействия на человека химических веществ, регулируемых в рамках конвенций (например, Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, Минаматской конвенции о ртути и др.).

Методы биомониторинга разрабатываются, тестируются и валидизируются в ходе специальных научных исследований. Долгосрочные национальные и международные программы обследований обычно используют

общепринятые техники биомониторинга (например, биомаркеры, которые отражают экспозицию интересующим веществом), стандартизованные методы отбора проб и верифицированные техники анализа) для получения информации об экспозиции населения вредными химическими факторами среды обитания и связанных с их воздействием нарушениях здоровья [ВОЗ, 2015; Уланова Т. С. и др., 2016; Ну Н., 2000; Май И. В. и др., 2013]. Использование биологических маркеров — показателей, характеризующих взаимодействие организма с потенциально опасными агентами различного химического состава и морфологической структуры в тесной связи с анализом их тропности и механизмов токсичности, предоставляет наиболее точную информацию о воздействии химических веществ на организм, поскольку позволяет экстраполировать данные из доступных биообразцов на процессы в недоступных областях [WHO, 1993, 2001; Biomarkers and surrogate endpoints, 2001]. Установленные биомаркеры позволяют выполнить прямое измерение фактического эффекта или ответной реакции организма на воздействие в естественных условиях, что способствует преодолению или снижению неопределённости, существующей при оценке расчетного риска здоровью [WHO, 1993, 2001; Р 2.1.10.3968-23].

Проведение биомониторинга с участием человека имеет определенный методически проработанный алгоритм, в основу которого положены результаты реализации крупных проекта, закрепленные в нормативных документах и материалах.

Алгоритм ключевых моментов исследований в рамках БМЧ включает последовательную взаимосвязанную этапность выполнения исследований:

- выбор информативных биомаркеров, которые в наибольшей степени отражают экспозицию токсического вещества и негативные эффекты, обусловленные ее воздействием, с учётом разработанных критериев и доказательной базы экспозиции [ВОЗ: 2012; МУ 2.1.10.3165-14 от 23.05.2014; Р 2.1.10.1920-04, 2004];
- выбор наиболее чувствительных к воздействию экспозиции контингентов популяции [Ильченко И. Н. и др., 2015; ВОЗ: 2012; МУ 2.1.10.2809-10 от 23.05.2014; МУ 2.1.10.3165-14 от 23.05.2014];
- выбор биологического материала, наиболее адекватно отражающего воздействие химических соединений, с указанием преимуществ и ограничений [Ильченко И. Н. и др., 2015; ВОЗ: 2012; МУ 2.1.10.2809-10 от 23.05.2014; МУ 2.1.10.3165-14 от 23.05.2014];
- статистическая обработка результатов с выполнением теста на нормальность распределения с использованием критерия Пирсона, при нормальном распределении — среднеарифметическое значение с его стандартным отклонением, критерий Стьюдента для оценки статисти-

ческой значимости межгрупповых различий; при распределении отличном от нормального — медиана, 25-й и 75-й процентиля, критерий Манна–Уитни; доля проб, превышающих референтное значение [Egorov A. I. et al., 2013 [МУ 2.1.10.2809-10 от 23.05.2014];

- моделирование, выявление, параметризация и оценка причинно-следственных связей в системе «экспозиция – биомаркер экспозиции – биомаркер – эффекта – ответ (заболевание)» [МУ 2.1.10.3165-14 от 23.05.2014];
- определение допустимых уровней воздействия основывается на результатах токсикологических и эпидемиологических исследований [Schulz C. et al., 2011; Angerer J. et al., 2007; Boogaard P. J. et al., 2011];
- рекомендации по дополнительным к существующим стандартам лечебно-профилактической помощи диагностическим и лечебно-профилактическим мероприятиям [ВОЗ, 2012; Зайцева Н. В. и др., 2015, 2016].

Для реализации БМЧ в Европейских странах организовано более 40 лабораторий, имеющих опыт, участвовавших в международных сравнительных испытаниях. В РФ химико-аналитическое обеспечение базируется на методических указаниях, регламентирующих количественный контроль содержания веществ в биосредах, метрологически аттестованные в установленном порядке.

Для оценки данных БМЧ используются разработанные Комиссией БМЧ Агентства по окружающей среде Германии биологические пределы экспозиции. Полученные значения биомаркеров в биосредах сравниваются с референтными значениями БМЧ. Общепризнанные связанные со здоровьем биологические пределы экспозиции — это значения БМЧ I и БМЧ II немецких специалистов. Повышенный риск возникновения вредных эффектов для здоровья создаётся, если концентрация превышает БМЧ II [Angerer, J., 2007; Schulz, C., 2011]. Необходимо отметить, что интерпретация данных предполагает, что для каждого биомаркера рассчитываются базовые статистические показатели. Помимо референтных значений БМЧ имеют важное значение эквиваленты биомониторинга (БЭ). БЭ определяется как концентрация химического вещества или метаболита в биологической среде, соответствующая рекомендованным значениям экспозиции или критериям токсичности [Boogaard, P. J., 2011]. Анализ результатов определения биомаркеров в международных исследованиях предусматривает определение верхних процентилей P90, P95, которые рассматриваются как референтные значения для данной популяции. Данные референтные значения используются в российских БМЧ исследованиях, а также дополнительно используются фоновые значения биомаркеров [Балашов, С. Ю., 2010; Egorov, A. I. et al., 2013; Балашов, С. Ю. Уланова Т. С. и др., 2016].

Таким образом, результаты проведения биомониторинга с участием человека позволяют получить достаточно полную информацию об экспозиции химических веществ, проводить сопоставление с рекомендуемыми значениями, оценивающими воздействие на здоровье различных субпопуляций, осуществлять сравнительные оценки между регионами и странами. Это обеспечивает повышение эффективности стратегических значимых, с точки зрения создания безопасных условий жизнедеятельности населения, разработки и принятия управленческих решений.

Требования к выбору биомаркеров при углубленных исследованиях

Сопоставительный критериальный анализ информативности расчетных прогнозных показателей и результатов оценок фактической реализации химического риска здоровью в части модификации течения и патоморфоза заболеваний свидетельствует о необходимости персонализированной оценки вреда здоровью экспонированных лиц, причиненного химическим фактором в результате нарушений обязательных требований санитарного законодательства [Тихонова И. В. и др., 2020а]. Адекватный выбор биомаркеров в соответствии с научно обоснованными критериями, закрепленными в ряде нормативно-методических документов [МУ 2.1.10.3165-14, 2014; МУ 2.1.10.3675-20, 2020], применение их для выявления и оценки причинно-следственных связей позволяет повысить точность и объективность оценок расчетных рисков здоровью, обеспечивает системный доказательный подход к установлению их фактической реализации (возможного причинения вреда), что приобрело особую значимость в настоящее время и имеет существенное значение в практике проведения гигиенических экспертиз и оценок при нарушении обязательных требований санитарного законодательства хозяйствующими субъектами [WHO, 2001, 2012; Identifying the environmental cause of disease, 2007; Май И. В. и др., 2013, 2015; Зайцева Н. В. и др., 2017; Землянова М. А., 2019]. Это связано с тем, что выявлены нередкие факты расхождения выводов об опасности воздействия как в сторону переоценки, так и недооценки расчетного риска по отношению к реализованному.

Практика свидетельствует, что прогнозируемая ассоциированная смертность и заболеваемость, в основном, подтверждается расчетными неприемлемыми уровнями рисков здоровью. Применение различных методов расчета объективизирует прогнозные гигиенические оценки в отношении факторов риска и критических органов и систем. Вместе с тем, сопоставительный критериальный анализ информативности расчетных прогнозных показателей и результатов оценок фактической реализации химического

риска здоровью в части модификации течения и патоморфоза заболеваний свидетельствует о необходимости персонализированной оценки вреда здоровью экспонированных лиц, причиненного химическим фактором в результате нарушений обязательных требований санитарного законодательства. В этой связи, интеграция в анализ причинно-следственных связей высокоинформативного инструмента — системы биомаркеров экспозиции и негативных эффектов с учетом маркеров чувствительности к воздействию для оценки степени фактической реализации рисков — повышает точность расчетных оценок [Зайцева Н. В. и др., 2017; Май И. В. и др., 2013, 2015; Зайцева Н. В., Май И. В., 2020]. Результаты биомониторинга характеризуются большей объективностью по сравнению с оценкой риска здоровью, основанной на периодических измерениях содержания вредных веществ в отдельных объектах среды обитания, сопряженной с большими неопределенностями, что приводит к серьёзным ошибкам в оценке рисков и определении объёмов неотложных мер по их снижению [Ракитский В. Н. и др., 2020; Зайцева Н. В. и др., 2022d].

Оценка сопоставимости расчетных и фактически полученных данных, приоритизация на этой основе компонентов загрязнений, их источников, конкретных видов риск-реализованных заболеваний и др. имеет очень большое значение для практики принятия адекватных управленческих решений, направленных на профилактику и минимизацию негативных последствий воздействия многокомпонентных химических нагрузок на здоровье, обеспечение надлежащего качества объектов среды обитания. Это касается технологических, экологических, гигиенических, адресных медико-профилактических и других мероприятий, относящихся к комплексу компенсационных, на период до достижения приемлемых уровней рисков здоровью граждан [Зайцева Н. В. и др., 2022с; Ильченко И. Н. и др., 2015; Тихонова И. В., Землянова М. А., 2019].

Исходя из современных представлений, проверка или валидизация биомаркеров предполагает определение качественной и количественной связи каждого биомаркера: а) с экспозицией к данному веществу и б) с прогнозируемым негативным конечным результатом воздействия экспозиции.

В связи с этим биомаркеры должны удовлетворять ряду обязательных требований, сформулированных экспертами Специальной группы по биомаркерам сотрудничающих организаций (ЮНЕП, МОТ и ВОЗ) [WHO, 1993, 2001; Strimbu K., Tavel J. A., 2010; ВОЗ, 2015; Ильченко И. Н., Карташева А. Н., 2015]:

1) критерии выбора биомаркера (измеряемого показателя):

а) важность — отражает распространенность экспозиции, взаимодействие (качественное или количественное) организма человека с изучаемым

химическим веществом (развитие негативных эффектов), воздействие на популяционное здоровье;

б) обоснованность — отражает экспозицию на ранних этапах жизни, позволяет прогнозировать воздействие на здоровье;

в) интерпретируемость — доступна информация для количественной оценки воздействия на здоровье на основе данных научной литературы или национальных стандартов;

г) воспроизводимость — в качественном и количественном отношении в разное время (как в ближайший, так и отдаленный период);

д) применимость для разработки регулирующих мер — источники выявлены или могут быть выявлены, доступны меры по управлению риском;

е) валидность — количественный анализ биомаркера осуществляется методом, обеспечивающим валидность, достаточную точность и прецизионность в соответствии с существующими требованиями государственной системы обеспечения единства измерений к методикам количественного химического анализа;

ж) приемлемость — необходимый минимальный объем проб реалистичен и приемлем для участников, методы отбора проб безопасны для человека, реальность лабораторного обеспечения;

2) обладает достаточной специфичностью и чувствительностью применительно к взаимодействию;

3) является общим для индивидов в пределах одной целевой экспонируемой популяции или ее подгруппы и имеет известные диапазоны вариабельности в пределах соответствующей неэкспонированной популяции или ее подгруппы.

В общем виде процесс выбора биомаркеров, адекватно характеризующих конкретную ситуацию, включает несколько этапов:

1) выбор биомаркеров, наиболее адекватно отражающих экспозицию с учетом ее длительности;

2) анализ информации о биоматериале, использование которого является наиболее целесообразным для исследования содержания конкретного химического вещества и адекватно отражающим длительность экспозиции, а также обеспечивающим стабильность проб в период между их отбором и анализом;

3) выбор аналитического метода количественного определения содержания биомаркеров, удовлетворяющего требованиям к валидности, чувствительности, пределам точности и прецизионности;

4) оценка чувствительности и специфичности маркера в отношении изучаемой экспозиции, а также его биологической значимости относительно изучаемого негативного эффекта/ответа в динамике;

5) определение критических органов и систем исходя из тропности веществ, формирующих экспозицию, и прогнозирование негативного эффекта или ответа организма человека на воздействие;

6) формирование базы данных по имеющимся сведениям (результаты исследований *in vitro* на млекопитающих и людях с оценкой обоснованности и протоколов исследований) о связи между экспозицией химического вещества и возможными биомаркерами прогнозируемых негативных эффектов и ответов организма;

7) выбор наиболее соответствующих биомаркеров, специфичных в отношении изучаемого негативного эффекта/ответа, с последующим формированием детального перечня показателей (биохимических, иммунологических, генетических, общеклинических, функциональных и др.), требующих количественного определения в биологических средах.

Современные представления об оценке экспозиции к химическим загрязнителям основываются на масштабных международных исследованиях в европейских странах. Европейский опыт проведения БМЧ-исследований для оценки экспозиции к химическим загрязнителям базируется на разработках научного консорциума COPHES (Консорциум по проведению биомониторинга человека). Консорциум объединяет 35 учреждений из 27 европейских стран по созданию общеевропейской системы БМЧ. Программа COPHES занимается разработкой методологии анализа и протоколами обследования [Schulz C. et al., 2007; Joas R. et al., 2012; Kolossa-Gehring M. et al., 2012]. Протокол о консенсусе между европейскими странами определил методологию исследования DEMOCOPHES. Данный протокол был разработан по восходящему принципу (по методу «снизу вверх») с вовлечением всех бенефициариев и специальных членов [Becker K. et al., 2014; Hond E. et al., 2015; Project DEMOCOPHES, 2019]. Этот протокол внедрили 17 участников — стран Европейского региона DEMOCOPHES [Project DEMOCOPHES, 2019].

Суть концепции проведения биомониторинга сводится к выбору биомаркеров и биосубстратов в соответствии с целями и задачами исследования, соблюдению требований по дизайну исследований, отбору биобразцов и их анализу, сбору данных об источниках воздействия и изменениях здоровья с использованием опросных форм, соблюдению этики проведения исследований, интерпретации полученных результатов и закреплению данных подходов в национальных нормативно-методических документах. Во всём мире на сегодняшний день биомониторинг признан как стандарт для оценки воздействия (экспозиции) токсических веществ на человека и основа для реагирования на серьёзные проблемы общественного здравоохранения [WHO, 1993].

Консолидация всех сведений, полученных в рамках реализации БМЧ, проводится в информационных базах данных, направленных на своевременное информирование органов государственной власти, органов местного самоуправления, юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и граждан. Правомочность предоставления указанных сведений всеми организациями, аккредитованными на данный вид деятельности, должна быть регламентирована соответствующими распорядительными документами национального и международного уровня.

Основными источниками официальных данных о биомаркерах в настоящее время являются информационные ресурсы (токсикологические и идентификационные базы данных, *Databases*), сформированные для решения задач информационного обеспечения государственной деятельности в области химической безопасности граждан.

Базы данных формируются и поддерживаются на основании результатов масштабных многоцентровых исследований международными и национальными государственными и общественными независимыми организациями.

К их числу относится наиболее приоритетные:

- База данных о референтных уровнях воздействия и факторах канцерогенного потенциала, разрабатываемых Агентством США по охране окружающей среды (U.S. EPA);
- Портал токсичных веществ Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (ATSDR);
- База данных Международного агентства по изучению рака (IARC);
- Национального института США по профессиональной безопасности и здоровью (CDC);
- Национальной сети наблюдений за состоянием здоровья в связи с воздействием окружающей среды (NEPHTN);
- Таблицы данных биомониторинга для химических веществ окружающей среды Центра по контролю и профилактике заболеваний США Отдела лабораторных наук (CDC) (NHANES);
- База токсикологических данных Канадского центра по профессиональной безопасности и здоровью (CCOHS);
- База данных Европейской организации по безопасности продовольствия EFSA по химическим веществам в продуктах питания и кормах (OpenFoodTox);
- Международные карты химической безопасности Международной Организации Труда (MOT, ICSC Database);
- Европейская информационная система по окружающей среде и здоровью (ENHIS) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ);

- Информационная система Министерства энергетики США (RAIS);
- База данных Организации международного экономического сотрудничества и развития (ОЭСР);
- База данных в рамках Программы Организации Объединенных Наций по окружающей среде (ЮНЕП);
- База данных о токсикологических профилях, критериях окружающей среды и рекомендациях по контролю химических соединений, созданная и поддерживаемая в рамках Международной программы по химической безопасности (IPCS INCHEM);
- База данных Центра оценки химических веществ и риска (Нидерланды) (RIVM);
- Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ (РПОХБВ);
- База данных Роспотребнадзора «Токсичность и опасность смесевых продуктов».

Менеджмент качества исследований, проводимых при использовании биомаркеров

Сбор данных о значениях биомаркеров не является отдельным и независимым видом деятельности. Как правило, БМЧ инкорпорируется в национальные системы оценки среды обитания и здоровья человека. При соблюдении стандартных унифицированных процедур отбора биопроб и контроля качества измерений можно добиться получения сопоставимой и надежной информации для мониторинга ситуации в пространстве и во времени в региональном и национальном контексте.

В целях обеспечения качества, достоверности и воспроизводимости результатов исследований, проводимых при использовании биомаркеров, на все производственные этапы разрабатываются стандартные операционные процедуры (СОП), 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. Соблюдение стандартных операционных процедур является обязательным.

Международные стандарты, на базе которых строится политика менеджмента, обеспечивающая качество исследований, относятся к серии стандартов ISO 9000, содержащих термины и определения, основные принципы менеджмента качества, требования к системе менеджмента качества организаций и предприятий, а также руководство по достижению устойчивого результата. Серия разработана Техническим комитетом 176 (ТК 176) Международной организации по стандартизации. В основе стандартов лежат идеи и положения теории всеобщего менеджмента качества (TQM). К ним относятся стандарты ISO 9001:2018. Требования к компетенции лабораторий и качеству выполняемых ими услуг определены в международном стандарте медицинских лабораторий серии ISO 15189 «Medical laboratories. Requirements for quality and competence».

Международный менеджмент качества лабораторных исследований обеспечивается на уровне стран присутствия международной системой внешней оценки качества (ВОК), осуществляемой в рамках участия в международных программах, в том числе в Программе внешней оценки качества EQAS (BIO-Rad, США), Программе оценки качества «Шесть сигм» (Westgard QC Inc., США), Программе RIQAS (Randox International Quality Assessment Scheme, Великобритания) и др.

Национальные стандарты, обеспечивающие управление качеством исследований (Менеджмент качества исследований) в лабораториях, деятельность которых направлена на обоснование и использование биомаркеров, построены на основе принципов и подходов, установленных ГОСТ Р ИСО 9001-2015, ГОСТ Р ИСО 15189-2015, ГОСТ Р 54985-2018, СТБ ISO 9001-2015, СТБ ISO 15189-2015, СТ РК ISO 9001-2016, СТ РК ISO 15189-2015, идентичных международным стандартам серии ISO 9000 и ISO 15189.

Национальный менеджмент качества лабораторных исследований обеспечивается:

- на уровне исследовательской лаборатории организации, которая осуществляет исследование — внутрилабораторным контролем качества, выполняемым 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 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 07.02.2000 № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации») и в соответствии с «Руководством по качеству аналитических исследований» лаборатории, аккредитованной в установленном порядке на проведение исследований биологических

объектов, материалов и сред (ФЗ от 28.12.2013 г. № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации»), утвержденным руководителем организации;

- на уровне субъектов Российской Федерации — межлабораторным контролем качества, осуществляемым Федеральной системой внешней оценки качества (ФСВОК) на основе обработки результатов исследований, проведенных исследовательской лабораторией организации, стандартных образцов (контрольных материалов), рассылаемых Центром внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 03.05.1995 № 117 «Об участии клиничко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений России в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 07.02.2000 № 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.

Исследования, проводимые в рамках БМЧ, выполняются организациями, аккредитованными в установленном порядке и в установленные сроки на данный вид исследований.

Аналитическое и вспомогательное оборудование, используемое для проведения исследований биологических сред, должно иметь государственный сертификат соответствия Техническому регламенту, свидетельство о внесении в Госреестр Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений, свидетельство о прохождении метрологического контроля аккредитованными для этого организациями в установленном порядке и в установленные сроки.

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+/-1 °С; атмосферное давление 630–800 мм рт. ст.; влажность воздуха не более 80 % при температуре 25 °С.

Химико-аналитические методы, используемые для количественного определения химических веществ в биологических средах, должны быть стандартизованы и соответствовать методикам, аттестованным в установ-

ленном порядке и в установленные сроки, занесенным в реестр Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений. Лабораторные исследования биологических сред (биохимические, иммунологические, общеклинические, иммуногенетические и др.) и функционально-инструментальные диагностические исследования должны осуществляться унифицированными методами.

Реактивы и тест-системы, используемые для исследований, должны иметь государственный сертификат соответствия с указанием гарантированного срока использования. Условия проведения исследований на тест-системах должны выполняться строго по инструкции производителя или специально разработанных стандартных операционных процедур и исключать воздействие внешних факторов, способных повлиять на качество выполнения исследований.

Возможности научных исследований по обоснованию и широкому использованию биомаркеров ограничиваются существованием ряда сложных этических, социальных и правовых проблем, которые имеют межстрановое различие. Одной из значимых проблем является проведение биомедицинских исследований с участием людей. Планирование и проведение биомониторинга с участием человека в качестве субъекта должны быть выполнены в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов и стандартов для медицинского сообщества, изложенных в Хельсинкской Декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA) в 1975 году (последняя редакция принята в октябре 2013 года на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в Бразилии), требований Международного этического руководства по проведению биомедицинских исследований с участием человека, принятого Советом международных организаций по медицинским наукам (CIOMS), а также Руководством ВОЗ и Международной конференцией по гармонизации (ICH) и качественной клинической практики. В Европе Конвенция Овьедо по исследованиям на биологическом материале человека (Council of Europe, 1997) и Директива ЕС по защите данных (95/46/EC) (EU, 1995) регулируют методы защиты участников биомедицинских исследований. В России медико-биологические исследования с участием людей проводятся также с соблюдением Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

От каждого участника до включения его в исследование должно быть получено письменное информированное задокументированное согласие добровольца (для лиц старше 15 лет) или его законного представителя (для лиц младше 15 лет) на медицинское вмешательство (форма информиро-

ванного согласия является типовой, получение согласия обеспечивает медицинская организация, выполняющая исследование).

Пробы и результаты, полученные в ходе обследования, являются конфиденциальными личными данными. Требования конфиденциальности результатов индивидуальных исследований при обработке, хранении и передаче данных определены в международном законодательстве — Регламенте Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2016/679 о защите физических лиц при обработке персональных данных и о свободном обращении таких данных на территории Европейского союза [Регламент Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2016/679 от 27.04.2016 г., 2016]. На национальном уровне организация, проводящая специальные исследования с участием людей, должна обеспечить соблюдение конфиденциальности в отношении любых данных, полученных в ходе исследований, в рамках принятых ею обязательств и в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации, изложенными в Федеральном законе от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 06.02.2023 № 8-ФЗ) «О персональных данных» [Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ]. Интерпретация результатов индивидуальных исследований осуществляется только соответствующим специалистом, обладающим необходимыми знаниями и компетенциями. Групповые данные могут быть переданы работодателю и представителям работников в деперсонифицированной форме.

1.3. Развитие и институализация системы биологического мониторинга человека в Российской Федерации

В целях осуществления прорывного развития Российской Федерации, увеличения численности населения страны, повышения уровня жизни граждан, создания комфортных условий для их проживания обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения как одно из необходимых условий достижения обозначенных векторов развития приобретает особую актуальность.

Одним из механизмов целедостижения является деятельность Роспотребнадзора, направленная на системной основе на решение гигиенических проблем, в том числе связанных с химическим загрязнением объектов среды обитания, профилактику риска здоровью и снижение негативных последствий его реализации. Поиск и установление причин и условий формирования управляемых медико-демографических потерь, связанных с воздействием химических факторов среды обитания, остается одной из актуальных проблем.

Это диктует необходимость развития и использования современных адекватных технологий и компетенций, гармонизированных с международно-признанными подходами, для выявления и оценки негативных последствий для здоровья граждан, подвергающихся экспозиции факторов среды обитания. Внедрение и использование методов биомониторинга в деятельность системы Роспотребнадзора обеспечивает повышение качества исполнения государственных функций органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в отношении населения, подвергающегося воздействию загрязнения среды обитания [Постановление Правительства РФ от 30.06.2004 г. № 322; Постановление Правительства РФ от 02.02.2006 № 60], в том числе:

- установление факторов среды обитания, оказывающих вредное воздействие на человека, и их оценка, в том числе с учетом приоритетов надзорной деятельности на основе риск-ориентированной модели;
- выявление причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания человека;
- осуществление санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований, исследований, гигиенических и иных видов оценок, выполняемых по предписанию по результатам проведения проверок деятельности юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и граждан по выполнению требований санитарного законодательства российской Федерации в области защиты прав потребителей, правил продажи отдельных видов товаров;
- установление причин и выявление условий возникновения и распространения массовых неинфекционных заболеваний;
- прогнозирование состояния здоровья населения и среды обитания человека;
- определение неотложных и долгосрочных мероприятий по предупреждению (профилактике) и устранению воздействий вредных факторов среды обитания на здоровье населения;
- подготовка предложений для принятия федеральными органами исполнительной власти, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления необходимых мер по устранению выявленных вредных воздействий факторов среды обитания человека;
- информирование органов государственной власти, органов местного самоуправления, организаций, населения о результатах, полученных при проведении мониторинга.

Активное развитие системы биологического мониторинга как системы индикации и количественного определения химических веществ в биологиче-

ских средах человека осуществляется в рамках деятельности научных организаций Роспотребнадзора более 20 лет [Уланова Т. С. и др., 2014, 2016, 2018; Вейхман Г. А. и др., 2016; Гилева О. В. и др., 2016; Нурисламова Т. В. и др., 2021], а в последнее десятилетие — в рамках ряда отдельных научных коллективов и школ [Ларионова Т. К. и др., 2016; Скальный А. В. и др., 2016, 2016а; Журба О. М. и др., 2018]. В последнее десятилетие наблюдается интенсивное развитие методического обеспечения БМЧ, включающее существенное расширение спектра применяемых современных химико-аналитических технологий, повышение аналитической чувствительности и селективности методов биомониторинга. Это обеспечивает возможность определения в биологических средах человека более широкого спектра загрязняющих веществ с низкими пределами обнаружения [Уланова Т. С. и др., 2014, 2016, 2018; Гилева О. В. и др., 2016; Нурисламова Т. В. и др., 2021]. Так, за 2000–2023 гг. только ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» разработано и утверждено порядка 50 методических указаний по методам количественного определения химических веществ в биологических средах человека. Методики занесены в Реестр аттестованных методик измерений, который ведется в рамках Федерального информационного фонда (ФИФ) обеспечения единства измерений.

Институализация системы биологического мониторинга человека в Российской Федерации осуществляется в структуре Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Институализация системы биологического мониторинга человека в Российской Федерации в структуре Роспотребнадзора

Структура представлена 85 Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, 85 Центрами гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации, санитарно-эпидемиологической службой 8 министерств и ведомств, 12 токсикологическими центрами, 9 научными организациями гигиенического профиля. В составе научных организаций функционируют химико-аналитические, общеклинические, иммуногенические, биохимические, токсикологические, протеомные и другие лаборатории. Представление в субъектах Российской Федерации показано на рисунке 1.2.



Рис. 1.2. Представление системы БМЧ в структуре Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации

Научно-методическое обеспечение задач биологического мониторинга в России

Научно-методическое обеспечение решения задач в рамках биологического мониторинга активно развивается в стране. В период 2000–2023 гг. выполнены разработки, формирующие нормативно-методическую базу исследований, в том числе:

- порядка 50 методических указаний в рамках Федерального информационного Фонда обеспечения единства измерений по методам количественного определения химических веществ в биологических средах человека (крови, моче, волосах и др.), в том числе методами высокоэффективной жидкостной хроматографии, газовой хроматографии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, ион-селективной потенциометрии и др. [Уланова Т. С. и др., 2014, 2016, 2018; Вейхман Г. А. и др., 2016; Гилева О. В. и др., 2016; Нурисламова Т. В. и др., 2021];

- более 30 маркеров экспозиции химического фактора при ингаляционном и пероральном поступлении и их безопасные уровни содержания в биосредах (крови, моче): металлы (марганец, никель, свинец, медь, ванадий, хром, кобальт, кадмий, мышьяк), формальдегид, ацетальдегид, метиловый спирт, бензол, фенол, толуол, этилбензол и др. [Ильченко И. Н. и др., 2015; Клейн С. В. и др. 2017; Зайцева Н. В. и др., 2019а; Землянова М. А., 2019; Патент № 119069];
- порядка 50 значений фоновых региональных уровней химических веществ, относящихся к металлам, ароматическим углеводородам, алифатическим альдегидам, хлорорганическим соединениям, алифатическим спиртам, фторсодержащим соединениям, используемых для проведения сравнительных оценок и выделения региональных особенностей экспозиции [Балашов С. Ю., Кирьянов Д. А., 2010; Журба О. М. и др., 2015; Ларионова Т. К. и др., 2016; Лисецкая Л. Г., Ефимова Н. В., 2016; Уланова Т. С. и др., 2016];
- около 100 (специфических и неспецифических) маркеров негативных эффектов со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, мочевыводящей, гепатобилиарной систем, опорно-двигательного аппарата, системы крови и кроветворных органов и др. [Землянова М. А., Долгих О. В., 2010; Патент № 2666924; Патент № 2654774; Патент № 2670769; Патент № 2674234; Землянова М. А., 2019; Зайцева Н. В. и др., 2019а, 2020а, 2021а, 2022а; Валина С. Л. и др., 2020; Носов А. Е. и др., 2021];
- порядка 15 алгоритмов гигиенического анализа условий и порядка применения результатов биомониторинговых исследований для доказательства причинения вреда здоровью человека при нарушении законодательства в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в результате хозяйственной деятельности субъектов с различными профилями внешнесредового риска [Май И. В. и др., 2013; Зайцева Н. В. и др., 2017; Патент № 119069; Патент № 120039; Патент № 127378].

До 2010 года в качестве руководящего документа действовало преимущественно Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920-04), в котором отражены основные термины, подходы к выбору приоритетных химических веществ для контроля, основные принципы и методические подходы к проведению исследований с применением биомаркеров. За последние 10–12 лет отмечается значительное развитие и совершенствование этого направления. Например, методические подходы к использованию биологических маркеров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе

социально-гигиенического мониторинга представлены в МУ 2.1.10.2809-10 (2010 г.). Выполнен пересмотр и утверждено Федеральной службой Роспотребнадзора новое Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания (Р 2.1.10.3968-23) [Р 2.1.10.3968-23, 2023], в котором принципиально новым являются методические подходы к количественной оценке неканцерогенного риска с учетом понятия «тяжести» негативных последствий, уточнение категорий риска по степени его опасности. Порядок применения результатов медико-биологических исследований для доказательства причинения вреда здоровью населения негативным воздействием химических факторов среды обитания детально описан в МУ 2.1.10.3165-14. Методические подходы к оценке достаточности и эффективности планируемых мероприятий по снижению выбросов в атмосферный воздух для митигации рисков и вреда здоровью населения закреплены в методических указаниях МУ 2.1.10.3675-20.

В целом, имеющиеся наработки свидетельствуют о существенном развитии этого направления деятельности.

Область практического применения биомониторинговых исследований в рамках реализации функций и полномочий санитарной службы Российской Федерации

Обобщение накопленного международного и национального опыта, освещающего становление и основные этапы развития теоретических основ и практической значимости применения системы биомаркеров в различных отраслях знаний свидетельствует, что научно обоснованные биомаркеры обеспечивают в совокупности получение надежных и доказательных результатов, как на индивидуальном, так и субпопуляционном уровне. При решении широкого спектра задач в части установления причин и выявления условий возникновения и распространения неинфекционных заболеваний [Decaprio A. P., 1997; De Zwart L. L. et al., 1998; Kakkar P., Jaffery F. N., 2005; WHO, 2011; Онищенко Г. Г. и др., 2011; Ильченко И. Н. и др., 2015; Зайцева Н. В. и др., 2016а, 2017, 2019а, 2022, 2022а, 2022с; Землянова М. А., Мазунина Д. Л., 2016; Землянова М. А. и др., 2017; Клейн С. В. и др. 2017; Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018; Уланова Т. С. и др., 2018; Землянова М. А., 2019; Тихонова И. В. и др., 2020а; Пережогин А. Н. и др., 2021] результаты углубленных с применением БМЧ-исследований являются базовыми при выявлении и оценке:

- негативных последствий для здоровья населения при установлении нарушений обязательных требований законодательства, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия,

- в результате хозяйственной деятельности производственных объектов, причинения или возникновения угрозы причинения вреда жизни, здоровью граждан, по фактам которых регистрируются обращения граждан, индивидуальных предпринимателей, юридических лиц, органов государственной власти и органов местного самоуправления;
- фактических нарушений состояния здоровья населения при выявлении потенциального риска причинения вреда здоровью граждан вследствие нарушения обязательных санитарно-эпидемиологических требований в результате риск-ориентированного надзора на производственных субъектах, в первую очередь, высоких категорий риска;
 - нарушений состояния здоровья населения при установлении неприемлемых значений риска здоровью при воздействии загрязнений, содержащих химические вещества природного и техногенного происхождения, в точках, пространственно привязанных к объектам, относимым к высоким категориям потенциального риска причинения вреда здоровью населения, в ходе реализации социально-гигиенического мониторинга за состоянием среды обитания и здоровьем населения;
 - фактической экспозиции вещества, то есть количества поступившего в организм вещества (его внутренней дозы) независимо от путей поступления, адекватно отражающего реальное загрязнение объектов среды обитания;
 - воздействующих факторов и негативных ответов, их приоритизации, в том числе с учетом приоритетов надзорной деятельности на основе риск-ориентированной модели;
 - превышений относительно референтных уровней и/или уровней сравнения у лиц, не подвергающихся изучаемой экспозиции, и/или фоновых региональных уровней содержания в организме опасных химических веществ, обусловленного внешнесредовой экспозицией, для выявления отдельных лиц и групп риска здоровью;
 - причинно-следственных связей в системе «качество объектов среды обитания – экспозиция химических факторов риска – воздействие на здоровье человека (негативный эффект и/или ответ организма)»;
 - факта причинения вреда здоровью населения или работникам при нарушении обязательных требований санитарного законодательства;
 - результатов санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований, исследований, гигиенических и иных видов оценок реализации рисков здоровью, выполняемых по предписанию Роспотребнадзора;
 - прогнозных тенденций нарушений состояния здоровья населения из зон риска, в первую очередь, высокого;

- воздействия специфических веществ на организм экспонированного населения и работников;
- повышенной чувствительности к воздействию конкретного химического вещества, а, следовательно, выраженности ответной реакции организма;
- адекватности токсико- и фармакокинетических моделей, описывающих воздействие химического вещества на организм, полученных на биологической модели и/или в условиях реальной экспозиции;
- результатов верификации предполагаемого этиопатогенетического механизма действия химического вещества на организм результатами направленных углубленных исследований групп риска из зон наибольшей экспозиции;
- ключевых звеньев модификации развития и течения заболеваний, обусловленных воздействием химических веществ;
- результатов скрининга и мониторинга воздействия вредных химических факторов на контингенты групп риска.

Биомониторинговые исследования с участием человека как составная часть мониторинговых наблюдений

Важнейшим инструментом деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения является социально-гигиенический мониторинг.

Государственная система социально-гигиенического мониторинга (статья 45 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения») предназначена для анализа, оценки, выявления изменений и прогноза состояния здоровья населения и среды обитания, определения причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием на него факторов среды обитания для разработки мер и принятия управленческих решений по устранению или снижению их вредного воздействия (статья 2 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

Наиболее надежным и эффективным источником результативности при решении основных задач по установлению причинно-следственных связей между воздействием факторов среды обитания и состоянием здоровья населения являются результаты инструментальных и лабораторных измерений, проводимых в рамках социально-гигиенического мониторинга [Иго-нин Е. И. и др., 2016; Кузьмин С. В. и др., 2017; Зайцева Н. В. и др., 2019].

При этом качество получаемых данных имеет особо важное значение для разработки корректирующих мероприятий. Собираемая информация должна основываться на актуальных, релевантных и достоверных результатах контроля, адекватных существующей гигиенической ситуации по качеству объектов среды обитания, формируемому содержанием загрязняющих веществ. Данное положение в полной мере соответствует международно-признанным подходам и критериям [Spiegel J., 1998; Prüss-Ustün A. et al., 2016; Шилов В. В. и др., 2019].

Выявление (подтверждение) и уточнение причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием химических факторов среды обитания в рамках деятельности региональной системы СГМ может быть достигнуто, в том числе, на основе системного анализа и оценки содержания в организме человека (в биологическом материале) потенциально опасных химических веществ и/или их метаболитов, адекватных факторам риска здоровью, и их биологического воздействия (биологический мониторинг).

Целью применения методов биологического мониторинга человека в системе СГМ является повышение эффективности информационно-аналитической поддержки (совершенствование сбора данных, их верификация и аналитическая обработка), разработки, принятия и реализации управленческих решений, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методы биологического мониторинга человека, как дополнительный функциональный элемент в деятельности системы СГМ, обеспечивают в совокупности получение надежных и доказательных результатов как для осуществления исходной функции по формированию доказательной базы наличия причинно-следственных связей в системе «факторы риска – качество среды обитания – здоровье населения» и угрозы причинения вреда жизни и здоровью человека, так и для реализации новой функции по установлению источника этой угрозы (при ее наличии).

Принимая во внимание, что источниками угрозы являются, прежде всего, объекты санитарно-эпидемиологического надзора ненадлежащего качества, методы биомониторинга как инструмент СГМ способствуют развитию и усилению потенциала, модернизации системы мониторинговых наблюдений в части предупреждения нарушений обязательных санитарно-эпидемиологических требований, внедрения новых форм контроля (надзора), в том числе не требующих взаимодействия с проверяемыми субъектами хозяйствования (юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями) [Тихонова И. В., Землянова М. А., 2019].

Оптимизация и развитие системы лабораторного обеспечения функционирования системы социально-гигиенического мониторинга в последнее

десятилетие способствовало переходу на качественно новый уровень химико-аналитических исследований [CDC, 2019]. Интеграция методов биологического мониторинга человека [Sexton K. et al., 2004; Рахманин Ю. А., Малышева А. Г., 2013] в систему СГМ, сопряженную с контрольно-надзорной деятельностью службы Роспотребнадзора [Becker K. et al., 2014; Зайцева Н. В. и др., 2016с], еще в большей мере способствовала повышению эффективности и результативности мер и действий по оптимизации системы наблюдений и управлению риском здоровью населения в субъектах Российской Федерации. Так, например, в Пермском крае, Свердловской области, Иркутской области, Красноярском крае, Республике Алтай, Республике Бурятия и др. методы биомониторинга как дополнительный функциональный элемент в деятельности системы СГМ обеспечивают в совокупности получение надежных и доказательных результатов как для установления причинно-следственных связей в системе «качество среды обитания – химические факторы риска – здоровье населения» и угрозы причинения вреда жизни и здоровью человека, так и для реализации новой функции по установлению источника этой угрозы (при ее наличии) [Ильченко И. Н. и др., 2017; Тихонова И. В., Землянова М. А., 2019; Зайцева Н. В. и др., 2020, 2022b, 2023a; Андришунас А. М. и др., 2022].

Повышение объективизации оценок является крайне необходимым в настоящее время при выделении приоритетов, в том числе [Зайцева Н. В. и др., 2019]:

- 1) источников загрязнения объектов среды обитания (атмосферного воздуха населенных мест, воды источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, водных объектов рекреационного пользования, воды систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, продовольственного сырья и пищевых продуктов, почв), обусловленного хозяйственной деятельностью субъектов, в первую очередь, высоких категорий потенциального риска здоровью, при нарушениях обязательных санитарно-гигиенических требований и нормативов;

- 2) источников формирования угрозы причинения вреда здоровью населения, в том числе объектов, подлежащих первоочередной ликвидации;

- 3) численности и половозрастной характеристики населения, подвергающегося экспозиции, с выделением субпопуляций (групп), имеющих повышенную чувствительность в силу анатомо-физиологических и возрастных особенностей к воздействию факторов риска;

- 4) спектра химических веществ с оценкой фактических уровней, формирующих экспозицию;

- 5) спектра химических веществ и/или их метаболитов с количественной оценкой содержания в биосредах экспонированных групп повышенного риска здоровью, подтверждающих факт экспозиции и ее длительность;

6) перечня веществ, уточненного по критериям причинения вреда здоровью;

7) перечня ответов в виде конкретных заболеваний или причин смерти, доказанных как риск-реализованные (причиненный вред или ассоциированные с воздействием экспозиции химических факторов), у лиц из зон наибольшего риска здоровью;

8) перечня негативных эффектов со стороны критических органов и систем у субпопуляций повышенного риска, являющихся ключевыми в механизме модификации течения риск-реализованных заболеваний;

9) результатов прогнозных оценок нарушений состояния здоровья населения в условиях загрязнения объектов среды обитания на основании анализа динамических тенденций;

10) территорий (зон, участков), точек и их количества для мониторинга содержания загрязняющих веществ в объектах среды обитания;

11) актуальных показателей и минимально достаточного числа наблюдений по ним в программе инструментальных исследований качества объектов среды обитания в зонах влияния объектов чрезвычайно высокого, высокого и значительного риска для здоровья, осуществляемых в рамках социально-гигиенического мониторинга;

12) объема лабораторного сопровождения при осуществлении плановых выездных проверок на объектах высоких категорий риска в рамках контрольно-надзорной деятельности;

13) перечня химических веществ при корректировке результатов инвентаризации выбросов в атмосферу;

14) перечня факторов риска здоровью с их полуколичественной оценкой (по величине индекса и коэффициента опасности), как показателей остаточных рисков здоровью, для оценки результативности регулирующих мер (организационных, технологических, санитарно-гигиенических и адресных лечебно-профилактических) на период до достижения приемлемых рисков здоровью;

15) перечня конкретных заболеваний для оценки предотвращенных ущербов в результате реализации компенсационных мероприятий.

Фактические результаты углубленных медицинских исследований, базирующихся на системе биомаркеров, являются высоко востребованными при практическом внедрении, так как обеспечивают обоснованность, а, следовательно, адекватность, результативность и эффективность принимаемых управленческих решений [WHO, 2011; Онищенко Г. Г. и др., 2011; Зайцева Н. В. и др., 2015, 2022, 2022а, 2022с; Землянова М. А., Мазунина Д. Л., 2016; Землянова М. А. и др., 2017; Клейн С. В. и др. 2017; Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018; Тихонова И. В., Землянова М. А., 2019; Пере-

жогин А. Н. и др., 2021; Зайцева Н. В., Май И. В., 2023] по разработке планов мероприятий, направленных:

- на определение неотложных и долгосрочных мероприятий, направленных на обеспечение комфортной среды обитания граждан;
- на разработку и реализацию комплекса санитарно-гигиенических (воздухоохранных, водоохранных и др.) мероприятий по обеспечению соблюдения необходимых требований к производственным процессам и условиям труда;
- на разработку и реализацию адресных медико-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию риска, предупреждение (профилактику), выявление и устранение негативных последствий воздействия, в том числе причинение вреда здоровью, на период до достижения приемлемого уровня риска [Гурвич В. Б. и др., 2013; Зайцева Н. В. и др., 2015, 2016].

Конкретные санитарно-гигиенические и профилактические мероприятия, направленные на устранение негативных последствий, предусматривают:

- формирование государственного задания по планированию деятельности в части исследований атмосферного воздуха, водных объектов, питьевых вод, почв, пищевых продуктов на территории селитебной застройки;
- оформление и направление предписаний для территориальных Центров гигиены и эпидемиологии;
- обоснование предложений по обеспечению надлежащего качества объектов среды обитания;
- обоснование предложений по разработке медико-профилактических программ, направленных на предупреждение и устранение последствий причинения вреда здоровью, детерминированного воздействием химического фактора, для администраций территорий и заинтересованных хозяйствующих субъектов;
- информирование населения о рисках здоровью и их фактической реализации.

Внедрение результатов биомониторинговых исследований в практику

Практическое внедрение результатов БМЧ-исследований реализовано в виде гигиенических оценок и экспертиз, востребованных в досудебных и судебных случаях защиты прав граждан на безопасную и благоприятную среду обитания; в виде актуализированных муниципальных программ СГМ

и программ лабораторного сопровождения в рамках контрольно-надзорной деятельности; комплексов мероприятий по снижению рисков здоровью населения в зоне влияния конкретных хозяйствующих субъектов; региональных и муниципальных Программ адресных медико-профилактических мероприятий различной направленности в отношении риск-ассоциированных заболеваний, формирующих наиболее значимые потери здоровья, профилактика и коррекция которых не предусмотрены в рамках системы обязательного медицинского страхования.

Эффективность применения результатов углубленных исследований в качестве научно-обоснованной базы для принятия адекватных управленческих решений за десятилетний период продемонстрирована в ряде регионов Российской Федерации (Пермский край, Красноярский край, Республика Бурятия, Республика Алтай, Республика Татарстан, Республика Крым, Свердловская область, Иркутская область, Оренбургская область, Читинская область, Кировская область, г. Санкт-Петербург) [Май И. В. и др., 2015; Зайцева Н. В. и др., 2016а, 2017; Землянова М. А. и др., 2022].

Например, в Пермском крае в результате санитарно-эпидемиологических экспертиз, выполненных по предписанию Управления Роспотребнадзора, включающих санитарно-гигиеническую оценку воздействия факторов среды обитания и рисков здоровью населения, потребляющего воду с повышенным содержанием марганца (п. Юго-Камский, 2013 г.) или хлорорганических соединений (гг. Пермь, Нытва, 2014 г.), дана положительная экспертная оценка достаточности и объема программ контроля содержания марганца, хлорорганических соединений в питьевой воде, подаваемой населению, осуществляемого в рамках муниципального СГМ [Зайцева Н. В. и др., 2014; Землянова М. А., Мазунина Д. Л., 2016; Дианова Д. Г. и др., 2017]. Вместе с тем, по результатам выполненных БМЧ-исследований органами власти п. Юго-Камский Пермского края было принято решение обеспечить все детские дошкольные образовательные учреждения бутилированной водой на систематической основе. В г. Кунгуре на основании результатов санитарно-гигиенической оценки воздействия факторов среды обитания и рисков здоровью населения, потребляющего воду с повышенным содержанием стронция (2014 г.), руководству города рекомендовано до момента достижения приемлемого уровня риска здоровью населения, достоверно связанного с загрязнением питьевой воды стронцием, обеспечить информирование жителей, потребляющих воду централизованных систем питьевого водоснабжения, о риске для здоровья, организовать реализацию программ адресных медико-профилактических мероприятий для детей, постоянно потребляющих питьевую воду неудовлетворительного качества по содержанию стронция.

В Республике Бурятия по результатам выявления, количественной оценки и доказательства связи нарушений здоровья населения, проживающего в г. Закаменск, с факторами среды обитания, обусловленными воздействием отходов Джидинского вольфрамо-молибденового комбината, даны рекомендации по оптимизации программы наблюдений в части контроля атмосферного воздуха по содержанию металлов, выполняемой в рамках СГМ (2015-2016 гг.) [Клейн С. В. и др. 2017].

В Иркутской области полученные результаты исследований легли в основу экспертного заключения о наличии или отсутствии связи нарушений здоровья населения г. Братск с многосредовым воздействием химических факторов в зоне влияния предприятий по производству цветных металлов и целлюлозно-бумажной промышленности (2016 г.) [Пережогин А. Н. и др., 2021, 2021а; Зайцева Н. В. и др., 2022а], экспертного заключения об установлении связи нарушений здоровья населения г. Шелехов с многосредовым воздействием химических факторов в зоне влияния предприятий по производству цветных металлов и кремния (2017 г.), при проведении гигиенической оценки состояния здоровья населения городского округа г. Усолье-Сибирское в связи с экономической деятельностью, связанной с производством химической продукции» (2020–2021 гг.).

Масштабно практическое внедрение результатов углубленных медико-биологических исследований с применением биомаркеров продемонстрировано в ряде городов РФ. Например, в Братске фактический материал положен в основу уточнения перечня приоритетных загрязняющих веществ для территории г. Братска (2020 г.) [Зайцева Н. В. и др., 2020, 2023а], необходимого для корректировки ранее разработанного Комплексного плана мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух города в рамках реализации Федерального проекта «Чистый воздух» (2018 г.). Результаты использованы при подготовке материалов Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2018 году» (Иркутск, 2019). Для органов власти г. Братска полученные фактические результаты также явились основой для принятия управленческих решений по разработке планов мероприятий, направленных на обеспечение комфортной среды обитания граждан, в частности, плана мероприятий по результатам доклада материалов «Экологическая ситуация в г. Братске» в 2018 году на заседании Координационного совета при Правительстве Иркутской области по вопросам охраны окружающей среды и природопользования, Комитетом по законодательству о природопользовании, экологии и сельском хозяйстве Иркутской области материалы использованы для согласования управленческих решений по разработке и реализации Комплексной Программы «Обеспечение экологи-

ческой безопасности на территории города Братска на 2019–2021 годы, на 2022–2024 годы» (блок «Оказание специализированной медико-профилактической помощи населению в зоне наибольшего риска здоровью») [Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018].

В г. Шелехове Иркутской области на основании результатов выполненных исследований руководство муниципального района при поддержке Роспотребнадзора инициировало в рамках полномочий разработку Дорожной карты по реализации мероприятий, направленных на снижение риска и вреда здоровью детского и взрослого населения, находящегося под воздействием факторов хозяйственной деятельности, на период 2021–2023 годы.

В г. Усолье-Сибирское по результатам комплексных гигиенических и медико-биологических исследований состояния здоровья населения в связи с экономической деятельностью, связанной с производством химической продукции [Зайцева Н. В. и др., 2017, 2021], выполненных во исполнение распоряжения Правительства Российской Федерации (План мероприятий «Дорожная карта», 2020 г.), Федеральной службой Роспотребнадзора были даны предложения Управлению Роспотребнадзора и Центру гигиены и эпидемиологии в Иркутской области скорректировать программу наблюдений по объему исследований за качеством атмосферного воздуха и почв в конкретной мониторинговой точке на территории города, Администрации, управлению здравоохранения и другим заинтересованным организациям г. Усолье-Сибирское даны предложения по разработке и реализации адресной медико-профилактической Программы мер, направленных на предотвращение и устранение негативных последствий причинения вреда здоровью детского и взрослого населения из зоны наибольшего воздействия факторов загрязнения (2021 г.).

В Красноярском крае результаты углубленных медико-биологических исследований экспонированного населения использованы Управлением Роспотребнадзора по Красноярскому краю для оптимизации региональной системы социально-гигиенического мониторинга на основе сопряжения с риск-ориентированной моделью контрольно-надзорной деятельности (2018 г.), при разработке и внедрении ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения мероприятий, направленных на снижение остаточных рисков здоровью населения от источников предприятия металлургического производства на период 2019–2024 гг. (г. Ачинск, 2020 г.) [Землянова М. А., Тихонова И. В., 2019; Кольдибекова Ю. В. и др., 2023], а также при разработке проекта Программы адресных медико-профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья населения города Норильска, на период до достижения приемлемого уровня риска (2023 г.). Выполнена актуализация программы СГМ и програм-

мы плановых проверок производственных объектов высоких категорий риска, реализуемой в рамках надзорной деятельности Управлением Роспотребнадзора по Красноярскому краю (г. Ачинск, 2020 г.).

Результаты углубленных медико-биологических исследований использованы ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения при оценке эффективности воздухоохраных мероприятий, проводимых в рамках программы экологической эффективности хозяйствующего субъекта по производству цветных металлов (г. Красноярск, 2021–2023 гг.), разработке и оценке эффективности программы адресных медико-профилактических мероприятий, направленных на снижение негативных последствий причинения вреда здоровью населения в зоне влияния металлургических производств (гг. Красноярск, Братск, Шелехов, 2021–2023 гг.) [Зайцева Н. В. и др., 2015]. Медико-профилактические программы для детей с доказанным причинением вреда здоровью в стационарной форме реализованы на базе педиатрического отделения научного Центра (гг. Братск, Шелехов, 2020, 2021 гг.), для детей с заболеваниями, ассоциированными с воздействием химических веществ, — в амбулаторной форме на базе дошкольных организованных организаций (гг. Красноярск, Шелехов, 2022, 2023 гг.).

Приоритеты РФ в стратегии развития и совершенствования концепции системы биомониторинговых исследований

В существующей системе проведения биомониторинговых исследований и практическом использовании полученных результатов в России отмечается ряд проблемных областей, которые в определенной мере сдерживают развитие данного направления в стране. Важнейшей из них является сохраняющаяся недостаточность нормативно-методической базы [Ильченко И. Н. и др., 2015; Шилов В. В. и др., 2019; Зайцева Н. В. и др., 2019а; Маркова О. Л. и др., 2020]. За счет несовершенства национальной нормативно-методической базы реализации биомониторинговых исследований с привлечением человека отмечается технологическая недостаточность в части разработки дизайна проведения биомониторинга с обоснованием информативных биомаркеров и биологического материала для исследования, представления и оценки результатов, определения допустимых уровней воздействия, терминологического единства, что приводит к снижению значимости биомониторинга для решения задач обеспечения гигиенической безопасности и профилактической медицины в стране. Озабоченность представляет недостаточное участие национальных лабораторий в международных программах сравнения, сложности с приобретением стандартных образцов для

различных биологических тканей человека. Представляется актуальным разработка стандартизированных подходов к интерпретации результатов БМЧ-исследований, представлению информации по уровням воздействия и их оценке, гармонизированных с международными принципами.

В связи с этим, важнейшими приоритетами Российской Федерации в стратегии развития и совершенствования концепции системы биомониторинговых исследований с участием человека являются:

- совершенствование институализации системы биологического мониторинга в части применения биомаркеров экспозиции и негативных эффектов для установления связи нарушений здоровья с воздействием опасных химических факторов среды обитания, в том числе для доказательства реального причинения вреда здоровью;
- совершенствование российской нормативно-методической базы в части придания биомониторингу с участием человека статуса самостоятельного направления в медико-биологических и эпидемиологических исследованиях;
- совершенствование методологии БМЧ с расширением спектра специфических биомаркеров для повышения объективности оценки химической экспозиции и связанного с ней риска здоровью населения в регионах присутствия хозяйствующих субъектов и объектов, настоящей и бывшей хозяйственной деятельности, накопленного экологического ущерба;
- расширение сфер применения БМЧ в части контроля, выявления причин и источников возникновения риск-ассоциированных нарушений здоровья у населения, находящегося под воздействием экспозиции;
- создание информационного ресурса, систематическое его пополнение, обеспечение межведомственного взаимодействия по использованию и интерпретации результатов, полученных в рамках БМЧ-исследований;
- совершенствование мер профилактики, направленных на митигацию риска и вреда здоровью, устранение негативных последствий.

Значимость решения обозначенных проблем высоковостребованна в период нарастания рисков и угроз охраняемым законом ценностям и опасностей.

Список литературы к главе 1

Андрешунас, А. М. Гигиеническая оценка эффективности воздухоохраных мероприятий на объектах теплоэнергетики / А. М. Андрешунас, С. В. Клейн, Д. В. Горяев, С. Ю. Балашов, С. Ю. Загороднов // Гигиена и сани-

тария. 2022; 101(11): 1290–1298. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1290-1298.

Балашов, С. Ю. Математический аппарат установления региональных фоновых уровней содержания вредных веществ в биологических средах детского населения [Электронный ресурс] / С. Ю. Балашов, Д. А. Кирьянов // Здоровье семьи 21 век. 2010; 1. URL: http://fh-21.perm.ru/download/3_3.pdf (дата обращения 24.09.2024).

Биомониторинг человека: оценка воздействия химических веществ и связанных с ними рисков для здоровья. Резюме для лиц, принимающих решения. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2023. 6 с. [Электронный ресурс]. <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2023-7574-47341-69480> (дата обращения 10.04.2025).

Боев, В. В. Изменение элементного состава верхнего горизонта почв под воздействием предприятий нефтегазопереработки / В. В. Боев, Н. В. Барановская, В. А. Боев, М. Т. Джамбаев, Т. С., Шахова, Л. В. Жорняк // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. 2019; 330(11): 179–191. DOI: 10.18799/24131830/2019/11/2364.

Валина, С. Л. Маркерные показатели реализации у детского населения аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений марганца и никеля / С. Л. Валина, И. Е. Штина, О. А. Маклакова, Д. А. Эйфельд, О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. 2020; 4: 84–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.09.

Вейхман, Г. А. Определение токсичных и эссенциальных элементов в моче масс-спектрометрическим методом с индуктивно связанной плазмой / Г. А. Вейхман, О. В. Гилева, Е. В. Стенно // Современные технологии в медицине. 2016; 8(3): 120–125. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.14.

ВОЗ, 2013. Здоровье-2020: Основы европейской политики в поддержку действий всего государства и общества в интересах здоровья и благополучия [Электронный ресурс]. Европейское региональное Бюро ВОЗ, 2013. 28 с. URL: https://who-sandbox.squiz.cloud/_data/assets/pdf_file/0018/215433/Health2020-Short-Rus.pdf (дата обращения 24.09.2024).

ВОЗ, 2015. Биомониторинг человека: факты и цифры. [Электронный ресурс]. Копенгаген: Европейское региональное Бюро ВОЗ, 2015. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040> (дата обращения 24.09.2024).

ВОЗ, 2017. Отчет Шестой министерской конференции по окружающей среде и охране здоровья. — Острава, Чешская Республика: ВОЗ, 2017. — 109 с.

ВОЗ, 2018. Качество воздуха и здоровье: информационный бюллетень о Целях в области устойчивого развития (ЦУР): задачи, связанные со здо-

ровьем [Электронный ресурс]. Европейское региональное Бюро ВОЗ, 2018. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/340800> (дата обращения 24.09.2024).

ВОЗ, 2019. Неинфекционные заболевания и загрязнение атмосферного воздуха. — Копенгаген: Европейское региональное Бюро ВОЗ, 2019. — 12 с.

Гилева, О. В. Методическое обеспечение определения токсичных и эссенциальных элементов в биологических средах человека / О. В. Гилева, Т. С. Уланова, Г. А. Вейхман [и др.] // Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 116–122. DOI: 10.18821/00169900-2016-95-1-116-121.

Гурвич, В. Б. Система профилактических мероприятий по управлению риском для здоровья населения, подвергающегося влиянию химически загрязненной среды обитания (на примере Свердловской области) / В. Б. Гурвич, С. В. Кузьмин, Б. И. Никонов [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2013; 9(246): 6–10.

Дерябин, А. Н. Риск здоровью населения, связанный с экспозицией химических веществ почвы / А. Н. Дерябин, Т. Н. Унгурияну, Р. В. Бузинов // Анализ риска здоровью. 2019; 3: 18–25. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.02.

Дианова, Д. Г. Показатели гибели клетки у детей в условиях избыточного поступления хлорсодержащих соединений с питьевой водой / Д. Г. Дианова, Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, А. В. Кривцов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017; 1: 80–87. DOI: 10.14427/jipai.2017.1.80.

Долгих, О. В. Особенности формирования специфической гаптенной сенсибилизации к фенолу у детей / О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Анализ риска здоровью. 2022; 1: 133–139. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.

Ефимова, Н. В. Оценка канцерогенного риска для населения экологически неблагоприятных территорий Иркутской области / Н. В. Ефимова, Н. В. Ханхареев, С. С. Моторов, В. Р. Мадеев // Гигиена и санитария. 2019; 98(1): 90–93. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-90-93.

Жданова-Заплесвичко, И. Г. Биомаркеры неканцерогенных негативных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства / И. Г. Жданова-Заплесвичко, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Гигиена и санитария. 2018; 97(5): 461–469. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-5-461-469.

Журба, О. М. Биомониторинг содержания тяжелых металлов в волосах детского населения на территории арктической зоны России / О. М. Журба, Н. В. Ефимова, А. В. Меринов, А. Н. Алексеенко // Экология человека. 2018; 5: 16–21. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-5-16-21.

Журба, О. М. Содержание металлов в волосах детей Ямало-Ненецкого автономного округа / О. М. Журба, В. С. Рукавишников, А. В. Меринов, А. Н. Алексеенко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 4-1: 175–177.

Зайцева, Н. В. Выявление омик-маркеров для прогнозирования риска развития негативных эффектов у детей с повышенным содержанием меди и никеля в крови / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Н. И. Булатова // Анализ риска здоровью. 2021; 1: 48–56. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.05.

Зайцева, Н. В. Выявление омик-маркеров негативных эффектов, ассоциированных с аэрогенным комбинированным воздействием соединений алюминия и фтора / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022а; 1: 123–132. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.13.

Зайцева, Н. В. К вопросу о применении прогнозирования эволюции риска здоровью в гигиенических оценках / Н. В. Зайцева, П. З. Шур, Д. А. Кирьянов // Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 106–112. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-106-112.

Зайцева, Н. В. К задаче оценки воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье граждан и продолжительность их жизни / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022б; 1: 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01.

Зайцева, Н. В. Качество атмосферного воздуха и показатели риска здоровью как объективные критерии результативности воздухоохранной деятельности на территориях городов-участников Федерального проекта «Чистый воздух» / Н. В. Зайцева, И. В. Май // Анализ риска здоровью. 2023; 1: 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.01.

Зайцева, Н. В. Комплексная оценка эффективности митигации вреда здоровью на основе теории нечетких множеств при планировании воздухоохраных мероприятий / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, И. В. Май [и др.] // Анализ риска здоровью. 2020; 1: 25–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.03.

Зайцева, Н. В. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова // Гигиена и санитария. 2015; 94(2): 109–113.

Зайцева, Н. В. Методические подходы к выбору точек и программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха в рамках социально-гигиенического мониторинга для задач Федерального проекта «Чистый воздух» / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн, Д. В. Горяев // Анализ риска здоровью. 2019; 3: 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.01.

Зайцева, Н. В. Методические подходы к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью человека / Н. В. Зайцева, П. З. Шур, Д. А. Кирьянов [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. 2015а; 3: 5–11.

Зайцева, Н. В. Научное обоснование политики митигирования последствий загрязнения объектов среды обитания населения на базе сопряженной оценки рисков и доказанного вреда здоровью / Н. В. Зайцева, И. В. Май // Анализ риска здоровью — 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. Т. 1: 9–14.

Зайцева, Н. В. Научное обоснование приоритетных веществ, объектов квотирования и направлений действий по снижению аэрогенных рисков здоровью населения при реализации полномочий санитарной службы Российской Федерации / Н. В. Зайцева, И. В. Май, Д. А. Кирьянов, Д. В. Горяев // Анализ риска здоровью. 2022с; 4: 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.01.

Зайцева, Н. В. Научно-методические аспекты и практический опыт формирования доказательной базы причинения вреда здоровью населения в зоне влияния отходов прошлой экономической деятельности / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(11): 1038–1044. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1038-1044.

Зайцева, Н. В. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях // Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, В. П. Чашин, А. Б. Гудков // Экология человека. 2019а; 9: 4–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-9-4-14.

Зайцева, Н. В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. А. Кольдибекова, Е. В. Пескова // Экология человека. 2020а; 3: 47–53. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-3-47-53.

Зайцева, Н. В. Обоснование биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, К. П. Лужецкий, С. В. Клейн // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2016а; 4: 374–378.

Зайцева, Н. В. Опыт организации и проведения санитарно-эпидемиологических исследований по выявлению и доказательству связи нарушений здоровья населения с качеством атмосферного воздуха в зонах влияния хозяйствующих субъектов / Н. В. Зайцева, И. Г. Жданова-Заплесвичко, М. А. Землянова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2021; 1(334): 4–15. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-4-15.

Зайцева, Н. В. Особенности изменений биохимических и гематологических показателей у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием марганца / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Д. Л. Мазунина // Здоровье населения и среда обитания. 2014; 2: 41–44.

Зайцева, Н. В. Особенности иммунного профиля и полиморфизма кандидатных генов у детского населения при промышленной контаминации био-сред ртутью / Н. В. Зайцева, Н. А. Никоношина, О. В. Долгих // Гигиена и санитария. 2021а: 100(10): 1133–1138. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1133-1138.

Зайцева, Н. В. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания / Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, Д. Г. Дианова. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016b. 300 с. ISBN 978-5-91754-226-3.

Зайцева, Н. В. Научно-методические аспекты и практический опыт формирования доказательной базы причинения вреда здоровью населения в зоне влияния отходов прошлой экономической деятельности / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96 (11): 1038–44. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1038-1044.

Зайцева, Н. В. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения // Н. В. Зайцева, Г. Г. Онищенко, И. В. Май, П. З. Шур // Анализ риска здоровью. 2022d; 3: 4–20. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.01.

Зайцева, Н. В. Риск для здоровья населения и эффективность мероприятий по повышению качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн, И. В. Май [и др.] // Гигиена и санитария. 2022e; 101(11): 1403–1411. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1403-1411.

Зайцева, Н. В. Социально-гигиенический мониторинг на современном этапе: состояние и перспективы развития в сопряжении с риск-ориентированным надзором / Н. В. Зайцева, И. В. Май, Д. А. Кирьянов [и др.] // Анализ риска здоровью. 2016c; 4: 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.01.

Зайцева, Н. В. Социально-экономические детерминанты и потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации / Н. В. Зайцева, Г. Г. Онищенко, А. Ю. Попова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2019b; 4: 14–29. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.02.

Зайцева, Н. В. Эффективность и резервы достижения стратегических приоритетов в снижении неинфекционных заболеваний, связанных с факторами окружающей среды / Н. В. Зайцева // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019: 7–12.

Зайцева, Н. В. Эффективность комплексных планов воздухоохраных мероприятий на объектах теплоэнергетики по критериям митигации рисков и вреда здоровью населения / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн, Д. В. Горяев [и др.] // Анализ риска здоровью. 2023а; 2: 42–57. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.04.

Землянова, М. А. Биомаркеры дисбаланса окислительно-антиоксидантных процессов и нейромедиаторов у детей при потреблении питьевой воды с повышенным содержанием марганца / М. А. Землянова, Д. Л. Мазунина // Гигиена. Токсикология, профпатология: традиции и современность: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. д.м.н., проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН, проф. В. Н. Ракитского. М., 2016: 302–308.

Землянова, М. А. Биомаркеры производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции у работников рудообогатительных производств в условиях длительной экспозиции шума / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Д. А. Кирьянов [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(1): 56–62. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-56-62.

Землянова, М. А. Биомаркеры экспозиции и негативных эффектов для задач гигиенических оценок и экспертиз / М. А. Землянова // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019: 595–598.

Землянова, М. А. Биомаркеры эффекта как показатели и критерии воздействия техногенных химических факторов окружающей и производственной среды на здоровье / М. А. Землянова, О. В. Долгих // Здоровье населения и среда обитания. 2010; 11(212): 31–33.

Землянова, М. А. Обоснование ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови и иммунной системы у детей с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(11): 1347–1353. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1347-1353.

Землянова, М. А. Особенности заболеваемости болезнями органов дыхания у детского населения, проживающего в зоне воздействия компонентов выбросов крупного производства глинозема / М. А. Землянова, И. В. Тихонова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 7(316): 28–33. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-316-7-28-33.

Землянова, М. А. Реализация рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических факторов экспозиции, связанной с хозяйственной деятельностью субъекта по производству

глинозема / М. А. Землянова, И. В. Тихонова // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 11(320): 42–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47.

Игонин, Е. И. Оптимизация региональной системы мониторинга на примере г. Нижнекамска / Е. И. Игонин, А. П. Шлычков, А. Р. Шагидуллин, Р. Р. Шагидуллин // Российский журнал прикладной экологии. 2016; 3(7): 33–39.

Ильченко, И. Н. Использование методологии биомониторинга для оценки экспозиции к химическим загрязнителям / И. Н. Ильченко, О. И. Ляпунов, С. М. Окина [и др.] // Гигиена и санитария. 2015; 94(7): 85–89.

Ильченко, И. Н. Применение стандартной методологии биомониторинга человека. Оценка пренатальной экспозиции к ртути в Московской области / И. Н. Ильченко // М.: Palmarium academic publishing, 2015. 148 с.

Ильченко, И. Н. Стандартные подходы к таргетной профилактике пренатальных рисков, обусловленных воздействием тяжелых металлов (на примере Московской и Челябинской областей) / И. Н. Ильченко, М. Г. Москвичева, М. В. Игнатьева, С. М. Ляпунов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2017; 11-12: 23–31. DOI: 10.26347/1607-2502201711-12023-031.

Ильченко, И. Н. Структура индивидуального и группового заключения по результатам обследования человека с определением биомаркеров экспозиции к химическим загрязнителям, гармонизированная с международными требованиями / И. Н. Ильченко, А. Н. Карташева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 4: 178–182.

Казакова, О. А. Иммуногенетические особенности у женщин с нарушениями репродуктивной функции, экспонированных фенолами / О. А. Казакова, О. В. Долгих, А. В. Кривцов [и др.] // Российский иммунологический журнал. 2017; 2(20): 141–143.

Казанцев, И. В. Содержание тяжелых металлов в почвенном покрове в условиях техногенеза / И. В. Казанцев, Т. Б. Матвеева // Самарский научный вестник. 2016; 1(14): 34–37.

Кику, П. Ф. Эколого-гигиенические факторы и распространённость болезней системы кровообращения / П. Ф. Кику, С. Н. Бениова, В. Г. Морева [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(2): 92–97. DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-2-92-97.

Кирьянов, Д. А. К расчету количества случаев заболеваний населения, ассоциированных с острым кратковременным воздействием вредных химических веществ в атмосферном воздухе / Д. А. Кирьянов, М. Ю. Цинкер, Д. Р. Хисматуллин // Анализ риска здоровью. 2023; 2: 69–79. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.06.

Кирьянов, Д. А. Методика расчета дополнительной заболеваемости и смертности на основе эволюционного моделирования риска здоровью на-

селения / Д. А. Кирьянов, М. Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. 2014; 1: 31–39. DOI: 10.21668/health.risk/2014.1.04.

Кирьянов, Д. А. Параметризация зависимостей между факторами риска и здоровьем населения при хроническом воздействии многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха / Д. А. Кирьянов, М. Р. Камалтдинов, М. Ю. Цинкер [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022; 4: 33–44. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.03.

Клейн, С. В. Анализ причинно-следственных связей уровней биологических маркеров экспозиции тяжелых металлов с их персонифицированной дозой нагрузкой в зоне влияния отходов крупного металлургического комбината / С. В. Клейн, С. А. Вековшина, С. Ю. Балашов [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(1): 29–35. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-29-35.

Клейн, С. В. Приоритетные факторы риска питьевой воды систем централизованного питьевого водоснабжения, формирующие негативные тенденции в состоянии здоровья населения / С. В. Клейн, С. А. Вековшина // Анализ риска здоровью. 2020; 3: 49–60. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.06.

Колнет, И. В. Организация мониторинга уровня загрязнения почвы для оценки риска здоровью детей / И. В. Колнет, Е. М. Студеникина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2017; 70: 100–105.

Кольдибекова, Ю. В. Оценка вероятности развития коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения у детей при сочетанном воздействии химических факторов и факторов образовательного процесса / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, М. Ю. Цинкер // Анализ риска здоровью. 2020; 3: 100–107. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.12.

Кольдибекова, Ю. В. Показатели заболеваемости детского населения в условиях аэрогенной химической экспозиции: факторы риска и ассоциативные связи / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Д. В. Горяев, К. В. Четверкина // Здравоохранение Российской Федерации. 2023; 67(6): 535–542. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-6-535-542.

Кузьмин, С. В. Социально-гигиенический мониторинг и информационно-аналитические системы обеспечения оценки и управления риском для здоровья населения и риск-ориентированной модели надзорной деятельности // С. В. Кузьмин, В. Б. Гурвич, О. В. Диконская [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(12): 1130–1136. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1130-1136.

Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. СПб: Изд-во Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2002. 395 с.

Ларионова, Т. К. Содержание химических элементов в волосах детского населения мегаполиса как критерий загрязнения среды обитания / Т. К. Ларионова, И. В. Голубцова, Р. А. Даукаев [и др.] // Гигиена, профпатология и риски здоровью населения: сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Уфа, 2016: 219–225.

Лисецкая, Л. Г. Региональные показатели содержания микроэлементов в волосах детского населения Иркутской области / Л. Г. Лисецкая, Н. В. Ефимова // Гигиена и санитария. 2016; 3: 266–269. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-266-269.

Мажаева, Т. В. Молекулярно-генетические аспекты риска здоровью во взаимосвязи с неблагоприятными условиями окружающей среды и питанием (систематический обзор) / Т. В. Мажаева, С. Э. Дубенко, Ю. С. Чернова, И. А. Носова // Анализ риска здоровью. 2022; 4: 186–197. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18.

Май, И. В. Гигиеническая оценка канцерогенного риска и онкологической заболеваемости населения, проживающего в зоне влияния мест складирования отходов горнорудного комбината / И. В. Май, С. В. Клейн, С. А. Вековщина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2018; 5: 40–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-302-5-40-47.

Май, И. В. Опыт доказательства вреда здоровью населения при воздействии факторов среды обитания / И. В. Май, С. В. Клейн, Э. В. Седусова // Здоровье и окружающая среда. 2015; 1(25): 59–63.

Май, И. В. Установление и доказательство вреда здоровью гражданина, наносимого негативным воздействием факторов среды обитания / И. В. Май, Н. В. Зайцева, С. В. Клейн, Э. В. Седусова // Здоровье населения и среда обитания. 2013; 11(248): 4–6.

Маклакова, О. А. Методические аспекты оценки риска развития коморбидной патологии в условиях воздействия химических факторов окружающей среды / О. А. Маклакова, Н. В. Зайцева, Д. А. Кирьянов // Анализ риска здоровью. 2020; 4: 54–61. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.06.

Маклакова, О. А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения (когортное исследование) / О. А. Маклакова // Анализ риска здоровью. 2019; 2: 56–63. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.06.

Мареев, И. А. Качество питьевой воды как глобальная экологическая проблема / И. А. Мареев // Молодой ученый. 2020; 50(340): 402–403.

Маркова, О. Л. Сравнительная оценка подходов к проблеме биомониторинга здоровья человека отечественных и зарубежных исследователей (обзор литературы) / О. Л. Маркова, В. В. Шилов, А. В. Кузнецов Н. Д. Метелица // Гигиена и санитария. 2020; 99(6): 545–550. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-6-545-550.

Минаматская конвенция о ртути [Электронный ресурс]. Женева: Секретариат Минаматской конвенции, 2021. URL: <https://mercuryconvention.org/en> (дата обращения 10.04.2025).

МУ 2.1.10.2809-10. Использование биологических маркеров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе социально-гигиенического мониторинга: Методические указания МУ 2.1.10.2809-10. М., 2010. 24 с.

МУ 2.1.10.3165-14. Порядок применения результатов медико-биологических исследований для доказательства причинения вреда здоровью населения негативным воздействием химических факторов среды обитания: Методические указания МУ 2.1.10.3165-14. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. — 66 с.

МУ 2.1.10.3675-20. Оценка достаточности и эффективности планируемых мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух для митигации рисков здоровью [Электронный ресурс]: Методические указания (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 18.12.2020). — М., 2020. URL: <https://sudact.ru/law/mu-21103675-20-2110-sostoianie-zdorovia-naseleniia-v/mu-2.1.10.3675-20/> (дата обращения 24.09.2024).

Носов, А. Е. Аэрополлютанты как факторы риска развития кардиометаболической патологии: аналитический обзор / А. Е. Носов, А. С. Байдина, О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. 2021; 4: 181–194. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.20.

Нурисламова, Т. В. Совершенствование методического обеспечения по снижению пределов детектирования концентраций ароматических углеводородов в крови на основе использования современного аналитического оборудования / Т. В. Нурисламова, Н. А. Попова, О. А. Мальцева // Анализ риска здоровью – 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2021. Т. 1. — С. 358–363.

Онищенко, Г. Г. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, И. В. Май, П. З. Шур; под общей ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой. — М.; Пермь: Книжный формат, 2014. — 738 с. ISBN 978-5-398-01344-3.

Онищенко, Г. Г. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, М. А. Землянова. — Пермь: Книжный формат, 2011. — 532 с. ISBN 978-5-91754-094-8.

Онищенко, Г. Г. 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.: НИИЭЧ и ГОС, 2002. — 408 с.

Онищенко, Г. Г. Химическая безопасность – важнейшая составляющая санитарно-эпидемиологического благополучия населения / Г. Г. Онищенко // Токсикологический вестник. 2014; 1: 2–6.

ООН, 2019. Глобальная перспектива в области химических веществ II. От наследия к инновационным решениям [Электронный ресурс]: Программа ООН по окружающей среде, 2019. URL: <https://www.unep.org/ru/resources/doklad/globalnaya-perspektiva-v-oblasti-khimicheskikh-veschestv-ii-ot-naslediya-k> (дата обращения 10.04.2025).

Патент № 119069. Схема внедрения результатов биомониторинга в практику: Патент РФ на промышленный образец; № 2019504681; заявл. 22.10.2019; опубл. 18.03.2020 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, И. Г. Жданова-Заплесвичко, И. В. Тихонова, А. Н. Пережогин.

Патент № 120039. Концептуальная схема гигиенического анализа условий причинения вреда здоровью человека при нарушении законодательства в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в результате хозяйственной деятельности субъектов с различными профилями внешнесредового риска: Патент РФ на промышленный образец; № 2019505235; заявл. 21.11.2019; опубл. 05.06.2020 / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн, И. В. Май, Д. А. Кирьянов, С. А. Вековшина, М. В. Глухих, А. М. Адришунас.

Патент № 124949. Схема основных причинно-следственных связей в системе «маркер экспозиции – маркер ответа – заболевание» для населения в условиях воздействия факторов риска в зоне влияния прошлой хозяйственной деятельности «Добыча полезных ископаемых: Патент РФ на изобретение; № 2020505951; заявл. 04.12.2020; опубл. 22.04.2021 / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн, М. А. Землянова, В. Г. Костарев, Л. А. Ситчихина, Э. В. Седусова, А. М. Адришунас, М. В. Глухих.

Патент № 127378. Схема алгоритма действий по установлению и доказательству связи выявленных и риск-реализованных нарушений здоровья и аэротехногенным воздействием химических факторов: Патент РФ на промышленный образец; № 2021501625; заявл. 29.03.2021; опубл. 10.09.2021 / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, А. Н. Пережогин, И. Г. Жданова-Заплесвичко, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 2654774. Способ диагностики у детей анемического синдрома, ассоциированного с пероральным воздействием марганца и хлороформа из питьевой воды: Патент РФ на изобретение; № 2017125435; заявл. 14.07.2017; опубл. 22.05.2018 / О. Ю. Устинова, О. А. Маклакова, К. П. Лужецкий, М. А. Землянова.

Патент № 2666924. Способ обоснования возникновения у детей негативного эффекта в виде заболевания, связанного с центральной или вегета-

тивной нервной системой, ассоциированного с аэрогенной экспозицией алюминия: Патент РФ на изобретение; № 2017132803; заявл. 19.09.2017; опубл. 13.09.2018 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, В. М. Чигвинцев, О. В. Пустовалова.

Патент № 2670769. Способ обоснования возникновения у детей негативного эффекта в виде заболевания костной системы, ассоциированного с аэрогенным воздействием соединений фтора: Патент РФ на изобретение; № 2017140929; заявл. 23.11.2017; опубл. 25.10.2018 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, И. Г. Жданова-Заплесвичко, О. В. Пустовалова.

Патент № 2674234. Способ диагностики у детей рецидивирующего бронхита, ассоциированного с воздействием мелкодисперсной пыли: Патент РФ на изобретение; № 2018108726; заявл. 12.03.2018; опубл. 05.12.2018 / Н. В. Зайцева, О. А. Маклакова, О. Ю. Устинова, К. П. Лужецкий, С. Л. Валина, Я. В. Селиванова.

Пережогин, А. Н. Оценка нарушений здоровья со стороны критических органов и систем у детей с повышенным содержанием хрома в крови / А. Н. Пережогин, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, О. В. Пустовалова // Гигиена и санитария. 2021; 100(10): 1128–1132. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1128-1132.

Пережогин, А. Н. Связь заболеваний у детей с воздействием компонентов выбросов целлюлозно-бумажных предприятий / А. Н. Пережогин, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания. 2021а; 3: 33–40. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40.

Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям. Отчёт о совещании. Катанья, Италия, 19–20 апреля 2012 г. ВОЗ: Европейское региональное бюро, 2012. 45 с.

Попова, А. Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации / А. Ю. Попова // Здоровье населения и среда обитания. 2014; 2(251): 4–7.

Постановление Правительства РФ от 02.02.2006 № 60 «Об утверждении Положения о проведении социально-гигиенического мониторинга» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12144791/> (дата обращения 24.09.2024).

Постановление Правительства РФ от 30.06.2004 г. № 322 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12136005/> (дата обращения 24.09.2024).

Протокол заседания проектного комитета от 31.03.2017 № 19(3) «Базовая модель определения критериев и категорий риска» [Электронный ре-

супс]. — URL: <https://sudact.ru/law/bazovaia-model-opredeleniia-kriteriev-i-kategorii-riska/> (дата обращения 24.09.2024).

Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: руководство. — М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2023. — 221 с.

Ракитский, В. Н. Анализ риска здоровью при воздействии атмосферных загрязнений как составная часть стратегии уменьшения глобальной эпидемии неинфекционных заболеваний / В. Н. Ракитский, С. Л. Авалиани, С. М. Новиков [и др.] // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 30–36. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.03.

Ракитский, В. Н. Современные вызовы и пути совершенствования оценки и управления рисками здоровью населения / В. Н. Ракитский, С. В. Кузьмин, С. Л. Авалиани [и др.] // Анализ риска здоровью. 2020; 3: 23–29. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.03.

Рахманин, Ю. А. Концепция развития государственной системы химико-аналитического мониторинга окружающей среды / Ю. А. Рахманин, А. Г. Малышева // Гигиена и санитария. 2013; 92(6): 4–9.

Рахманин, Ю. А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования / Ю. А. Рахманин, С. М. Новиков, С. Л. Авалиани [и др.] // Анализ риска здоровью. 2015; 2: 4–14.

Регламент Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2016/679 от 27 апреля 2016 г. о защите физических лиц при обработке персональных данных и о свободном обращении таких данных, а также об отмене Директивы 95/46/ЕС (Общий Регламент о защите персональных данных / General Data Protection Regulation/GDPR) [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/71936226/> (дата обращения 24.09.2024).

Сазонова, О. В. Анализ риска здоровью населения, обусловленного загрязнением питьевой воды (опыт Самарской области) / О. В. Сазонова, А. К. Сергеев, Л. В. Чупахина [и др.] // Анализ риска здоровью. 2021; 2: 41–51. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.04.

Сетко, А. Г. Риск развития неканцерогенных эффектов у детей промышленного города при многосредовой контаминации химическими загрязнителями / А. Г. Сетко, Ж. К. Мрясова, Е. А. Терехова, А. В. Тюрин // Гигиена и санитария. 2020; 99(3): 242–245. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-3-242-245.

Скальный, А. В. Содержание химических элементов в волосах детского населения Москвы: связь с заболеваемостью (1995-2004 гг.) / А. В. Скальный, М. Г. Скальная, В. А. Демидов [и др.] // Микроэлементы в медицине. 2016; 17(1): 10–18. DOI: 10.19112/2413-6174-2016-17-1-10-18.

Скальный, А. В. Эколого-физиологическая оценка элементного статуса взрослого населения Республики Башкортостан / А. В. Скальный, Е. С. Березкина, В. А. Демидов [и др.] // Гигиена и санитария. 2016; 6: 533–538. DOI: 10.18821/00169900-2016-95-6-533-538.

Скупневский, С. В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) / С. В. Скупневский, Д. В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023; 1. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7.

Стокгольмская конвенция [Электронный ресурс]. Женева: Секретариат Стокгольмской конвенции; 2019. URL: <http://chm.pops.int/default.aspx> (дата обращения 10.04.2025).

Тафеева, Е. А. Содержание тяжелых металлов и нефтепродуктов в почве на территории нефтедобывающих районов республики Татарстан / Е. А. Тафеева, А. В. Иванов, А. А. Титова, И. В. Петров // Гигиена и санитария. 2016; 95(10): 939–941. DOI: 10.1882/0016-9900-2016-10-939-941.

Тихонова, И. В. Актуализация системы социально-гигиенического мониторинга на основе анализа риска здоровью (муниципальный уровень) / И. В. Тихонова, М. А. Землянова // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 60–68. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.06.

Тихонова, И. В. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния выбросов металлургического производства / И. В. Тихонова, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Е. В. Пескова, А. М. Игнатова // Анализ риска здоровью. 2020; 3: 61–69. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.07.

Тихонова, И. В. Оценка информативности показателей потенциального риска и фактически причиненного вреда здоровью в условиях негативных воздействий химического фактора / И. В. Тихонова, М. А. Землянова, Н. В. Зайцева // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE – 2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020а. Т. 1. — С. 123–129.

Толмачева, О. Г. Особенности формирования билиарных дисфункций у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / О. Г. Толмачева, О. Ю. Устинова, О. А. Маклакова [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2019; 36(5): 65–70. DOI: 10.17816/pmj36565-70.

Уланова, Т. С. Методические и практические аспекты определения общей ртути в образцах цельной крови, мочи и волос методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой / Т. С. Уланова, Е. С. Стенно,

Г. А. Вейхман // Анализ риска здоровью. 2018; 2: 119–128. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.14.

Уланова, Т. С. Методические особенности определения химических соединений и элементов в биологических средах / Т. С. Уланова, Т. В. Нурисламова, Т. Д. Карнажицкая // Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 112–116. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-112-116.

Уланова, Т. С. Определение эссенциальных и токсичных элементов в моче методом ICP-MS для диагностических исследований и оценки рисков здоровью населения / Т. С. Уланова, О. В. Гилева, Е. С. Стенно // Анализ риска здоровью. 2014; 3: 77–83. DOI: 10.21668/health.risk/2014.3.10.

Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 06.02.2023 № 8-ФЗ) «О персональных данных». Статья 7 Конфиденциальность персональных данных [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/12148567/e88847e78ccd9fdb54482c7fa15982bf/> (дата обращения 24.09.2024).

Федеральный закон от 31.07.2020 № 247-ФЗ (ред. от 24.09.2022) «Об обязательных требованиях в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358670/ (дата обращения 24.09.2024).

Шилов, В. В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров (обзор литературы) / В. В. Шилов, О. Л. Маркова, А. В. Кузнецов // Гигиена и санитария. 2019; 98(6): 591–596. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596.

Abellan, A. Prenatal exposure to phenols and lung function, wheeze, and asthma in school-age children from 8 European birth cohorts / A. Abellan, R. Mensink-Bout, L. Chatzi [et al.] // Eur. Respir. J. 2019; 54(63): OA4969. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA4969.

Alwadi, D. Environmental phenol and paraben exposure risks and their potential influence on the gene expression involved in the prognosis of prostate cancer / D. Alwadi, Q. Felty, D. Roy [et al.] // Int J Mol Sci. 2022; 23(7): 3679. DOI: 10.3390/ijms23073679.

Angerer, J. Human biomonitoring: State of the art. / J. Angerer, U. Ewers, M. Wilhelm // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2007; 210: 201–228. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.024.

APHL, 2019. Guidance for laboratory biomonitoring programs. Developing biomonitoring. Capabilities (2nd Edition) [Электронный ресурс]. U. S.: Association of public health laboratories, 2019. 103 p. — URL: <https://www.aphl.org/aboutAPHL/publications/Documents/EH-Oct2019-Biomonitoring-Guidance.pdf> (дата обращения 24.09.2024).

ATSDR, 2014. Environmental Triggers of Asthma [Электронный ресурс]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2014. — URL:

https://www.atsdr.cdc.gov/csem/asthma/environmental_triggers_of_asthma.html
(дата обращения 24.09.2024).

ATSDR. 2024. Substance Priority List [Электронный ресурс]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2024. — URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/programs/substance-priority-list.html> (дата обращения 24.03.2025).

Becker, K. A systematic approach for designing a HBM pilot study for Europe / K. Becker, M. Seiwert, L. Casteleyn [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2014; 217(2–3): 312–322. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.07.004.

Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 69(3): 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.

Boogaard, P. J. Human biomonitoring as a pragmatic tool to support health risk management of chemicals – Examples under the EU REACH programme. / P. J. Boogaard, S. M. Hays, L. L. Aylward // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011; 59(1): 125–132. DOI: 10.1016/j.yrtph.2010.09.015.

Bukowska, B. Benzo[a]pyrene-Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity / B. Bukowska, K. Mokra, J. Michałowicz // *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(11): 6348. DOI: 10.3390/ijms23116348.

Carlin, D. J. Unraveling the health effects of environmental mixtures: an NIEHS Priority / D. J. Carlin, C. V. Rider, R. Woychik, L. S. Birnbaum // *Environ. Health Perspect.* 2013; 121(1): A6–A8. DOI: 10.1289/ehp.1206182.

CDC, 2019. National Report on Human Exposure to Chemicals: National Environmental Biomonitoring Program (NBP) [Электронный ресурс]. Centers for Disease Control and Prevention, 2019. — URL: <https://www.cdc.gov/exposurereport/> (дата обращения 24.09.2024).

CDC, 2005. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. — Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2005. — 467 p.

Chernyaeva, V. A. Regional Environmental Features and Health Indicators Dynamics. Pollution of the Earth's Atmosphere and International Air Quality Standards / V. A. Chernyaeva, D. H. Wang // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2019. 6 p. DOI: 10.1088/1755-1315/267/6/062012.

De Zwart, L. L. Excretion of multiple urinary biomarkers for radical induced damage in rats treated with three different nephrotoxic compounds / L. L. De Zwart, R. C. Hermanns, J. H. Meerman [et al.] // *Biomarkers*. 1998; 3(4-5): 347–365. DOI: 10.1080/135475098231156.

Decaprio, A. P. Biomarkers: coming of age for environmental health and risk assessment / A. P. Decaprio // *Environ Sci Technol.* 1997; 31: 1837–1848. DOI: 10.1021/es960920a.

Egorov, A. I. Biomonitoring-based environmental public health indicators. / A. I. Egorov, D. Dalbokova, M. Krzyzanowski // Reisfeld B., Mayeno A. N., eds. Computational Toxicology. Vol. II. Totowa, NJ: Humana Press; 2013: 275–293.

Hamanaka, R. B. Particulate Matter Air Pollution: Effects on the Cardiovascular System [Электронный ресурс] / R. B. Hamanaka, G. M. Mutlu // Front Endocrinol. (Lausanne). 2018; 9: 680. DOI: 10.3389/fendo.2018.00680.

Hond, E. First Steps toward Harmonized Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale / E. Hond, E. Govarts, H. Willems // Environmental Health Perspectives. 2015; 123(3): 255–263. DOI: 10.1289/ehp.1408616.

Hu, H. Exposure to metals / H. Hu // Prim Care. 2000; 2: 983–996. DOI: 10.1016/s0095-4543(05)70185-8.

IARC, 2014. World Cancer: Report [Электронный ресурс]. International Agency for Research on Cancer, 2014. — URL: https://www.iarc.fr/cards_page/world-cancer-report/ (дата обращения 24.09.2024).

Identifying the environmental cause of disease: how should we decide what to believe and when to take action?: An Academy of Medical Sciences working group report chaired by Sir Michael Rutter [Электронный ресурс]. — UK, London: Academy of Medical Sciences, 2007. — 144 p. — URL: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/34654-119615475058.pdf> (дата обращения: 24.09.2024).

Iyare, P. U. The effects of manganese exposure from drinking water on school-age children: A systematic review / P. U. Iyare // NeuroToxicology. 2019; 73: 1–7. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.02.013.

Joas, R. Harmonised human biomonitoring in Europe: activities towards an EU HBM framework / R. Joas, L. Casteleyn, P. Biot [et al.] // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2012; 215(2): 172–175. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.08.010.

Kakkar, P. Biological markers for metal toxicity / P. Kakkar, F. N. Jaffery // Environ Toxicol Pharmacol. 2005; 19: 335–349. DOI: 10.1016/j.etap.2004.09.003.

Kohno, R. Benzo(a)pyrene induces NLRP1 expression and promotes prolonged inflammasome signaling / R. Kohno, Yu. Nagata, T. Ishihara [et al.] // Front Immunol. 2023; 14: 1154857. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1154857.

Kolossa-Gehring, M. Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany / M. Kolossa-Gehring, K. Becker, A. Conrad [et al.] // Int J Hyg Environ Health. 2012; 215 (2): 120–126. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.10.013.

Kujlu, R. Multi-route human health risk assessment from trihalomethanes in drinking and non-drinking water in Abadan, Iran / R. Kujlu, M. Mahdavianpour, F. Ghanbari // Environmental Science and Pollution Research. 2020; 27: 42621–42630. DOI: 10.1007/s11356-020-09990-9.

Landtblom, A. M. Organic solvent exposure as a risk factor for multiple sclerosis: An updated review / A. M. Landtblom, A. Kristoffersson, I. Boström // *Rev Neurol (Paris)*. 2019; 175(10): 625–630. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.014.

Manisalidis, I. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review / I. Manisalidis, E. Stavropoulou, A. Stavropoulos, E. Bezirtzoglou // *Environmental Health and Exposome*, 2020; 8: 14. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00014.

Miller, G. W. The Exposome: A New Paradigm for the Environment and Health, 2nd Edition [Электронный ресурс] / G. W. Miller, 2020. ISBN: 9780128140796. — URL: <https://shop.elsevier.com/books/the-exposome/miller/978-0-12-814079-6#full-description> (дата обращения 14.04.2025).

Miri, M. Mortality and morbidity due to exposure to ambient particulate matter / M. Miri, A. Alahabadi, M. H. Ehrampush [et al.] // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018; 165: 307–313. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.012.

Mocanu, C. S. Aluminium binding to modified amyloid- β peptides: implications for Alzheimer's disease // C. S. Mocanu, M. Jureschi, G. Drochioiu // *Molecules*. 2020; 25(19): 4536. DOI: 10.3390/molecules25194536.

Nasir, A. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review / A. Nasir, M. M. Hassan Bullo [et al.] // *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2020; 60(8): 1375–1387. DOI: 10.1080/10408398.2019.1571480.

National Research Council. Biologic Markers in Reproductive Toxicology [Электронный ресурс]. Washington, DC: The National Academies Press, 1989. URL: <https://doi.org/10.17226/774> (дата обращения 24.03.2025).

Project DEMOCOPHES, 2019. Human biomonitoring in Europe [Электронный ресурс], 2019. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/human-biomonitoring-in-europe/project-democophes#democophes> (дата обращения 24.09.2024).

Prüss-Ustün, A. Diseases due to unhealthy environmental: as updated estimate of the global burden of diseases attributable to environmental determinants of health / A. Prüss-Ustün, J. Wolf, C. Corvalán [et al.] // *Journal of Public Health*. 2017; 39(3): 464–475. DOI: 10.1093/pubmed/fdw085.

Prüss-Üstün, A. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks / A. Prüss-Üstün, J. Wolf, C. Corvalán [et al.]. WHO, 2016. 149 p.

Rappaport, S. M. Implications of the exposome for exposure science / S. M. Rappaport // *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2011; 21(1): 5–9. DOI: 10.1038/jes.2010.50.

Schiavoni, G. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy / G. Schiavoni, G. D'Amato, C. Afferni // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118: 269–275. DOI: 10.1016/j.anai.2016.12.019.

Schulz, C. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring — temporal and spatial (West Germany/East Germany)

differences in population exposure / C. Schulz, A. Conrad, K. Becker [et al.] // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2007; 210: 271–297. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.034.

Schulz, C. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. / C. Schulz, M. Wilhelm, U. Heudorf, M. Kolossa-Gehring // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2011; 215(1): 26–35. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.06.007.

Sexton, K. Human biomonitoring of environmental chemicals: measuring chemicals in human tissues is the «gold standard» for assessing exposure to pollution / K. Sexton, L. L. Needham, J. L. Pirkle // American Scientist. 2004; 92: 38–45.

Spiegel, J. Environmental pollution control and prevention [Электронный ресурс] / J. Spiegel, L. Y. Maystre // Chapter 55 Environmental pollution control, Part VII The Environment in Encyclopaedia of Occupational Health and Safety 4th Edition. — URL: <https://www.iloencyclopaedia.org/part-vii-86401/environmental-pollution-control> (дата обращения 24.09.2024).

State of Global Air/2018: A special report on global exposure to air pollution and its disease burden [Электронный ресурс]. Boston, MA: Health Effects Institute, 2018. 22 p. URL: <https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/soga-2018-report.pdf> (дата обращения 24.09.2024).

Strimbu, K. What are Biomarkers? / K. Strimbu, J. A. Tavel // Current Opinion in HIV and AIDS. 2010; 5(6): 463–466. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.

Strunecka, A. Immunoexcitotoxicity as the Central Mechanism of Etiopathology and Treatment of Autism Spectrum Disorders: A Possible Role of Fluoride and Aluminum / A. Strunecka, R. L. Blaylock, J. Patocka, O. Strunecky // Surg. Neurol. Int. 2018; 9: 74. DOI: 10.4103/sni.sni_407_17.

The Human Exposome Project [Электронный ресурс], 2002. — URL: <https://humanexposomeproject.com/> (дата обращения 24.09.2024).

Vermeulen, R. The exposome and health: Where chemistry meets biology / R. Vermeulen, E. L. Schymanski, Al.-L. Barabási, G. W. Miller // Science. 2020; 367(6476): 392–396. DOI: 10.1126/science.aay3164.

WHO, 1993. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles [Электронный ресурс]: The International Programme on Chemical Safety (IPCS). Geneva: World Health Organization, 1993. 82 p. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9241571551> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2001. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2001. — URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2011. Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment. WHO Training Package for the Health Sector [Электронный ре-

супс]. World Health Organization, 2011. 35 p. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337040> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2011a. Children's environmental health indicators: training for health care providers [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2011a. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HSE-PHE-AMR-09.01.03> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2013. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020 [Электронный ресурс]. World Health organization, 2013. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2017. Guidelines for Drinking-Water Quality: Fourth Edition Incorporating the First Addendum. Geneva: World Health Organization, 2017. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28759192/> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2018. First Global Conference on Air Pollution and Health, 30 October – 1 November 2018 [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2018. — URL: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/10/30/default-calendar/air-pollution-conference> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2021. Global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Электронный ресурс]. World Health Organization, 2021. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2022. Ambient (outdoor) air pollution [Электронный ресурс]. World Health Organization, 2022. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2023. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Электронный ресурс] // World Health Organization. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323> (дата обращения 24.09.2024).

Wild, C. P. Complementing the Genome with an «Exposome»: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology / C. P. Wild // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14 (8): 1847–1850. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.

Wild, C. P. The exposome: from concept to utility / C. P. Wild // International journal of epidemiology. 2012; 41(1): 24–32. DOI: 10.1093/ije/dyr236.

Глава 2

БИОМАРКЕРЫ ЭКСПОЗИЦИИ

Согласно современным представлениям, биомаркер воздействия (*экспозиции*) представляет собой экзогенное химическое вещество или его метаболит, либо продукт взаимодействия между веществом и какой-либо молекулой-мишенью или клеткой-мишенью, количественно определяемый в том или ином биологическом субстрате организма человека [WHO, 1993] и доказано связанный с экспозицией при различных путях поступления (ингаляционном, пероральном, перкутанном через неповрежденную кожу и слизистые оболочки). К биомаркерам экспозиции относятся исходные соединения — вещества различной химической структуры и/или их метаболиты, выявленные в биологических средах организма человека. Биомаркеры экспозиции отражают условный переход от «внешней дозы» к «внутренней дозе» или поглощенной, то есть то общее количество вещества, которое абсорбировано организмом из различных воздействующих сред за определенный период времени в конкретной биологической среде организма [ВОЗ, 2001, 2015; Fourth National Report, 2009; Kirman C. R. et al., 2011; Шилов В. В. и др., 2019]. Применение маркеров экспозиции обеспечивает оценку реализации риска повышения содержания химического вещества в наиболее информативной биосреде при воздействии экспозиции (дозы или концентрации при заданном периоде осреднения при различных путях поступления в организм, в первую очередь, ведущем).

Определение и функциональная характеристика биомаркеров экспозиции сохранили свою актуальность до настоящего времени при решении широкого спектра научных и практических задач в рамках гигиены среды обитания, экологии человека, профилактической медицины [ВОЗ, 2015], а также смежных дисциплин — токсикологии, биологии, биохимии, иммуногенетики, протеомики, клинической медицины, биоинформационного анализа и математического моделирования функционирования органов и систем человека и др.

2.1. Биомаркеры экспозиции как инструмент индивидуум-ориентированной оценки воздействия химического загрязнения при поступлении из объектов среды обитания

Число публикаций на тему использования биологических маркеров, в первую очередь экспозиции, для решения различного рода задач в мировой научной литературе неуклонно растет. Существуют рецензируемые научные издания, например, «International Journal of Biological Markers» (1970, Италия), «Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention» (1991, США), «Biomarkers» (1996, Великобритания), и др., посвященные проблематике использования биомаркеров, помимо клинической медицины, для оценки риска здоровью населения при воздействии химических загрязнений объектов среды обитания. Стремительно растет число научных публикаций о биомаркерах экспозиции для новых и уже используемых в промышленности веществ. Регулярно публикуемый журналом «Analytical Chemistry» (1946) обновляемый и дополняемый список биомаркеров экспозиции насчитывает уже более 400 наименований. Такой подход обусловлен, в первую очередь, необходимостью более точно оценивать величину экспозиции для определения реального риска здоровью при контакте с тем или иным химическим веществом в условиях производства для каждого работающего или при внешнесредовом воздействии для населения, значимостью выделения лиц с повышенным индивидуальным риском, с ранними признаками негативного воздействия при биологическом мониторинге и др. [WHO, 2001; Ильченко И. Н. и др., 2015; Ильченко И. Н., Карташева А. Н., 2015].

Современные представления об оценке экспозиции к химическим загрязнителям основываются на ранее выполненных масштабных международных исследованиях в европейских странах. Научный Консорциум по проведению биомониторинга человека (COPHES) объединил 35 учреждений из 27 европейских стран по созданию общеевропейской системы БМЧ, координирующей текущие и планируемые мероприятия. В рамках Программы COPHES разработаны методические основы анализа и протоколы обследования [Schulz C. et al., 2007; Kolossa-Gehring M. et al., 2012; ЕС, 2012]. Консенсус между европейскими странами определил методологию пилотного исследования DEMOCOPHES, построенную по восходящему принципу (по методу «снизу вверх») с вовлечением всех бенефициариев и специальных членов. Этот протокол внедрили 17 участников DEMOCOPHES [Becker K., 2014]. В рамках проекта производили выбор биомаркеров и разработку стандартных протоколов обследования, методов лабораторного контроля и

анализа данных. В 17 странах Европейского союза в каждом национальном исследовании принимали участие дети в возрасте 6–11 лет и их матери (120 пар мать-ребёнок в каждой стране). В рамках анкетирования матери, участвовавшие в исследовании, представляли данные по состоянию атмосферного воздуха и питьевой воды по месту проживания, питанию, наличию или отсутствию курения, профессии, особенностям поведения с точки зрения возможной экспозиции и др. информацию. Все национальные поперечные исследования (всего 4800 биологических образцов проб волос и мочи) предусматривали оценку уровня экспозиции к метилртути, ртути, кадмию, котинину и фталатам с использованием неинвазивных методов [2nd International Conference on Human Biomonitoring, 2016; Chindler B. K., 2014].

На основании выполненных исследований отмечено, что ртуть накапливается в организме на протяжении всей жизни и этим объясняются более высокие уровни у матерей по сравнению с детьми. Установлено, что самое большое влияние на уровни ртути, выявленные у матерей и у детей, оказывает употребление в пищу морской рыбы [Castano A, 2012; Smolders, R., 2015]. Уровни котинина у детей чётко отражают привычки курения у взрослых в домашних условиях. Дети, которые ежедневно подвергались воздействию табачного дыма с воздухом внутри помещений имели значения, в 5 раз превышавшие значения у детей, не подвергавшихся данному воздействию. Матери, которые курили ежедневно, имели средние значения котинина, в 30 раз превышавшие значения куривших редко, и в 700 раз — у бывших курильщиков или не куривших.

По результатам проведённого анализа отмечено, что кадмий накапливается в организме с возрастом. У матерей установленные значения значительно превышали таковые у детей. Но ни у одной из матерей в этом исследовании не выявлено такого уровня кадмия в моче, который указывал бы на вредный эффект на почки [Berglund M., 2015]. Метаболиты фталатов в целом показали более высокие уровни у детей по сравнению с матерями. Выявлено, что повышенные уровни фталатов в моче связаны с потреблением готовых пищевых продуктов, использованием средств личной гигиены и воздействием веществ, выделяемых виниловыми покрытиями полов и обоев [Haas S. M., 2011]. Уровни бисфенола-А в моче у матерей и детей являлись сопоставимыми, что вполне согласуется с ранее опубликованными значениями для европейских популяций [Covaci A., 2015]. Полученные результаты показали, что у детей младшего возраста (6–8 лет) уровни экспозиции выше по сравнению с детьми более старшего возраста (9–11 лет) [28]. Это подчёркивает важность того, что необходимо уделять особое внимание младшей возрастной категории населения. Но в целом полученные

концентрации биомаркеров в биологическом материале человека установлены ниже рекомендуемых уровней БМЧ (совместные рекомендации комитета экспертов в области пищевых добавок FAO/ВОЗ и немецкой Комиссии по биомониторингу человека, 2006 г.) и соответственно, не предполагают вредных эффектов на здоровье населения.

Выполнение программы DEMOCOPHES позволило заключить, что уровни биомаркеров колеблются в очень широком диапазоне, отличаясь как внутри регионов, стран, так и между ними. Уровни биомаркеров у детей имеют высокую корреляцию с этими уровнями у их матерей, что может свидетельствовать об общей экспозиции химическими загрязнителями объектов среды обитания. Социальное положение, определяемое уровнем образования матери, оказывает значимое влияние на каждый из уровней биомаркеров.

В результате реализации проекта в течение 2004–2010 гг. изучена экспозиция к выбранным загрязнителям и выявлены основные детерминанты экспозиции, получены референтные значения биомаркеров, установленные в общей популяции населения. Это обеспечило признание ценности БМЧ, подчеркнуло актуальность и важность координации программ в данной области [ЕС, 2012].

На современном этапе развития биомониторинга при оценке экспозиции в соответствии с общепризнанной методологией оценки риска здоровью маркеры экспозиции могут быть использованы для подтверждения факта и количественной оценки компонентов экспозиции человека. Это отражают установленные концентрации биомаркеров в биологическом материале на индивидуальном, групповом, субпопуляционном уровне, то есть количество поступившего в организм вещества в течение конкретного периода времени (его внутренней дозы) [ВОЗ, 2012; Ильченко И. Н. и др., 2015; Р 2.1.10.3968-23]. Они позволяют идентифицировать маршрут и траекторию, ориентировочно длительность экспозиции.

Уровень содержания конкретного вещества в организме определяют индивидуальные, субпопуляционные, популяционные факторы [Кудченко С. А., 2004; Калетина Н. И., 2008; Савинов С. С., Дробышев А. И., 2022; Землянова М. А. и др., 2023; Р 2.1.10.3968-23], в том числе:

- физико-химические свойства вещества (основные из них — химическая структура, агрегатное состояние, площадь поверхности для порошков, структурная прочность, летучесть, растворимость в воде/жирах, вязкость, биохимическая стойкость);
- концентрация вещества в объекте среды обитания (кратность превышения гигиенических нормативов, референтных уровней (ПДК, RfC));

- период экспозиции (острая, хроническая и др.);
- способность преодолевать гистогематические барьеры, обеспечивающие защиту органа от поступления чужеродных или токсичных веществ экзо- и эндогенной природы;
- индивидуальные особенности организма человека (скорость поглощения вещества, интенсивность метаболизма и экскреции).

По химической структуре биомаркеры экспозиции разделяют на две большие группы — органические соединения и металлы.

Среди класса органических соединений по критерию потенциальной опасности для здоровья человека составляющих глобальную проблему [ЕСНА, 2023], выделяют:

1) стойкие органические соединения — пестициды (альдрин, хлордан, ДДТ, дильдрин, эндрин, гептахлор, гексахлорбензол, мирекс, токсафен), полихлорированные бифенилы (ПХБ, бифенил, декахлорбифенил и др.), полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД, диоксины), полихлорированные дибензофураны (ПХДФ, фураны);

2) нестойкие органические соединения — фталаты (диметилфталат, диэтилфталат, диизобутилфталат, ди-н-бутилфталат, бутилбензилфталат и др.), бисфенол А, парабены (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен и др.), летучие органические соединения (ЛОС – изопрен, терпен, изомеры пинена, секвитерпены, метанол и др.), полиароматические углеводороды (нафталин, аценафтилен, аценафтен, флуорен, антрацен, фенантрен, флуорантен, бенз(а)антрацен, хризен, пирен, бенз(а)пирен, дибенз(аh)антрацен, бенз(g, h, i)перилен, бенз(а)флуорантен, бенз(k)флуорантен и индено(1,2,3-cd)пирен), хлорированные углеводороды (эндосульфат), органофосфаты (гутион, малатион) [Hays S. M. et al., 2010; Mustieles, V., 2020; Стойкие органические загрязнители, 2023];

3) металлы подразделяют на стойкие неорганические элементы (мышьяк) и собственно металлоэлементы (кадмий, хром, ртуть, марганец, свинец и др.) [Ploteau S. et al., 2016; Conrad C. et al., 2017; Lu D. et al., 2017; Stockholm Convention; 2017].

В Четвертом национальном докладе об экспозиции человека химическими веществами окружающей среды, подготовленном Центром по контролю заболеваний США (CDC), опубликованы результаты исследования содержания 212 химических веществ в крови и моче (порядка 2400 человек каждые два года с 1999 по 2004 год), 75 из которых, например, акриламид, мышьяк, триклозан, перхлорат, до сих пор не исследовали в биосредах [Fourth National Report, 2009].

2.2. Биологические материалы для исследования в биомониторинге

При существовании большого числа биологических материалов, которые целесообразно использовать для определения содержания химического вещества при экзогенном поступлении в организм (кровь, моча, волосы, грудное молоко, слюна, выдыхаемый воздух и др.), существует ряд факторов, которые могут ограничивать возможности применения конкретных типов биосубстратов. К ним относятся структура и физико-химические свойства, присущие конкретному загрязнителю (скорость поглощения, метаболизма и экскреции), его концентрация в объекте среды обитания (атмосферный воздух, природные воды, почва, пищевые продукты), длительность экспозиции [ВОЗ, 2015].

Выбор биосубстрата в отечественных биомедицинских гигиенических исследованиях часто обуславливается аналитическими возможностями лаборатории и простотой взятия того или иного биологического образца. При этом не всегда учитываются факторы, непосредственно влияющие на конечный результат.

Для повышения адекватности и корректности количественного определения содержания каждого химического вещества при выборе биологических материалов для его исследования в организме человека важно учитывать [Куценко С. А., 2004; Калетина Н. И., 2008; ВОЗ, 2015]:

- химическую структуру вещества (металлы, органические и неорганические соединения);
- физико-химические свойства (размер и форма молекулы, конформационная устойчивость, агрегатное состояние, липофильность, способность к ионизации при определенном pH и др.);
- скорость метаболизма и кинетику вещества в организме (резорбция, распределение, накопление, биотрансформация, выведение продуктов катаболизма);
- способность преодолевать гистогематические барьеры (гематоэнцефалический, гематоликворный, гематонейрональный, гематолимфатический, гематоофтальмический, гематоплацентарный, гематоплевральный и др.);
- особенности бионакопления в органах и тканях (в жировой, костной, паренхиматозной и др. тканях);
- характеристика экспозиции (вид, длительность, действие в настоящий или в прошедший период времени).

Существующий мировой опыт по определению в биосубстратах уровня токсичных веществ, обобщенный в токсикологических профилях, обзорах Европейского бюро ВОЗ по токсичным веществам и ряде других реферируемых изданиях и публикациях, свидетельствует, что наибольшей информативностью обладают биологические среды:

- цельная кровь (венозная) и ее составные части (плазма крови) — отражают концентрацию химического вещества (мг/дм^3 или мкг/см^3) на момент непосредственного обследования;
- моча (утренняя порция, но предпочтительнее суточная моча) — дает представление о концентрации химического вещества (мг/дм^3 или мкг/см^3 , мг/сут или мкг/сут , мкг/г креатинина) при его текущем поступлении в организм человека;
- волосы и ногти — отражают концентрацию химического вещества (мг/г) при длительном периоде поступления в организм, предшествующем непосредственному обследованию;
- плацента, пуповинная кровь, грудное молоко — дают представление о концентрации химического вещества (мг/г , мг/дм^3 или мкг/см^3), отражающей экспозицию матери во время беременности и пренатальную экспозицию плода.

Как правило, в качестве биомаркеров экспозиции веществами, которые остаются стабильными в организме человека (например, диоксины, диоксиноподобные ПХБ и металлы), используются результаты измерения концентрации исходного соединения в крови, сыворотке или моче. Для веществ, которые метаболизируют быстро (например, органофосфатные пестициды и фталаты), в качестве биомаркеров экспозиции обычно используют один или более метаболитов исходного соединения, которые обычно измеряются в моче.

Применение современных аналитических методов с крайне низкими порогам количественного определения и высокой достоверностью анализа (например, методов масс-спектрометрического детектирования с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, ISP-MS) позволило повысить эффективность и расширить имеющиеся возможности химико-аналитических исследований биологических субстратов с низким и ультранизким содержанием химических веществ. Так, концентрация диоксинов (липофильных соединений) в 1980-х годах измерялась в жировой ткани с долей содержания жира не менее 65–95 %, а в настоящее время измеряется в сыворотке крови, где содержание жира составляет не более 0,5–0,6 % [ВОЗ, 2015].

Рекомендуемые основные биологические субстраты для количественного определения химических веществ представлены в таблице 2.1 [Casarett L. J. et al., 1996; Скальный А. В. и др., 2003; Ревич Б. А. и др., 2004; Ревич Б. А., 2005; ВОЗ, 2015].

Таблица 2.1

**Рекомендуемые основные биологические среды для количественного
определения химических веществ**

Биосреды	Химическое вещество или группа веществ
Цельная кровь	Al, Ag, Ba, Cd, Co, Cu, Fe, Pb, Mn, Ni, Hg, Zn, Ti, U, V, Cr
	Бензол, толуол, ксилол, этилбензол, стирол, фенол, бенз(а)пирен, формальдегид и его соединения, диоксины, алкилфенолы, фталаты, бромсодержащие ингибиторы горения, хлороформ, дихлорэтан, тетрахлорметан, фторированные соединения, нитрозамины (анилин), хлорорганические пестициды, органофосфатные пестициды
Плазма крови	Al, Fe, Cu, Li, Mo, Pt, Zn
Моча	Sb, Al, Ba, Be, Cd, Ge, Co, Cu, Cr, Pb, Mn, Ni, Hg, Ti, U, Zn, V, Mn, Mo, Pt, Ag, Bi
	Органофосфатные пестициды, бисфенол А, парабены, фталаты, летучие органические соединения, бензол, фталаты, парабены, полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен)
Волосы	Pb, Hg, Sb, Fe, Cd, Cu, Zn, Sb, Au, Ti, Al
Ногти	Au, As, Hg, Cd, Pb
Пуповинная кровь Грудное молоко	Pb, Hg, Cd
	Алкилфенолы, бисфенол А, диоксины, бромсодержащие ингибиторы горения, фторированные соединения, полихлорированные бифенилы, хлорорганические пестициды, фталаты
Плацента	Pb, Hg, Cd
	Хлорорганические, пестициды, бисфенол А, бромсодержащие ингибиторы горения, диоксины, полихлорированные бифенилы, фталаты, бенз(а)пирен
Амниотическая жидкость	Hg
	Фталаты, хлорорганические пестициды
Меконий	Hg, Cd
	Хлорорганические, пестициды, фталаты, полихлорированные бифенилы
Слюна	Cd
	Фталаты, бисфенол А, полихлорированные бифенилы, диоксины
Сперма	Hg
	Фталаты, хлорорганические, пестициды, диоксины, полихлорированные бифенилы
Выдыхаемый воздух	Pb, Cd
	Хлороформ, дихлорэтан, тетрахлорметан

Кровь цельная (венозная) и ее составные части (плазма крови) отражают концентрацию химического вещества (мг/дм³ или мкг/см³) на момент непосредственного обследования. Несмотря на инвазивность отбора проб, является одним из наиболее часто используемых и предпочтительных био-

субстратов для многих химических веществ, так как она постоянно контактирует и находится в состоянии равновесия с органами и тканями, в которых депонируют химические вещества. Процедуры отбора крови стандартизованы и широко применяются в медицинской практике. Недостатком использования крови является инвазивность отбора проб, что может ограничивать степень готовности к участию в обследовании и уровень комплаентности; специальные условия отбора, транспортировки и хранения.

Кровь является надежным биологическим материалом для определения маркеров экспозиции различной длительности определенными металлами (свинец, кадмий, ртуть и др.). Например, наибольший объем информации по длительной экспозиции человека свинцом получен при изучении уровня свинца в цельной крови [Lauwerys R. R., Hoet P., 2001; Jakubowski M., 2012]. Уровень ртути в крови отражает кратковременную экспозицию органической и неорганической ртути (определение возможно только в течение 2–4 часов после экспозиции), но не дает информацию о длительном воздействии [ВОЗ, 2015]. Уровень кадмия в крови, в основном, отражает экспозицию кратковременную (острую), в течение предшествующих 2–3 месяцев и частично отражает долговременное воздействие на организм [Adams S. V., Newcomb P. A., 2014].

Пуповинная кровь, плацента дают представление о концентрации химического вещества (мг/г , мг/дм^3 или мкг/см^3), отражающей экспозицию матери во время беременности и пренатальную экспозицию плода. Обычно используют для анализа содержания стойких биоаккумулируемых соединений, таких как перфторированные соединения, хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксины, бромсодержащие ингибиторы горения, оловоорганические соединения и металлы (свинец, кадмий, ртуть), фталаты. Эти биоматериалы позволяют оценить экспозицию во внутриутробном периоде жизни, когда уязвимость к негативному воздействию факторов окружающей среды крайне высока [Jurewicz J. et al., 2013]. При этом плацента и/или пуповинная кровь предоставляют информацию об экспозиции матерей и пренатальной экспозиции их детей [Smolders R. et al., 2015]. Корреляции между уровнями свинца в материнской и пуповинной крови, а также между уровнями свинца в крови матери и новорожденного подтверждают проникновение свинца из организма матери в организм плода [Sanders T. et al., 2009].

Грудное молоко используют для анализа содержания липофильных химических соединений (мг/дм^3 или мкг/см^3), к числу которых относятся стойкие органические загрязнители (СОЗ), такие как алкилфенолы, бисфенол А, диоксины, бромсодержащие, фторированные соединения, полихлорированные бифенилы, полихлорированные дибензодиоксины, полихлори-

рованные дибензофураны, хлорорганические пестициды, металлы (свинец, кадмий, ртуть), фталаты. Это позволяет получить информацию о кумулятивной экспозиции матери и текущей экспозиции младенца [Jurewicz J. et al., 2013; Smolders R. et al., 2015]. Ограничением является возможность определения веществ только в период лактации, минимально требуемый объем пробы для анализа (~ 50 мл), в некоторой степени инвазивный отбор проб.

Моча (утренняя порция, но предпочтительнее суточная моча) дает представление о концентрации химического вещества (мг/дм³ или мкг/см³, мг/сут или мкг/сут, мкг/г креатинина) при его текущем поступлении в организм человека. Используется для быстро метаболизируемых и экскретируемых веществ, таких как нестойкие пестициды, бисфенол А (БФА), парабены, фталаты, летучие органические соединения и ПАУ. Моча также используется для оценки экспозиции некоторыми металлами, таким как мышьяк, неорганическая ртуть, кадмий, алюминий. Содержание ртути в моче отражает уровень недавней экспозиции неорганической ртути, а также экспозиции органическими соединениями ртути [Mason R.P et al., 2001]. Уровень кадмия в моче, в основном, отражает общее содержание кадмия в организме в результате более длительной экспозиции [Adams S. V., Newcomb P. A., 2014]. В то же время существуют свидетельства того, что при очень низком уровне экспозиции уровень кадмия в моче зависит от целого ряда факторов, практически не связанных с токсическим воздействием кадмия и его накоплением [Chaumont A. et al., 2013]. Определение концентрации алюминия в моче предпочтительно при хронической экспозиции алюминием [Мартынова М. О. и др., 2014]. Содержание алюминия в моче отражает его общую концентрацию в организме. Неинвазивность отбора проб, возможность отбора достаточно большого объема мочи обеспечивает широкое использование данного биосубстрата в исследованиях. Ограничением является изменчивость состава мочи во времени и вариабельность скорости выведения у индивидуумов [Aylward L. L., 2014].

Волосы, ногти отражают концентрацию химического вещества (мг/г) при длительном периоде поступления в организм, предшествующем непосредственному обследованию. Обладают рядом преимуществ: неинвазивный отбор, простая транспортировка и хранение проб. Структура и гистогенез волос и ногтей (в большей степени состоят из белков, богатых кератином) позволяют использовать их для оценки содержания следовых элементов долговременной экспозиции при различных путях поступления [He K., 2011] металлов, стойких органических загрязнителей (СОЗ), в том числе общей ртути, метилртути, мышьяка, кадмия, парабенов, хлорорганических соединений [Appenzeller B. M., Tsatsakis A. M., 2012]. В работах отечественных авторов доказано, что волосы являются эффективным индикатором

воздействия мышьяка, брома, фтора, группы редкоземельных и урановых элементов, ртути [Агаджанян И. А., Скальный А. В., 2001; Барановская Н. В., 2003], что согласуется с выводами и зарубежних исследователей. Ограничивающим фактором широкого использования волос (например, у новорожденных, лиц с тотальной алопецией) является минимально требуемая масса для анализа (~50–200 мг), а также применение химических красителей, лаков, что может исказить результаты анализа.

Слюна может использоваться для биомониторинга, но при этом существуют определенные ограничения, несмотря на преимущество неинвазивного отбора проб. Слюна подходит для исследования веществ с низким молекулярным весом, таких как органические растворители, некоторые пестициды, котинин, определенные следовые вещества. Ограничения, в основном, связаны с недостатком чувствительности метода при низких уровнях экспозиции [Michalke B. et al., 2015].

Молочные зубы могут быть использованы в качестве биосубстратов при определении маркеров экспозиции детей отдельными металлами, такими как свинец, стронций, цинк. При использовании совместно с гистологическим исследованием зубной ткани предоставляют полезную информацию об экспозиции детей свинцом на протяжении жизни [Shepherd T. J. et al., 2012].

Выдыхаемый воздух — это неинвазивный биологический материал, который позволяет оценить прямую ассоциацию между концентрацией токсичных веществ во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе. Учитывая, что соответствующий биомаркер поступает напрямую из дыхательной системы, можно оценить реальную внутреннюю дозу в интересующей ткани. Однако информация, в основном, ограничена целевыми тканями в дыхательной системе, а метод применим только к определенным типам веществ (например, летучим соединениям) при кратковременной экспозиции [ВОЗ, 2015].

Детальная характеристика преимуществ и ограничений биологических материалов, используемых для оценки экспозиции человека химическими загрязнителями объектов среды обитания, представлена в таблице 2.2.

При выборе биоматериала для определения концентрации химического вещества как маркера экспозиции необходимо, чтобы анализируемый биосубстрат обеспечивал:

- репрезентативность исследования — адекватное отражение длительности экспозиции и времени между экспозицией и отбором проб;
- релевантность исследования — соответствие возможностям определения вещества с определенной химической структурой;
- стабильность анализируемого вещества в пробе.

Таблица 2.2

**Преимущества и ограничения биологических материалов, используемых
для оценки экспозиции человека химическими веществами [ВОЗ, 2015]**

Био-суб-страт	Популя-ция	Преимущества биосубстрата	Ограничения при отборе проб биосубстрата	Примеры веществ и соединений, измеряемых в биоматериале
1	2	3	4	5
Кровь, сыворотка, плазма	Общая	В равновесии со всеми органами и тканями. Для анализа могут использоваться общепринятые СОП ¹ для отбора проб	Инвазивный отбор проб; необходим обученный персонал и специальные материалы. Ограничения по объему. Специальные условия для транспортировки и доставки	СОЗ, металлы/следовые элементы, органические соединения, табачный дым. Например: ртуть, алкилфенолы, свинец, бромсодержащие ингибиторы горения, диоксины, продукты распада средств, используемых для дезинфекции воды, фторсодержащие соединения, хлорорганические пестициды, органофосфатные пестициды, фталаты, ПХБ, диоксины
Моча	Общая	Неинвазивный простой отбор проб, нет ограничений по объему. Позволяет анализировать метаболиты	Вариабельность состава мочи во времени	Металлы/следовые элементы, органические соединения и их метаболиты, табачный дым. Например: ртуть, кадмий, мышьяк, хлорорганические соединения, БФА, органофосфатные пестициды, парабыны, фталаты, ПАУ, бензол
Волосы	Общая, за исключением новорожденных	Неинвазивный отбор проб; необходим минимальный объем обучения. Нет специальных требований для транспортировки и хранения. Информация о кумулятивной экспозиции на протяжении предшествующих месяцев. Возможен сегментный анализ	Волосы подвергаются воздействию окружающей среды и могут загрязняться. Потенциальные различия в зависимости от цвета, средств по уходу и окрашиванию волос или расы	Металлы/следовые элементы, СОЗ. Например: общая ртуть, метилртуть, мышьяк, кадмий, парабыны, хлорорганические соединения

¹ СОП — стандартные операционные процедуры.

Продолжение таблицы 2.2

1	2	3	4	5
Ногти	Общая	Неинвазивный простой отбор проб. Отсутствуют специальные требования к хранению и транспортировке. Предоставляют информацию о краткосрочной и долговременной экспозиции	Подвержены воздействию окружающей среды и могут загрязняться. Существует меньше данных об использовании в БМЧ	Металлы/следовые элементы, табак. Например: мышьяк, ртуть, кадмий, свинец
Пуповинная кровь	Специфическая	Неинвазивный отбор проб; предоставляет информацию об экспозиции матери и плода. Для анализа могут использоваться общепринятые СОП для периферической крови	Отбор проб доступен только у женщин во время родов в родильных домах. Этические ограничения. Специальные условия для транспортировки и хранения	СОЗ и другие органические соединения, металлы/следовые элементы, табачный дым. Например: алкилфенолы, ртуть, свинец, бромсодержащие ингибиторы горения, диоксины, продукты распада средств, используемых для дезинфекции воды, фторсодержащие соединения, хлорорганические соединения, ПХБ, органофосфатные пестициды, фталаты
Грудное молоко	Специфическая	Предоставляет информацию о матери и ребенке. Обогащено липофильными соединениями	В некоторой степени инвазивный отбор проб. Отбор проб доступен только у женщин и только в период лактации	СОЗ, металлы/следовые элементы, органические соединения, табак. Например: алкилфенолы, БФА, диоксины, бромсодержащие ингибиторы горения, фторсодержащие соединения, ПХБ, хлорорганические пестициды, свинец, кадмий, ртуть, фталаты
Амниотическая жидкость	Специфическая	Инвазивный отбор проб	Отбор проб доступен только у женщин, которым выполняется амниоцентез или кесарево сечение	СОЗ, органические соединения, металлы/следовые элементы. Например: фталаты, ртуть, хлорорганические пестициды

Окончание таблицы 2.2

1	2	3	4	5
Плацента	Специфическая	Неинвазивный отбор проб	Отбор проб доступен только во время родов; требует гомогенизации	Металлы/следовые элементы, СОЗ, органические соединения. Например: ртуть, кадмий, свинец, хлорорганические пестициды, БФА, бромсодержащие ингибиторы горения, диоксины, ПХБ, ПАУ, фталаты
Меконий	Специфическая	Неинвазивный простой отбор проб. Отражает экспозицию в пренатальном периоде	Отбор проб доступен только во время родов	Металлы/следовые элементы, СОЗ, органические соединения, табак. Например: ртуть, кадмий, ПХБ, фталаты, хлорорганические пестициды
Выдыхаемый воздух	Общая	Неинвазивный отбор проб. Прямая оценка экспозиции к веществам в воздухе	Отбор проб ограничен летучими соединениями. Сложная процедура отбора, хранения, транспортировки	Металлы, продукты распада средств, используемых для дезинфекции. Например: свинец, кадмий, тригалометан
Сперма	Специфическая	Используется в основном для измерения биомаркеров воздействия	Инвазивный отбор проб. Отбор проб доступен только у мужчин	Металлы/следовые элементы, СОЗ, органические соединения. Например: диоксины, ртуть, фталаты, ПХБ, хлорорг. пестициды
Слюна	Общая	Неинвазивный простой отбор проб	Отбор проб ограничен более низкими концентрациями аналитов по сравнению с кровью; требует применения чувствительных аналитических методов. Вариабельность скорости секреции и состава. Использование стимуляторов или впитывающих пробоотборников может повлиять на процесс анализа	Металлы/следовые элементы, органические соединения, СОЗ, табак. Например: кадмий, фталаты, БФА, ПХБ, диоксины
Молочные зубы	Специфическая	Неинвазивный отбор проб. Отсутствуют специальные требования к транспортировке и хранению	Низкая доступность; ограничено определенным периодом жизни. Существует меньше данных об использовании для БМЧ	Металлы/следовые элементы, органические соединения, табак. Например: свинец, кадмий

2.3. Основные требования, предъявляемые к взятию, транспортированию и хранению биологического материала

С целью обеспечения качества аналитических исследований процедуры взятия (сбора), транспортирования (при необходимости) и хранения биологического материала стандартизованы в соответствии с установленным действующим порядком осуществления данного рода деятельности. Основные требования, предъявляемые к порядку отбора, хранения проб биологического материала для исследования, в РФ определены национальными стандартами и правилами (в том числе ГОСТом Р 59787-2021 Национальный стандарт РФ. Лаборатории медицинские. Требования к взятию, транспортированию, получению и обработке биологического материала (ISO/TS 20658:2017) [Sindelarova K. et al., 2014]) и зависят от вида используемого биоматериала. На все производственные этапы предусмотрены стандартные операционные процедуры (СОП), включая: отбор образцов проб биологического материала; маркировку, поступление в лабораторию, регистрацию; преаналитическую и аналитическую обработку проб, условия хранения исследуемых биообразцов; 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.

Порядок взятия и хранения проб крови для исследования:

- взятие цельной крови осуществляется медицинским персоналом (процедурной медицинской сестрой, входящей в исследовательскую группу) в специально предназначенном медицинском кабинете, оборудованном в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»;
- взятие крови производится в утреннее время (08.00-10.00), натошак, из локтевой вены (венозная) одноразовой системой (например, системой вакуумного забора в вакутейнер для взятия венозной крови с наполнителем натрий-гепарин, «зеленая крышка» для получения цельной крови, в вакутейнер без наполнителя «сиреневая крышка» для получения сыворотки крови). Сразу после взятия пробы крови пробирки, содержащие наполнитель, необходимо аккуратно и тщательно перемешать путем медленного переворачивания пробирки во избежание

- образования сгустков (не встряхивая) с помощью лабораторного вортекса. Проба маркируется с указанием идентификационного номера;
- объем крови, отобранной для количественной оценки содержания химического вещества, должен соответствовать требованиям метода определения (например, для количественного определения металлов необходимо не менее 2 см³, но не более 5 % от общего объема крови пациента);
 - пробы крови хранятся при температуре +2...+4 °С в течение 1–3 суток, либо подвергаются глубокой заморозке (до –18 °С) и хранятся в течение 30–90 дней;
 - транспортирование пробирок с пробами крови осуществляется в специально предназначенном транспортном контейнере, обеспечивающем соответствующие температурные условия, герметичность, целостность биологического материала, предотвращение утечки и сведение к минимуму перемешивания содержимого пробирки, чтобы уменьшить проявления гемолиза.

Порядок сбора и хранения проб мочи для исследования:

- сбор мочи осуществляется самостоятельно в специальном помещении, предназначенном для этих целей;
- сбор мочи производится в утреннее время (08.00–10.00) в контейнер для сбора мочи, после сбора мочи крышку необходимо плотно закрутить;
- объем мочи, отобранной для количественной оценки содержания химического вещества, должен соответствовать требованиям метода определения (но не менее 20 см³);
- проба маркируется с указанием идентификационного номера;
- контейнер с мочой хранится при температуре +2...+4 °С (не более 36 часов), либо пробы подвергаются глубокой заморозке (до –18 °С) и хранятся в течение 10–20 дней.

Порядок забора и хранения проб волос для исследования:

- сбор волос осуществляется медицинским персоналом (процедурной медицинской сестрой, входящей в исследовательскую группу) в специальном помещении, предназначенном для этих целей;
- сбор волос проводят в 4–5 местах с затылочной части головы в непосредственной близости от корней, ближе к области шеи;
- волосы аккуратно отстригают инструментом (ножницами, бритвой) с чистыми режущими поверхностями (желательно из керамики или нитрида титана), длину отстриженных волос 3–5 см от корней остав-

- ляют, а лишнее обрезают; если волосы очень короткие, то их необходимо состричь в количестве, способном заполнить чайную ложку;
- срезанные волосы следует собрать в пучок толщиной 2–3 мм и поместить во внутренний маленький конверт; в зоне конверта, где расположен корневой конец пряди, сделать надпись «корень»;
 - внутренний маленький конверт вместе с собранным материалом помещают в большой конверт;
 - проба маркируется с указанием идентификационного номера и места среза волос;
 - специальные условия для хранения и транспортировки проб не требуются.

Порядок забора и хранения проб слюны для исследования:

- сбор слюны осуществляется самостоятельно в специальном помещении, предназначенном для этих целей;
- сбор слюны производится в утреннее время (08.00–10.00) в сухой стерильный контейнер (пробирка с белой крышкой);
- перед сбором слюны следует провести трехкратное полоскание полости рта физиологическим раствором или кипяченой водой, следует собрать не менее 2/3 пробирки, избегая образования пузырьков воздуха, крышку пробирки плотно закрутить;
- проба слюны маркируется с указанием идентификационного номера;
- пробы слюны хранятся при температуре +2...+4 °С (не более 24 часов) или подвергаются глубокой заморозке (до –18 °С) и хранятся в течение 10–20 дней;
- транспортировка пробирок с пробами слюны осуществляется в специально предназначенном транспортном контейнере, обеспечивающем соответствующие температурные условия, герметичность, целостность биологического материала.

2.4. Методическое обеспечение количественного определения химических веществ в биосредах человека

В Российской Федерации в последнее десятилетие ведутся активные научные разработки и накапливается отечественный опыт для совершенствования и гармонизации нормативно-методической базы (гармонизация методов и процедур биомониторинга) в соответствии с международными требованиями в области научно-методического обеспечения БМЧ-исследо-

ваний. Осуществляется разработка критериальных оценок и их практического применения в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия окружающей среды и снижения негативных последствий для здоровья населения. Данное направление исследований масштабно осуществляется в подведомственных учреждениях науки Роспотребнадзора — научно-исследовательских Центрах (испытательными лабораториями), аккредитованных на проведение исследований биологических объектов, материалов и сред в установленном порядке [Зайцева Н. В. и др., 2002; Онищенко Г. Г. и др., 2011; Патент № 2536268; Уланова Т. С. и др., 2016, 2020].

За 2000–2023 гг. ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения разработано и утверждено порядка 50 методических указаний в рамках Федерального информационного фонда обеспечения единства измерений по методам количественного определения химических веществ в биологических средах человека [Уланова Т. С., Нурисламова Т. В., 2014; Уланова Т. С. и др., 2016, 2020; СанПиН 1.2.3685-21]. Систематически развиваются и совершенствуются методические подходы к способам пробоподготовки сложной биологической матрицы, концентрирования и детекции для повышения эффективности выделения конкретного определяемого компонента. На практике при выполнении пробоподготовки наиболее часто используют экстракцию органическим растворителем, дериватизацию целевых компонентов, твердофазную экстракцию, статистический и динамический анализ равновесной паровой фазы. Совокупное применение высокотехнологичных приемов обеспечивает селективное извлечение идентифицируемых компонентов [Онищенко Г. Г. и др., 2011а; Уланова Т. С. и др., 2018], что является принципиальным при проведении гигиенических исследований воздействия экспозиции на организм человека. Определение количественного содержания веществ в биосредах выполняется с использованием широкого перечня разнообразных методов, обладающих высокой чувствительностью: высокоэффективной жидкостной хроматографии, атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией, капиллярной газовой хроматографии, атомно-эмиссионной спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, ион-селективной потенциометрии и др. Диапазон измеряемых концентраций достигает 10^{-6} .

Современное методическое обеспечение химико-аналитических исследований в биосредах в настоящее время имеют более 60 химических веществ из классов органических и неорганических соединений, приоритетных по уровням и распространенности содержания в объектах среды обитания регионов РФ. Перечень актуальных методических указаний по количественному определению химических веществ в биологических материалах представлен в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Методики определения химических соединений в биологических средах

№ п/п	Нормативный документ	Биосреда / Наименование методики	Вещество или его метаболит
1	2	3	4
Кровь			
1	МУК 4.1.765-99	Газохроматографический метод количественного определения ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (кровь)	бензол
			толуол (метилбензол)
			этилбензол
			м-, п-ксилолы
			о-ксилол
2	МУК 4.1.772-99	Газохроматографическое определение концентраций метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового и бутилового спиртов в крови	метанол
			этанол
			пропанол
			изопропанол
			бутанол
3	МУК 4.1.777-99	Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в крови методом атомной абсорбции	изобутанол
			цинк
			никель
			медь
4	МУК 4.1.2115-06	Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана в биосредах (кровь) методом газохроматографического анализа равновесного пара	хром
			хлороформ (трихлорметан)
			тетрахлорметан
5	МУК 4.1.2111-06	Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	1,2-дихлорэтан
			формальдегид
			ацетальдегид
			пропионовый альдегид
			масляный альдегид
6	МУК 4.1.2116-06	Определение массовой концентрации стирола в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	ацетон
			стирол
7	МУК 4.1.2103-06	Определение массовой концентрации ванадия в пробах крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией	ванадий
8	МУК 4.1.2106-06	Определение массовой концентрации марганца, свинца, магния в пробах крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии	свинец
			магний

Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4
9	МУК 4.1.2772-10	Определение массовой концентрации фталевой кислоты в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	фталевая кислота
10	МУК 4.1.2773-10	Определение массовых концентраций летучих жирных кислот (уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, валериановая, изокапроновая, капроновая) в биосредах (кровь) газохроматографическим методом	уксусная кислота
			пропионовая кислота
			изомасляная кислота
			масляная кислота
			валериановая кислота
			изокапроновая кислота
			капроновая кислота
11	МУК 4.1.2955-11	Определение массовой концентрации диметилового эфира терефталевой кислоты (диметилтерефталата) в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	диметилтерефталат
12	МУК 4.1.3040-12	Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	бенз(а)пирен
13	МУК 4.1.3159-14	Измерение массовой концентрации акрилонитрила в крови методом капиллярной газовой хроматографии	акрилонитрил
14	МУК 4.1.3158-14	Измерение массовой концентрации акролеина в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	акролеин
15	МУК 4.1.3230-14	Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой	ванадий
			хром
			марганец
			никель
			медь
			цинк
			селен
			стронций
			таллий
16	МУК 4.1.3337-16	Измерение массовой концентрации метил-трет-бутилового эфира в крови методом капиллярной газовой хроматографии	метил-трет-бутиловый эфир

Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4
17	МУК 4.1.3161-14	Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой	свинец
			кадмий
			мышьяк
18	МУК 4.1.3479 -17	Измерение массовых концентраций N-нитрозо-аминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтил-амин) в крови методом капиллярной газовой хроматографии	N-нитрозо-диметиламин
			N-нитрозо-диэтиламин
19	МУК 4.1.3589-19	Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой	алюминий
20	ФР.1.31.2019.32618	Методика измерений массовых концентраций редкоземельных элементов в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой	иттрий
			лютеций
			самарий
			неодим
			празеодим
			церий
			иттербий
			тулий
			эрбий
			гольмий
			диспрозий
			гадолиний
21	МУК 4.1.3867-23	Методика измерений массовых концентраций ниобия и тантала в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой	ниобий
			тантал
22	МУК 4.1.3878-23	Методика измерений массовой концентрации гексахлорбензола в крови методом капиллярной газовой хроматографии	гексахлорбензол
23	МУК 4.1.3869-23	Методика измерений массовых концентраций фенола и его производных в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	фенол
			пирокатехин
			резорцин
24	В процессе разработки	Методика измерений массовых концентраций фурана и метилфурана в крови методом хромато-масс-спектрометрии	фуран
			метилфуран

Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4
25	В процессе разработки	Методика измерений массовых концентраций полициклических ароматических углеводородов (нафталина, 2-метилнафталина, антрацена, 9-метилантрацена, пирена, бенз(а)пирена) в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	нафталин
Моча			
26	МУК 4.1.764-99	Газохроматографический метод количественного определения предельных (гексан, гептан) и ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (моча)	бензол
			толуол (метилбензол)
			этилбензол
			о-ксилол
			м-ксилол
			п-ксилол
27	МУК 4.1.771-99	Газохроматографическое определение концентраций метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового и бутилового спиртов в моче	метанол
			этанол
			пропанол
			изопропанол
			бутанол изобутанол
28	МУК 4.1.773-99	Количественное определение ионов фтора в моче с использованием ионселективного электрода	фторид-ионы
29	МУК 4.1.2110-06	Определение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	формальдегид
			ацетальдегид
			пропионовый альдегид
			масляный альдегид
			ацетон
30	МУК 4.1.2113-06	Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана, хлорбензола в биосредах (моча) методом газохроматографического анализа с равновесным паром	хлороформ
			тетрахлорметан
			1,2-дихлорэтан
31	МУК 4.1.3160-14	Методика измерения массовых концентраций монофталатов (монометилфталата, моноэтилфталата, монобутилфталата, монобензилфталата, моно(2-этилгексил)фталата в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии	монометилфталат
			моноэтилфталат
			монобутилфталат
			монобензилфталат
			моно(2-этилгексил)фталат

Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4
32	МУК 4.1.774-99	Определение содержания железа, цинка, никеля в моче методом атомной абсорбции	железо
			цинк
			никель
33	МУК 4.1.779-99	Определение содержания марганца, свинца в моче методом атомной абсорбции	марганец
			свинец
34	МУК 4.1.2104-06	Определение массовой концентрации меди, магния, кадмия в пробах мочи методом атомно-абсорбционной спектроскопии	медь
			магний
			кадмий
35	МУК 4.1.2954-11	Определение массовой концентрации диметилового эфира терефталевой кислоты (диметилтерефталата) в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	диметилтерефталат
36	МУК 4.1.768-99	Методика количественного определения экзогенного фенола в биосредах (моча)	фенол (гидроксибензол)
37	МУК 4.1.3230-14	Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой	ванадий
			хром
			марганец
			никель
			медь
			цинк
			селен
			таллий
			свинец
			кадмий
			мышьяк
			стронций
38	МУК 4.1.3589-19	Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой	алюминий
39	МУК 4.1.2109-06	Определение массовой концентрации 2-хлорфенола в биосредах (моча) газохроматографическим методом	2-хлорфенол
40	МУК 4.1.3041-12	Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	бенз(а)пирен
41	МУК 4.1.3231-14	Изменение массовых концентраций N-нитрозаминов (N-нитродиметиламин, N-нитроздиэтиламин) в моче методом капиллярной газовой хроматографии	N-нитрозо-диметиламин

Окончание таблицы 2.3

1	2	3	4
42	МУК 4.1.3232-14	Измерение массовой концентрации акролеина в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	акролеин
43	МУК 4.1.3742-22	Методика измерения массовой концентрации нитрат-ионов в моче методом капиллярного электрофореза	нитрат-ионы
Волосы			
44	МУК 4.1.776-99	Определение содержания железа, цинка, никеля, меди и хрома в волосах методом атомной абсорбции	железо
			цинк
			никель
			медь
			хром
45	МУК 4.1.2105-06	Определение массовой концентрации марганца, свинца, магния в пробах волос методом атомно-абсорбционной спектроскопии	марганец
			магний
			свинец
Женское молоко			
46	МУК 4.1.778-99	Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в женском молоке методом атомной абсорбции	цинк
			никель
			медь
			хром
Желчь			
47	МУК 4.1.775-99	Определение содержания железа, цинка, никеля в желчи методом атомной абсорбции	железо
			цинк
			никель
48	МУК 4.1.2774-10	Определение массовых концентраций марганца, свинца, никеля в желчи методом атомно-абсорбционной спектроскопии	марганец
			никель
			свинец
49	МУК 4.1.3037-12	Измерение массовых концентраций меди, цинка в желчи методом атомно-абсорбционной спектроскопии	медь
			цинк

Результаты, получаемые с помощью существующего методического обеспечения химико-аналитических исследований биосред человека, являются научной основой и практическим инструментом проведения санитарно-эпидемиологических исследований, расследований, экспертиз и гигиенических оценок нарушений здоровья работающих с вредными и опасными веществами и населения в зонах влияния прошлой и существующей хозяйственной деятельности субъектов с различными профилями риска.

2.5. Целевые группы населения как индикаторы неблагоприятного воздействия экспозиции химических веществ

Для повышения эффективности и репрезентативности результатов научного обоснования и практического применения биомаркеров в качестве индикаторов воздействия рекомендуется проводить эпидемиологические и углубленные медицинские исследования субпопуляций, имеющих повышенный риск химических воздействий, обусловленный их особой чувствительностью в силу анатомо-физиологических особенностей, связанных с незавершенным процессом роста и развития органов и систем [Landrigan P. J., Goldman L. R., 2011; Arbuckle T. E. et al., 2013], физиологическими возрастными особенностями, а также с профессиональной деятельностью и/или предшествующими воздействиями от других источников [Р 2.1.10.3968-23]. Например, дети младшего возраста (4–7 лет), по сравнению с подростками и взрослыми, более чувствительны к действию токсикантов, что обусловлено их повышенной частотой дыхания и скоростью желудочно-кишечной абсорбции, незрелостью системы детоксикационных ферментов и относительно меньшей скоростью экскреции токсикантов [Landrigan P. J., Goldman L. R., 2011].

К целевым группам, наиболее чувствительным к вредному воздействию химических веществ, при проведении биомониторинговых исследований относятся:

- новорожденные (0–1 год), дети в периоды биологического возраста (3–6, 7–10, 11–14 лет), подростки 15–17 лет [Возраст, 1991];
- беременные, кормящие и женщины фертильного возраста (в РФ от 15 до 49 лет [Репродуктивный возраст, 1985]);
- мужчины фертильного возраста (18–60 лет);
- работники, занятые на работах с вредными и (или) опасными производственными факторами;
- лица пожилого возраста (от 60 до 74 лет согласно классификации возрастов ВОЗ, 2020);
- лица с хроническими заболеваниями.

Основным принципом формирования выборочных(ой) групп(ы) для исследований является их однородность, определяемая сходным возрастнополовым составом, численностью, санитарно-гигиеническими, медико-биологическими, социально-экономическими климато-географическими показателями и условиями проживания.

Критерии включения взрослых и детей в выборки для проведения исследований:

а) санитарно-гигиенические критерии:

- постоянное проживание в зоне экспозиции, обусловленной неудовлетворительным качеством объектов окружающей среды (атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы), формирующим неприемлемый риск здоровью (индекс опасности $HI > 3$);
- длительность экспозиции при исследовании хронического воздействия химических веществ для взрослых не менее 5 лет, для детей — не менее 3 лет;
- опасность формирования суммарной средней суточной дозы при хронической экспозиции одновременно из разных сред (учитываются транспортирующие среды, межсредовые переходы, все воздействующие среды) различными путями (пероральный, ингаляционный, перкутанный) одновременно;
- отсутствие зон электромагнитного, шумового, радиационного, биологического и других видов дополнительного воздействия;
- удовлетворительная природно-геохимическая ситуация;
- отсутствие повышенной или пониженной гелионагрузки;

б) медико-биологические критерии:

- единая этническая и расовая принадлежность;
- возраст дифференцированно: для женщин — 18–35, 36–49 лет, для мужчин — 18–45, 46–60 лет, для детей — 0–1 год, 3–6, 7–10, 11–14 лет, подростков — 15–17 лет;
- пол: соотношение лиц обоего пола ~ 1:1;
- состояние здоровья: для взрослых — удовлетворительное (практически здоров); для детей — 1 и 2 группа здоровья [ГОСТ Р 59787-2021/ISO/TS 20658:2017]; отсутствие инфекционных заболеваний в течение 1 месяца, предстоящего отбору биологических субстратов;
- отсутствие профессионального контакта с изучаемыми химическими веществами (для взрослых) в течение 3 лет, предшествовавших рождению ребенка (у родственников 1 линии для детей);
- отсутствие приема лекарственных препаратов, оказывающих влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и др.), не менее чем за 30 дней до начала отбора проб биологического материала;
- отсутствие вредных привычек (алкоголизм, табакокурение, наркомания) и девиантного поведения;

- отсутствие беременности в момент отбора проб биологических субстратов (для женщин);
- наличие рационального питания и организации режима дня;
- в) социально-экономические критерии:
- среднедушевой доход семьи на уровне не ниже среднего регионального показателя;
- наличие постоянного места жительства;
- наличие трудоустройства на постоянной основе (для взрослых);
- г) санитарно-бытовые критерии:
- соответствие жилищных условий (площадь, воздушно-тепловой режим, коммунальные и санитарные условия, освещенность) действующим санитарным правилам и нормам;
- соответствие условий пребывания в посещаемых дошкольных/школьных образовательных организациях (архитектурно-планировочное решение, срок эксплуатации и ремонта, наполняемость групп и классов, санитарно-гигиенические условия) действующим санитарным правилам и нормам [СанПиН 2.4.1.3049-13; Приказ Минздрава РФ от 30.12.2003 № 621].

Особого внимания требует выбор в качестве наиболее чувствительной субпопуляции детского контингента, повышенная чувствительность которого к воздействию химических веществ обусловлена [Балева Л. С., Сипягина А. Е., 2020]:

- интенсивной морфо-функциональной дифференцировкой клеток в процессе роста, процессов формирования межнейронных связей в мозге;
- функциональной незрелостью нейро-эндокринной регуляции в силу роста и развития центральной нервной и эндокринной систем;
- возрастными особенностями вентиляции легких, процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте, проницаемости барьерных структур.

Пример применения критерия постоянного проживания в зоне экспозиции, обусловленной неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха в жилой застройке, формирующим неприемлемый риск здоровью в виде развития заболеваний органов дыхания (ОД) у детского и взрослого населения, представлен на рисунках 2.1, 2.2.

Критерии не включения детей и взрослых в выборки для проведения исследований:

- наличие острых инфекционных заболеваний в период менее чем в течение 4 недель до начала исследования;

- прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на изучаемые функции/заболевания, менее чем за 30 дней до начала исследования;
- девиантное поведение.

Для получения корректных оценок формируются группы исследования как минимум из двух зон (территорий), характеризующихся различными уровнями экспозиции факторов риска относительно заданных критериев безопасности – территории наблюдения и территории сравнения. На территории сравнения уровень экспозиции изучаемыми химическими веществами должен быть значительно ниже либо отсутствовать.

Выборки формируются по методу «копи-пара», предусматривающему подбор для каждого индивидуума из группы наблюдения «копи-пары» из группы сравнения по изучаемому химическому фактору («экспонированный» и «неэкспонированный»).

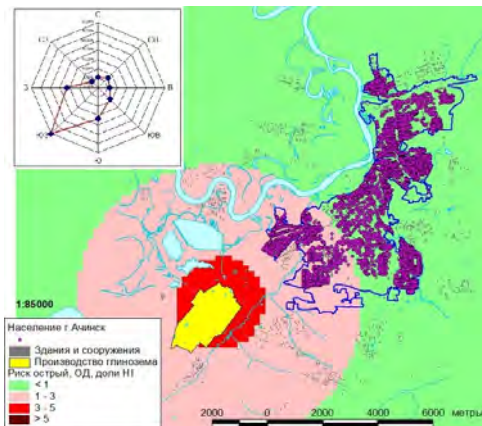


Рис. 2.1. Зона экспозиции, формирующей неканцерогенный ингаляционный острый риск развития заболеваний органов дыхания

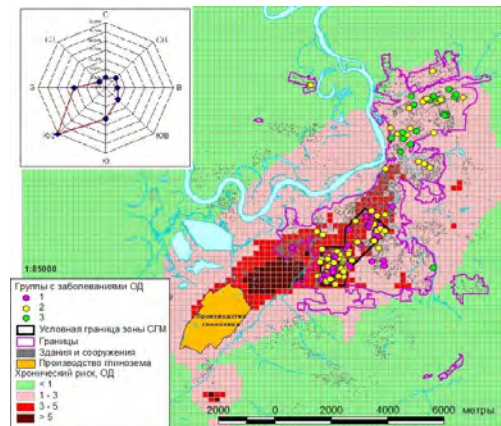


Рис. 2.2. Зона экспозиции, формирующей неканцерогенный ингаляционный хронический риск развития заболеваний органов дыхания (точки проживания обследованных лиц: выделены желтым — дети, зеленым — взрослые)

Репрезентативность результатов исследований обеспечивается достаточной численностью выборочных совокупностей взрослых и детей. Объем выборочной совокупности в поперечных исследованиях рассчитывается исходя из необходимого условия наличия зависимости между сравниваемыми признаками, а именно, достоверности коэффициента корреляции с заданным уровнем значимости $\alpha = 0,05$:

$$N \geq 2 + t_{\alpha}^2 \left(\frac{1}{R^2} - 1 \right), \quad (2.1)$$

где N — объем выборки;

R^2 — коэффициент детерминации;

t_{α} — квантиль распределения Стьюдента порядка α ;

α — уровень значимости. При уровне значимости $\alpha = 0,05$ квантиль распределения Стьюдента стремится к значению 1,96.

Задавая конкретное значение коэффициента корреляции, по соотношению определяли минимальный объем выборки, позволяющий оценивать зависимость между анализируемыми показателями. При условии оценки зависимостей со степенью выраженности от 0,15 и выше ($R^2 \geq 0,15$) объем выборки должен включать не менее 170 наблюдений.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ при проведении поперечных обследований целесообразно включать в группу не менее 120 человек, что является достаточным для обеспечения необходимой точности оценки специфичных для группы референтных значений и проведения сравнительных оценок между субпопуляциями [Poulsen O. M. et al., 1997].

2.6. Интерпретация уровней биомаркеров экспозиции химических веществ

Существуют определенные ограничения при выборе и использовании биомаркеров, а также интерпретации полученных результатов. В первую очередь, это влияние генетических факторов на индивидуальную чувствительность к воздействию конкретного химического вещества. Ряд биомаркеров экспозиции, установленных в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, не могут быть экстраполированы на человека без учета коэффициента неопределенности. Некоторые химические вещества могут депонировать в организме человека и не оказывать повреждающего воздействия длительное время или оказывать воздействие на органы и системы, оценка которого с помощью биомаркеров может быть затруднена (например, воздействие на определенные отделы ЦНС). Применение биомаркеров экспозиции нецелесообразно для химических веществ с коротким жизненным циклом в организме [Kakkar P., Jaffery N. F., 2005; Barbarini N., Magni P., 2010; Шендеров Б. А., 2012].

В мировой практике экспертами ряда международных организаций и национальных агентств разработаны руководства по определению допус-

тимых концентраций химических веществ в организме человека, основанные на данных научных эпидемиологических исследований и токсикологических оценок (для токсических веществ, которые вызывают изменения со стороны здоровья при определенных концентрациях).

Для оценки и интерпретации результатов, полученных в рамках биомониторинга, в последние годы была сформирована нормативная и референтная база по содержанию ряда токсических соединений, учитывающая даже минимальные изменения здоровья при их экспозиции. Эти нормативы содержания основываются на наиболее часто используемых и общепризнанных трех критериальных подходах, определяющих биологические пределы экспозиции [ВОЗ, 2015].

Первый подход заключается в значениях БМЧ-I и БМЧ-II, которые были разработаны Комиссией БМЧ Агентства по окружающей среде Германии для ряда основных загрязнителей [Angerer J. et al., 2007; Hays S., L. L. Aylward et al., 2008; Wilhelm M. et al., 2010; Schulz C. et al., 2011]. Примеры таких значений для отдельных загрязнителей приведены в таблице 2.4 [Schulz C., Angerer J. et al., 2007; Schulz C., Conrad A. et al., 2007; Wilhelm M. et al., 2010; Schulz C. et al., 2011]. Значение БМЧ-I представляет собой концентрацию токсического вещества в биологическом материале, ниже которого, согласно настоящему уровню знаний, нет риска неблагоприятных последствий для здоровья и, следовательно, нет необходимости в регулирующих действиях. Значение БМЧ-I рассматривается как «контрольное». При концентрациях биомаркеров выше, чем БМЧ-I, но ниже, чем БМЧ-II, риск здоровью нельзя исключать. Если при повторных измерениях подтверждается первоначальный результат, то должны быть определены потенциальные источники воздействия. Воздействие должно быть сведено к минимуму или устранено, где это выполнимо. Значение БМЧ-II и выше представляет собой концентрацию вещества в биологической среде, при которой существует повышенный риск неблагоприятных последствий для здоровья и, следовательно, имеется необходимость в регулирующих мероприятиях по снижению или устранению воздействия. Следовательно, значение БМЧ-II рассматривается как индикатор для принятия активных управленческих действий [Hays S., Aylward L. L. et al., 2008].

Второй подход заключается в разработке биомониторинговых эквивалентов (BEs или БЭ), которые представляют собой концентрацию химического вещества (или его метаболита) в биологической среде, рассчитываемую с учетом действующих гигиенических нормативов содержания данного токсического вещества в окружающей среде, токсикологических критериев, минимальных уровней риска для здоровья населения [ВОЗ, 2015]. Значения БЭ для некоторых органических соединений представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.4

Референтные значения БМЧ Комиссии по биомониторингу человека Федерального агентства (Германия) по окружающей среде для выбранных веществ

Биомаркер и образец биоматериала	Популяционная группа	Референтные значения БМЧ	
		БМЧ-I	БМЧ-II
Свинец в цельной крови [1996, 2002, 2009]	Население в целом	следы	следы
Кадмий в моче [1998, 2011], пг/л	Дети и подростки	0,5	2,0
	Взрослые	1,0	4,0
Ртуть в моче [1999], пг/л	Дети	7,0	25,0
	Взрослые	5,0	20,0
Ртуть в цельной крови [1999], пг/л	Дети и взрослые	5,0	15,0
Таллий в моче [2011], пг/л	Население в целом	5,0	
Пентахлорфенол (ПХФ) в сыворотке [1997], пг/л	Население в целом	40,0	70,0
Гексабромциклододекан в плазме (ГБЦД(Д) [2015], пг/л	Население в целом	1,6	–
Триклозан в моче [2015], мг/л	Дети	2,0	–
	Взрослые	3,0	–
2-меркаптобензотиазол (2-МБТ) в моче [2015], мг/л	Дети	4,5	–
	Взрослые	7,0	–
Σ N-метил-2-пирролидон (НМП) – метаболит 5-гидрокси-НМП и 2-гидрокси-N-метилсукцинимид в моче [2015], мг/л	Дети	10,0	30,0
	Взрослые	15,0	50,0
Σ-N-этил-2-пирролидон (НЭР) – метаболиты 5-HNЭР и 2-HESI в моче [2015], мг/л	Дети	10,0	25,0
	Взрослые	15,0	40,0
Σ 3-(4-Метилбензилиден) камфора (4-МБК) – метаболиты 3-4СВНС и 3-4СВС в моче [2016], мг/л	Дети	0,3	–
	Взрослые	0,5	–

Биомониторинговые эквиваленты устанавливаются на основании суточных предельно допустимых концентраций химических веществ, которые считаются безопасными для здоровья человека и используются для принятия решений по управлению рисками. При этом подходе используются имеющиеся фармакокинетические и дозиметрические данные для расчета уровней биомаркеров в биологических тканях человека при заданных уровнях внешнесредовых воздействий.

Биомониторинговые эквиваленты используются в качестве первых критериев оценки потенциального риска воздействия загрязнений среды обитания при проведении скрининговых БМЧ-исследований.

Таблица 2.5

Значения биомониторинговых эквивалентов для выбранных веществ [ВОЗ, 2015]

Химическое вещество в окружающей среде	Биологический материал	Значение БЭ	Референтное значение на основе потребления	Источник
1	2	3	4	5
ДТ/дихлодифенил-дихлорэтилен (ДДЕ)/дихлордифенилдихлорэтан (ДДД)	Только ДДТ в крови РДДТ/ДДЕ/ДДД в крови	30 000 нг/г липидов 30 000 нг/г липидов	ФАО/ВОЗ (10 мкг/кг/сут)	[Kirman C. R. et al., 2011]
Гексахлорбензол	В крови	16 нг/г липидов	Health Canada (0,05 мкг/кг/сут)	[Aylward L. L. et al., 2010]
ТЭ для диоксина	В крови	15 нг/г липидов	ATSDR ^a LOAEL ^b (0,12 нг/кг/сут)	[Aylward L. L. et al., 2008a]
Гексабромциклодекан	В крови, грудном молоке	190 000 нг/г липидов	2 мг/кг/сут (промежуточное значение для ЕС)	[Aylward L. L., Hays S. M., 2011]
Дельтаметрин	В крови	20 мкг/л (взрослые), 2 мкг/л (дети)	ЕС (10 мкг/кг/сут)	[Aylward L. L., Krishnan K. et al., 2011]
	Диметилциклопропанкарбоновая кислота в моче	50 мкг/л (взрослые), 7 мкг/л (дети)		
2,2', 4,4', 5-пентабромдифенил эфир (ПБДЭ 99)	В крови	520 нг/г липидов	ЕРА, США (0,1 мкг/кг/сут)	[Krishnan K. et al., 2011]
Цифлутрин	4-фтор-3-феноксибензойная кислота в моче	400 мкг/л	ФАО/ВОЗ ADI (10 мкг/кг/сут)	[Hays S. M. et al., 2009]
Триклозан	Общий уровень триклозана (свободный + конъюгаты) в моче	2600 мкг/л	ЕС (120 мкг/кг/сут)	[Krishnan, K. et al., 2010a]
Бисфенол А	BPA-glu в моче	2000 мкг/л	EFSA (50 мкг/кг/сут)	[Krishnan, K. et al., 2010]
Ди-2(этилгексил)фталат (ДЭГФ)	МЭГФ, МЭГФ и МЭОГФ в моче	660 мкг/л	EFSA (50 мкг/кг/сут)	[Aylward L. L. et al., 2009]
	МЭГФ, МЭГФ, МЭОГФ и 5сх-МЭФФ в моче	1000 мкг/л		
	МЭГФ, МЭГФ, МЭОГФ, 5сх-МЕФФ и 2сх-ММГФ в моче	1100 мкг/л		

Продолжение таблицы 2.5

1	2	3	4	5
Ди-п-бутилфталат (ДБФ)	Монобутилфталат (МБФ) в моче	0,2 мкг/л	EFSA (10 мкг/кг/сут)	[Aylward L. L. et al., 2009a]
Бензилбутилфталат (БзБФ)	Монобензилфталат (МБхФ) в моче	12 мкг/л	EFSA (500 мкг/кг/сут)	[Aylward L. L. et al., 2009a]
Диэтилфталат (ДЭФ)	Моноэтилфталат (МЭФ) в моче	18 мкг/л	EPA (800 мкг/кг/сут)	[Aylward L. L. et al., 2009a]
Диизононилфталат (ДиНФ)	Продукты окисления (ОН-, оксо-МиНФ - моноизононилфталат) в моче	15 мкг/л (дети 6–11 лет); 10,7 мкг/л (подростки 11–16 лет); 12,7 мкг/л (мужчины > 16 лет); 10,6 мкг/л (женщины > 16 лет).	EFSA (150 мкг/кг/сут)	[Hays S. M. et al., 2011]
	Продукты окисления (карбокси-МиНФ - моноизононилфталат) в моче	0,7 мкг/л (дети 6–11 лет); 0,5 мкг/л (подростки 11–16 лет); 0,6 мкг/л (мужчины > 16 лет); 0,5 мкг/л (женщины > 16 лет)		
Бензол (для хронической неканцерогенной экспозиции)	в крови в моче	0,15 мкг/л 0,16 мкг/л	EPA, США, экспозиция при хронической ингаляции (RfC)	[Hays S. M. et al., 2012]
	в крови в моче	1,29 мкг/л 1,42 мкг/л	Референтное значение (ReV) Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ)	
	в крови в моче	0,29 мкг/л 0,33 мкг/л	Калифорнийский референтный уровень острого воздействия (CA REL)	
	в крови в моче	0,04 мкг/л 0,05 мкг/л	MRL при хронической ингаляции ATSDR	

Окончание таблицы 2.5

1	2	3	4	5
Бензол (для канцеро- генного уровня экспозиции)	в крови в моче	0,058–0,204 мкг/л 0,125–0,286 мкг/л	ЕРА, США, концентрации для разного уровня риска (Риск 1E-04 – 13,0–45,0 мкг/м ³)	[Hays S. M. et al., 2012]
	в крови в моче	0,58–2,04 нг/л Не рассчита- ны	ЕРА, США, концентрации для разного уровня риска (Риск 1E-06 – 0,13–0,45 мкг/м ³)	
Бензол (для канцеро- генного уровня экспозиции)	в крови в моче	0,204 мкг/л 0,286 мкг/л	ТСЕQ, пороговый уро- вень для развития (ESL) рака (Риск 1E-04 – 44,6 мкг/м ³)	[Hays S. M. et al., 2012]
	в крови в моче	2,04 нг/л Не рассчита- ны	ТСЕQ, ESL для рака (Риск 1E-06–0,446 мкг/м ³)	
Кадмий	в моче	1,2 мкг/л	ФАО/ВОЗ(10 мкг/кг/сут)	[Hays S. M., Nordberg M. et al., 2008; Scientific opinion, 2009]
		1,0 мкг/г креатинина	EFSA (2,5 мкг/кг/нед)	
Толуол	в крови	50 мкг/л	Хроническая RfC EPA, США (128 мг/м ³)	[Aylward L. L. et al., 2008]
		40 мкг/л	TDI Health Canada для хронической ингаляции (150 мг/м ³)	
		3 мкг/л	Руководство по качеству воздуха ВОЗ (332 мг/м ³)	
		3 мкг/л	MRL ATSDR ^a при хрони- ческой ингаляции (132 мг/м ³)	
		30 мкг/л	MRL ATSDR ^a при острой ингаляции (150 мг/м ³)	
Мышьяк, неорганические соединения	Неорганические соединения мышьяка, мо- нометилиро- ванный мышьяк и диметилиро- ванный мышьяк в моче	6,4 мкг/л	ATSDR (0,3 мкг/кг/сут)	[Cadmium in food, 2009]

Примечание: aATSDR — Agency for Toxic Substances and Diseases Registry;
 6LOAEL — lowest observed adverse effect level (минимальная доза, вызывающая обнару-
 живаемое вредное воздействие на здоровье человека).

Третий подход заключается в референтных значениях, получаемых на основе данных репрезентативных популяционных обследований населения. В отличие от БМЧ-I и БМЧ-II, BEs референтные значения не связаны с изменениями здоровья. Эти данные являются представительными для общей популяции. При получении персональных данных их можно сравнивать с популяционными и оценивать насколько та или иная концентрация токсического вещества у отдельного индивидуума отличается от большинства населения региона, города, страны. Этот подход используется для сравнения в случаях, если токсичное вещество является беспороговым и для него не может быть допустимого уровня воздействия [Шилов В. В. и др., 2019].

Интерпретацию измеряемых уровней биомаркеров экспозиции химических веществ осуществляют на основе результатов критериальной оценки. В качестве критерия сравнения могут применяться показатели содержания химических веществ в биосредах, установленных как референтный предел, фоновый региональный уровень, показатель группы сравнения.

В мировой практике интерпретация измеряемых уровней биомаркеров экспозиции химических веществ базируется на комплексном подходе. На начальной стадии анализа данных (описательная статистика) для корректной интерпретации каждого результата рассчитывают базовые статистические показатели:

- при распределении значений, полученных в выборке, соответствующем нормальному (используются параметрические методы статистики): среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибка репрезентативности (m), максимальное и минимальное значения, процент проб выше предела обнаружения (LOD), процент проб, превышающих критерии, используемые для проведения сравнительных оценок, двухвыборочный критерий Стьюдента ($t \geq 2,0$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$ для оценки различий с показателем сравнения;
- при распределении значений, полученных в выборке, отличном от нормального (используются непараметрические методы статистики): 50-й перцентиль — медиана ($P50$, Me), нижний квартиль ($q25$) и верхний квартиль ($q75$), максимальное и минимальное значение, процент проб, превышающих критерии, используемые для проведения сравнительных оценок, ранговая корреляция (критерий Спирмена), критерий Манна–Уитни.

На следующей стадии интерпретация измеренных уровней биомаркеров экспозиции химических веществ осуществляется на основе результатов критериальной оценки полученных значений. В качестве критерия сравнения могут применяться следующие показатели содержания химических веществ в биосредах: референтный предел, биомониторинговый эквивалент,

фоновый региональный уровень, показатель группы сравнения и др. [Клиническое руководство по лабораторным тестам, 2003; Скальный А. В. и др., 2003; Hays S., Aylward L. L. et al., 2008; Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011; Schulz C. et al., 2011; ВОЗ, 2015; Klaassen C. D., 2018].

Референтные уровни (пределы) содержания биомаркеров экспозиции в организме человека базируются на критериях, разработанных Комиссией по биомониторингу человека Федерального агентства по окружающей среде Германии [Schulz C. et al., 2011]. Под референтным принимается уровень химического вещества в конкретном биологическом субстрате человека, адекватно отражающем содержание исследуемого аналита, ниже которого, по современным данным, не наблюдается риска негативного воздействия на здоровье и не требуется каких-либо действий. Референтный предел представляет собой дисперсию значений содержания аналитов, определенных в группе здоровых индивидуумов. Охватывает 95 % всех референтных значений результатов химико-аналитических исследований, полученных в репрезентативной популяции. Референтные пределы в здоровой популяции определяются факторами межиндивидуальной биологической вариации. При 95 %-ной вероятности за референтный предел обычно принимают 2,5–97,5 перцентиль. В качестве референтного уровня может быть использовано значение биомониторингового эквивалента, то есть концентрация химического вещества в определенной биосреде для конкретной группы риска или в целом населения (групповой, популяционный уровень), рекомендованная и опубликованная ведущими специализированными международными общественными и государственными организациями WHO, OECD, CDC, EFSA, EPA, ATSDR и др. в аннотируемых источниках.

На практике это значения, которые определены на основе выявления взаимосвязей «экспозиция — негативные последствия для здоровья (негативный эффект)» (например, для кадмия, свинца, ртути и пентахлорфенола) или получены на основе значений допустимого суточного потребления.

Пороговые уровни содержания токсичных веществ в биосубстратах наиболее детально разработаны зарубежными экспертами применительно к медицине труда. В Руководстве по токсикологии [Klaassen C. D., 2018] приведены референтные и максимально допустимые концентрации содержания в биосубстратах работающего населения более 125 веществ, в том числе 27 металлов и их соединений. Для общих групп населения таких рекомендаций значительно меньше, они относятся преимущественно к свинцу, ртути, кадмию, мышьяку. Например, результатом многолетних масштабных исследований, охвативших несколько миллионов детей в США и ряде других стран по оценке связи между содержанием свинца в крови ребенка и степенью выраженности тех или иных отклонений в состоянии здоровья,

стали оценочные шкалы, разработанные Агентством по контролю за заболеваниями США и принятые ВОЗ [WHO, 1993; Fourth National Report, 2009]. На основании таких шкал рекомендуемый референтный уровень свинца в крови составил 10 мкг/дл. Превышение указанного значения сопровождается снижением IQ, а также способности к обучению, поведенческими нарушениями.

Для соединений, оценка которых основана на эпидемиологических исследованиях, референтное значение получено посредством определения концентрации вещества в соответствующих биологических материалах, при которой появляются негативные последствия для здоровья. Вследствие ограниченного числа исследований, в которых проводилось сопоставление данных биомониторинговых эквивалентов и развитие негативных эффектов или ответов со стороны здоровья, рекомендованы референтные уровни (пределы) содержания для небольшого перечня металлов и органических соединений в информативных биосредах человека. Такие референтные уровни утверждены в ряде стран мира по свинцу, ртути, кадмию, а также по мышьяку, бензолу, фенолу [ВОЗ, 2015].

В национальной системе биомониторинговых исследований для задач сравнительного анализа и оценок сформирована и постоянно актуализируется информационная база данных о фоновых и референтных уровнях содержания порядка 200 загрязняющих веществ в биологических средах взрослых и детей различных половозрастных категорий (около 400 тыс. записей). Концентрация химического вещества в биосреде, соответствующая его референтной (безопасной) концентрации (RfC), может быть рекомендована в качестве ориентировочной безопасной концентрации при хроническом ингаляционном или пероральном поступлении для годового периода осреднения. Примеры референтных уровней или их пределов, ориентировочных безопасных концентраций в биосредах для отдельных распространенных загрязнителей представлены в таблице 2.6.

Под показателем группы сравнения понимается среднестатистическое значение концентрации химического вещества в определенной биосреде, установленное в контролируемых поперечных когортных исследованиях по типу «случай-контроль» у населения, не подвергающегося экспозиции данного загрязняющего вещества, связанной с деятельностью хозяйствующих субъектов вследствие нарушения обязательных требований санитарного законодательства. Обязательным условием корректности применения предложенных критериев является сопоставимость сравниваемых групп по климато-географическим условиям проживания, возрастнo-гендерным, социально-экономическим характеристикам.

Таблица 2.6

**Референтные значения (пределы) содержания приоритетных
химических веществ в биосредах человека**

Химическое вещество/ биологический материал	Популяцион- ная группа	Референтное значение (референтный предел), мг/дм ³	Источник	Нижняя гра- ница ориен- тировочной безопасной концентрации в биосредах, мг/дм ³
1	2	3	4	5
Алюминий в моче	Общая популяция	0,0065±0,0035	[Wang S. T., 1991]	0,003
Бензол в цель- ной крови	Общая популяция	0,0–0,00004	[Hays S. M. et al., 2012]	0,0
Бенз(а)пирен в цельной крови	Общая популяция	0,0	[Куценко С. А., 2004]	0,0
Бериллий в моче	Общая популяция	<0,001	[Jakobs D. S. et al., 1988]	< 0,001
Бисфенол А в моче	Дети	1,5	[Schulz, C. et al., 2011]	1,5
	Взрослые	2,5		2,5
Ванадий (V) в цельной крови	Общая популяция	0,00006–0,00087	[Serfontein W. J., 1979]	0,00006
Висмут в цельной крови	Общая популяция	0,001–0,012	[Serfontein W. J., 1979]	0,001
Кадмий в моче	Дети и подростки	0,0005	[Schulz C. et al., 2011]	0,0005
	Взрослые	0,001		0,001
	Общая популяция	0,0005–0,0047	[Iyengar V., Woittiez J., 1988]	0,0005
		0,0003–0,003	[Schulz C., Angerer J. et al., 2007]	0,0003
Кобальт в моче	Общая популяция	0,001–0,002	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,001
Кобальт в сыворотке крови	Общая популяция	0,00011–0,00045	[Клиническое руково- дство по лаборатор- ным тестам, 2003]	0,00011

Продолжение таблицы 2.6

1	2	3	4	5
Ксилон в цельной крови	Общая популяция	0,0	[Куценко С. А., 2004]	0,0
Марганец в цельной крови	Общая популяция	0,0109±0,0006	[Клиническое руководство по лабораторным тестам, 2003; Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,01
Медь в цельной крови	Общая популяция	0,9–1,9	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,9
Метаболиты ди(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ): 5-оксо- и 5-ОН-МЭГФ в моче	Дети 6–13 лет	0,5	[Schulz C., Angerer J. et al., 2007]	0,5
	Женщины репродуктивного возраста	0,3		0,3
	Мужчины ≥ 14 лет, общая популяция	0,75		0,75
Мышьяк в цельной крови	Общая популяция	0,002–0,023	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,002
Никель в цельной крови	Общая популяция	0,001–0,028	[Iyengar V., Woittiez J., 1988; Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,001
Пентахлорфенол в сыворотке крови	Общая популяция	0,04	[Schulz C., Angerer J. et al., 2007]	0,04
Пентахлорфенол в моче	Общая популяция	0,025		0,025
Ртуть в моче	Общая популяция	0,002–0,008	[Iyengar V., Woittiez J., 1988; Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,002
	Общая популяция	0,0001–0,002	[Schulz C., Angerer J. et al., 2007]	0,0001
Ртуть в цельной крови	Общая популяция	0,005	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,005
Свинец в цельной крови	Общая популяция	>0,1	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,1
Селен в цельной крови	Общая популяция	0,058-0,234	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,058
Сурьма в плазме крови	Общая популяция	0,000052±0,000019	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,000052
Таллий в цельной крови	Общая популяция	<0,005	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	<0,005
Толуол в цельной крови	Общая популяция	0,0	[Куценко С. А., 2004]	0,0

Окончание таблицы 2.6

1	2	3	4	5
Цинк в моче	Общая популяция	0,18–0,085	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,18
Цинк в цельной крови	Общая популяция	0,07-0,12	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,07
Хром в цельной крови	Общая популяция	0,0007–0,028	[Iyengar V., Woittiez J., 1988; Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,001
Цезий в сыворотке крови	Общая популяция	0,001-0,0004	[Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]	0,001
Фенол в цельной крови	Общая популяция	—	[Schulz C., Angerer J. et al., 2007]	0,01
Фторид-ион в моче	Общая популяция	0,2-3,2	[Зайцева Н. В. и др., 2002]	0,2
Формальдегид в цельной крови	Дети	0,005±0,0014	[Schulz C., Angerer J. et al., 2007]	0,004
	Взрослые	0,018±0,006	[Schulz C., Angerer J. et al., 2007]	0,018
Этилбензол в цельной крови	Общая популяция	0,0	[Куценко С. А., 2004]	0,0

Фоновый региональный уровень представляет собой среднестатистическое значение концентрации химического вещества в определенной биосреде, установленное в течение определенного периода времени в специальных поперечных исследованиях у населения определенного возраста и пола, проживающего в конкретных природно-географических (геохимических) условиях и не подвергающегося экспозиции данного химического вещества, связанной с деятельностью хозяйствующих субъектов вследствие нарушения обязательных требований санитарного законодательства. Данное определение закреплено стандартом организации (Стандарт организации М 55-2022 от 22.12.2022 г.). Для повышения объективности и достоверности результатов исследования содержания химических веществ в биосредах отбор проб биоматериала и его аналитическое исследование проводятся равномерно по сезонам года [Балашов С. Ю., Кирьянов Д. А., 2010]. Установленные региональные фоновые уровни содержания химических соединений и элементов в биологических средах человека. Фоновые уровни, дифференцированные по полу и возрасту, целесообразно использовать в качестве критериев оценок экспозиции при гигиенических исследованиях, расследованиях, экспертизах. Примеры фоновых региональных концентраций химических веществ в биосредах населения отдельных регионов РФ приведены в таблицах 2.7–2.13.

Таблица 2.7

**Региональные фоновые уровни содержания металлов в цельной крови
взрослого населения Республики Башкортостан (диапазон колебаний $M \pm \sigma$)**
[МУ 2.1.10.2809-10, 2010]

Ме- талл	Ед. изм.	Территория				
		г. Уфа <i>N</i> = 160	Центральные сельские районы <i>N</i> = 97	Башкирское Зауралье <i>N</i> = 46	Северо-восток (сельские районы) <i>N</i> = 67	Юг (г. Салават) <i>N</i> = 153
Mn	мкг/дм ³	20,0–90,0	24,0–38,0	18,2–50,2	22,8–41,8	13,0–21,0
Pb	мкг/дм ³	35,0–110,0	18,7–72,3	27,0–73,2	25,0–56,0	23,0–67,8
Ni	мкг/дм ³	3,0–22,0	12,8–21,0	11,0–33,0	21,6–33,5	9,4–21,6
Cd	мкг/дм ³	2,8–10,0	0,5–1,2	1,0–15,4	0,1–8,0	0,2–0,8
Cu	мг/дм ³	0,7–1,1	0,5–0,6	0,7–1,4	0,9–1,3	0,5–0,6
Zn	мг/дм ³	4,0–7,0	5,0–6,8	4,2–7,2	4,0–9,9	5,0–6,7
Fe	мг/дм ³	390–510	399–503	243–438	217–296	474–620
Hg	мкг/дм ³	0,4–1,8	0,4–1,4	2,1–13,4	1,7–3,8	0,7–1,1

Таблица 2.8

**Региональные фоновые уровни содержания металлов
в волосах детского населения, мг/кг**

Металл	г. Уфа [Ларионова Т. К. и др., 2016]	ЯНАО [Журба О. М. и др., 2015]	Иркутская область [Лисецкая Л. Г., Ефимова Н. В., 2016]
	(<i>N</i> = 210)	(<i>N</i> = 30)	(<i>N</i> = 747)
Mn	0,45 (0,18–0,62)	0,25 (0,18–0,38)	–
Pb	0,72 (0,56–2,20)	0,5 (0,26–0,87)	1,24 (0,56–2,38)
Cr	0,67 (0,39–0,91)	1,07 (0,80–2,18)	–
Ni	0,29 (0,14–0,45)	–	–
Cd	0,10 (0,01–0,19)	0,21 (0,13–0,30)	0,026 (0,011–0,047)
Cu	11,1 (4,6–16,7)	15,2 (11,0–19,4)	5,53 (4,51–6,60)
Zn	87,1 (41,7–132,5)	130,7 (83,0–166,7)	125,83 (88,66–164,53)
Hg	0,19 (0,10–0,28)	0,25 (0–0,45)	0,38 (0,20–0,72)
Fe	17,3 (8,4–24,2)	77,9 (53,7–119,1)	–
Ca	507 (214–689)	–	–
Mg	49,8 (18,5–79,9)	–	34,21 (19,65–70,64)

Примечание: данные представлены в виде Ме (q25–q75), где Ме — медиана, q25 — нижний квартиль, q75 — верхний квартиль.

Таблица 2.9

Фоновые уровни содержания элементов в слюне взрослого населения в г. Санкт-Петербург, мг/дм³ (N = 60), метод атомно-эмиссионного спектрального анализа малого объема по способу сухого остатка в дуге переменного тока [Савинов С. С., Дробышев А. И., 2022]

Элементы	Среднее значение (диапазон)
Серебро	(<0,0005–0,077)
Алюминий	0,006 (0,0002–0,990)
Кальций	240 (52–400)
Кадмий	(<0,0002–0,003)
Хром	0,049 (0,008–0,120)
Медь	0,010 (0,0002–1,70)
Железо	0,180 (0,012–1,70)
Магний	22,0 (7,2–140,0)
Марганец	0,049 (0,009–0,670)
Фосфор	223 (29–470)
Свинец	(<0,004–0,20)
Кремний	2,1 (0,5–18,3)
Титан	0,086 (0,013–1,130)
Цинк	0,29 (0,014–1,20)

Таблица 2.10

Региональные фоновые уровни содержания металлов в биосредах взрослого и детского населения Пермского края, мг/дм³ (метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой) [Балашов С. Ю., Кирьянов Д.А, 2010; Уланова Т. С. и др., 2016]

Ме- талл	Количество наблюдений в группе (N)	Медиана ($\bar{X}$)	Стандартное отклонение (S)	Доверительный интервал медианы	
				нижняя граница (M_n)	верхняя граница (M_v)
1	2	3	4	5	6
Взрослое население					
кровь					
Mn	77	0,013	0,005	0,0117	0,014
Pb	36	0,014	0,009	0,011	0,018
Cr	43	0,003	0,001	0,002	0,004
Ni	76	0,003	0,001	0,002	0,004
Cu	77	0,789	0,113	0,763	0,814
Zn	75	5,262	0,793	5,079	5,445
моча					
Mn	32	0,0005	0,0005	0,0003	0,0007
Pb	95	0,0006	0,0005	0,0004	0,0007
Cr	76	0,001	0,0006	0,001	0,001
Ni	71	0,002	0,001	0,002	0,002
Va	75	0,0006	0,0003	0,0005	0,0006

Окончание таблицы 2.10

1	2	3	4	5	6
Cd	72	0,0002	0,0001	0,0002	0,0002
Sr	76	0,187	0,147	0,153	0,221
Cu	65	0,008	0,004	0,007	0,009
Zn	73	0,220	0,169	0,180	0,259
Детское население					
цельная кровь					
Mn	191	0,013	0,003	0,012	0,013
Pb	83	0,014	0,006	0,012	0,015
Cr	90	0,002	0,00005	0,001	0,003
Ni	84	0,002	0,0005	0,001	0,003
Va	140	0,0001	0,00005	0,00008	0,0002
Cd	89	0,0001	0,0001	0,00005	0,0002
Sr	88	0,021	0,014	0,0183	0,025
Cu	188	0,855	0,121	0,838	0,873
Zn	186	4,770	0,751	4,661	4,879
моча					
Mn	152	0,0006	0,0003	0,0005	0,0006
Pb	95	0,0006	0,0005	0,0004	0,0007
Cr	87	0,001	0,0006	0,0005	0,002
Ni	93	0,001	0,0005	0,0007	0,002
Va	180	0,0006	0,0003	0,0005	0,0007
Cd	86	0,0001	0,00004	0,00006	0,0002
Sr	162	0,147	0,0941	0,132	0,162
Cu	178	0,010	0,0061	0,0091	0,012
Zn	95	0,217	0,141	0,188	0,245

Таблица 2.11

**Региональные фоновые уровни элементов в биосредах
взрослого и детского населения Иркутской области [МР, 2013]**

Вещество, ед. изм.	Количество наблюдений в группе (N)	Среднее	Ошибка среднего	Стандарт- ное откло- нение	Медиана	Q ₂₅ –Q ₇₅
1	2	3	4	5	6	7
Взрослое население						
Моча						
Фтор, мкг/дм ³	35	650	169	264	621	458–821
Цинк, мг/дм ³	126	533	205	356	480	260–735
Медь, мкг/дм ³	83	3,8	1,6	2,8	3,1	2,4–4,1
Марганец, мг/дм ³	109	2,5	1,2	2,2	2,0	1,3–3,0
Хром, мкг/дм ³	107	78,1	58,9	101,9	50,8	33,9–80,8
Кобальт, мкг/дм ³	85	4,5	1,3	2,3	5	2,7–6,2
Свинец, мкг/дм ³	119	5,7	3,4	5,9	3,8	0–12,0
Ртуть, мкг/дм ³	127	1,4	1,2	2,2	0	0–1,8

Окончание таблицы 2.11

1	2	3	4	5	6	7
Волосы, мкг/г						
Цинк	272	157,7	25,2	43,6	156,9	123,1–200
Медь	195	6,4	1,4	2,4	5,9	4,8–7,4
Железо	272	16,8	8,2	14,2	13,1	9–19
Магний	86	64,8	10,5	18,13	70	46,2–80
Марганец	122	4,15	1,9	3,27	4	1,62–6,0
Кадмий	256	1,98	2,0	3,52	0,054	0,008–2,25
Свинец	173	0,81	0,7	1,25	0,45	0,16–0,92
Ртуть	153	4,15	1,8	3,25	4,5	0,54–7
Детское население						
Моча						
Фтор, мкг/дм ³	165	670	140	240	580	450–740
Йод, мкг/дм ³	579	50,8	13,9	23,75	48,3	34,3–62,2
Цинк, мг/дм ³	242	430,3	143,0	248,04	378,3	251,5–529,1
Медь, мкг/дм ³	241	16,25	5,85	9,98	15,64	10,82–20,35
Марганец, мг/дм ³	60	8,25	0,27	4,78	7,48	4,24–10,67
Кальций, мг/дм ³	50	33,72	13,88	24,04	28,08	17,48–38,40
Магний, мг/дм ³	50	1,13	0,36	0,62	0,86	0,65–1,56
Кадмий, мкг/дм ³	240	2,13	0,90	1,56	2,35	0,90–3,25
Ртуть, мкг/дм ³	230	0,28	0,80	1,60	0	0–0
Формальдегид, мкг/дм ³	275	3,87	1,08	1,86	3,6	0,6–5,25
Формальдегид, мкг/дм ³	109	68,7	4,17	34,2	57,1	44,2–83,3
Сульфаты, г/сут	93	4,10	0,21	2,01	4,16	2,64–4,98
Сера, г/сут	93	0,54	0,03	0,29	0,57	0,36–0,68
Тиодиксусная кислота (ТДУК), мкг/см ³	169	0,24	0,04	0,26	0,22	0,16–0,31
Волосы, мкг/г						
Цинк	639	128,93	29,96	51,84	125,83	88,66–164,53
Медь	626	5,68	0,91	1,58	5,54	4,51–6,60
Железо	377	40,11	16,62	28,75	32,15	20,33–49,98
Магний	608	49,21	22,01	38,07	34,21	19,65–70,64
Кальций	308	370,58	176,45	305,27	242,37	142,79–30,67
Марганец	157	1,08	0,46	0,79	0,82	0,53–1,42
Кадмий	174	0,085	0,072	0,1246	0,037	0,016–0,082
Свинец	243	1,56	0,72	1,239	1,24	0,56–2,38
Ртуть	246	0,52	0,25	0,4436	0,38	0,20–0,72

Таблица 2.12

Региональные фоновые уровни содержания химических элементов в организме детского и взрослого населения г. Магадан в зависимости от возраста и пола, Q_{25} – Q_{75} , мкг/г [Луговая Е. А., Степанова Е. М., 2019]

Элемент	Детское население						
	Дети до 1 года	Дети 1–3 лет	Дети 4–7 лет	Мальчики 8–12 лет	Девочки 8–11 лет	Мальчики 13–16 лет	Девочки 12–15 лет
1	2	3	4	5	6	7	8
Al	10,43–22,18	7,28–16,11	6,28–14,00	8,28–16,89	9,04–17,53	4,34–12,91	4,63–11,06
As	0,04–0,08	0,06–0,12	0,04–0,08	0,04–0,22	0,04–0,15	0,04–0,07	0,04–0,05
B	1,64–4,22	1,44–5,44	1,06–3,36	0,63–2,08	0,52–0,99	0,35–2,01	0,29–0,92
Be	0,00–0,00	0,00–0,01	0,00–0,00	0,00–0,00	0,00–0,00	0,00–0,00	0,00–0,00
Ca	272,6–577,3	176,8–253,0	154,1–282,9	171,5–310,7	190,6–385,9	157,3–267,3	197,4–375,7
Cd	0,03–0,11	0,02–0,10	0,02–0,05	0,02–0,22	0,01–0,11	0,01–0,06	0,01–0,02
Co	0,01–0,02	0,01–0,02	0,01–0,02	0,01–0,06	0,01–0,14	0,01–0,01	0,01–0,02
Cr	0,50–1,04	0,46–1,27	0,35–0,99	0,34–0,93	0,30–1,03	0,30–0,65	0,22–0,54
Cu	8,59–11,58	8,96–11,60	7,98–12,16	7,91–10,87	7,40–10,62	7,93–11,37	8,39–11,02
Fe	18,54–36,28	13,70–24,77	12,95–24,26	13,19–27,02	13,49–26,09	11,48–22,96	11,57–22,35
Hg	0,15–0,35	0,06–0,28	0,19–0,46	0,11–0,27	0,18–0,32	0,13–0,39	0,18–0,36
I	1,75–31,80	0,78–5,26	0,50–2,15	0,33–0,80	0,30–1,22	0,30–0,69	0,30–0,52
K	508,5–1543,0	171,7–1373,0	53,8–1129,1	76,07–373,2	21,61–119,2	35,70–209,1	16,75–61,57
Li	0,02–0,04	0,01–0,03	0,01–0,03	0,01–0,02	0,01–0,03	0,01–0,03	0,01–0,02
Mg	19,33–43,81	11,28–17,65	10,58–19,85	10,47–19,64	12,15–28,20	13,43–26,09	17,80–37,34
Mn	0,48–2,77	0,18–0,47	0,22–0,52	0,29–0,61	0,31–0,73	0,25–0,55	0,37–0,94
Na	248,5–657,5	102,3–1251,4	65,1–965,0	108,2–758,0	59,0–273,0	103,7–447,2	40,96–175,8
Ni	0,20–0,52	0,17–0,39	0,13–0,26	0,14–0,84	0,16–0,62	0,12–0,28	0,11–0,30
P	126,4–157,0	117,4–149,3	117,7–157,5	131,9–158,4	128,8–160,8	119,0–155,6	118,7–160,5
Pb	0,53–2,03	0,47–2,11	0,33–1,08	0,28–1,50	0,15–0,95	0,25–1,19	0,12–0,30
Se	0,40–0,91	0,27–0,51	0,35–0,68	0,38–0,94	0,39–1,05	0,32–0,53	0,28–0,51
Si	18,97–33,98	16,38–42,47	15,00–39,39	13,90–33,15	15,37–38,68	16,51–40,56	17,83–49,48
Sn	0,17–0,64	0,16–0,73	0,11–0,32	0,09–1,01	0,11–1,09	0,06–0,16	0,06–0,19
V	0,07–0,19	0,05–0,23	0,02–0,22	0,02–0,13	0,02–0,15	0,04–0,12	0,04–0,10
Zn	101,8–203,1	71,2–147,3	78,6–158,5	134,6–182,9	173,8–184,7	146,2–200,1	155,0–196,6

Взрослое население							
Эле- мент	Юноши 17–21 лет	Девушки 16–20 лет	Мужчины 22–35 лет	Женщины 21–35 лет	Мужчины 36–60 лет	Женщины 36–55 лет	Мужчины старше 60 лет и жен- щины стар- ше 55 лет
Al	2,88–6,23	3,83–12,85	6,37–14,22	4,37–13,82	5,83–22,77	4,78–15,19	3,38–8,14
AS	0,04–0,10	0,04–0,09	0,05–0,12	0,04–0,06	0,05–0,20	0,03–0,08	0,04–0,14
B	0,22–0,60	0,18–0,79	0,59–1,63	0,33–1,31	0,57–3,02	0,27–2,09	0,52–2,16
Be	0,00–0,00	0,00–0,00	0,00–0,00	0,00–0,00	0,00–0,01	0,00–0,01	0,00–0,01
Ca	16,14– 308,24	214,52– 467,68	183,80– 327,10	257,36– 761,49	220,25– 395,85	283,65– 980,13	230,12– 528,01
Cd	0,01–0,03	0,01–0,05	0,01–0,05	0,00–0,02	0,02–0,13	0,01–0,04	0,01–0,04
Co	0,00–0,01	0,01–0,02	0,01–0,02	0,01–0,02	0,01–0,08	0,01–0,04	0,01–0,03
Cr	0,45–1,03	0,20–0,58	0,45–1,00	0,23–0,53	0,27–1,08	0,17–0,54	0,19–0,69
Cu	8,03–9,69	7,82–11,08	9,85–12,19	8,46–11,55	8,56–12,63	9,01–11,56	8,32–10,95
Fe	7,66–14,26	12,78– 23,30	13,86– 27,07	14,21– 29,69	14,35– 38,84	13,28– 26,17	8,37–25,13
Hg	0,04–0,16	0,23–0,43	0,21–0,86	0,30–0,67	0,39–0,95	0,39–0,69	0,30–0,65
I	0,30–0,72	0,03–0,63	0,31–1,12	0,30–1,05	0,44–3,43	0,30–1,51	0,31–1,89
K	57,80– 273,55	10,22– 68,70	45,60– 166,70	17,09– 76,84	73,39– 527,86	26,94– 197,63	54,20–314,67
Li	0,01–0,01	0,01–0,01	0,01–0,03	0,01–0,02	0,01–0,04	0,02–0,02	0,01–0,02
Mg	13,97– 25,37	18,74– 41,46	20,56– 35,63	21,34– 68,27	19,16– 37,89	27,24– 108,98	22,56–65,05
Na	143,68– 576,10	37,42– 210,90	62,37– 414,41	40,65– 184,43	187,01– 911,98	74,87– 560,74	141,59– 767,40
Mn	0,20–0,41	0,39–1,08	0,27–0,70	0,43–1,66	0,41–0,96	0,50–2,28	0,40–1,64
Ni	0,11–0,24	0,11–0,41	0,15–0,34	0,11–0,31	0,18–0,49	0,11–0,32	0,11–0,29
P	109,93– 151,29	129,74– 157,88	143,70– 173,90	137,35– 165,73	148,74– 185,74	140,38– 181,30	140,65– 171,94
Pb	0,11–0,66	0,09–0,38	0,30–0,92	0,09–0,33	0,53–4,99	0,11–0,54	0,14–0,86
Se	0,21–0,49	0,38–0,61	0,30–0,51	0,26–0,48	0,39–0,80	0,28–0,88	0,32–0,94
Si	14,51– 44,82	18,76– 54,69	20,10– 47,80	17,40– 46,15	14,23– 31,52	15,10– 38,01	14,43–67,68
Sn	0,04–0,08	0,04–0,25	0,06–0,17	0,04–0,20	0,09–0,20	0,04–0,16	0,05–0,20
V	0,07–0,17	0,03–0,12	0,03–0,19	0,02–0,08	0,01–0,09	0,02–0,09	0,02–0,11
Zn	1540,95– 167,05	158,36– 208,15	166,50– 216,90	154,52– 211,68	131,49– 208,45	147,13– 201,48	154,56– 202,22

Таблица 2.13

Региональные фоновые уровни содержания металлов в волосах взрослого населения 25–50 лет, проживающих в Приволжском федеральном округе

[Еремейшвили А. В. и др., 2012; Агаджанян Н. А. и др., 2016]

Металл	Содержание в волосах, мг/кг					
	Республика Башкортостан		Республика Татарстан		ПФО в целом	
	Женщины (N = 624)	Мужчины (N = 514)	Женщины (N = 624)	Мужчины (N = 514)	Женщины (N = 7453)	Мужчины (N = 3275)
Токсичные и потенциально-токсичные микроэлементы						
Al	5,33* (3,34–8,45)	6,78 (4,07–11,26)	13,5 (7,99–20,63)	11,64 (7,86–18,56)	8,18 (4,73–13,86)	9,44 (5,48–15,25)
Cd	0,027 (0,012–0,053)	0,075 (0,033–0,193)	0,023 (0,013–0,044)	0,031 (0,015–0,069)	0,021 (0,011–0,043)	0,052 (0,022–0,135)
Hg	0,47 (0,25–0,78)	0,58 (0,30–1,03)	0,46 (0,26–0,84)	0,52 (0,26–1,07)	0,51 (0,29–0,90)	0,53 (0,27–1,03)
Pb	0,41 (0,23–0,77)	1,09 (0,50–2,51)	0,36 (0,20–0,69)	0,58 (0,29–1,18)	0,32 (0,17–0,62)	0,86 (0,41–2,02)
Sn	0,16 (0,08–0,41)	0,11 (0,07–0,17)	0,14 (0,07–0,36)	0,10 (0,06–0,16)	0,13 (0,06–0,37)	0,11 (0,07–0,18)
Условно-эссенциальные микроэлементы						
Li	0,019 (0,012–0,03)	0,024 (0,015–0,041)	0,021 (0,013–0,034)	0,022 (0,01–0,037)	0,021 (0,012–0,035)	0,026 (0,015–0,045)
Ni	0,33 (0,20–0,54)	0,32 (0,22–0,46)	0,40 (0,26–0,69)	0,27 (0,18–0,45)	0,37 (0,22–0,63)	0,31 (0,20–0,50)
V	0,052 (0,035–0,078)	0,076 (0,053–0,119)	0,055 (0,035–0,086)	0,06 (0,039–0,095)	0,055 (0,036–0,087)	0,079 (0,048–0,124)
Эссенциальные микроэлементы						
Co	0,017 (0,011–0,031)	0,017 (0,011–0,026)	0,025 (0,015–0,052)	0,014 (0,009–0,021)	0,021 (0,012–0,044)	0,016 (0,010–0,027)
Cr	0,33 (0,25–0,49)	0,49 (0,33–0,72)	0,36 (0,25–0,52)	0,42 (0,28–0,67)	0,33 (0,23–0,47)	0,49 (0,34–0,75)
Cu	13,5 (11,0–17,7)	11,7 (10,0–14,2)	11,7 (9,9–14,8)	11,0 (9,4–13,0)	11,9 (9,9–15,3)	11,4 (9,8–13,5)
Fe	13,3 (9,7–19,7)	16,8 (11,4–25,8)	17,0 (11,6–27,3)	15,6 (11,5–23,1)	16,0 (11,2–24,4)	18,9 (12,4–31,6)
Mn	0,52 (0,31–0,93)	0,56 (0,34–1,11)	1,2 (0,58–2,31)	0,60 (0,39–0,96)	0,84 (0,43–1,86)	0,6 (0,35–1,09)
Zn	183 (149–217)	168 (141–198)	197 (165–239)	184 (159–220)	187 (157–226)	175 (149–205)
Макроэлементы						
Ca	1493 (838–2654)	714 (447–1173)	1405 (745–2501)	503 (354–792)	1352 (687–2501)	507 (354–813)
K	66 (24–167)	119 (50–286)	42 (20–106)	79 (37–207)	43 (20–115)	113 (45–291)
Mg	117,1 (64,0–203,9)	67,5 (43,5–113,3)	116,1 (65,0–211,4)	48,8 (34,3–72,1)	118,3 (60,3–226,5)	54,1 (35,8–86,4)
Na	166 (77–365)	323 (177–708)	100 (51–216)	149 (83–315)	131 (61–292)	256 (123–269)

Примечание: * — данные представлены в виде Me (q25 – q75), где Me — медиана, q25 — нижний квартиль, q75 — верхний квартиль.

Под показателем группы сравнения понимается среднестатистическое значение концентрации химического вещества в определенной биосреде, установленное в контролируемых поперечных когортных исследованиях по типу «случай-контроль» у населения, не подвергающегося экспозиции данного загрязняющего вещества, связанной с деятельностью хозяйствующих субъектов вследствие нарушения обязательных требований санитарного законодательства. Обязательным условием корректности применения предложенных критериев является сопоставимость сравниваемых групп по климато-географическим условиям проживания, возрастно-гендерным, социально-экономическим характеристикам.

Примеры содержания химических веществ в биосредах человека, используемых в качестве показателей группы сравнения для оценки содержания веществ в биосредах экспонированных лиц, представлены в таблице 2.14.

Таблица 2.14

Примеры содержания химических веществ в биосредах детей и взрослых, подвергающихся (группа наблюдения) и не подвергающихся (группа сравнения) длительной экспозиции химических веществ, обусловленной прошлой и настоящей деятельностью хозяйствующих субъектов надзора в регионах РФ

Группа наблюдения ($M \pm m$), мг/дм ³		Группа сравнения ($M \pm m$), мг/дм ³		
1	2	3	4	5
Республика Бурятия				
В зоне влияния бывшей хозяйственной деятельности горнодобывающего предприятия [Клейн С. В. и др., 2017]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 4–7 лет				
Кровь:	$N = 99$	$N = 31$		
Кадмий	$0,0003 \pm 0,00007$	$0,0002 \pm 0,0001$	0,040	36,8
Марганец	$0,010 \pm 0,001$	$0,012 \pm 0,002$	0,030	18,4
Никель	$0,004 \pm 0,0007$	$0,003 \pm 0,0002$	0,050	28,0
Свинец	$0,025 \pm 0,0021$	$0,032 \pm 0,006$	0,040	11,2
Стронций	$0,043 \pm 0,004$	$0,055 \pm 0,01$	0,020	16,8
Хром	$0,004 \pm 0,0004$	$0,003 \pm 0,0001$	0,005	36,0
Пермский край				
Зона влияния хозяйственной деятельности предприятия машиностроения [Зайцева Н. В. и др., 2014]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–7 лет				
Кровь:	$N = 240$	$N = 150$		
Марганец	$0,059 \pm 0,008$	$0,001 \pm 0,001$	0,0001	69,0

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Никель	0,281±0,036	0,021±0,009	0,0001	52,5
Хром	0,038±0,009	0,006±0,001	0,0001	37,3
В зоне влияния избыточного содержания хлорсодержащих соединений в питьевой воде [Кольдибекова Ю. В. и др., 2020]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–7 лет				
Кровь:	N = 91	N = 46		
Мышьяк	0,001±0,0003	0,0006±0,0002	0,020	33,7
Никель	0,008±0,001	0,005±0,002	0,010	51,2
Стронций	0,053±0,004	0,031±0,004	0,001	75,6
Цинк	5,74±0,18	4,85±0,21	0,001	79,1
Ацетальдегид	0,086±0,005	0,036±0,004	0,001	96,4
Масляный альдегид	0,0007±0,0001	0,0004±0,0002	0,001	66,7
Формальдегид	0,00120,0001	0,001±0,0001	0,001	72,6
о-ксилол	0,0006±0,0002	0,0002±0,0001	0,014	22,0
Толуол	0,0016±0,0003	0,0004±0,0004	0,001	82,9
Фенол	0,017±0,002	0,001±0,001	0,001	34,1
Дибромхлорметан	0,000008±0,000004	0,0±0,0	0,010	14,1
Хлороформ	0,0006±0,0001	0,0004±0,0001	0,050	37,2
Трихлорметан	0,00003±0,000006	0,000004±0,000002	0,001	84,6
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятия по добыче и переработке ванадийсодержащей руды [Землянова М. А., Звездин В. Н., 2009]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–7 лет				
Кровь:	N = 209	N = 197		
Ванадий	0,003±0,0001	0,001±0,0001	0,0001	85,0
В зоне влияния природно-обусловленного повышенного содержания марганца в питьевой воде [Клейн С. В. и др., 2017]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–7 лет				
Кровь:	N = 147	N = 57		
Марганец	0,014±0,001	0,011±0,001	0,010	54,0
Никель	0,115±0,007	0,085±0,005	0,001	63,5
Хром	0,016±0,001	0,013±0,002	0,010	41,0
Кадмий	0,0004±0,00009	0,0002±0,00008	0,010	57,0
Четыреххлористый углерод	0,00002±0,000015	0,000007±0,000007	0,050	11,0

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Красноярский край, в том числе регионы Арктической зоны				
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятия по производству металлургического глинозема [Горяев Д. В., 2018]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 4–7 лет				
Кровь:	<i>N</i> = 223	<i>N</i> = 51		
Алюминий	0,037±0,007	0,022±0,006	0,002	36,8
Ванадий	0,00008±0,00003	0,00004±0,00001	0,034	100,0
Марганец	0,012±0,001	0,010±0,001	0,048	32,0
Медь	0,858±0,025	0,735±0,070	0,002	68,3
Никель	0,004±0,0005	0,002±0,0007	0,003	38,6
Хром	0,004±0,0003	0,003±0,0002	0,040	52,0
Ацетальдегид	0,128±0,008	0,080±0,006	0,0001	58,8
Формальдегид	0,056±0,009	0,040±0,007	0,041	44,7
Бензол	0,0008±0,0001	0,0003±0,00005	0,0001	73,4
П-, м-ксилол	0,0004±0,00001	0,0003±0,00001	0,045	40,3
О-ксилол	0,0028±0,0002	0,0011±0,0002	0,010	52,8
Фенол	0,062±0,025	0,029±0,004	0,016	65,3
Моча:	<i>N</i> = 223	<i>N</i> = 51		
Алюминий	0,027±0,005	0,0064±0,0016	0,0001	67,2
Фторид-ион	0,588±0,077	0,373±0,078	0,0001	62,8
Взрослые 25–45 лет				
Кровь:	<i>N</i> = 69	<i>N</i> = 29		
Алюминий	0,034±0,0011	0,023±0,001	0,029	25,0
Марганец	0,008±0,002	0,01±0,001	0,015	19,2
Бензол	0,0008±0,0001	0,0003±0,00005	0,002	80,8
О-ксилол	0,003±0,0005	0,001±0,0002	0,002	23,1
П-, м-ксилол	0,0005±0,0001	0,0003±0,00006	0,003	50,0
Формальдегид	0,054±0,0108	0,039±0,007	0,034	42,3
Бенз(а)пирен	(0,014±0,001)×10 ⁻³	(0,01±0,001)×10 ⁻³	0,050	9,1
Метанол	0,930±0,144	0,602±0,091	0,002	53,8
Моча:	<i>N</i> = 223	<i>N</i> = 51		
Алюминий	0,022±0,006	0,006±0,002	0,0001	70,6
Фторид-ион	0,992±0,261	0,341±0,116	0,0001	73,1
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятия по добыче и переработке руд цветных металлов [Тихонова И. В., 2019]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–6 лет				
Кровь:	<i>N</i> = 361	<i>N</i> = 136		
Бенз(а)пирен	(0,0024±0,0007)×10 ⁻³	(0,0011±0,0008)×10 ⁻³	0,020	11,2
Бензол	0,0007±0,00004	0,0005±0,00006	0,040	47,1

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Толуол	0,0003±0,00003	0,0001±0,00004	0,001	42,4
Этилбензол	0,00009±0,00004	0,0±0,0	0,001	8,5
П-, м-ксилол	0,0001±0,00003	0,0±0,0	0,001	13,1
Фенол	0,017±0,001	0,014±0,002	0,040	46,7
О-ксилол	0,0008±0,0001	0,0006±0,0001	0,040	43,5
Ванадий	0,0005±0,00003	0,0003±0,00004	0,001	52,2
Кадмий	0,0003±0,00005	0,0002±0,00005	0,050	32,7
Мышьяк	0,0017±0,0001	0,0008±0,0001	0,001	75,4
Никель	0,0102±0,0011	0,0092±0,0014	0,270	39,9
Свинец	0,0154±0,0008	0,0142±0,0018	0,240	39,1
Хром	0,0049±0,0004	0,0038±0,0004	0,260	38,5
Моча:	N=361	N=136		
Алюминий	0,006±0,001	0,0064±0,0016	0,350	2,3
Мышьяк	0,019±0,002	0,014±0,003	0,050	31,8
Дети 7–14 лет				
Кровь:	N = 154	N = 69		
Акролеин	0,1039±0,0057	0,0867±0,0123	0,010	93,0
Бенз(а)пирен	$(0,0014±0,0002) \times 10^{-3}$	$(0,0026±0,0004) \times 10^{-3}$	0,050	6,3
Формальдегид	0,0404±0,0024	0,0285±0,0037	0,001	67,4
Бензол	0,0004±0,00005	0,00023±0,00009	0,001	64,4
Толуол	0,0004±0,00005	0,00019±0,00008	0,030	59,6
Этилбензол	0,0002±0,00007	0,0±0,0	0,001	20,8
П-,м-ксилол	0,00005±0,00003	0,0±0,0	0,001	7,4
Фенол	0,012±0,001	0,0052±0,0013	0,001	72,2
О-ксилол	0,0005±0,0001	0,0003±0,0002	0,040	43,0
Мышьяк	0,0014±0,0001	0,0023±0,0004	0,001	10,5
Никель	0,007±0,0012	0,0121±0,0021	0,001	11,8
Свинец	0,0144±0,0012	0,0193±0,0029	0,001	11,1
Хром	0,0044±0,0004	0,0052±0,0009	0,101	20,9
Моча:	N= 154	N= 69		
Алюминий	0,0046±0,0031	0,0044±0,0011	0,155	1,5
Мышьяк	0,014±0,002	0,010±0,001	0,011	25,5
Взрослые 18–49 лет				
Кровь:	N = 214	N = 87		
Бенз(а)пирен	$(0,0016±0,0002) \times 10^{-3}$	$(0,001±0,0002) \times 10^{-3}$	0,036	7,0
Бензол	0,0007±0,00003	0,0006±0,00002	0,001	39,6
Толуол	0,0003±0,00004	0,0001±0,00006	0,001	59,8
Этилбензол	0,0003±0,0002	0,00005±0,00004	0,040	18,6
П-, м-ксилолы	0,0001±0,00004	0,0±0,0	0,001	14,4
Фенол	0,015±0,002	0,011±0,001	0,020	48,4
О-ксилол	0,0008±0,0003	0,0004±0,0001	0,030	44,2
Ванадий	0,0005±0,00006	0,0004±0,00002	0,050	39,8

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Никель	0,014±0,001	0,007±0,001	0,001	55,8
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятия по производству цветных металлов [Зайцева Н. В. и др., 2022]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 4–7 лет				
Кровь:	N = 267	N = 97		
Марганец	0,014±0,001	0,011±0,001	0,0001	65,9
Медь	0,936±0,0192	0,902±0,0228	0,027	43,3
Никель	0,012±0,0011	0,007±0,0009	0,0001	61,4
Свинец	0,013±0,0008	0,012±0,0008	0,278	35,6
Хром	0,008±0,0007	0,0056±0,0002	0,0001	58,3
Ацетальдегид	0,068±0,002	0,059±0,002	0,0001	53,6
Бенз(а)пирен	(0,0280±0,0037)·10 ⁻³	(0,0035±0,0013)·10 ⁻³	0,0001	100,0
Масляный альдегид	0,004±0,0002	0,003±0,0002	0,009	37,8
Пропионовый альдегид	0,011±0,0001	0,009±0,001	0,011	41,7
Формальдегид	0,067±0,004	0,043±0,0031	0,0001	69,7
Бензол	0,004±0,0006	0,002±0,0002	0,0001	70,7
О-ксилол	0,004±0,0006	0,0003±0,0002	0,0001	100,0
П-, м-ксилол	0,005±0,0001	0,002±0,0004	0,0001	94,9
Толуол	0,002±0,0001	0,0009±0,0002	0,0001	100,0
Фенол	0,039±0,006	0,006±0,003	0,0001	100,0
Этилбензол	0,0006±0,0004	0,0	0,017	6,7
Моча:	N=267	N=97		
Алюминий	0,007±0,0004	0,004±0,0004	0,0001	67,2
Фторид-ион	0,724±0,086	0,590±0,058	0,013	43,0
Взрослые 23–52 лет				
Кровь:	N = 135	N = 60		
Марганец	0,015±0,001	0,013±0,001	0,003	51,2
Медь	0,930±0,041	0,848±0,0366	0,005	49,6
Никель	0,012±0,001	0,007±0,0002	0,0001	49,6
Хром	0,008±0,001	0,006±0,0004	0,0001	50,4
Ацетальдегид	0,062±0,003	0,053±0,003	0,0001	65,6
Бенз(а)пирен	(0,0160±0,0025)·10 ⁻³	(0,0031±0,00156)·10 ⁻³	0,0001	100,0
Масляный альдегид	0,004±0,0003	0,002±0,0002	0,0001	42,3
Формальдегид	0,062±0,0075	0,039±0,0051	0,0001	53,6
Бензол	0,0041±0,0004	0,0026±0,00031	0,0001	62,3
О-ксилол	0,004±0,0004	0,0005±0,00032	0,0001	100,0
П-, м-ксилол	0,005±0,00025	0,0029±0,00064	0,0001	87,3
Толуол	0,002±0,0001	0,0012±0,0003	0,0001	92,1

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Этилбензол	0,005±0,0012	0,0±0,0	0,0001	100,0
Моча:	N=267	N=97		
Алюминий	0,006±0,0008	0,004±0,0006	0,001	57,1
Фторид-ион	0,733±0,0973	0,592±0,0534	0,013	44,7
Иркутская область				
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятия по переработке руд цветных металлов [Землянова М. А., и др., 2020]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–7 лет				
Кровь:	N = 48	N = 21		
Алюминий	0,018±0,004	0,013±0,003	0,020	21,3
Марганец	0,011±0,001	0,008±0,001	0,0001	68,1
Никель	0,004±0,001	0,001±0,0004	0,0001	63,8
Свинец	0,015±0,003	0,011±0,003	0,030	42,6
Хром	0,003±0,001	0,001±0,0003	0,0001	66,0
Медь	0,877±0,140	0,667±0,114	0,020	57,4
Бенз(а)пирен	$(0,001±0,0001) \times 10^{-3}$	нпо ²	0,319	3,1
Моча:	N = 48	N = 21		
Алюминий	0,046±0,006	0,005±0,002	0,0001	97,9
Фторид-ион	0,479±0,071	0,379±0,108	0,002	56,2
Дети 8–10 лет				
Кровь:	N = 46	N = 24		
Алюминий	0,020±0,005	0,014±0,003	0,041	24,4
Марганец	0,012±0,001	0,008±0,001	0,0001	91,3
Никель	0,002±0,0004	0,001±0,0005	0,002	19,6
Свинец	0,017±0,003	0,011±0,0043	0,036	47,8
Хром	0,005±0,001	0,001±0,0003	0,0001	100,0
Медь	0,732±0,026	0,663±0,114	0,242	28,0
Бенз(а)пирен	$(0,003±0,005) \cdot 10^{-3}$	нпо	0,233	7,4
Моча:	N = 46	N = 24		
Алюминий	0,025±0,004	0,009±0,004	0,0001	70,5
Фторид-ион	0,592±0,076	0,337±0,075	0,0001	68,9
Взрослые 20–50 лет				
Кровь:	N = 47	N = 22		
Алюминий	0,021±0,007	0,012±0,0023	0,011	27,7
Марганец	0,011±0,001	0,008±0,001	0,0001	74,5
Никель	0,002±0,0012	0,001±0,0003	0,025	25,5
Свинец	0,015±0,003	0,009±0,002	0,006	59,6
Хром	0,003±0,0005	0,001±0,0002	0,0001	70,2

² нпо — ниже предела обнаружения, предусмотренного методом анализа. При обнаружении концентрации вещества в биосреде ниже предела обнаружения при расчетах используется ½ нпо.

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Бенз(а)пирен	нпо	нпо	—	0,0
Моча:	N=47	N=22		
Алюминий	0,027±0,006	0,004±0,003	0,0001	95,7
Фторид-ион	0,722±0,121	0,327±0,139	0,0001	67,4
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятия целлюлозно-бумажного производства [Пережогин А. Н. и др., 2021; Клейн С. В. и др., 2022]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–7 лет				
Кровь:	N = 45	N = 21		
Формальдегид	0,025±0,004	0,013±0,005	0,001	55,6
Метиловый спирт	0,722±0,179	0,662±0,202	0,653	33,3
Фенол	0,049±0,005	0,020±0,007	0,0001	86,7
Бензол	0,002±0,0002	Нпо	0,0001	84,4
О-ксилол	0,005±0,0005	нпо	0,0001	100,0
М-, п-ксилол	0,0008±0,0001	нпо	0,0001	71,1
Толуол	0,0012±0,0001	нпо	0,003	15,6
Этилбензол	0,0003±0,0001	нпо	0,001	24,4
Моча:	N = 45	N = 21		
Фторид-ион	0,536±0,081	0,378±0,107	0,021	44,4
Дети 8–10 лет				
Кровь:	N = 50	N = 24		
Формальдегид	0,018±0,002	0,015±0,004	0,273	37,5
Метанол	0,935±0,191	0,723±0,193	0,123	40,0
Фенол	0,053±0,006	0,022±0,005	0,0001	89,6
Бензол	0,0009±0,0002	нпо	0,001	25,0
О-ксилол	0,003±0,0007	нпо	0,007	63,3
М-, п-ксилол	0,0002±0,00004	нпо	0,002	22,4
Толуол	0,001±0,0003	нпо	0,003	14,3
Этилбензол	нпо	нпо	—	0,0
Моча:	N = 50	N = 24		
Фторид-ион	0,515±0,089	0,337±0,075	0,0001	60,7
Взрослые 20–50 лет				
Кровь:	N = 42	N = 22		
Бензол	0,0016±0,0003	нпо	0,028	54,8
Метиловый спирт	0,889±0,196	0,755±0,283	0,435	35,7
О-ксилол	0,003±0,0007	нпо	0,000	69,0
М-, п-ксилол	0,0006±0,00003	нпо	0,009	42,9
Толуол	0,0010±0,0002	нпо	0,154	4,8
Фенол	0,060±0,012	0,036±0,006	0,001	71,4
Этилбензол	0,0003±0,00001	нпо	0,002	23,8

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Моча:	N = 42	N = 22		
Фторид-ион	0,609±0,173	0,327±0,139	0,013	50,0
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятия по производству цветных металлов [Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В. и др., 2022]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 4–6 лет				
Кровь:	N = 78	N = 20		
Алюминий	0,040±0,010	0,020±0,010	< 0,05	45,5
Марганец	0,013±0,001	0,008±0,001	< 0,05	81,8
Хром	0,005±0,0006	0,001±0,0005	< 0,05	100,0
Бенз(а)пирен	(0,012±0,007)×10 ⁻³	нпо	< 0,05	25,7
Формальдегид	0,0011±0,0001	0,0008±0,0001	< 0,05	89,7
Бензол	0,0008±0,00009	0,001±0,0002	> 0,05	1,4
О-ксилол	0,002±0,0002	0,0009±0,0005	< 0,05	62,9
П-,м-ксилол	0,0003±0,0001	нпо	< 0,05	31,4
Этилбензол	0,00006±0,00001	0,00005±0,00009	< 0,05	4,3
Моча:	N = 78	N = 20		
Алюминий	0,011±0,002	0,005±0,003	< 0,05	58,8
Фторид-ион	0,955±0,144	0,526±0,097	< 0,05	38,2
Дети 7–11 лет				
Кровь:	N = 111	N = 25		
Алюминий	0,037±0,013	0,017±0,0057	< 0,05	38,3
Марганец	0,012±0,001	0,008±0,001	< 0,05	84,1
Хром	0,004±0,0005	0,0009±0,0002	< 0,05	100,0
Бенз(а)пирен	(0,0013±0,001)·10 ⁻³	нпо	< 0,05	4,9
Формальдегид	0,119±0,019	0,028±0,013	< 0,05	92,1
О-ксилол	0,002±0,0002	0,001±0,0006	> 0,05	55,6
П-,м-ксилол	0,0002±0,0001	0,0001±0,0001	> 0,05	23,2
Этилбензол	0,0002±0,0001	0,0002±0,0003	> 0,05	17,2
Моча:	N = 111	N = 25		
Алюминий	0,010±0,003	0,021±0,012	> 0,05	2,9
Фторид-ион	0,531±0,054	0,450±0,065	< 0,05	45,5
Взрослые 28–50 лет				
Кровь:	N = 78	N = 22		
Алюминий	0,036±0,015	0,011±0,002	< 0,05	54,5
Марганец	0,015±0,002	0,007±0,001	< 0,05	90,9
Хром	0,0045±0,0009	0,0014±0,0007	< 0,05	84,8
Бенз(а)пирен	(0,0030±0,0019)×10 ⁻³	(0,0016±0,00034)×10 ⁻³	< 0,05	12,1
Формальдегид	0,083±0,009	0,021±0,006	< 0,05	100,0
Бензол	0,0013±0,0003	0,0011±0,0001	> 0,05	15,6
О-ксилол	0,0024±0,0003	0,0006±0,0005	< 0,05	90,6
Фенол	70,006±0,0012	0,040±0,012	< 0,05	0,0

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5
Этилбензол	0,0005±0,0002	нпо	>0,05	18,8
Моча:	N = 78	N = 22		
Алюминий	0,012±0,003	0,002±0,00227	< 0,05	90,3
В зоне влияния бывшей хозяйственной деятельности предприятия по производству химической продукции [Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 3–7 лет				
Кровь:	N = 299	N = 65		
Марганец	0,015±0,001	0,014±0,002	0,494	30,9
Никель	0,008±0,0007	0,007±0,0002	0,004	33,9
Хром	0,0071±0,0006	0,0058±0,0014	0,109	31,7
Цинк	3,643±0,064	3,630±0,138	0,866	35,9
Фенол	0,038±0,006	0,018±0,004	0,0001	33,9
Бенз(а)пирен	(0,011±0,002)×10 ⁻³	(0,0052±0,002)×10 ⁻³	0,0001	61,6
Моча:	N = 299	N = 65		
Мышьяк	0,014±0,004	0,009±0,002	0,035	32,3
Ртуть	0,0003±0,00005	0,0002±0,00007	0,131	32,7
Взрослые 22–48 лет				
Кровь:	N = 134	N = 32		
Марганец	0,016±0,001	0,013±0,001	0,001	55,5
Медь	0,933±0,041	0,879±0,065	0,176	43,0
Хром	0,008±0,0009	0,004±0,001	0,001	45,3
Фенол	0,044±0,007	0,019±0,0048	0,000	46,1
Бенз(а)пирен	(0,011±0,002)×10 ⁻³	(0,007±0,002)×10 ⁻³	0,020	72,7
Моча:	N = 134	N = 32		
Мышьяк	0,019±0,006	0,017±0,0015	0,794	14,2
Ртуть	0,0003±0,00008	0,0002±0,00015	0,409	18,3
Читинская область				
В зоне влияния природно-обусловленного повышенного содержания мышьяка в питьевой воде [Землянова, М. А., Зайцева Н. В. и др., 2022]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 4–7 лет				
Мышьяк	N = 29	N = 14		
Кровь	0,008±0,002	0,0013±0,0004	0,0001	–
Моча	0,421±0,126	0,011±0,003	0,0001	–
Волосы, мкг/г	20,84±6,25	0,079±0,04	0,0001	–

1	2	3	4	5
Республика Башкортостан				
В зоне влияния хозяйственной деятельности горнорудного предприятия [МР 2.1.10.2809-10, 2010]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Взрослые				
Кровь:	$N = 32$	$N = 57$		
Ca	135,7±5,0	148,0±10,0	>0,05	–
Cd	29,0±4,0	36,0±5,7	>0,05	–
Co	0,8±0,1	1,0±0,1	>0,05	–
Cr	0,128±0,003	0,388±0,032	<0,001	–
Cu	0,017±0,002	0,0007±0,0001	<0,001	–
Fe	22,8±0,8	35,4±0,8	>0,05	–
Hg,	0,134,0±0,010	0,022±0,003	<0,001	–
Mg	0,091±0,004	0,078±0,007	>0,05	–
Mn	0,9±0,1	4,5±0,4	<0,001	–
Ярославская область				
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятий химического, производства, машиностроения, теплоэнергетики [Ларионова Т. К., 1999]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 1–3 лет				
Волосы, мг/кг	$N = 144$	$N = 43$	0,001	–
Cd	0,46±0,04	0,19±0,02	0,001	–
Pb	3,36±0,23	2,13±0,47	0,001	–
Cu	20,00±0,81	12,54±2,96	0,001	–
Zn	136,42±6,36	106,69±5,74	0,001	–
Архангельская область				
В зоне влияния хозяйственной деятельности предприятий целлюлозно-бумажного, полиграфического, химического производства, машиностроения, теплоэнергетики [Ларионова Т. К., 1999]		Условно «чистая» территория	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Доля проб выше группы сравнения, %
Дети 1–3 лет				
Волосы, мг/кг	$N = 43$	$N = 43$		
Cd	0,20±0,02	0,19±0,02	0,001	–
Pb	4,23±0,79	2,13±0,47	0,001	–
Cu	19,90±2,36	12,54±2,96	0,001	–
Zn	113,29±7,58	106,69±5,74	0,001	–

При отсутствии рекомендуемых референтных, региональных фоновых уровней или показателей группы сравнения в качестве критериев оценок может быть использована ориентировочная безопасная концентрация исследуемого химического вещества в наиболее информативной биосреде. Обоснование данной величины проводится в результате установления и оценки параметров доказанной зависимости концентрации химического вещества в биосреде от его концентрации или дозы для годового периода осреднения для условий хронического поступления.

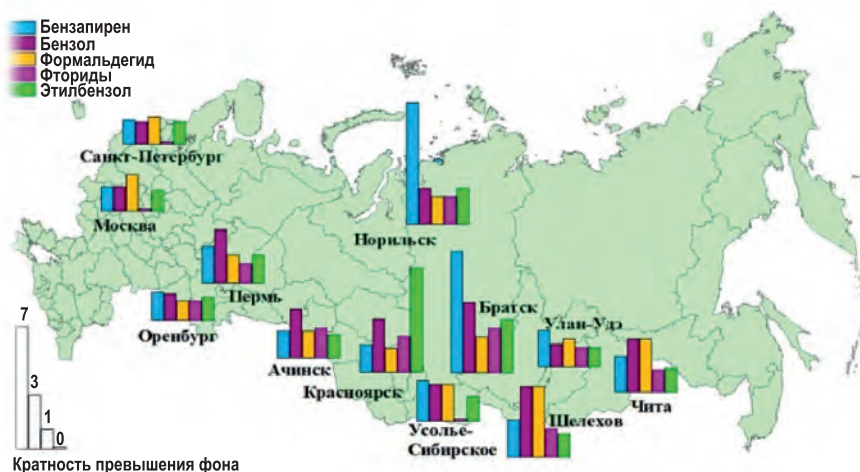
За период 2000–2023 гг. накоплены фактические данные о контаминации биосред населения различных территорий России (табл. 2.14). Информационная база включает результаты порядка 700 тысяч определений в биосредах по 45 показателям до 400 тысяч обследованных лиц. Общий объем информации составляет более 1,5 млн записей. Биомониторинговыми исследованиями охвачено более 30 территорий РФ, в том числе Пермский край, Красноярский край, Иркутская область, Оренбургская область, Кировская область, Свердловская область, Челябинская область, Читинская область, Санкт-Петербург, Республика Бурятия, Республика Татарстан, Республика Крым, Республика Башкортостан.

Аналитическое обобщение собранной информации свидетельствует о многократном подтверждении фактов хронических экспозиций. При этом маркеры экспозиции тождественны контаминации объектов среды обитания в регионах. Например, в условиях особого высокого уровня многофакторного загрязнения объектов среды обитания, связанного с бывшей и настоящей экономической деятельностью объектов надзора, отмечается превышение предельно допустимых среднегодовых концентраций в атмосферном воздухе порядка 25 веществ, в том числе 1 и 2 классов опасности: взвешенных веществ, этилбензола — до 11,0–15,0 раза, меди и никеля оксида, хрома (VI) оксида — до 2,0–3,0 раза, формальдегида и бенз(а)пирена — до 4,5–6,0 раза, бензола — до 1,5–2,0 раза. В рамках биомониторинга с участием человека подтверждены факты хронических экспозиций населения токсичными веществами.

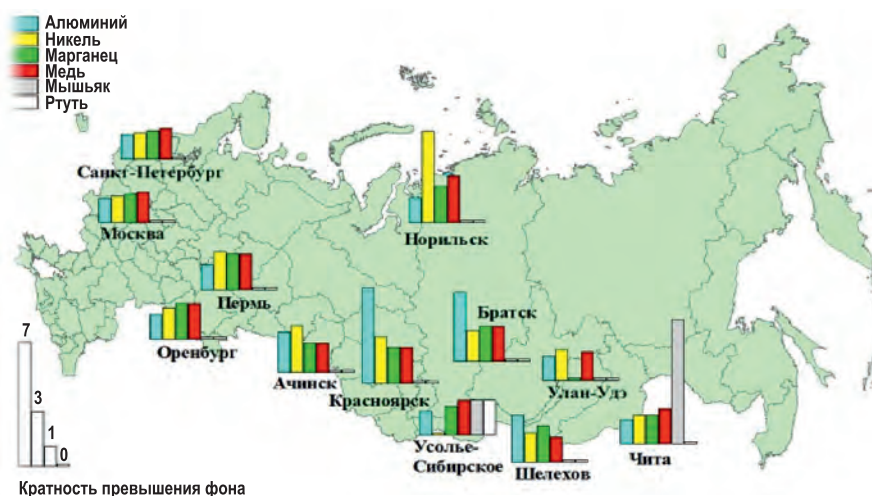
Примеры содержания металлов и органических соединений в биосредах экспонированных лиц представлены на рисунке 2.3.

Масштабно распространены в биосредах экспонированных лиц, в том числе детей, бенз(а)пирен, бензол, формальдегид, этилбензол, фтористые соединения, алюминий, марганец, никель, медь, хром и др. — биомаркеры экспозиции. Металлы в крови и моче до 10 раз превышают референтный уровень, органические соединения — до 30 раз. В ряде регионов фактический перечень биомаркеров экспозиции существенно шире перечня химических веществ, формирующих расчетные риски. Источники значимых марке-

ров экспозиции не идентифицированы. Отмечается неравномерное распределение экспозиции по регионам РФ. Формируются локальные зоны экспонированных с контаминацией биосред высокотоксичными веществами (бензол, мышьяк, ртуть, фтор и др.). В целом, под воздействием находится более 71 млн человек в 205 городах [Государственный доклад, 2023]. Формируются локальные зоны экспонированных с высокими уровнями контаминации биосред.



(а)



(б)

Рис. 2.3. Биомаркеры экспозиции в регионах и муниципалитетах настоящей и бывшей экономической деятельности: а) содержание металлов в биосредах, б) содержание органических соединений в биосредах

В конкретном исследовании показано [Тихонова И. В. и др., 2019], что в биосредах экспонированных детей 4-7 лет из зоны влияния хозяйственной деятельности субъекта по производству цветных металлов выявлены статистически достоверные повышенные уровни содержания и частоты регистрации нестандартных проб ряда веществ, адекватных компонентам химической экспозиции:

- фторид-иона и алюминия в моче в 1,6 и 2,2 раза соответственно, 53,7 % и 67,2 % проб с повышенным содержанием веществ относительно показателей группы сравнения ($p = 0,0001$), в 1,7–1,9 раза — относительно референтных уровней;
- марганца и никеля в крови в 1,3 и 1,8 раза соответственно, 65,9 % и 61,4 % проб относительно показателей группы сравнения ($p = 0,0001$), в 1,3–12,0 раза — относительно референтных уровней;
- бенз(а)пирена, о-ксилола, фенола в крови в 5,8-10,8 раза (100 % проб) ($p = 0,0001$), формальдегида, бензола, м-, п-ксилолов, толуола в 1,6–2,1 раза (69,7-94,9 % проб) относительно группы сравнения ($p = 0,0001$); этилбензола в 100 % проб, не идентифицированного в группе сравнения ($p = 0,0001$).

При отсутствии статистически достоверных различий средних концентраций ванадия, меди и свинца в крови относительно группы сравнения у экспонированных детей выявлено от 28,8 % до 49,6 % нестандартных проб с превышением уровня данных элементов в 1,3–1,5 раза относительно референтных значений.

Накопленный опыт и результаты исследований других авторов показывают, что для повышения точности оценок воздействия химической экспозиции необходимо учитывать половозрастные различия обследуемых контингентов риска [Willey J. B. et al., 2021; Землянова М. А., 2022]. Например, исследование содержания химических веществ у экспонированных лиц в ряде стран позволило выявить различия в экспозиционной нагрузке между возрастными группами. Самая младшая возрастная группа имела значительно более низкую экспозицию, чем старшая, что свидетельствует об увеличении уровня биоаккумуляции химических веществ с возрастом. Это приводит к снижению гомеостатических резервов и систем организма, отвечающих за элиминацию токсикантов [Hernandez G. et al., 2008; Bushnik T. et al., 2020]. Воздействие химических веществ может зависеть от гендерных различий, обуславливающих особенности гомеостаза, например, наличие жировых отложений, степень аккумулированных химических веществ в тканях, гормональный фон. Биологические отличия оказывают влияние на скорость абсорбции, метаболизма, накопления токсиканта [Bushnik T. et al., 2020; Землянова М. А., 2022]. Например, дети младшего возраста (4–7 лет),

по сравнению с подростками и взрослыми, более чувствительны к воздействию токсичных веществ, что обусловлено их повышенной частотой дыхания и скоростью желудочно-кишечной абсорбции, незрелостью системы детоксикационных ферментов и относительно меньшей скоростью экскреции токсикантов [Landrigan P. J., Goldman L. R., 2011].

На основании накопленной информационной базы оцифрованных данных по результатам ранее (в 2021-2022 гг.) проведенных «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» углубленных медико-биологических исследований установлены половозрастные различия биомаркеров экспозиции у детей 4–7 лет (164 человека) с доказанными риск-реализованными заболеваниями органов дыхания в условиях аэрогенного комбинированного воздействия химических факторов. В качестве биомаркеров экспозиции использованы концентрации в крови марганца, никеля, о-ксилола, бенз(а)пирена и формальдегида; в моче – алюминия и фторид-иона.

Показано, что длительная аэрогенная комбинированная экспозиция одновременно оксидами марганца (в среднем $6,21 \times 10^{-5}$ мг/(кг·день)), никеля (в среднем $2,0 \times 10^{-4}$ мг/(кг·день)), алюминия (в среднем $7,0 \times 10^{-4}$ мг/(кг·день)), бенз(а)пиреном (в среднем $6,7 \times 10^{-6}$ мг/(кг·день)), формальдегидом (в среднем $1,9 \times 10^{-2}$ мг/(кг·день)), о-ксилолом (в среднем $1,8 \times 10^{-3}$ мг/(кг·день)) обуславливает в биосредах детей повышенные (до 3,4 раза) уровни биомаркеров экспозиции относительно референтных значений.

Значения биомаркеров экспозиции различаются в зависимости от пола и возраста, примеры представлены в таблице 2.15.

Например, у мальчиков 6–7 лет в крови идентифицированы бенз(а)пирен, о-ксилол, являющиеся истинными ксенобиотиками, повышенный в 1,4 раза уровень никеля. У мальчиков 4–5 и 6–7 лет в крови выявлен повышенный до 1,4 раза уровень марганца, до 3,4 раза уровень формальдегида, в моче — до 1,6 раза уровень алюминия.

В крови девочек 4–5 и 6–7 лет идентифицированы бенз(а)пирен и о-ксилол, установлены повышенные до 1,5 раза уровни марганца, никеля и формальдегида. Показано, что у детей к 6-7 годам наблюдается повышение уровней химических веществ в биосредах с максимальным содержанием в крови у мальчиков марганца, никеля, бенз(а)пирена, о-ксилола ($p = 0,0001–0,042$), у девочек — никеля, бенз(а)пирена, формальдегида ($p = 0,012–0,043$). Обращает на себя внимание повышенный уровень в крови хрома и формальдегида, в моче алюминия у мальчиков 4–5 лет относительно 6–7 лет ($p = 0,0001–0,010$). Не меняется с возрастом у девочек содержание в крови марганца, о-ксилола, в моче — алюминия.

Таблица 2.15

**Значения биомаркеров экспозиции с учетом пола и возраста детей
с риск-реализованными заболеваниями органов дыхания**
[Землянова М. А. и др., 2023]

Биомаркер экспозиции	Референтный уровень в биосреде, мг/дм³	Ориентировочная максимально недействующая концентрация биомаркера экспозиции ($M \pm m$), мг/дм³				Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	
		мальчики		девочки			
		4–5 лет	6–7 лет	4–5 лет	6–7 лет	p_1	p_2
Марганец в крови	0,0109	0,014 ± 0,0012	0,017 ± 0,0029*	0,015 ± 0,007	0,016 ± 0,002	0,737	0,534
		≥ 0,013	≥ 0,014	≥ 0,015	≥ 0,018		
Никель в крови	0,0145	0,0139 ± 0,0022	0,0209 ± 0,0084*	0,0132 ± 0,0038	0,0196 ± 0,0056*	0,116	0,777
		≥ 0,0159	≥ 0,0239	≥ 0,0170	≥ 0,0252		
Бенз(а)пирен в крови	0,0	0,0 ± 0,0	(0,0029 ± 0,0005) · 10 ⁻³	(0,0043 ± 0,0005) · 10 ⁻³	(0,0113 ± 0,0007) · 10 ⁻³ *	0,0001	0,0003
			≥ 0,0024 · 10 ⁻³	≥ 0,0038 · 10 ⁻³	≥ 0,0106 · 10 ⁻³		
Формальдегид в крови	0,04	0,1355 ± 0,0407	0,0562 ± 0,0236*	0,0338 ± 0,0128	0,0633 ± 0,0192*	0,0001	0,607
		≥ 0,1762	≥ 0,0998	≥ 0,0466	≥ 0,00825		
О-ксилол в крови	0,0	0,0 ± 0,0	0,0012 ± 0,0004*	0,0011 ± 0,0003	0,0008 ± 0,0002	0,839	0,062
			≥ 0,0016	≥ 0,0014	≥ 0,0010		
Алюминий в моче	0,0065	0,0103 ± 0,0031	0,0069 ± 0,0018*	0,0054 ± 0,0016	0,0058 ± 0,0017	0,0002	0,330
		≥ 0,0072	≥ 0,0077	≥ 0,0070	≥ 0,0075		

Примечание: * — различия средних концентраций веществ у детей 6–7 лет относительно 4–5 лет статистически значимы;

p_1 — статистическая значимость различий средних между мальчиками и девочками 4–5 лет;

p_2 — статистическая значимость различий средних между мальчиками и девочками 6–7 лет.

Сравнительный анализ изменения содержания маркеров экспозиции в биосредах у мальчиков разного возраста, относительно девочек, и наоборот показал, что у мальчиков 4–5 лет, относительно девочек, выявлено повышенное в 1,8–4,0 раза содержание в крови хрома и формальдегида; в моче — алюминия и фторид-иона ($p = 0,0002$ – $0,005$). У девочек 4–5 лет и 6–7 лет, по сравнению с мальчиками, установлено повышенное до 3,8 раза содержание в крови бенз(а)пирена ($p = 0,0001$ – $0,0003$).

В целом, у мальчиков установлены более низкие максимальные недействующие концентрации в крови марганца и никеля в 4–5 лет, бенз(а)пирена — в 6–7 лет, по сравнению с девочками обеих возрастных групп. У девочек наблюдаются более низкие максимальные недействующие концентрации в моче алюминия в 4–5 лет, в крови формальдегида и о-ксилола в 6–7 лет, относительно мальчиков обеих возрастных групп.

Сравнительная оценка максимальных недействующих концентраций маркеров экспозиции позволяет прогнозировать у детей более раннее развитие негативных эффектов со стороны органов дыхания в условиях экспозиции оксидами марганца и никеля у мальчиков и оксидом алюминия у девочек 4–5 лет; бенз(а)пиреном у мальчиков, формальдегидом и о-ксилолом у девочек 6–7 лет.

Оценка уровней маркеров экспозиции у детей в зависимости от пола и возраста позволила установить наиболее информативные возрастные периоды для исследования содержания в биосредах химических веществ. У мальчиков таким возрастным периодом для исследования содержания в крови формальдегида и в моче алюминия является возраст 4–5 лет; марганца, никеля, бенз(а)пирена, о-ксилола — 6–7 лет. У девочек для оценки содержания в крови никеля, бенз(а)пирена, формальдегида наиболее информативным является возраст 6–7 лет.

Современные возможности химико-аналитического и биоинформационного обеспечения позволяют проводить детализированные исследования химических контаминантов в биосредах экспонированных лиц, что имеет первостепенное значение для принятия адекватных управленческих решений. Так, идентификация химических соединений, выполненная при первичном углубленном обследовании населения, подвергающегося многосредовой экспозиции химических факторов риска от источников бывшей экономической деятельности, позволила установить, что в образцах крови взрослого (в среднем $32,9 \pm 1,8$ лет) и детского ($6,5 \pm 1,6$ лет) населения эпихлоргидрин (эпихлоргидрин 1-хлор-2,3-эпоксипропан γ -хлорпропиленоксид глицидилхлорид — органическое соединение, хлорпроизводное окиси пропилена) не обнаружен [Землянова М. А. и др., 2022b]. В результате сканирования химических соединений исследуемых образцов крови по всему диапазону масс с использованием банка библиотеки масс-спектральных данных NIST 17 и др.³ идентифицированы масс-спектры метаболитов эпихлоргидрина: 3-хлор-пропандиол-1,2, 1,3-дихлорпропанол-2 и 1-хлорпропанол-2 (рис. 2.4).

³ Банк библиотеки масс-спектральных данных включает NIST 17 (700 000 масс-спектров), mainlib (267376 масс-спектров) и replib (39246 масс-спектров).

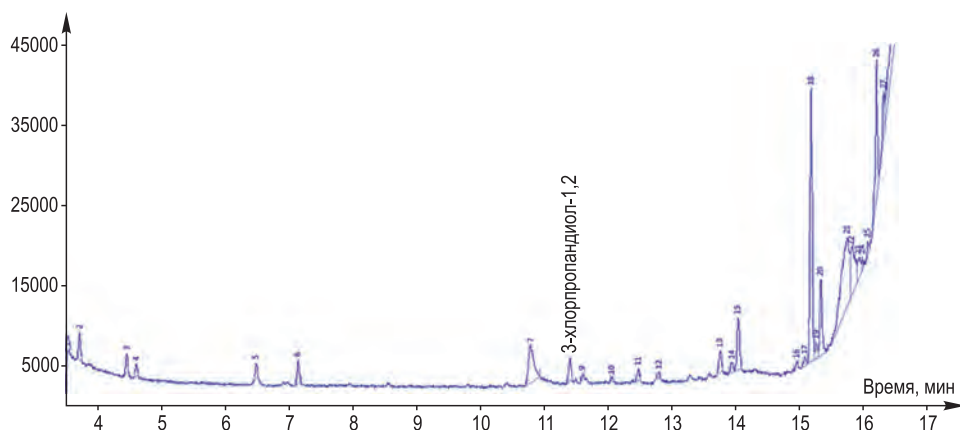


Рис. 2.4. Хроматограмма химических соединений, обнаруженных в пробе крови пациента, проживающего наиболее близко к промплощадке объектов бывшего производства химической продукции, до проведения ликвидационных мероприятий в зонах накопленного вреда окружающей среде

Детальное исследование метаболитов эпихлоргидрина в крови взрослых показало, что в 51 % от общего количества проанализированных проб идентифицирован 1-хлорпропанон-2 с вероятностью совпадения с библиотечным масс-спектром не более 5 %; в 4 % проб — 1,3-дихлорпропанол-2, структура которого соответствует структуре искомого метаболита из библиотеки масс-спектров с вероятностью совпадения 63 % при совпадении времени удерживания; в 1 % проб — 3-хлорпропандиол-1,2 с вероятностью совпадения масс-спектра с библиотечным не более 1 %.

При исследовании метаболитов эпихлоргидрина в крови детей установлено, что в 2 % проб идентифицирован 3-хлорпропандиол-1,2, структура которого соответствует структуре искомого метаболита в библиотеке масс-спектров с вероятностью совпадения масс-спектра 66 %. В 3 % проб идентифицирован 1,3-дихлорпропанол-2 с вероятностью совпадения масс-спектра с библиотечным 62 %. Метаболит 1-хлорпропанон-2 не обнаружен. Эпихлоргидрин и его метаболиты (3-хлорпропандиол-1,2, 1,3-дихлорпропанол-2 и 1-хлорпропанон-2) в крови взрослых и детей контрольной группы не обнаружены.

Идентификация данных фрагментов может быть связана с тем, что эпихлоргидрин циркулирует в системном кровотоке около 84 часов, взаимодействуя при этом с карбоксильными, окси-, amino- и тиоловыми группами белков за счет эпоксидной группы, входящей в состав соединения. В процессе метаболизма эпихлоргидрин распадается с образованием метаболитов: пропандиол-1,3, 1,3-дихлорпропанол-2, 1-хлорпропанон-2 и 3-хлорпропандиол-1,3 [Cheng T. J. et al., 1999]. При этом фрагмент пропандиол-1,3

относится к малоопасным веществам для человека (входит в состав ингредиентов многих косметических средств и средств личной гигиены), а хлор- и углеродсодержащие соединения (1,3-дихлорпропанол, 1-хлорпропанон-2 и 3-хлор-пропандиол-1,2) относятся к высокотоксичным веществам и обладают, в том числе, канцерогенной активностью для человека.

Масштабные результаты объективной оценки экспозиции подтверждают значимость дальнейшего развития и совершенствования подсистемы биомониторинга человека с интегрированием в СГМ и КНД.

2.7. Научно-методические подходы к обоснованию биомаркеров экспозиции

При проведении биомониторинговых исследований одним из основополагающих элементов является выбор биомаркеров. В этом случае для обеспечения корректности и объективности гигиенических оценок обоснование биомаркеров с позиций системности, адекватности, достоверности, верифицируемости представляется принципиальным.

Маркеры экспозиции применяются исходя из существующих и разработанных эпидемиологических моделей, отражающих причинно-следственные связи «экспозиция – маркер экспозиции». Используются парные/множественные, линейные/нелинейные (полиномиальные, экспоненциальные, логистические, и др.) математические модели, полученные методами статистического моделирования и приведенные в методических руководствах и рекомендациях ведущих специализированных международных организаций: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, World Health Organization, WHO), Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Европейская организация по безопасности продовольствия (European Food Safety Authority, EFSA) и др., в опубликованных отчетах специальных научных исследований: Агентство по охране окружающей среды (Environmental Protection Agency, EPA), Агентство по регистрации токсичных веществ и заболеваний (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR) и др.

Модели, наиболее часто применяемые в эпидемиологических исследованиях, отражающие зависимость «экспозиция – маркер экспозиции», позволяют выполнить оценку риска (вероятности) повышения конкретного химического вещества и (или) его метаболита в биосреде при воздействии экспозиции конкретного химического вещества или маркера экспозиции:

$$\Delta P^j = f^j(X_j), \quad (2.2)$$

где: ΔP^j — вероятность повышения содержания j -го химического вещества в биосреде, обусловленного экспозицией j -го химического вещества за конкретный период наблюдения;

$f^j(X_j)$ — функция, отражающая зависимость между экспозицией j -го химического вещества (X_j) и вероятностью повышения содержания j -го химического вещества в биосреде.

При отсутствии моделей «экспозиция – маркер экспозиции» используются результаты специальных эпидемиологических и контролируемых клинических обследований, включающих поперечные когортные исследования по типу «случай-контроль» и анализ временных рядов, а также результаты специальных токсикологических исследований на биологических моделях по типу «опыт-контроль».

На основании многолетнего опыта теоретических и практических исследований предложены методические подходы к проведению санитарно-гигиенических и медико-биологических углубленных исследований для обоснования биомаркеров экспозиции.

Реализация подходов обеспечена алгоритмом действий, предусматривающим поэтапное выполнение ряда процедур.

❖ **На первом этапе** выполняют детальный анализ источников поступления загрязнений в объекты среды обитания с выделением хозяйствующих субъектов высоких категорий потенциального риска причинения вреда здоровью; выполняется идентификация опасности химических веществ и определение критических органов и систем; проводится оценка фактической экспозиции, формируемой качеством объектов среды обитания по содержанию приоритетных потенциально опасных для здоровья химических веществ; определяют территории и конкретные зоны воздействия (экспозиции), численность населения в зонах экспозиции, наиболее чувствительные к воздействию субпопуляции, точки контролируемых углубленных исследований контингентов риска.

При отсутствии сведений о категории опасности хозяйствующих субъектов проводят предварительное категорирование видов деятельности в соответствии с существующими методическими подходами классификации хозяйствующих субъектов, видов деятельности и объектов надзора по потенциальному риску причинения вреда здоровью человека для организации плановых контрольно-надзорных мероприятий [Гилева О. В. и др., 2016].

Идентификация опасности, определение критических органов и систем, количественная оценка экспозиции (воздействия) на население селитебной застройки при заданной продолжительности воздействия выполня-

ются в соответствии с Руководством по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Р 2.1.10.3968-23, 2023], с использованием индивидуальных или стандартных значений факторов экспозиции для возрастных категорий: 0–1 год, 2–6 лет, 6–18 лет, старше 18 лет.

Количественная оценка величины экспозиции, осуществляемая на основе расчета средней суточной дозы (ADDd), усредненной на длительность заданной экспозиции (острой, подострой, хронической, пожизненной), для условий изолированного и (или) многосредового поступления из воздействующих сред («суммарная средняя суточная доза») проводится на основе достоверной аналитической информации об уровне содержания приоритетных потенциально опасных химических веществ во всех объектах среды обитания исследуемой территории: атмосферном воздухе, питьевой воде, воде водоемов, почве, пищевом сырье и пищевых продуктах. При этом необходимо учитывать особенности распространения загрязняющих веществ от источников, частоту, продолжительность, пути (маршруты) воздействия. Устанавливают вклад каждого пути поступления в суммарную среднюю суточную дозу, определяют ведущий путь поступления и приоритетную среду экспозиции, поражаемые органы и системы при каждом пути и комплексном поступлении одновременно несколькими путями (многосредовая экспозиция) [Р 2.1.10.3968-23, 2023].

Оценку расчетного риска здоровью населения для условий агрегированной и кумулятивной экспозиции осуществляют на основании расчета отношения суммарной экспозиции к безопасным уровням воздействия (коэффициент/индекс опасности) при заданной длительности экспозиции в соответствии с методологией оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих объекты среды обитания. В результате повторного ранжирования химических веществ обосновывают список «индикаторных веществ», наиболее опасных для здоровья, для определения в биологических средах контингентов риска, перечень наиболее поражаемых (критических) органов и систем. Оценка вклада веществ из этого перечня, поступающих от хозяйствующих субъектов, с учетом автотранспорта и автономных источников теплоснабжения в расчетный уровень риска здоровью (в величину индекса опасности) позволяет выполнить ранжирование их источников по степени опасности [Р 2.1.10.3968-23, 2023].

Выделение зон риска здоровью, определение численности и половозрастной структуры населения под воздействием для условий агрегированной и кумулятивной экспозиции проводится на основе оценки пространственного распределения рисков на территории селитебной застройки [Балашов С. Ю. и др., 2017]. Выделяют зоны недопустимого, в том числе наи-

большого неканцерогенного риска по критерию индекса опасности ($HI > 3$), или канцерогенного риска по критерию числа дополнительных случаев рака в популяции ($CR > 1 \cdot 10^{-4}$). В этом случае зона риска здоровью, например, для хронических ингаляционных воздействий, определяется как селитебная территория, внешняя граница которой описывается референтной концентрацией (далее — RFC) или изолинией приемлемого хронического риска (из изолиний по критическим органам/системам) на основании расчетов рассеивания выбросов и (или) инструментальных данных систем мониторинга. Для зонирования выполняют картографическую привязку в городской системе координат на основе построения регулярной сетки, покрывающей всю исследуемую территорию с учетом обеспечения расчетной оценки на территории жилой застройки (селитебных территориях). В зоне неприемлемого риска на основе ранговой оценки определяют приоритетный перечень формирующих его веществ для дальнейшего исследования.

Численность и половозрастную структуру населения, находящегося в зонах неприемлемого риска, рассчитывают на основании процедуры пространственного анализа с использованием информации, содержащей деперсонифицированные сведения: возраст, пол и место постоянного проживания с детализацией до дома [МР 5.1.0116-17, 2017]. С помощью инструментов визуализации в среде геоинформационной системы (ГИС) данные отображаются на векторной карте (или карте-схеме) территории. В качестве топоосновы для ГИС рекомендуется использовать схему генерального плана развития территории или карту-схему территории: при населении более 100,0 тыс. чел. — масштаба 1:10000, от 10,0 до 100,0 тыс. чел. — 1:2000, менее 1,0 тыс. чел. — 1:500. Выполняют пространственное пересечение точек проживания населения с пространственным распределением уровней канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью на заданный период экспозиции (острое или хроническое воздействие), обусловленных идентифицированными факторами риска от всех стационарных и передвижных источников выбросов.

Источником информации о содержании химических веществ в биосредах являются результаты динамических наблюдений, полученные в рамках направленных углубленных медицинских исследований контингентов риска на индивидуальном уровне, выполненных в специальных контролируемых точках. Эти точки определяют в зонах наибольшего неприемлемого неканцерогенного риска здоровью и максимальной плотности населения. Выбор точек осуществляется на основе процедуры пространственного анализа, методов кластерного анализа и ранговой оценки по критерию величины индивидуальной экспозиции.

❖ **На втором этапе** в точках контролируемых углубленных исследований выделяют наиболее чувствительные к воздействию факторов риска субпопуляции среди экспонированного населения. К наиболее чувствительным в силу анатомо-физиологических особенностей относятся контингенты, представленные в главе 1.2. На практике чаще всего в качестве контингентов риска используют детей в возрасте 4–7 лет и взрослых фертильного возраста.

❖ **На третьем этапе** формируют выборки (группы) населения для измерения содержания химических веществ, адекватных факторам экспозиции, в биологических средах. Критерии включения взрослых и детей в группы и объем выборочных совокупностей для проведения исследований представлены в главе 1.2.

Для получения корректных оценок формируют выборки как минимум из двух зон (территорий), характеризующихся различными уровнями экспозиции химических факторов риска относительно заданных критериев безопасности (на одной из этих территорий экспозиция должна быть значительно ниже, либо отсутствовать) — группа наблюдения и группа сравнения. Выборки формируют по методу «копи-пара», предусматривающему подбор для каждого индивидуума из группы наблюдения «копи-пары» из группы сравнения по изучаемому химическому фактору («экспонированный» и «неэкспонированный»). Выборки должны быть сопоставимы по численности, половозрастному составу, комплексу климато-географических, санитарно-гигиенических, медико-биологических, социально-экономических и санитарно-бытовых показателей.

Критерием адекватности выбора экспонированной группы (группы наблюдения) является наличие статистически достоверных различий ($t \geq 2$, при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$) концентрации исследуемых(ого) веществ(а) в биосреде с концентрацией в группе сравнения.

Критерием адекватности выбора неэкспонированной группы (группы сравнения) является отсутствие статистически достоверных различий концентрации исследуемых(ого) веществ(а) в биосреде с референтным (RfL) или региональным фоновым уровнем в случае геохимически обусловленных территориальных особенностей содержания в объектах среды обитания.

❖ **На четвертом этапе** подтверждают научными данными возможности присутствия приоритетных веществ (или их метаболитов) в биосредах в условиях многосредовой экспозиции (базы данных ВОЗ, US EPA, АРИПС «Опасные вещества», ATSDR); осуществляют выбор наиболее информативных биосред и отбор биоматериала, выбор методов химико-аналитических исследований с достаточной чувствительностью в соответствии со спи-

ском приоритетных веществ, их исследование и количественную оценку в биосубстратах.

Основные требования к используемым биосредам и порядку отбора проб для получения наиболее информативных результатов представлены в главе 2.1. Информация о результатах исследования содержания химических веществ в биологических средах по каждому индивидууму из когорты (группа наблюдения, группа сравнения) фиксируется в твердых копиях и на электронных носителях в виде информационной базы данных. Оптимальным является хранение и обработка всей совокупности данных в среде геоинформационной системы с отображением оцифрованных данных на векторной карте (или карте-схеме) территории.

Для проведения сравнительных оценок содержания относительно выбранных критериев сравнения (показатель группы сравнения, референтный предел, региональный фоновый уровень и др.) проводится статистическая обработка результатов исследования с учетом характера распределения массива данных. Выполняется исследование нормальности распределения случайных величин, соответствующих анализируемым химическим веществам, с использованием критерия согласия Пирсона. Рассчитывают статистические показатели:

- при соответствии случайных величин анализируемых показателей закону нормального распределения используются параметрические методы статистики: среднее значение (M); стандартное отклонение (δ); ошибка репрезентативности (m), максимальное и минимальное значение показателя в группе, доля проб с содержанием химического вещества в биосубстрате выше и ниже среднего значения в группе, двухвыборочный критерий Стьюдента ($t \geq 2$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$ для оценки межгрупповых различий;
- при соответствии случайных величин анализируемых показателей распределению, отличному от нормального, используются непараметрические методы статистики: медиана (Me), нижний квартиль (q_{25}) и верхний квартиль (q_{75}), максимальное и минимальное значение показателя в группе, доля проб с содержанием химического вещества в биосубстрате выше и ниже медианы в группе, ранговая корреляция (критерий Спирмена), критерий Манна–Уитни.

Статистические параметры вместе со значением N (количество оцениваемых индивидуумов в группе) и методом количественного определения химического вещества в пробах биологического материала представляют в итоговых таблицах.

На основании сравнительного анализа результатов статистической

обработки данных выделяют химические вещества, уровень которых в группе наблюдения достоверно выше критерия сравнения. При распределении данных, соответствующем нормальному, сравнительный анализ проводят с использованием t -критерия Стьюдента: $(M_n \pm m_n) > (M_k \pm m_k)$ ($t \geq 2$, $p \leq 0,05$).

❖ **На пятом этапе** обоснование маркера экспозиции выполняют на основании выявления и оценки причинно-следственных связей «экспозиция – маркер экспозиции» по критериям: наличие достоверной устойчивой биологически правдоподобной причинно-следственной связи концентрации химического вещества и/или его метаболита в наиболее информативной биологической среде с величиной экспозиции этого химического фактора (экспозиция – маркер экспозиции). Причинно-следственная связь устанавливается методами математического моделирования зависимости концентрации химического вещества в биосреде исследуемых выборок (группа наблюдения и группа сравнения) от воздействующей дозы (или концентрации) при заданном периоде осреднения при различных путях поступления в организм, в первую очередь, ведущем [Клейн С. В. и др., 2017; Землянова М. А., 2019].

Параметры модели определяют с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.). Достоверность параметров и адекватность полученных моделей, отражающих данную зависимость, оцениваются с использованием статистических критериев (критерий Фишера ($F \geq 3,96$), t -критерий Стьюдента ($t \geq 2$)) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$. При построении математических моделей определяют 95 %-ные доверительные границы. В качестве адекватных выбирают модели, соответствующие статистическому критерию и отвечающие требованию биологического правдоподобия.

Примеры моделей зависимости биомаркера экспозиции от экспозиции химических факторов риска представлены в таблице 2.16.

Примеры статистического моделирования зависимостей содержания изучаемых токсикантов в биологических средах (крови или моче) от экспозиции соответствующих химических факторов риска, при котором в качестве факторов экспозиции использована среднегодовая концентрация загрязняющего вещества в атмосферном воздухе (в диапазоне исследованных концентраций за одинаковый период наблюдения), представлены в таблице 2.17.

Установлены адекватные, достоверные ($-0,016 \leq a \leq 0,803$; $0,053 \leq b \leq 110,12$; $R^2 = 0,12-0,38$; $p = 0,0001-0,048$) и биологически правдоподобные прямые зависимости концентрации в крови/моче веществ, адекватных воздействующим факторам риска, от их экспозиции при поступлении из атмосферного воздуха алюминия, марганца, меди, никеля, хрома, ксилола, гидрофторида, формальдегида.

Таблица 2.16

**Примеры моделей зависимости содержания химических веществ
в крови/моче от уровня экспозиции химических факторов риска**
[Землянова М. А. и др., 2011; Зайцева Н. В. и др., 2022]

Экспозиция вещества (концентрация/доза в объекте среды обитания, мг/м ³ , мг/кг)	Биомаркер экспозиции (концентрация вещества в крови/моче, мг/дм ³)	Характеристика модели				
		Параметры модели		Кoeffи- циент де- термина- ции (<i>R</i> ²)	Крите- рий Фишера (<i>F</i> ≥ 3,65)	Стати- стиче- ская зна- чимость (<i>p</i> ≤ 0,05)
		<i>a</i>	<i>b</i>			
Взрослое население						
Бенз(а)пирен с атмо- сферным воздухом	Бенз(а)пирен в крови	0,007	394,55	0,012	5,56	0,015
Фенол с атмосфер- ным воздухом	Фенол в крови	−0,015	45,62	0,06	9,75	0,002
Медь с атмосферным воздухом	Медь в крови	0,857	2190,50	0,010	7,85	0,028
Марганец с атмо- сферным воздухом	Марганец в крови	0,011	1314,38	0,10	5,57	0,0001
Никель с атмосфер- ным воздухом	Никель в крови	−0,029	3834,0	0,031	5,31	0,019
Марганец с питьевой водой	Марганец в крови	0,014	13,52	0,029	5,07	0,026
Никель с питьевой водой и почвой	Никель в крови	0,009	427,08	0,032	5,64	0,019
Ртуть с питьевой водой	Ртуть в моче	0,0002	640,56	0,016	7,96	0,001
Детское население						
Бенз(а)пирен с атмо- сферным воздухом	Бенз(а)пирен в крови	0,005	826,28	0,021	6,46	0,011
Фенол с атмосфер- ным воздухом	Фенол в крови	−0,009	35,75	0,033	10,20	0,002
Марганец с атмо- сферным воздухом	Марганец в крови	0,014	26,55	0,034	6,34	0,030
Никель с атмосфер- ным воздухом	Никель в крови	−0,034	4203,15	0,037	12,08	0,001
Медь с атмосферным воздухом	Медь в крови	0,995	2227,2	0,038	8,25	0,016
Ртуть с питьевой водой	Ртуть в моче	0,0002	423,42	0,031	6,55	0,034
Никель с почвой	Никель в крови	0,005	6418335,3	0,019	6,06	0,014
Никель с питьевой водой и почвой	Никель в крови	0,008	153,44	0,027	8,47	0,004
Марганец с питьевой водой и почвой	Марганец в крови	0,014	4,053	0,014	4,48	0,035

Таблица 2.17

**Модели зависимости содержания химических веществ
в биологических средах детей от экспозиции химических факторов
риска развития заболеваний органов дыхания**

Экспозиция (концентрация вещества в атмосферном воздухе)	Маркер экспозиции (концентрация вещества в биосреде)	Уравнение зависимости	Уровень значимости маркера экспозиции, мг/дм ³	Коэффициент детерминации (R ²)	Статистическая значимость (p ≤ 0,05)
Алюминий	Алюминий в моче	$y = -0,016 + 40,68x$	0,017	0,262	0,0001
Марганец	Марганец в крови	$y = 0,008 + 25,49x$	0,012	0,178	0,0001
Медь	Медь в крови	$y = 0,803 + 110,12x$	0,600	0,140	0,044
Никель	Никель в крови	$y = 0,0001 + 70,25x$	0,003	0,390	0,005
Хром	Хром в крови	$y = -0,001 + 85,44x$	0,002	0,188	0,0001
Ксилол	О-ксилол в крови	$y = 0,001 + 0,185x$	0,0005	0,195	0,0001
	П-, м-ксилол в крови	$y = 0,0001 + 0,053x$	0,0001	0,248	0,0001
Гидрофторид	Фторид-ион в моче	$y = 0,001 + 9,81x$	0,450	0,380	0,002
Формальдегид	Формальдегид в крови	$y = 0,03 + 0,07x$	0,040	0,120	0,048

При установлении достоверной и адекватной модели, отражающей зависимость риска (вероятности) повышения концентрации химического вещества или его метаболита от величины экспозиции этого вещества, повышенная концентрация химического вещества или его метаболита в биосреде относительно критерия сравнительной оценки обосновывается в качестве биомаркера экспозиции [Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В. и др., 2022].

Пример графического изображения зависимости концентрации алюминия в моче от среднегодовой концентрации алюминия оксида в атмосферном воздухе представлен на рисунке 2.5.

На основании полученных достоверных моделей зависимости в качестве маркеров экспозиции обосновано более 20 веществ. Установлен уровень их безопасного содержания в биосредах при изолированном воздействии. Например, концентрации в крови на уровне, превышающем для марганца 0,012 мг/дм³, меди — 0,6 мг/дм³, никеля — 0,003 мг/дм³, хрома — 0,002 мг/дм³, о-ксилола — 0,0005 мг/дм³, п-, м-ксилола — 0,0001 мг/дм³, формальдегида — 0,04 мг/дм³, и в моче для алюминия 0,017 мг/дм³, фтор-иона — 0,45 мг/дм³. При комбинированном воздействии алюминия оксида, гидрофторида и бенз(а)пирена в качестве безопасного содержания в моче алюминия обоснована концентрация на уровне 0,001 мг/дм³, фтор-иона — 0,2 мг/дм³, в крови бенз(а)пирена — 0,0 мг/дм³.

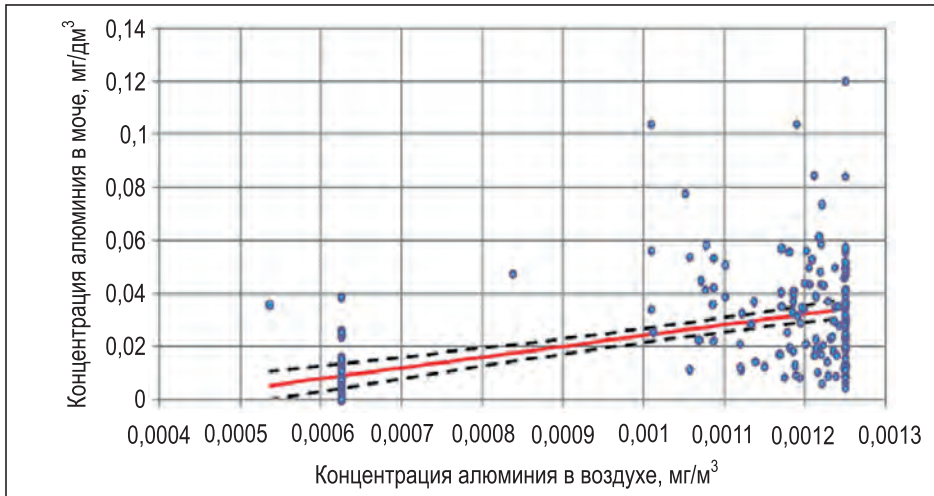


Рис. 2.5. Графическое представление зависимости концентрации алюминия в моче от среднегодовой концентрации алюминия оксида в атмосферном воздухе

Исследованиями ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления риском здоровью населения» на базе анализа более 10 тысяч моделей и систематизации накопленных научных данных обоснованы маркеры экспозиции для более 30 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. Предложены в качестве критериев сравнения при биомониторинге безопасные уровни содержания маркеров экспозиции в крови детей — марганца, хрома, никеля, свинца, ванадия, алюминия, метанола, бензола, формальдегида, 1,2-дихлорэтана, хлороформа и др.; в моче — фторид-иона. Обосновано 50 значений фоновых показателей для 30 химических соединений в биологических средах (крови, моче), рекомендуемых в качестве критериев при гигиенической оценке, исследованиях, экспертизах по установлению связи нарушений здоровья граждан с воздействием химических факторов риска среды обитания, оценке эффективности регулирующих мер.

2.8. Практическое применение биомаркеров экспозиции

Область применения биомаркеров экспозиции масштабна. В странах Европейского союза существуют Национальные биомониторинговые программы, в которых каждая страна определяет свои приоритеты по выбору

биомаркеров [ВОЗ, 2012]. Так, Германия включила в программу БМЧ фталаты, фторированные и перфторированные соединения, бензотиазолы, ароматические амины, металлы, ингибиторы горения, наночастицы, компоненты косметических средств, мускусные ароматизаторы. Критерием выбора этих соединений являлись токсикологические свойства, потенциальная возможность действия на детей, распространенность экспозиции в объектах окружающей среды, валидация аналитических методов, доступность надежных процедур отбора проб биоматериала [Schulz C., Conrad A. et al., 2007; Kolossa-Gehring M. et al., 2012]. Во Франции в программу БМЧ включена 51 группа биомаркеров. Критериями включения веществ являлись их химические свойства, токсичность, метод анализа. Приоритизация веществ выполнена по модифицированному методу Дельфи с применением статистических оценок каждого биомаркера, ранжирования в соответствии с суммой баллов, полученной по комплексу показателей (уровень экспозиции, формирующей риски здоровью, наличие метода количественного определения и возможность его воспроизведения, интерпретируемость результатов, возможность снижения экспозиции) [ВОЗ, 2012]. В Национальной программе БМЧ в США критериями выбора веществ являлись наличие аналитического метода, стоимость, простота отбора биопроб (крови и мочи), токсикологические свойства и уровень экспозиции. В результате в программу в качестве обязательных были включены свинец, кадмий и ртуть. Другие вещества определяли только в подгруппах участников, выделенных с помощью метода рандомизации [EPA, 2010; Cadmium (CASRN 7440-43-9), 2014]. В Бельгии в программу БМЧ были включены следующие биомаркеры экспозиции: металлы, стойкие органические загрязнители, перфторированные соединения, бромсодержащие ингибиторы горения, мускусы, бисфенол А, фталаты, парабы, пестициды [Vrijens J. et al., 2014]. Национальные программы БМЧ в Словении включали такие биомаркеры экспозиции, как кадмий, ртуть, мышьяк [ВОЗ, 2012]. В Дании в программы национального обследования в рамках БМЧ дополнительно к базовому перечню биомаркеров экспозиции были включены бисфенол А, парабы, триклозан, бензофенол-3 в моче.

Информация о биомаркерах экспозиции в соответствии с методологией оценки рисков здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания, применяется практически на всех этапах [ВОЗ, 2015; Р 2.1.10.3968-23. На этапе идентификации опасности данные необходимы при выборе приоритетных веществ для оценки риска, сформированного экспозицией загрязняющих веществ при изолированном и многосредовом поступлении [Aylward L. L., Becker R. A. et al., 2011]. На этапе оценки зависимости «экспозиция (доза) – эффект» маркеры экспозиции могут быть использованы для выявления и оценки зависимостей в системе

«внешняя экспозиция – внутренняя доза – концентрация вещества в биосреде» и/или «маркер экспозиции – маркер негативного эффекта – ответ» [Ильченко И. Н. и др., 2015; Р 2.1.10.3968-23]. Установленная система параметризованных причинно-следственных связей, в которой биомаркер экспозиции, как подтверждение экспозиции, представляет собой ключевой элемент, является базой для уточнения расчетных рисков и оценки их реализации (доказательства причинения вреда здоровью) [Онищенко Г. Г. и др., 2011; Зайцева Н. В. и др., 2016; Зайцева Н. В., Землянова и др., 2017; Зайцева Н. В., Май И. В. и др., 2017; Клейн С. В. и др., 2017; Землянова М. А., 2019; Землянова М. А. и др., 2021; Ларионова Т. К. и др., 2023; Патент № 127378].

Результаты анализа и оценок маркеров экспозиции, полученные в рамках биомониторинга, позволяют определять и уточнять фоновые и референтные уровни содержания токсичных веществ в биосредах неэкспонированного населения [Poulsen, O. M. et al., 1997; Балашов С. Ю., Кирьянов Д. А., 2010; Schulz C. et al., 2011; МР, 2013; Патент № 2536268], устанавливать реальные уровни содержания веществ у экспонированных лиц [Milne D. B. et al., 1990; Vrijens J. et al., 2014; Журба О. М. и др., 2015; Ларионова Т. К. и др., 2016; Лисецкая Л. Г., Ефимова Н. В., 2016; Луговая Е. А., Степанова Е. М., 2019] и работающих в условиях воздействия вредных и опасных химических факторов [Ткачева Т. А., 2003].

На основе оценки биомаркеров экспозиции возможно осуществить реконструкцию экспозиции, то есть качественно и количественно восстановить компоненты загрязнений и их уровни в объектах среды обитания, обусловленные бывшей экономической деятельностью промышленных производств. В отношении реконструкции экспозиции разработано несколько техник разного уровня сложности. Они варьируют от факторов конвертации экспозиции (ECF) [Tan Y. M. et al., 2006] до комбинированных оценок максимальной вероятности в сочетании с физиологически обоснованными биокинетическими РВБК на основе синтетических данных о биомаркерах с использованием байесовской статистики [Georgopoulos P. G. et al., 2009]. Реконструкция экспозиции для химических веществ с коротким биологическим периодом полураспада возможна по биомаркерам экспозиции с использованием экспозиционно-фармакокинетического моделирования (РВРК) [Brown K., 2015]. Реконструкция экспозиции позволяет измерять величину, время и источники экспозиции на основе предшествующей информации о факторах и условиях экспозиции [Клейн С. В. и др., 2017; Землянова М. А., 2019].

Применение биомаркеров экспозиции в зонах влияния источников различных видов функционирующих производств и сформированных в ре-

зультате накопленного вреда бывшей экономической деятельности позволяет выполнять приоритизацию химических веществ в зависимости от действующих факторов экспозиции [ВОЗ, 2012; Зайцева Н. В. и др., 2022а], выявлять реальные зоны воздействия, численность и группы повышенного риска здоровью в них, оценивать коэффициенты и индексы опасности с учетом соотношения внешней и внутренней дозы [Клейн С. В. и др., 2017]. Например, в результате консолидации международных усилий по мониторингу экспозиции химическими загрязнителями, выполненному в 17 странах Европейского союза (Проекты DEMOCOPHES и COPHES, реализуемые в Испании, Дании, Германии, Франции, Италии, Фландрии и др.) [Smolders R. et al., 2015], обоснованы и ранжированы по степени значимости в качестве биомаркеров экспозиции приоритетными загрязнителями при популяционных исследованиях порядка 30 веществ [ВОЗ, 2012; 2015]. К биомаркерам экспозиции высокого приоритета отнесли общее содержание ртути в волосах матери, кадмия в моче матери, котинина в моче матери и свинца в пуповинной крови; среднего приоритета – содержание мышьяка в волосах матери или пуповинной крови, ртути в моче матери (биомаркер экспозиции к неорганической/элементарной ртути), метаболитов фталатов, метаболита полициклических ароматических углеводородов (1-ОН пирен) и нестойких пестицидов в моче матери, содержание стойких органических загрязнителей, кроме диоксиноподобных соединений, в пуповинной крови; низкого приоритета — содержание парабенов и пентахлорофенола в моче матери, содержание полихлорированных дибензодиоксинов/дибензофуранов, диоксиноподобных полихлорированных бифенилов в пуповинной крови [ВОЗ, 2012].

Широко востребованы биомаркеры экспозиции при решении задач оптимизации и повышения эффективности национальной системы мониторинговых наблюдений в части контроля качества объектов среды обитания. Практическое применение методических подходов, включающих ранжирование химических факторов риска, идентификацию зоны воздействия, параметризацию причинно-следственных связей, позволяет обосновать актуальные показатели для системы СГМ муниципального уровня. Например, для оптимизации деятельности муниципальной системы мониторинговых наблюдений в зонах влияния источников выбросов, связанных с производством металлургического глинозема, обосновано 8 веществ в атмосферном воздухе (марганец, медь, алюминий, ксилол, фториды газообразные, никель, формальдегид, хром (VI)), подлежащих систематическому контролю (вместо существующих 5 общераспространенных). Обосновано построение системы СГМ, оптимальной по локализации значительно сокращенной зоны наблюдений, адекватной территории максимального воздействия и являющейся наиболее репрезентативной для мониторинга (рис. 2.6), минимально

достаточному количеству репрезентативных точек контроля (2 вместо 5) и их пространственному размещению в зоне максимального воздействия (в отличие от существующего расположения точек контроля) (рис. 2.7), программам инструментальных и лабораторных исследований.

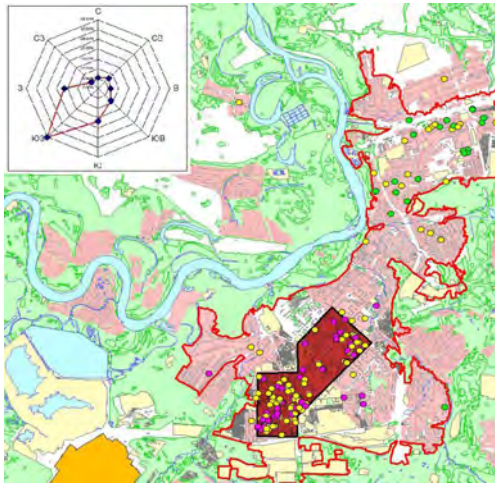


Рис. 2.6. Локализация зоны максимального воздействия на здоровье — репрезентативная зона мониторинга

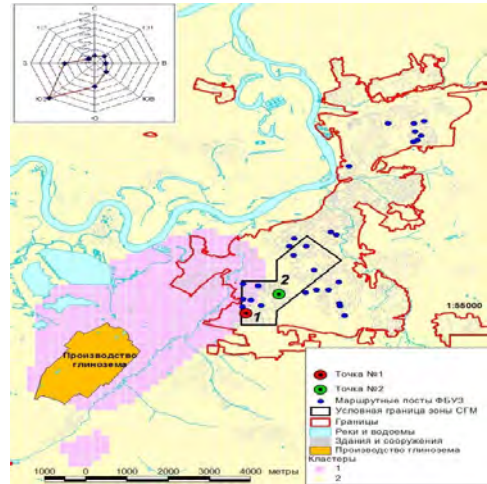


Рис. 2.7. Репрезентативные точки № 1, 2 (количество и размещение) постов наблюдения в зоне максимального воздействия

В рамках реализации социально-гигиенического мониторинга (муниципальный, региональный уровень) на основе фактических данных о содержании токсичных веществ, адекватных факторам экспозиции, в биосредах населения под воздействием осуществляется уточнение расчетных рисков здоровью, количества и размещения точек наблюдений в жилой застройке [Тихонова И. В., Землянова М. А., 2019]. При осуществлении производственного контроля с учетом вновь выявленных приоритетов включаются вещества – маркерные для выбросов/сбросов конкретного объекта. В зонах влияния объектов, представляющих наибольшую потенциальную опасность причинения вреда здоровью, систематически проводится актуализация программ инструментальных исследований по перечню приоритетных веществ с акцентом на ключевые по критериям здоровья и минимально достаточному числу наблюдений по ним [Зайцева Н. В. и др., 2002; Балашов С. Ю., Кирьянов Д. А., 2010; Зайцева Н. В., Землянова М. А. и др., 2017].

В рамках контрольно-надзорной деятельности на объектах чрезвычайно высокой категории потенциального риска причинения вреда здоровью при осуществлении плановых выездных проверок уточняется объем лаборатор-

ного сопровождения адекватно химическим показателям, реализующим риск здоровью [Горяев Д. В., 2018]. Подлежит первоочередному контролю минимально-достаточный перечень высокоопасных веществ (приоритетных). При нарушении гигиенических нормативов по приоритетным веществам программа наблюдений может быть расширена за счет наиболее тесно связанных с ними веществ, поступающих в атмосферный воздух (рис. 2.8).



Рис. 2.8. Минимально достаточный перечень веществ для первоочередного контроля

Вместе с тем, в условиях моратория контрольно-надзорной деятельности перечень контролируемых веществ может быть минимизирован без качественных и информационных потерь. Этот подход возможно реализовать на основе факторного анализа, позволяющего выделить минимально-достаточный перечень высокоопасных веществ, подлежащих первоочередному контролю. При нарушении гигиенических нормативов по данным компонентам программа наблюдений может быть расширена за счет наиболее тесно связанных с ними веществ, поступающих в атмосферный воздух (подтверждено статистически) [Зайцева Н. В. и др., 2023].

Биомаркеры экспозиции, подтверждающие факт реальной экспозиции населения, занимают ключевую позицию при решении задач доказательности реализации риска, в том числе причинения вреда здоровью, детерминированного воздействием техногенных химических факторов в зонах влияния хозяйствующих субъектов [Патент № 127378].

Использование биомаркеров экспозиции в качестве ведущего критерия оценки достаточности и эффективности планируемых и внедренных регулирующих мер обеспечивает достаточную научную обоснованность их коррекции и перераспределения затрат на реализацию при необходимости [Землянова М. А. и др., 2021; Андришунас А. М. и др., 2022; Зайцева Н. В. и др., 2020; Зайцева Н. В. и др., 2022а; Зайцева Н. В., Клейн С. В. и др., 2023].

В связи с этим, использование маркеров экспозиции в биомониторинге человека, как части национальных систем оценки состояния объектов среды обитания, позволяет разрабатывать научно обоснованные стратегии на уровне отдельных городских поселений, регионов и страны в целом, оценивать эффективность принятия мер (управленческих действий), направленных на обеспечение надлежащего качества объектов среды обитания и безопасности для здоровья человека.

Демонстрацией эффективного применения результатов оценки биомаркеров экспозиции в качестве основы для принятия управленческих решений являются исследования, выполненные в ряде стран. Показано, что при производстве пластика и строительных материалов в Швеции и Германии добавляют в качестве антипиренов полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ), которые в последующем обнаруживали в грудном молоке [Solomon G. M., Weiss P. M., 2002]. ПБДЭ по своим токсическим свойствам схожи с диоксинами, являющимися высокотоксичными ксенобиотиками для человека. Увеличение содержания ПБДЭ в грудном молоке в логарифмической прогрессии в течение последующих 5 лет явилось основанием для запрета применения ПБДЭ в производстве в этих странах. Крупные исследования, проведенные в США, России и странах Евросоюза, показали, что при неконтролируемом применении этилированного топлива содержание свинца в крови и тканях организма значительно возрастает (в США — до 120 раз, в России — до 10 раз [Зайцева Н. В. и др., 1999; Bridbord K., Hanson D., 2009]). Выявлена зависимость между содержанием в крови ребенка свинца и степенью выраженности тех или иных отклонений в состоянии здоровья: повышение содержания свинца в крови детей дошкольного возраста на 1 мкг/дл ведет к снижению интеллектуального развития ребенка на $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ балла, причем негативные последствия обнаруживаются и через 10 лет после воздействия свинца в раннем детстве [Ревич Б. А., 2005]. В результате запрета на использование тетраэтилсвинца и производство двигателей, рассчитанных на этилированный бензин, в США за последующие 15 лет содержание свинца в крови детей снизилось на 78 % (до 3 мкг/дл при биологически допустимом уровне свинца в крови 10 мкг/дл [Fourth National Report, 2009]).

На современном этапе для оценки риска и возможного причинения вреда здоровью в результате химического загрязнения объектов среды оби-

тания в мире и в России используются разные подходы к формированию перечня веществ для определения в биоматериалах человека адекватных им биомаркеров. В России, с учетом зарубежного опыта, осуществляется активное развитие и внедрение методологии биомониторинга в систему социально-гигиенического мониторинга и исследований, проводимых рядом научно-исследовательских учреждений Роспотребнадзора. Развитие национальной программы БМЧ способствует существенной объективизации результатов оценки риска здоровью и доказательства его реализации в условиях загрязнения объектов среды обитания химическими загрязнителями.

2.9. К вопросу о ключевых звеньях механизма модифицирующего действия химических веществ при внешнесредовой экспозиции

Кратковременная и длительная экспозиция токсичными химическими веществами может обуславливать развитие негативных эффектов со стороны критических органов и систем организма человека. Механизм формирования негативных эффектов связан с модифицирующим действием токсикантов, характеризующимся усилением и/или дополнением патогенетических звеньев (фундаментальные биохимические процессы) развития их нарушений, ассоциированных с повышенным содержанием в биосредах химических веществ [Скальный А. В. и др., 2016]. Присутствие потенциально опасных загрязняющих веществ с их структурным разнообразием практически во всех объектах среды обитания неизбежно диктует необходимость изучения закономерностей и особенностей взаимодействия организма человека и химического фактора.

В основе механизма токсического действия преимущественно лежат химические реакции токсиканта с определенными структурными элементами живой системы. Структурный компонент биологической системы, с которым вступает в химическое взаимодействие токсикант, является «рецептором» (например, структурные элементы межклеточного пространства, клеток организма, систем регуляции клеточной активности), а орган или система, подвергающиеся негативному воздействию — «мишенью» [Куценко С. А., 2004].

Согласно современным представлениям, действие токсиканта на структурные элементы межклеточного пространства может заключаться в нарушении ионного баланса, кислотно-основных свойств внутренней среды организма и осмотического давления, в инактивации структурных элементов межклеточной жидкости и плазмы крови [Куценко С. А., 2004]. Хими-

ческие вещества при поступлении в организм, как правило, взаимодействуют со структурными элементами клеток: белками, нуклеиновыми кислотами, липидными элементами, селективными рецепторами гормонов, нейромедиаторами и др. Например, крепкие щелочи, кислоты, окислители, ионы тяжелых металлов способствуют повреждению внутрибелковых связей (CO-OH-, NH-, OH-, SH-группы аминокислот), поддерживающих вторичную, третичную структуру протеина. Такие металлоэлементы, как ртуть, мышьяк, сурьма, таллий, свинец, кадмий, никель, медь, марганец, кобальт, а также органические соединения этих металлов (метилртуть, люизит и т. д.), активно взаимодействуют с сульфгидрильными SH-группами, а свинец, кадмий, никель, медь, марганец, кобальт — еще и с карбоксильными группами [Зайцева Н. В. и др., 2020a].

Еще одной «точкой приложения» химических веществ является их воздействие на ферментативные процессы в организме в виде усиления (активация, усиление синтеза и блокада разрушения энзима) и угнетения каталитической активности (угнетение синтеза и специфической активности энзима, ускорение его разрушения). Так, например, метиловый спирт, этиленгликоль являются предшественниками структурных аналогов субстратов, из которых образуются ингибиторы ферментов в процессе «летального синтеза»; цианиды, сероводород, окись углерода, соединения, связывающие SH-группы и др. способны блокировать функциональные группы белков и коферментов, вызывая неконкурентное торможение; фторсодержащие соединения разобщают сочетанную деятельность ферментов [Зайцева Н. В. и др., 2020a].

Некоторые ксенобиотики (например, формальдегид) способны вступать во взаимодействие не только с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями нуклеиновых кислот, но и углеводно-фосфатной основой макромолекул, вызывая их денатурацию [Зайцева Н. В. и др., 2020a].

Кроме этого, представители спиртов, предельных галогенированных углеводов, детергенты нарушают взаимодействие между молекулами липидов (гидрофобные связи), тем самым повреждая биологические мембраны. Ряд токсикантов оказывают опосредованное действие, повышая уровень внутриклеточного кальция, активируя эндогенные фосфолипазы, свободнорадикальные процессы в клетках.

Большинство исследователей выделяют следующие основные механизмы токсического действия опасных химических веществ на клеточном уровне [Общая токсикология, 2002]:

- повреждение клеточных мембран (нарушение целостности и свойств билипидного матрикса);
- активация свободно-радикальных процессов;

- нарушение метаболической активности клеток (изменение энергетического обеспечения и обмена, нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция, ионного гомеостаза и заряда);
- взаимодействие с отдельными клеточными ферментативными механизмами и/или их чрезмерной нагрузкой;
- нарушение процессов клеточного деления и синтеза белка.

Необходимо отметить, что все перечисленные механизмы тесно связаны друг с другом и, как правило, один из них является пусковым [Куценко С. А., 2004].

Мембраны клеток являются закономерной мишенью повреждающего действия химических соединений. Цитотоксическое действие многих веществ сопряжено с их влиянием на состояние мембранных структур и по форме воздействия может быть прямым и опосредованным (рис. 2.9) [Райс Р. Х., Гуляева Л. Ф., 2003].

Наиболее частым цитотоксическим эффектом является нарушение целостности клеточной мембраны, вследствие чего содержимое клетки изливается в межклеточное пространство [Целоусова О. С. и др., 2012]. Такое цитотоксическое действие веществ, как правило, является неспецифическим и возникает при изменении ионного гомеостаза клетки и электростатического взаимодействия с компонентами плазматической мембраны, что характерно для многих поликатионных молекул, проявляющих цитотоксический эффект [O'Brien P., Haskins J.R., 2007; Зайцева Н. В. и др., 2011; Boobis A. et al., 2011; Бадамшина Г. Г. и др., 2013].

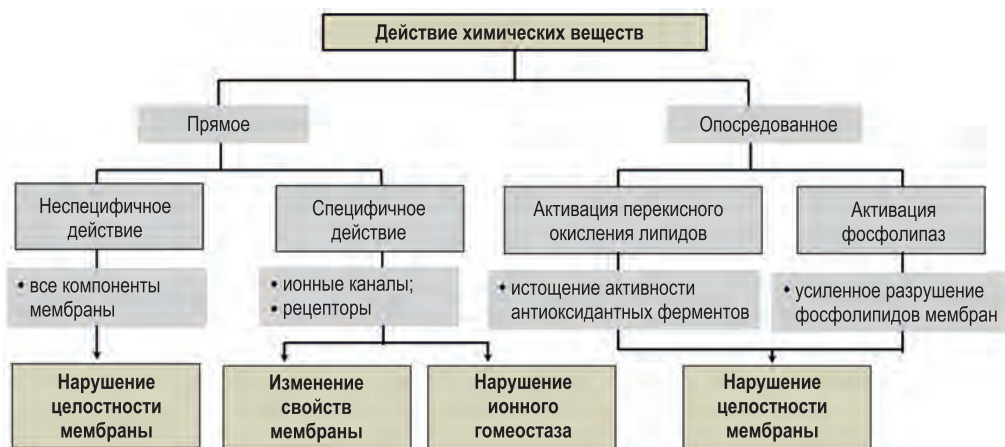


Рис. 2.9. Возможные механизмы действия химических веществ на биологические мембраны клеток

Неспецифическое действие широкого спектра химических соединений, различных по своей структуре (например, ароматических углеводов, хлорорганических соединений и др.), может вызывать изменения в структурной целостности или свойствах плазматических мембран, что приводит к лизису клетки и ее последующей гибели [Meek M. E. et al., 2011]. Так, под действием бензола, толуола, хлороформа на мембраны эритроцитов развивается гемолиз. Воздействие органических растворителей и спиртов на возбудимые мембраны нервных клеток ЦНС приводит к возникновению седативно-гипнотического эффекта. Некоторые вещества (например, ртуть) могут накапливаться в биологических мембранах, нарушая их проницаемость для Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Cl^- , как следствие, изменять заряд мембраны [Куценко С. А., 2004; Meek M. E. et al., 2011].

Возможно и специфическое цитотоксическое действие веществ на плазматическую мембрану клетки, проявляющееся в ингибировании жизненно важных функций клетки, таких как транспорт ионов, передача сигнала, ингибирование специфических переносчиков и др., вследствие связывания со специфическими рецепторами мембран клеток [Borenfreund E., Puerner J. A., 1986; Еропкин М. Ю., 2010]. Многие токсические соединения избирательно действуют на мембраносвязанные ферменты, транспортные системы, рецепторные комплексы. К числу таких, в частности, относятся гликозиды, агонисты и антагонисты нейромедиаторов и гормонов, блокаторы ионных каналов и многие другие (алюминий, свинец, анилин, нитробензол, нитротолуол) [Райс Р. Х., Гуляева Л. Ф., 2003].

Наиболее вероятными механизмами опосредованного повреждения биологических мембран при воздействии ряда химических соединений являются активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), активация фосфолипидной активности [Kultz D., 2005]. Активация ПОЛ осуществляется в бифосфолипидном слое клеточных мембран. Благодаря ненасыщенности углеводородной цепи жирных кислот и непрочности связи аллильных атомов водорода, фосфолипиды наиболее предрасположены к реакции окисления, инициируемой свободными радикалами, образующимися в клетке. Существенная активация процесса образования свободных радикалов при химических воздействиях приводит к усилению перекисного окисления липидов и повреждению биологических мембран. Процесс перекисного окисления усиливается вторичным образованием из липидов высоко реакционноспособных и легко диффундирующих карбонильных радикалов, которые могут обуславливать неблагоприятные процессы, развивающиеся в клетках далеко за пределами сайта своего образования не только в клетке, но и органа [Целусова О. С. и др., 2012; Батян А. и др., 2016]. Патологический процесс развивается, когда окислительно-восстановительный цикл трансформации токсич-

ного вещества функционирует продолжительное время, вследствие чего происходит истощение механизмов антирадикальной защиты клетки. Для развития окислительного процесса важна также степень насыщенности тканей кислородом. В полностью аэробной среде образующийся в результате метаболизма токсичного вещества восстановленный метаболит подвергается быстрому обратному окислению. При этом значительно возрастает количество радикалов в виде вторичных активных форм кислорода. Вследствие этого, хорошо снабжаемые кровью и насыщенные кислородом ткани (легкие, сердце, головной мозг) являются более чувствительными к повреждающему действию прооксидантов [Куценко С. А., 2004; Батян А. и др., 2016].

Активация фосфолипазной активности является одним из важных механизмов повреждения биологических мембран. Происходит гидролиз фосфолипидов, наступающий вследствие активации фосфолипаз (особенно фосфолипазы A2) при прямом или опосредованном (гипоксия, нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция и т.д.) действии многих токсических соединений на клетки организма [Sherratt P. J., Hayes J. D., 2002; Куценко С. А., 2004]. Результатом действия фосфолипазы A2 на липиды биологических мембран является высвобождение арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота, являясь субстратом циклооксигеназы, взаимодействует с ферментом, в результате чего образуются эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, простациклины) — вещества, активирующие воспалительные процессы в тканях [Sherratt P. J., Hayes J. D., 2002; Куценко С. А., 2004]. Под влиянием другого фермента, 5-липоксигеназы, арахидоновая кислота превращается в лейкотриены и эйкозатетраеновые кислоты. Эти вещества являются хемоаттрактантами нейтрофилов, веществами, регулирующими сосудистую проницаемость.

Следовательно, в основе цитотоксичности лежит нарушение молекулярных и клеточных механизмов гомеостаза, сопровождающееся повреждением клеток и их функциональными или структурно-функциональными изменениями. Токсическое действие веществ может выражаться в целом наборе эффектов, которые включают изменения фундаментальных клеточных свойств, определяющих, в свою очередь, функции конкретного органа — мишени действия. Поэтому, приступая к изучению комбинированного воздействия химических веществ, необходимо проанализировать информацию о возможных аналогичных механизмах изолированного воздействия каждого из веществ, основываясь на оценке их химической структуры и потенциальных биологических мишеней воздействия.

В качестве источников информации о токсичности химических веществ целесообразно использовать нормативно-методические документы, справочные материалы, токсикологические профайлы по токсичным веществам

(ATSDR), а также релевантные данные аннотируемых источников научной литературы.

Необходимо учитывать, что в современных условиях множество химических веществ среды обитания способны оказывать комплексное и комбинированное, а также сочетанное с факторами образа жизни действие на критические органы и системы в силу единого патогенетического механизма [Kakkar P., Jaffery N. F., 2005; Burke J. E., Dennis E. A., 2009] с дальнейшим формированием, так называемых, коморбидных состояний.

Обобщение патогенетических механизмов модифицирующего действия ряда химических веществ на механизмы развития негативных эффектов со стороны критических органов и систем с учетом коморбидных состояний представлены в таблице Приложения к главе 2.

Обобщение этиопатогенетических механизмов модифицирующего действия наиболее распространенных токсических веществ при внешнесредовой экспозиции позволило выделить ключевые звенья патоморфоза заболеваний, обусловленных воздействием химических веществ на жизненно важные органы и системы:

❖ **органы дыхания** (Al, Va, Cr, Ni, As, Cd, Co, Cu, Zn, серы диоксид, гидрофторид, взвешенные вещества, формальдегид, фенол, ксилол, бенз(а)пирен):

- цитотоксическое действие,
- альтерация клеток реснитчатого эпителия,
- активация взаимодействия макрофагов с Т- и В-лимфоцитами,
- усиление образования сенсibilизированных лимфоцитов (Т-эффекторов),
- подавление продукции интерлейкинов и интерферонов;

❖ **сердечно-сосудистая система** (бензол, фенол, углерода оксид, взвешенные вещества, As, Pb):

- активация ПОЛ,
- вазоконстрикторный эффект,
- подавление синтеза ферментов энергетического обеспечения миокардиоцитов и эндотелия,
- повреждение мембран и повышение проницаемости эндотелия сосудов,
- дегенеративные изменения миокардиоцитов и эндотелия сосудов,
- активация атерогенеза;

❖ **нервная система** (Mn, Al, Pb, As, Cr, Hg, бензол, толуол, взвешенные вещества):

- активация ПОЛ,

- вазоконстрикторный эффект,
- подавление синтеза ферментов энергетического обеспечения миокардиоцитов и эндотелия,
- повреждение мембран и повышение проницаемости эндотелия сосудов,
- дегенеративные изменения миокардиоцитов и эндотелия сосудов,
- активация аторегенеза;

❖ **костная система** (*Al, Mn, Pb, Cr, гидрофторид, взвешенные вещества, серы диоксид, толуол*):

- активация ПОЛ,
- резорбция остеокластов,
- избыточная оксификация метафизарных отделов,
- декальцинация протоплазмы клетки,
- митогенное действие на остеобласты,
- нарушение кальциевого баланса,
- снижение синтеза коллагена и мукополисахаридов в органическом матриксе костной ткани,
- нарушение ремоделирования костной ткани;

❖ **эндокринная система (щитовидная железа)** (*Mn, Pb, Cr, Ni, Cu, Zn*):

- прямое цитотоксическое действие на тиреоциты и гипофизарные структуры (струмогенный эффект),
- блокирование ферментов йодного обмена,
- угнетение йодфиксирующей способности тиреоцитов,
- снижение тиреотропной функции гипофиза,
- снижение синтеза тироксина.

Показано, что модификация процесса может быть связана с механизмами прямой и опосредованной цитотоксичности и окислительной активности большинства представленных веществ. Ряд веществ обуславливает специфическую сенсибилизацию, подавление синтеза ферментов энергетического обеспечения, эксайтотоксический эффект, нарушение остеорегуляции и другие [Долгих О. В. и др., 2019; Зайцева Н. В. и др., 2022].

Важно при этом учитывать, что вещества могут действовать не изолированно, а в смеси. Тип комбинированного действия может проявляться в виде простой суммы, что учитывается в практике регулирования, но встречается примерно в 15 % случаев. Более сложные взаимодействия веществ в виде синергизма и эмерджентности, встречающиеся в 50 % случаев, практически не учитываются [Зайцева Н. В., Землянова М. А. и др., 2023].

Список литературы к главе 2

Агаджанян, Н. А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. — М: Изд-во КМК, 2001. — 83 с. ISBN 5-87317-080-0.

Агаджанян, Н. А. Референтные значения содержания химических элементов в волосах взрослых жителей Республики Татарстан / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный, Е. С. Березкина [и др.] // Экология человека. 2016; 4: 38–44. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-4-38-44.

Андришунас, А. М. Гигиеническая оценка эффективности воздухоохраных мероприятий на объектах теплоэнергетики / А. М. Андришунас, С. В. Клейн, Д. В. Горяев [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(11): 1290–1298. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1290-1298.

Бадамшина, Г. Г. Оценка комбинированного воздействия вредных веществ на состояние здоровья работников нефтехимических и химических производств / Г. Г. Бадамшина, Л. К. Каримова, Т. А. Ткачева [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2013; 4: 5–10.

Балашов, С. Ю. Математический аппарат установления региональных фоновых уровней содержания вредных веществ в биологических средах детского населения [Электронный ресурс] / С. Ю. Балашов, Д. А. Кирьянов // Здоровье семьи 21 век. 2010; 1. URL: http://fh-21.perm.ru/download/3_3.pdf (дата обращения 24.09.2024).

Балашов, С. Ю. Методические подходы к оценке долевого вклада хозяйствующих субъектов в хронический риск здоровью населения / С. Ю. Балашов, И. В. Май, С. В. Клейн // Медицина труда и промышленная экология. 2017; 6: 26–29.

Барановская, Н. В. Элементный состав биологических материалов и его использование для выявления антропогенно-измененных территорий на примере южной части томской области: автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.16 – Экология / Барановская Наталья Владимировна. Томск, 2003. 20 с.

Барашков, В. А. Химические элементы в организме человека: справочные материалы / В. А. Барашков, Т. С. Копосова, А. И. Белых [и др.]; под общ. ред. Л. В. Морозовой. — Архангельск: Поморский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 2001. — 47 с.

Батян, А. Н. Основы общей и экологической токсикологии / А. Н. Батян, Г. Т. Фрумин, В. Н. Базылев. — СПб: Литагент СпецЛит, 2016. — 27 с.

Борзов, Е. В. Аденоиды / Е. В. Борзов // Детская оториноларингология: в 2 т.; под ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. — М., 2005. Т. 1. — С. 296–298.

Васенина, Е. Е. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 3-4: 39–46.

Вергейчик, Т. Х. Токсикологическая химия: учебник. 3-е изд. перер. и доп. / Т. Х. Вергейчик. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 432 с. ISBN 978-5-98322-964-8.

ВОЗ, 2012. Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям: отчет о совещании [Электронный ресурс] / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Катания, Италия, 2012. — 45 с. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/biomonitoring-based-indicators-of-exposure-to-chemical-pollutants> (дата обращения 21.10.2023).

ВОЗ, 2015. Биомониторинг человека: факты и цифры [Электронный ресурс]. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2015. — 88 с. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040> (дата обращения 21.01.2023).

Возраст // Малая медицинская энциклопедия; под ред. В. И. Покровского. — М.: Советская энциклопедия, 1991. Т. 1. — С. 358–359. ISBN 5852700134.

Вредные вещества в промышленности: справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7-е, пер. и доп.: в 3 т. / Под ред. засл. деят. науки проф. Н. В. Лазарева и докт. мед. наук Э. Н. Левиной. Т. 3. — Л.: Химия, 1977. — 514 с.

Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп: Справ. изд.; под ред. В. А. Филова и др. — Л.: Химия, 1989. — 592 с. ISBN 5-7245-0264-X.

Габараева, З. Г. Действие тяжелых металлов на организм человека / З. Г. Габараева, Д. Ч. Макиева // Образование и право. 2020; 11: 302–304. DOI: 10.24411/2076-1503-2020-11146.

Гилева, О. В. Методическое обеспечение определения токсичных и эссенциальных элементов в биологических средах человека для задач социально-гигиенического мониторинга и биомедицинских исследований // О. В. Гилева, Т. С. Уланова, Г. А. Вейхман [и др.] // Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 116-121. DOI: 10.18821/00169900-2016-95-1-116-121.

Горяев, Д. В. Оптимизация региональной системы социально-гигиенического мониторинга на основе сопряжения с риск-ориентированной моделью контрольно-надзорной деятельности на примере Красноярского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01 – Гигиена / Горяев Дмитрий Владимирович. — Пермь, 2018. — 26 с.

ГОСТ Р 59787-2021/ISO/TS 20658:2017. Национальный стандарт РФ. Лаборатории медицинские. Требования к взятию, транспортированию, получению и обработке биологического материала» от 01.04.2022 [Электронный

ресурс]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200181373> (дата обращения 15.11.2023).

Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с.

Гресь, Н. А. Элементоз избытка алюминия / Н. А. Гресь, Е. И. Слобожанина, Е. Гузик. — LAP Lambert Academic Publishing, 2014. — 116 с. ISBN 978-3-659-53722-6.

Громова, О. А. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железodefицитной анемии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. К. Хаджидис // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010; 1: 1–9.

Гусакова, С. В. Молекулярные механизмы действия газотрансмиттеров NO, CO и H₂S в гладкомышечных клетках и влияние NO-генерирующих соединений (нитратов и нитритов) на среднюю продолжительность жизни / С. В. Гусакова, Л. В. Смаглий, Ю. Г. Бирулина [и др.] // Успехи физиологических наук. 2017; 48(1): 24–52.

Демьянцева, Е. А. Механизм образования и негативное влияние выбросов, содержащих оксиды азота / Е. А. Демьянцева, Е. А. Шваб, Е. О. Реховская // Молодой ученый. 2017; 2: 231–234.

Долгих, О. В. Моделирование комбинированной химической нагрузки (алюминий) и регуляторных иммунных и эндокринных факторов при исследовании продукции цитокинов в эксперименте *in vitro* / О. В. Долгих, К. Г. Старкова, А. В. Кривцов [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(2): 214–218. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-214-218.

Долгих, О. В. Особенности генетического полиморфизма и иммунного статуса у детей, экспонированных бенз(а)пиреном / О. В. Долгих, А. В. Кривцов, О. А. Бубнова [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия биология. 2014; 4: 97–100.

Доника, А. Д. Основы токсикологии токсичных химических веществ / А. Д. Доника, В. Я. Ильин. — Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2009. — 194 с.

Донских, И. В. Влияние фтора и его соединений на здоровье населения (Обзор данных литературы) / И. В. Донских // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 3-2: 179–185.

Дубинина, Е. Е. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера / Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина, Н. Г. Незнанов [и др.] // Биомедицинская химия. 2015; 61(1): 57–69. DOI: 10.18097/pbmc20156101057.

Ежкова, Т. С. Влияние свинца на состояние антиокислительной системы и перекисного окисления липидов крови: дисс. ... канд. биол. наук: 14.00.07 – Гигиена / Ежкова Татьяна Сергеевна. — Алма-Ата, 1990. — 144 с.

Еремейшвили, А. В. Особенности содержания микроэлементов в биосубстратах детей (в возрасте 1-3 лет) в условиях антропогенной нагрузки / А. В. Еремейшвили, А. Л. Фираго, Е. А. Бакаева // Гигиена и санитария. 2012; 2: 20–22.

Еропкин, М. Ю. Механизмы и модели исследования токсичности на клеточном уровне / М. Ю. Еропкин // Прикладная токсикология. 2010; 1(2): 30–49.

Жданова-Заплесвичко, И. Г. Биомаркеры неканцерогенных негативных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства / И. Г. Жданова-Заплесвичко, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Гигиена и санитария. 2018; 97(5): 461–469. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-5-461-469.

Желнин, Е. В. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости и ее связь с метаболитами оксида азота при глюкокортикоидном остеопорозе у крыс / Е. В. Желнин, Т. В. Звягинцева, А. В. Кривошапка // Успехи современного естествознания. 2014; 5: 34–38.

Жестяников, А. Л. Дисбаланс некоторых макро- и микроэлементов как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы на севере / А. Л. Жестяников // Экология человека. 2005; 9: 19–25.

Журавская, Н. С. Интоксикация фтором и его соединениями / Н. С. Журавская, Н. А. Рущенко, Б. В. Окунь [и др.]. — Владивосток: Медицина ДВ, 2014. — 54 с.

Журба, О. М. Содержание металлов в волосах детей Ямало-ненецкого автономного округа / О. М. Журба, В. С. Рукавишников, А. В. Меринов, А. Н. Алексеенко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 4: 175–177.

Забродский, П. Ф. Иммунотоксикология ксенобиотиков / П. Ф. Забродский, В. Г. Мандыч. — Саратов: Изд-во СВИБХБ, 2007. — 420 с. ISBN 978–5 – 91272-254-7.

Зайцева, Н. В. Влияние выбросов автотранспорта как источника свинца на здоровье населения / Н. В. Зайцева, Т. И. Тырыкина, М. А. Землянова [и др.] // Гигиена и санитария. 1999; 3: 3–4.

Зайцева, Н. В. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, А. Р. Аминова. — Пермь: Книжный формат, 2011. — 489 с. ISBN 978-5-91-754-118-1.

Зайцева, Н. В. Исследование показателей негативных эффектов у детей в условиях сочетанного воздействия аэротехногенных химических и не-

благоприятных климатических факторов / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова // Анализ риска здоровью – 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. Т. 1. — С. 21–28.

Зайцева, Н. В. К задаче оценки воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье граждан и продолжительность их жизни / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022а; 1: 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01.

Зайцева, Н. В. Комплексная оценка эффективности митигации вреда здоровью на основе теории нечетких множеств при планировании воздухоохраных мероприятий / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, И. В. Май [и др.] // Анализ риска здоровью. 2020; 1: 25–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.03.

Зайцева, Н. В. Нарушение белкового состава крови человека в условиях воздействия ароматических углеводородов / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, А. В. Тарантин // Экология человека. 2013; 7: 15–26.

Зайцева, Н. В. Научно-методические аспекты и практический опыт формирования доказательной базы причинения вреда здоровью населения в зоне влияния отходов прошлой экономической деятельности / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(11): 1038–1044. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1038-1044.

Зайцева, Н. В. Научно-методические подходы к проведению исследования для установления связи нарушений здоровья населения с многосредовым воздействием химических факторов в зоне влияния предприятий по производству алюминия и целлюлозно-бумажной промышленности / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, А. Н. Пережогин [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2017; 9: 26–29. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-294-9-29-32.

Зайцева, Н. В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Е. В. Пескова // Экология человека. 2020а; 3: 47–52. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-3-47-53.

Зайцева, Н. В. Обоснование биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении непереносимого риска, обусловленного факторами среды обитания / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, К. П. Лужецкий [и др.] // Вестник Пермского государственного университета: Биология. 2016; 4: 374–378.

Зайцева, Н. В. Особенности изменений биохимических и гематологических показателей у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием марганца / Н.В. Зайцева, М. А. Землянова, Д. Л. Мазунина // Здоровье населения и среда обитания. 2014; 2: 41–44.

Зайцева, Н. В. Оценка особенности комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей маркеров экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2023; 102(10): 1124–1134. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142.

Зайцева, Н. В. Химико-аналитическое обеспечение социально-гигиенического мониторинга алифатических хлорированных углеводов, фенола и алкилфенолов / Н. В. Зайцева, Е. Н. Беляев, Т. С. Уланова, Т. В. Нурисламова. — М.: Федерал. центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. — 171 с. ISBN 5-7508-0350-3.

Зайцева, Н. В. Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводов, формальдегида) / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, В. Б. Алексеев, С. Г. Щербина. — Пермь: Книжный формат, 2013а. — 222 с. ISBN 978-5-91454-147-1.

Зайцева, Н. В. Эффективность комплексных планов воздухоохраных мероприятий на объектах теплоэнергетики по критериям митигации рисков и вреда здоровью населения / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн, Д. В. Горяев [и др.] // Анализ риска. 2023; 2: 45–55. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.04.

Землянова, М. А. Ассоциативные связи показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, крови и иммунной системы с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Д. В. Горяев, В. М. Ухабов // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2022; 30(11): 54–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-11-54-61.

Землянова, М. А. Биомаркеры экспозиции и негативных эффектов для задач гигиенических оценок и экспертиз / М. А. Землянова // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. — С. 595–598.

Землянова, М. А. Биохимические маркеры негативных эффектов у детей при воздействии хлорорганических соединений, поступающих в организм с питьевой водой / М. А. Землянова, Н. Н. Федорова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания. 2011; 9: 33–37.

Землянова, М. А. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие дезадаптации у детей (на примере г. Пермь) / М. А. Землянова, В. Н. Звездин // Здоровье населения и среда обитания. 2009; 12: 43–46.

Землянова, М. А. Изменения биохимических показателей у детей, подвергающихся воздействию объектов накопленного вреда окружающей среде / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, О. В. Пустовалова // Гигиена и санитария. 2022; 101(6): 675–682. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-675-682.

Землянова, М. А. Исследование и оценка токсичности нанодисперсного оксида алюминия при многократной ингаляционной экспозиции / М. А. Землянова, М. С. Степанков, А. М. Игнатова // Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2019; 4: 482–487. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-4-482-487.

Землянова, М. А. Научное обоснование и применение биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, А. Н. Пережогин // Анализ риска здоровью – 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2021. Т. 1. — С. 100–105.

Землянова, М. А. Научное обоснование и применение биомаркеров экспозиции и эффекта для задач установления и доказательства реализации риска нарушений здоровья экспонированного населения / М. А. Землянова // Анализ риска здоровью – 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Международная встреча по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. Т. 2. — С. 222–228.

Землянова, М. А. Оценка биохимического статуса детей, проживающих в условиях комплексного аэрогенного воздействия промышленных выбросов металлургических производств / М. А. Землянова, С. Г. Щербина, В. Н. Звездин, О. В. Пустовалова // Медицинский альманах. 2012; 2: 212–215.

Землянова, М. А. Половозрастные особенности биомаркеров экспозиции и негативных эффектов у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидных им состояний, ассоциированных с аэрогенной комбинированной экспозицией химическими факторами / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова,

Д. В. Горяев, О. В. Пустовалова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2023; 31(3): 43–51. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-3-43-51.

Землянова, М. А. Тенденции состояния здоровья детского населения и их связь с основными аэрогенными факторами риска в условиях специфического загрязнения атмосферного воздуха предприятиями металлургического и деревообрабатывающего профиля / М. А. Землянова, А. Н. Пережогин, Ю. В. Кольдибекова // Анализ риска здоровью. 2020; 4: 46–54. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.05.

Ильченко, И. Н. Использование методологии биомониторинга для оценки экспозиции к химическим загрязнителям / И. Н. Ильченко, О. И. Ляпунов, С. М. Окина [и др.] // Гигиена и санитария. 2015; 94(7): 85–89.

Ильченко, И. Н. Структура индивидуального и группового заключения по результатам обследования человека с определением биомаркеров экспозиции к химическим загрязнителям, гармонизированная с международными требованиями / И. Н. Ильченко, А. Н. Карташева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 4: 178–182.

Исаев, Л. К. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: в 2 т.; под ред. Л. К. Исаева. Т. 2. — М.: ПАИМС, 1997. — 496 с. ISBN 5-89574-001-4.

Калетина, Н. И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / Н. И. Калетина; под ред. проф. Н. И. Калетиной. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. — 1016 с. ISBN 978-5-9704-0613-7.

Камилов, Ф. Х. Остеопороз: влияние хлорорганических производных алифатических углеводородов на метаболизм костной ткани / Ф. Х. Камилов // Вестник Академии наук РБ. 2011; 16(2): 50–56.

Кацнельсон, Б. А. Оценка токсических эффектов наночастиц оксида никеля при ингаляционных воздействиях / Б. А. Кацнельсон, М. П. Сутункова, Л. И. Привалова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2018; 12: 24–29. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-309-12-24-30.

Кашуба, Н. А. Особенности взаимодействия свинца с кожей человека / Н. А. Кашуба // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2015; 3-4(15-16): 194–201.

Клейн, С. В. Анализ причинно-следственных связей уровней биологических маркеров экспозиции тяжелых металлов с их персонифицированной дозой нагрузкой в зоне влияния отходов крупного металлургического комбината / С. В. Клейн, С. А. Вековшина, С. Ю. Балашов [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96 (1): 29–35. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-29-35.

Клейн, С. В. Климатические и химические факторы риска здоровью населения регионов арктической и субарктической зон: популяционный и субпопуляционный уровни // С. В. Клейн, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова,

М. В. Глухих // Анализ риска здоровью. 2022; 3: 39–52. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.03.

Клейн, С. В. Пространственный анализ в задаче формирования доказательной базы вреда здоровью при воздействии факторов среды обитания / С. В. Клейн, С. А. Вековщина, С. Ю. Балашов, А. А. Кокоулина // Здоровье населения и среда обитания. 2017; 10: 9–13. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-295-10-9-13.

Клиническое руководство по лабораторным тестам; под ред. проф. Норберта У. Тица. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 960 с. ISBN 5-89429-004-X.

Колпакова, А. Ф. Загрязнения воздуха взвешенными частицами как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А. Ф. Колпакова, Р. Н. Шарипов, Ф. А. Колпаков // Гигиена и санитария. 2017; 96(2): 133–137. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-2-133-137.

Кольдибекова, Ю. В. Влияние повышенного содержания мышьяка в питьевой воде на изменения биохимических показателей негативных эффектов у детей, проживающих на территории природной геохимической провинции / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, О. В. Пустовалова, Е. В. Пескова // Гигиена и санитария. 2020; 99(8): 834–840. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-834-840.

Корбакова, А. И. Свинец и его действия на организм (обзор литературы) / А. И. Корбакова, Н. С. Соркина, Н. Н. Молодкина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2001; 5: 29–34.

Косарев, В. В. Профессиональные болезни: учебник / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 368 с. ISBN 978-5-9704-1434-7.

Кубракова, М. Е. Влияние соединений ртути на электролитный состав крови / М. Е. Кубракова, Л. Н. Белимова, Н. С. Долгушева // Фундаментальные исследования. 2006; 5: 33–34.

Кудаева, И. В. Изменение биохимических показателей при воздействии паров металлической ртути / И. В. Кудаева, Л. А. Бударина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 6(88): 24–27.

Куценко, С. А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание / С. А. Куценко. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 720 с. ISBN: 5-93929-092-2.

Ларионова, Т. К. Биоиндикация тяжелых металлов природного и техногенного происхождения в системе социально-гигиенического мониторинга: дисс. ... канд. биол. наук: 14.02.50 / Ларионова Татьяна Кенсариновна. — Уфа, 1999. — 163 с.

Ларионова, Т. К. Использование биологического мониторинга для оценки вреда здоровью в условиях загрязнения окружающей среды металлами / Т. К. Ларионова, Р. А. Даукаев, М. А. Землянова [и др.] // Здоровье населения

и среда обитания – ЗНиСО. 2023; 31(6): 44–53. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-6-44-53.

Ларионова, Т. К. Содержание химических элементов в волосах детского населения мегаполиса как критерий загрязнения среды обитания / Т. К. Ларионова, И. В. Голубцова, Р. А. Даукаев [и др.] // Гигиена, профпатология и риски здоровью населения: сб. трудов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. — Уфа, 2016. — С. 219–225.

Лисецкая, Л. Г. Региональные показатели содержания микроэлементов в волосах детского населения Иркутской области / Л. Г. Лисецкая, Н. В. Ефимова // Гигиена и санитария. 2016; 3: 266–269. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-266-269.

Литвицкий, П. Ф. Патология эндокринной системы: этиология и патогенез эндокринопатий. Расстройства гипоталамо-гипофизарной системы / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(4): 47–55.

Луговая, Е. А. Региональные показатели содержания макро- и микроэлементов в организме жителей г. Магадана / Е. А. Луговая, Е. М. Степанова. — Магадан: Типография «Экспресс-полиграфия», 2019. — 27 с.

Лужецкий, К. П. Гигиенические основы системы профилактики у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды селитебных территорий: автореферат дисс. ... д-ра мед. наук: 14.02.01 – Гигиена / Лужецкий Константин Петрович. — Пермь, 2017. — 47 с.

Лузин, В. И. Гистоморфометрические параметры дистальных извитых канальцев почек крыс различных возрастных групп на фоне ингаляционного воздействия толуола с применением корректоров / В. И. Лузин, О. Н. Фастова, В. Н. Морозов, Е. Н. Морозова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016; 5 (226): 99–103.

Макотченко, В. М. Эндокринная система при профессиональных заболеваниях / В. М. Макотченко, И. С. Сонкин, З. И. Цюхно. — Киев: Здоров'я, 1985. — 160 с.

Мамырбаев, А. А. Токсикология хрома и его соединений / А. А. Мамырбаев. — Актобе, 2012. — 284 с. ISBN 9965-02-362-X.

Мартынова, М. О. К вопросу современных представлений влияния алюминия на живые организмы [Электронный ресурс] / М. О. Мартынова, К. М. Козырев, Ж. К. Албегова // Современные проблемы науки и образования. 2014; 2: 302. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12441> (дата обращения 12.09.2023).

Михайлова, И. В. Комплексная оценка воздействия хрома на организм крыс: иммунология, биохимия, микроэлементы / И. В. Михайлова, А. И. Смолягин, С. И. Красиков, А. В. Караулов // Иммунология. 2015; 36 (5): 300–305.

МУ 2.1.10.2809-10. Использование биологических маркеров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе социально-гигиенического мониторинга: Методические рекомендации МУ 2.1.10.2809-10 [Электронный ресурс] (Утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 28.12.2010). — М., 2010. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200086229> (дата обращения 23.11.2023).

МУ 5.1.0116-17. Риск-ориентированная модель контрольно-надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия. Классификация хозяйствующих субъектов, видов деятельности и объектов надзора по потенциальному риску причинения вреда здоровью человека для организации плановых контрольно-надзорных мероприятий: Методические рекомендации МУ 5.1.0116-17 [Электронный ресурс] (Утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 11.08.2017). М., 2017. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71681784/> (дата обращения 14.11.2023).

МУ, 2013. Региональные референсные уровни содержания химических веществ в биосубстратах населения Иркутской области: Методические рекомендации (утв. Уч. Сов. ВСНЦ ЭЧ СО РАМН 24.09.2013). — ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ СО РАМН, 2013. — 28 с.

МУ, 2015. Расчет показателей, характеризующих численность населения под воздействием факторов потенциального риска причинения вреда здоровью человека объектами санитарно-эпидемиологического надзора: Методические рекомендации (утв. Приказом Роспотребнадзора от 07.10.2015 № 1025). — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. — 30 с.

Мусеридзе, Д. П. Влияние интоксикации толуолом на пространственное поведение и обучение крыс на ранних этапах постнатального онтогенеза / Д. П. Мусеридзе, Ц. С. Цайшвили, И. К. Сванидзе [и др.] // Нейрофизиология. 2010; 42(2): 140–146.

Мухин, Н. А. Профессиональные болезни / Н. А. Мухин, С. А. Бабанов, В. В. Фомин [и др.]; под ред. Н. А. Мухина, С. А. Бабанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 575 с. ISBN 978-5-9704-4299-9.

Нежданова, М. В. Влияние свинца окружающей среды на уровень дельта-АЛК в моче у детей / М. В. Нежданова // Состояние окружающей среды и здоровья детей в регионах проживания финно-угорских народов: материалы конференции. — Ижевск, 1995. — С. 83–84.

Новикова, М. А. Влияние хронической свинцовой интоксикации на организм человека / М. А. Новикова, Б. Г. Пушкарев, Н. П. Судаков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2013; 2: 13–16.

Общая токсикология; под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — 608 с. ISBN 5-225-04609-6.

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.

Онищенко, Г. Г. Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах: руководство / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, Т. С. Уланова; под ред. Г. Г. Онищенко. — Пермь: Книжный формат, 2011а. — 520 с. ISBN 978-5-91754-081-8.

Патент № 127378. Схема алгоритма действий по установлению и доказательству связи выявленных и риск-реализованных нарушений здоровья и аэротехногенным воздействием химических факторов: Патент РФ на промышленный образец; № 202151625; заявл. 29.03.2021; опубл. 10.09.2021 / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, А. Н. Пережогин, И. Г. Жданова-Заплесвичко, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 2536268. Способ определения предельно-допустимой концентрации тяжелых металлов в крови детей при многосредовой экспозиции: Патент РФ на изобретение; № 2013147177/15; заявл. 22.10.2013; опубл. 20.12.2014 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, В. Н. Звездин, Д. А. Кирьянов.

Пережогин, А. Н. Связь заболеваний у детей с воздействием компонентов выбросов целлюлозно-бумажных предприятий / А. Н. Пережогин, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2021; 3: 33–40. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40.

Писарева, А. Н. Образ жизни и поведенческие факторы риска формирования здоровья школьников / А. Н. Писарева // Медицинский альманах. 2017; 2: 49–52.

Приказ Минздрава РФ от 30.12.2003 № 621. Инструкция по комплексной оценке состояния здоровья детей [Электронный ресурс]. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=55198> (дата обращения 13.09.2023).

Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Р 2.1.10.3968-23. — М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2023. — 221 с.

Райс, Р. Х. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций / Р. Х. Райс, Л. Ф. Гуляева. — Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2003. — 122 с. ISBN 5-94356-262-1.

Ракитский, В. Н. Антиоксидантный и микроэлементный статус организма: современные проблемы диагностики / В. Н. Ракитский, Т. В. Юдина // Вестник РАМН. 2005; 3: 33–36.

Ревич, Б. А. Биомониторинг металлов в организме человека / Б. А. Ревич // Микроэлементы в медицине. 2005; 6(4): 11–16.

Ревич, Б. А. Основы оценки воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье человека: пособие по региональной экологической политике / Б. А. Ревич, С. Л. Авалиани, Г. И. Тихонова. — М.: Акрополь, ЦЭПР, 2004. — 268 с. ISBN 5-98807-003-5.

Репродуктивный возраст [Электронный ресурс] // Демографический энциклопедический словарь; под ред. Д. И. Валентей. — М.: Советская энциклопедия, 1985. — URL: <http://www.demography.academic.ru> (дата обращения 06.07.2023).

Савинов, С. С. Влияние индивидуальных и субпопуляционных факторов на концентрацию макро- и микроэлементов в слюне / С. С. Савинов, А. И. Дробышев // Экология человека. 2022; 29(10): 689–698. DOI: 10.17816/humeco109909.

Салангина, Л. И. Гигиеническая оценка условий труда и состояние здоровья женщин, занятых процессами пайки / Л. И. Салангина, Л. С. Дубейковская, Ю. Н. Сладкова, О. Л. Маркова // Медицина труда и промышленная экология. 2000; 10: 8–13.

СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (с изменениями на 30.12.2022 г.) [Электронный ресурс]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115>. (дата обращения 13.10.2023).

СанПиН 2.4.1.3049-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций» (с изменениями на 27.10.2020 г.) [Электронный ресурс]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/499023522> (дата обращения 13.10.2023).

Скальный, А. В. Медико-экологическая оценка риска гипермикроэлементозов у населения мегаполиса / А. В. Скальный, А. Т. Быков, Е. П. Серебрянский [и др.]. — Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003. — 146 с. ISBN: 5-7410-0515-2.

Скальный, А. В. Эколого-физиологическая оценка элементного статуса взрослого населения Республики Башкортостан / А. В. Скальный, Е. С. Березкина, В. А. Демидов [и др.] // Гигиена и санитария. 2016; 6: 533–538. DOI: 10.18821/00169900-2016-95-6-533-538.

Скупневский, С. В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) / С. В. Скупневский, Д. В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023; 1: 110–124. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7.

Соловьева, А. Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. 2016; 1(53): 228–233.

Стойкие органические загрязнители: глобальная проблема, глобальное решение [Электронный ресурс] // Вестник «УНИДО в России». № 14. — URL: https://www.unido-russia.ru/archive/num_14/art14_5/ (дата обращения 14.11.2023).

Тихонова, И. В. Актуализация системы социально-гигиенического мониторинга на основе анализа риска здоровью (муниципальный уровень) / И. В. Тихонова, М. А. Землянова // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 60–68. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.06.

Тихонова, И. В. Реализация рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических факторов экспозиции, связанной с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема / М. А. Землянова, И. В. Тихонова // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 11 (320): 42–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47.

Ткачева, Т. А. Биологические маркеры экспозиции и эффекта / Т. А. Ткачева // Профессиональный риск для здоровья работников: руководство; под ред. Н. Ф. Измерова, Э. И. Денисова. — М.: Тровант, 2003: 232–241.

Уланова, Т. С. Идентификация метил-трет-бутилового эфира в крови человека хромато-масс-спектрометрическим методом / Т. С. Уланова, Т. В. Нурисламова // Анализ риска здоровью. 2014; 2: 76–82.

Уланова, Т. С. Методические и критериальные аспекты исследований по определению токсичных элементов и химических соединений в биосредах / Т. С. Уланова, Т. В. Нурисламова, Т. Д. Карнажицкая [и др.] // Анализ риска здоровью – 2020: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. Т. 1. — С. 142–147.

Уланова, Т. С. Методические и практические аспекты определения общей ртути в образцах цельной крови, мочи и волос методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой / Т. С. Уланова, Е. С. Стенно, Г. А. Вейхман // Анализ риска здоровью. 2018; 2: 120–128. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.14.

Уланова, Т. С. Методические особенности определения химических соединений и элементов в биологических средах / Т. С. Уланова, Т. В. Нурисламова, Т. Д. Карнажицкая, О. В. Гилева // Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 116–122. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-112-116.

Урясьев, О. М. Токсикологические поражения органов дыхания / О. М. Урясьев, Е. Г. Чунтыжева, Ю. А. Панфилов. — М.: Изд-во «Спутник+», 2015. — 98 с. ISBN 978-5-9973-3585-4.

Фоменко, Д. В. Экспериментальные исследования специфичности иммунного ответа организма при различных профзаболеваниях / Д. В. Фоменко,

Н. Н. Михайлова, А. С. Казжницкая [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 5-2: 115–119.

Хасанова, Г. Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни у работников электролиза алюминия / Г. Н. Хасанова, И.Е Оранский // Фундаментальные исследования. 2011; 10-1: 166–169.

Холматова, К. К. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении / К. К. Холматова, О. А. Харькова, А. М. Гржибовский // Экология человека. 2016; 4: 56–64. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-4-56-64.

Целоусова, О. С. Механизмы и методы оценки цитотоксичности: учеб. пособие / О. С. Целоусова, Ю. В. Вахитова, В. А. Вахитов. — Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. — 113 с.

Цфасман, А. З. Профессиональная кардиология / А. З. Цфасман. — М: Репроцентр М, 2007. — 208 с. ISBN: 978-5-94939-042-9.

Чайковская, М. А. Экспериментальная оценка влияния диоксида серы на гемопоэтическую систему / М. А. Чайковская, С. В. Гончаров // Проблемы здоровья и экологии. 2012; 2: 145–149.

Шалина, Т. И. Общие вопросы токсического действия фтора / Т. И. Шалина, Л. С. Васильева // Сибирский медицинский журнал. 2009; 5: 5–9.

Шендеров, Б. А. «Омик»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине / Б. А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. 2012; 3: С. 70–78.

Шешунов, И. В. Влияние антропогенных факторов на биохимическую систему адаптации беременных / И. В. Шешунов // Гигиена и санитария. 2002; 4: 20–23.

Шилов, В. В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров (обзор литературы) / В. В. Шилов, О. Л. Маркова, А. В. Кузнецов // Гигиена и санитария. 2019; 98(6): 545–596. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596.

Ширинский, В. П. Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов / В. П. Ширинский // Успехи физиологических наук. 2011; 42(1): 18–32.

Щеплягина, Л. А. Остеокальцин у практически здоровых детей раннего и дошкольного возраста / Л. А. Щеплягина, О. Н. Марченкова, Т. Ю. Моисеева, Е. Н. Арсеньева // Российский педиатрический журнал. 2005; 1: 48–49.

Adams, S. V. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999–2010 / S. V. Adams, P. A. Newcomb // J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 2014; 24(2): 163–170. DOI: 10.1038/jes.2013.55.

Angerer, J. Human biomonitoring: State of the art / J. Angerer, U. Ewers, M. Wilhelm // Int. J. Hug. Environ. Health. 2007; 210(3-4): 201–228. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.024.

Appenzeller, B. M. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs / B. M. Appenzeller, A. M. Tsatsakis // *Toxicology Letters*. 2012; 210(2): 119–140. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.10.021.

Arbuckle, T. E. Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform / T. E. Arbuckle, W. D. Fraser, M. Fisher [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013; 27(4): 415–425. DOI: 10.1111/ppe.12061.

Assem, M. Pattern of superoxide dismutase enzymatic and RNA changes in rat heart ventricles after myocardial infarction / M. Assem, J. R. Teyssier, M. Benderitter [et al.] // *Am J Pathol*. 1997; 151(2): 549–555. PMID: 9250167.

Atay, A. A. Bone mass toxicity associated with inhalation exposure to toluene / A. A. Atay, E. Kismet, T. Turkbay [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. 2005; 105(1-3): 197–203. DOI: 10.1385/BTER:105:1-3:197.

Aylward, L. L. Assessment of margin of exposure based biomarkers in blood: an exploratory analysis / L. L. Aylward, R. A. Becker, C. R. Kirman, S. M. Hays // *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011; 61(1): 44–52. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.06.001.

Aylward, L. L. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for toluene (CAS No. 108–88–3) / L. L. Aylward, H. A. Barton, S. M. Hays // *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008; 51(3 SUPPL.): 27–36. DOI: 10.1016/j.yrtph.2008.05.009.

Aylward, L. L. Biomonitoring equivalents for deltamethrin / L. L. Aylward, K. Krishnan, C. R. Kirman [et al.] // *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011; 60(2): 189–199. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.014.

Aylward, L. L. Biomonitoring equivalents for hexachlorobenzene / L. L. Aylward, S. M. Hays, M. Gagné [et al.] // *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010; 58(1): 25–32. DOI: 10.1016/j.yrtph.2010.06.003.

Aylward, L. L. Biomonitoring-based risk assessment for hexabromocyclododecane (HBCD) / L. L. Aylward, S. M. Hays // *Int J Hyg Environ Health*. 2011; 214(3): 179–187. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.02.002.

Aylward, L. L. Derivation of biomonitoring equivalent (BE) values for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds: a screening tool for interpretation of biomonitoring data in a risk assessment context / L. L. Aylward, J. S. Lakind, S. M. Hays // *J Toxicol Environ Health A*. 2008a; 71(22): 1499–1508. DOI: 10.1080/15287390802361755.

Aylward, L. L. Derivation of Biomonitoring Equivalents for di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117–81–7) / L. L. Aylward, S. M. Hays, M. Gagné, K. Krishnan // *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009; 55(3): 249–258. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.09.001.

Aylward, L. L. Derivation of Biomonitoring Equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP) / L. L. Aylward,

S. M. Hays, M. Gagné, K. Krishnan // Regul Toxicol Pharmacol. 2009a; 55(3): 259–267. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.09.003.

Aylward, L. L. Sources of variability in biomarker concentrations / L. L. Aylward, S. M. Hays, R. Smolders [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev. 2014; 17(1): 45–61. DOI: 10.1080/10937404.2013.864250.

Barbarini, N. Accurate peak list extraction from proteomic mass spectra for identification and profiling studies / N. Barbarini, P. Magni // BMC Bioinformatics. 2010; 11(518): 1–14. DOI: 10.1186/1471-2105-11-518.

Becker, K. DEMOCOPHES consortium. A systematic approach for designing a HBM pilot study for Europe / M. Seiwert, L. Casteleyn, R. Joas [et al.] // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2014; 217 (2–3): 312–22. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.07.004.

Berglund, M. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children / M. Berglund, K. Larsson, M. Grander, L. Casteleyn, M. Kolossa-Gehring, G. Schwedler [et al.] // Environ. Res. 2015; 141:69-76. DOI: 10.1016/j.envres.2014.09.042.

Boobis, A. Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment / A. Boobis, R. Budinsky, S. Collie [et al.] // Crit. Rev. Toxicol. 2011; 41(5): 369. DOI: 10.3109/10408444.2010.543655.

Borenfreund, E. Cytotoxicity of metals, metal-metal and metal-chelator combinations assayed in vitro / E. Borenfreund, J. A. Puerner // Toxicology. 1986; (39): 121–134. DOI: 10.1016/0300-483x(86)90130-7.

Bridbord, K. A personal perspective on the initial federal health-based regulation to remove lead from gasoline / K. Bridbord, D. Hanson // Environ. Health. Perspect. 2009; 117(8): 1195–1201. DOI: 10.1289/ehp.0800534.

Brown, K. Reconstructing exposures from biomarkers using exposure-pharmacokinetic modeling — A case study with carbaryl / K. Brown, Ch. Grulkem, M. Phillips [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2015; 73(3): 689–98. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.10.031.

Bukowska, B. Benzo[a]pyrene-Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity / B. Bukowska, K. Mokra, J. Michałowicz // Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(11): 63–48. DOI: 10.3390/ijms23116348.

Burke, J. E. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling / J. E. Burke, E. A. Dennis // J. Lipid. Res. 2009; (50): 237–242. DOI: 10.1194/jlr.R800033-JLR200.

Bushnik, T. Association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and obesity in children aged 3-18: Canadian Health Measures Survey 2009-2015 / T. Bushnik, S. L. Wong, A. C. Holloway, E. M. Thomson // J. Dev. Orig. Health. Dis. 2020; 11(6): 623-631. DOI: 10.1017/S2040174419000825.

Cadmium (CASRN 7440-43-9) [Электронный ресурс] // Integrated Risk Information System. Wasington, DC: United States Environmental Protection Agency, 2014. — URL: https://iris.epa.gov/static/pdfs/0141_summary.pdf (дата обращения 10.09.2023).

Cadmium in food – Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain // EFSA Journal. 2009; 7(3 980): 1–139. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.980.

Callan, S. P. Changes in developmental body weight as a function of toluene exposure: A meta-analysis of animal studies / S. P. Callan, J. M. Kott, J. P. Cleary [et al.] // Hum. Exp. Toxicol. 2016; 35(4): 341–352. DOI: 10.1177/0960327115591377.

Casarett, L. J. Casarett and Doulls Toxicology: the Basic Science of poisons / L. J. Casarett, C. D. Klaassen, M. O. Amdur [et al.]. — McGraw-Hill: Health Professions Division, 1996. — 1111 p. ISBN 0-07-105476-6.

Castano, A. Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: a pilot human biomonitoring study / A. Castano, J. E. Sanchez-Rodriguez, A. Canas [et al.] // Int. J. Hygiene. Environ. Health. 2012; 215 (2): 191–195. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.09.001.

Cerklewski, F. L. Fluoride bioavailability — nutritional and clinical aspects / F. L. Cerklewski // Nutrition Research. 1997; 17(5): 907–929. DOI: 10.1016/S0271-5317(97)00057-2.

Chaumont, A. Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: Further evidence of physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity / A. Chaumont, C. Voisin, G. Deumer [et al.] // Environmental Health Perspectives. 2013; 121(9): 1047–1053. DOI: 10.1289/ehp.1306607.

Cheng T. J. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione-S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes / T. J. Cheng, S. J. Hwang, H. W. Kuo [et al.] // Arch Toxicol. 1999; 73(4-5): 282–287. DOI: 10.1007/s002040050618.

Choi, J. Identification of exposure to environmental chemicals in children and older adults using human biomonitoring data sorted by age: Results from a literature review / J. Choi, L. E. Knudsen, S. Mizrak, A. Joas. // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2017; 220(2 Pt A): 282–298. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.12.006.

Covaci, A. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure / A. Covaci, E. D. Hond, T. Geens [et al.] // Environ Res. 2015; 141: 77–85. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.008.

Conrad, C. Glyphosate in German adults — Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide / C. Conrad, C. Schröter-Kermania, H.-W. Hoppe [et al.] // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2017; 220(1): 8–16. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.09.016.

Das, S. K. Neuropeptide Y expression confers benzo[a]pyrene induced anxiolytic like behavioral response during early adolescence period of male Wistar rats / S. K. Das, M. Patri // *Neuropeptides*. 2017; 61: 23–30. DOI: 10.1016/j.npep.2016.07.001.

Dec, K. Pre-and postnatal exposition to fluorides induce changes in rats liver morphology by impairment of antioxidant defense mechanisms and COX induction / K. Dec, A. Łukomska, I. Baranowska-Bosiacka [et al.] // *Chemosphere*. 2018; 211: 112–119. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.145.

Deloncle, R. Aluminum transfer as glutamate complex through blood-brain barrier. Possible implication in dialysis encephalopathy / R. Deloncle, O. Guillard, F. Clanet [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. 1990; 25: 39–45. DOI: 10.1007/BF02990262.

ECHA, 2023. Simple search for Chemicals [https — ECHA \[Электронный ресурс\]](https://echa.europa.eu/search-for-chemicals). — URL: <http://echa.europa.eu/search-for-chemicals> (дата обращения 14.11.2023).

Engwa, G. A. Mechanism and Health Effects of Heavy Metal Toxicity in Humans: Chapter / G. A. Engwa, P. U. Ferdinand, F. N. Nwalo, M. N. Unachukwu // *Poisoning in the Modern World — New Tricks for an Old Dog?*. 2019: 1–23. DOI: 10.5772/intechopen.82511.

EPA, 2010. Recommended Toxicity Equivalence Factors (TEFs) for Human Health Risk Assessments of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin and Dioxin-Like Compounds [Электронный ресурс]. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency (EPA/100/R-10/005), 2010. — URL: https://rais.ornl.gov/documents/dioxin_tef.pdf (дата обращения 11.09.2023).

EC, 2012. European coordination action on human biomonitoring: CORDIS - EU research results: Seventh Framework Programme [Электронный ресурс]. European Commission, 2012. — URL: <https://cordis.europa.eu/project/id/244237/reporting> (дата обращения 31.03.2025).

Fossati, S. Ambient particulate air pollution and microRNAs in elderly men / S. Fossati, A. Baccarelli, A. Zanobetti [et al.] // *Epidemiology*. 2014; 25(1): 68–78. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000026.

Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals [Электронный ресурс], 2009. — URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/21813> (дата обращения 21.01.2022).

Ganchev, T. Influence of aluminium on erythropoiesis, iron metabolism and some functional characteristics of erythrocytes in rats / T. Ganchev, E. Dyankov, R. Zacharieva [et al.] // *Acta Physiol Pharmacol Bulg*. 1998; 23 (1): 27–31. PMID: 10347617.

Gao, D. Chronic exposure to low benzo[a]pyrene level causes neurodegenerative disease-like syndromes in zebrafish (*Danio rerio*) / D. Gao, M. Wu,

C. Wang [et al.] // *Aquat Toxicol.* 2015; 167: 200–208. DOI: 10.1016/j.aquatox.2015.08.013.

Georgopoulos, P. G. Reconstructing population exposures to environmental chemicals from biomarkers: Challenges and opportunities / P. G. Georgopoulos, A. F. Sasso, S. S. Isukapalli [et al.] // *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009; 19(2): 149–171. DOI: 10.1038/jes.2008.9.

Golokhvast, K. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents / K. Golokhvast, T. Vitkina, T. Gvozdenko [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015. Article ID 412173, 10 p. DOI: 10.1155/2015/412173.

Gustafson, A. Occupational lead exposure and pituitary function / A. Gustafson, P. Hedner, A. Schutz, S. Skerfving // *Int Arch Occup Environ Health.* 1989; 61(4): 277–81. DOI: 10.1007/BF00381426.

Halliwell, B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System / B. Halliwell // *J Neurochem.* 1992; 59(5): 1609–1623. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10990.x.

Han, J. Chemical Aspects of Human and Environmental Overload with Fluorine / J. Han, L. Kiss, H. Mei [et al.] // *Chem Rev.* 2021; 121(8): 4678–4742. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c0126.

Hays, S. M. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440–43–9) / S. M. Hays, M. Nordberg, J. W. Yager, L. L. Aylward // *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008; 51(3): 49–56. DOI: 10.1016/j.yrtph.2008.05.008.

Hays, S. M. Biomonitoring Equivalents for benzene / S. M. Hays, D. W. Pyatt, C. R. Kirman, L. L. Aylward // *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2012; 62(1): 62–73. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.12.001.

Hays, S. M. Biomonitoring Equivalents for di-isononyl phthalate (DINP) / S. M. Hays, L. L. Aylward, C. R. Kirman [et al.] // *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011; 60(2): 181–188. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.013.

Hays, S. M. Biomonitoring Equivalents for inorganic arsenic / S. M. Hays, L. L. Aylward, M. Gagné [et al.] // *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010; 58(1): 1–9. DOI: 10.1016/j.yrtph.2010.06.002.

Hays, S. M. Derivation of Biomonitoring Equivalents for cyfluthrin / S. M. Hays, L. L. Aylward, M. Gagné, K. Krishnan // *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009; 55(3): 268–275. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.09.002.

Hays, S. M. Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop / S. M. Hays, L. L. Aylward, J. S. LaKind [et al.] // *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008; 51: 4–15. DOI: 10.1016/j.yrtph.2008.05.004.

He, K. Trace elements in nails as biomarkers in clinical research / K. He // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41(1): 98–102. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02373.x.

Hernandez, G. In vitro effect of aluminium upon erythrocyte membrane properties / G. Hernandez, A. Bollini, M. Huarte [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2008; 40: 191–205. PMID: 19029644.

Hynd, M. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease / M. Hynd, H. L. Scott, P. R. Dodd // *Neurochemistry International*. 2004; 45(5): 583–95. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.03.007.

2nd International Conference on Human Biomonitoring. Berlin; 2016 Science and policy for a healthy future [Электронный ресурс]. Germany; 2016. — URL: https://umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/hbm_conference_proceedings_0.pdf (дата обращения 31.03.2025).

Iyengar, V. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values / V. Iyengar, J. Woittiez // *Clin. Chem*. 1988; 34(3): 474–481. PMID: 3280162.

Jakobs, D. S. Laboratory Test Handbook / D. S. Jakobs, B. L. Kasten, W. R. DeMott [et al.] // *The Yale journal of biology and medicine*. 1988; 62(5): 550–550.

Jakubowski, M. Lead // *Biomarkers and Human Biomonitoring* / M. Jakubowski; editor: L. E. Knudsen, D. F. Merlo. — Cambridge, UK, 2012. — P. 322–337.

Janssen, N. A. Associations between three specific a-cellular measures of the oxidative potential of particulate matter and markers of acute airway and nasal inflammation in healthy volunteers / N. A. Janssen, M. Strak, A. Yang [et al.] // *Occup Environ Med*. 2015; 72(1): 49–56. DOI: 10.1136/oemed-2014-102303.

Jiao, Y.-Z. Relationship between whole blood chemical elements and coal-burning borne endemic fluorosis / Y.-Z. Jiao, L.-H. Mou, Y.-X. Wang [et al.] // *Chinese Journal of Endemiology*. 2012; 31(3): 275–278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-4955.2012.03.010.

Jurewicz, J. Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children – an overview of current epidemiological evidence / J. Jurewicz, K. Polańska, W. Hanke // *Ann Agric Environ Med*. 2013; 20(3): 465–486. PMID: 24069851.

Kakkar, P. Biological markers for metal toxicity / P. Kakkar, N. F. Jaffery // *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005; 19(2): 335–349. DOI: 10.1016/j.etap.2004.09.003.

Kalahasthi, R. Effect of chromium (VI) exposure on serum amylase activity in chromium plating workers / R. Kalahasthi, R. H.R. Rao, R. B. Krishna [et al.] // *Environ Sci Indian J*. 2007; 2(1): 1–6.

Kim, E. A. Effect of manganese exposure on the neuroendocrine system in welders / E. A. Kim, H.-K. Cheong, K.-D. Joo [et al.] // *Neurotoxicology*. 2007; 28(2): 263–269. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.07.013.

Kirman, C. R. Biomonitoring Equivalents for DDT/DDE / C. R. Kirman, L. L. Aylward, S. M. Hays [et al.] // Regul Toxicol Pharmacol. 2011; 60(2): 172–180. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.012.

Klaassen, C. D. Casaretti & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 9th Edition / C. D. Klaassen. — McGraw Hill / Medical, 2018. — 1648 p. ISBN 978-1259863745.

Kohno, R. Benzo(a)pyrene induces NLRP1 expression and promotes prolonged inflammasome signaling / R. Kohno, Yu. Nagata, T. Ishihara [et al.] // Front Immunol. 2023; 14: 1154857. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1154857.

Kolossa-Gehring, M. Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany / M. Kolossa-Gehring, K. Becker, A. Conrad [et al.] // Int J Hyg Environ Health. 2012; 215(2): 120–126. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.10.013.

Krishnan, K. Biomonitoring equivalents for 2,2',4,4',5-pentabromodiphenylether (PBDE-99) / K. Krishnan, T. Adamou, L. L. Aylward [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2011; 60(2): 165–171. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.011.

Krishnan, K. Biomonitoring Equivalents for bisphenol A (BPA) / K. Krishnan, M. Gagné, A. Nong [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2010; 58(1): 18–24. DOI: 10.1016/j.yrtph.2010.06.005.

Krishnan, K. Biomonitoring Equivalents for triclosan / K. Krishnan, M. Gagné, A. Nong [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2010a; 58(1): 10–17. DOI: 10.1016/j.yrtph.2010.06.004.

Kultz, D. Molecular and evolutionary basis of the cellular stress response / D. Kultz // Annu. Rev. Physiol. 2005; 67: 225–257. DOI: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.103635.

Landrigan, P. J. Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy / P. J. Landrigan, L. R. Goldman // Health Aff (Millwood). 2011; 30(5): 842–850. DOI: 10.1377/hlthaff.2011.0151.

Lauwerys, R. R. Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring, 3rd ed. / R. R. Lauwerys, P. Hoet. — Boca Raton, FL: Lewis Publishers, 2001. — 638 p. DOI: 10.1201/9781482293838.

Levesque, L. Ligand specific effects on aluminum incorporation and toxicity in neurons and astrocytes / L. Levesque, C. A. Mizzen, D. R. McLachlan, P. E. Fraser // Brain Res. 2000; 877(2): 191–202. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02637-8.

Lidsky, T. I. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates / T. I. Lidsky, J. S. Schneider // Brain. 2003; 126(Pt 1): 5–19. DOI: 10.1093/brain/awg014.

Lu, D. Multi-analyte method development for analysis of brominated flame-retardants (BFRs) and PBDE metabolites in human serum / D. Lu, Y. Jin, C. Feng [et al.] // *Anal Bioanal Chem.* 2017; 409: 5307–5317. DOI: 10.1007/s00216-017-0476-6.

Mahmood, T. Histopathological and biochemical changes in rat thyroid following acute exposure to hexavalent chromium / T. Mahmood, I. Z. Qureshi, M. J. Iqbal // *Histol Histopathol.* 2010; 25(11): 1355–1370. DOI: 10.14670/HH-25.1355.

Martinez-Alfaro, M. Thinner inhalation effects on oxidative stress and DNA repair in a rat model of abuse / M. Martinez-Alfaro, A. Carabez-Trejo, M. A. Gflegos-Corona [et al.] // *J Appl Toxicol.* 2010; 30(3): 226–32. DOI: 10.1002/jat.1488.

Mason, R. P. Mercury in the Atlantic ocean: Factors controlling air-sea exchange of mercury and its distribution in the upper waters / R. P. Mason, N. M. Lawson, G. R. Sheu // *Deep-Sea Research. Part II: Topical Studies in Oceanography.* 2001; 48(13): 2829–2853. DOI: 10.1016/S0967-0645(01)00020-0.

Meek, M. E. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework [Электронный ресурс] / M. E. Meek, A. R. Boobis, K. M. Crofton [et al.] // *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2011. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21466831/> (дата обращения 14.05.2025) DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.010.

Michalke, B. Saliva as a matrix for human biomonitoring in occupational and environmental medicine / B. Michalke, B. Rossbach, T. Goen, G. Scherer // *Int Arch Occup. Environ. Health.* 2015; 88(1): 1–44. DOI: 10.1007/s00420-014-0938-5.

Milne, D. B. Manganese content of the cellular components of blood / D. B. Milne, R. L. Sims, N. V. Ralston // *Clinical Chemistry.* 1990; 36(3): 450–452. DOI: 10.1093/clinchem/36.3.450.

Mittal, M. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury / M. Mittal, M. R. Siddiqui, K. Tran [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(7): 1126–1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.

Mustieles, V. Bisphenol A and its analogues: A comprehensive review to identify and prioritize effect biomarkers for human biomonitoring / V. Mustieles, S. C. D'Cruz, S. Couderq [et al.] // *Environment International.* 2020; 144: 105811. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105811.

O'Brien, P. In vitro cytotoxicity assessment / P. O'Brien, J. R. Haskins // *Methods Mol. Biol.* 2007; 356: 415–425. DOI: 10.1385/1-59745-217-3:415.

Olasehinde, T. A. Neurotoxicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: A Systematic Mapping and Review of Neuropathological Mechanisms / T. A. Olasehinde, A. O. Olaniran // *Toxics.* 2022; 10(8): 417. DOI: 10.3390/toxics10080417.

Patel, B. Neonatal exposure to benzo[a]pyrene induces oxidative stress causing altered hippocampal cytomorphometry and behavior during early

adolescence period of male Wistar rats / B. Patel, S. K. Das, S. Das [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2016; 50: 7–15. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.01.006.

Pease, C. Review of the Evidence from Epidemiology, Toxicology and Lung Bioavailability on the Carcinogenicity of Inhaled Iron Oxide Particulates / C. Pease, T. Rucker, T. Birk // *Chem. Res. Toxicol.* 2016; 29(3): 237–54. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00448.

Pellegrini, G. p63 identifies keratinocyte stem cells / G. Pellegrini, E. Dellambra, O. Golisano [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001; 98(6): 3156–3161. DOI: 10.1073/pnas.061032098.

Ploteau, S. Distribution of persistent organic pollutants in serum, omental, and parietal adipose tissue of French women with deep infiltrating endometriosis and circulating versus stored ratio as new marker of exposure / S. Ploteau, J. P. Antignac, C. Volteau [et al.] // *Environ. Int.* 2016; 97: 125–136. DOI: 10.1016/j.envint.2016.08.011.

Poulsen, O. M. Calculation and application of coverage intervals for biological reference values / O. M. Poulsen, E. Holst, J. M. Christensen // *Pure & Appl. Chem.* 1997; 69(7): 1601–1611. DOI: 10.1351/PAC199769071601.

Qureshi, I. Z. Prospective role of ascorbic acid (vitamin C) in attenuating hexavalent chromium induced functional and cellular damage in rat thyroid / I. Z. Qureshi, T. Mahmood // *Toxicol. Ind. Health.* 2010; 26(6): 349–59. DOI: 10.1177/0748233710371109.

Rana, S. V. S. Perspectives in Endocrine Toxicity of Heavy Metals — A Review / S. V. S. Rana // *Biol. Trace Elem. Res.* 2014; 160(1): 1–14. DOI: 10.1007/s12011-014-0023-7.

Ravichandran, B. Evaluation of haematological changes in population exposed to fluoride / B. Ravichandran, S. Chattopadhyay, P. Gangopadhyay, H. Saiyed // *Toxicol. and Environ. Chemical.* 2012; 94(10): 2052–2056. DOI: 10.1080/02772248.2012.723485.

Review of fluoride benefits and risks: report of the Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs [Электронный ресурс] / U. S. Department of Health and Human Services (USDHHS). Washington: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991. 233 p. — URL: <https://fluoridealert.org/wp-content/uploads/phs-1991.pdf> (дата обращения 23.10.2023).

Ricci, G. Astrocyte-neuron interactions in neurological disorders / G. Ricci, L. Volpi, L. Pasquali [et al.] // *J Biol Phys.* 2009; 35(4): 317–336. DOI: 10.1007/s10867-009-9157-9.

Roszbach, B. Biological monitoring of welders exposed to aluminium / B. Roszbach, M. Buchta, G. A Csanády [et al.] // *Toxicol. Lett.* 2006; 162(2–3): 239–245. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.09.018.

Salmina, A. B. Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: Molecular biomarkers and therapeutic strategy / A. B. Salmina, M. M. Petrova, T. E. Taranushenko [et al.] // *Neurodegenerative diseases: processes, prevention, protection and monitoring*; ed. R. C.-C. Chang, 2011: 273–300. DOI: 10.5772/29157.

Sanders, T. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review / T. Sanders, Y. Liu, V. Buchner, P. B. Tchounwou // *Rev. Environ. Health*. 2009; 24(1): 15–45. DOI: 10.1515/reveh.2009.24.1.15.

Schindler, B. K. The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results / B. K. Chindler, M. E. Lopez, H. M. Koch [et al.] // *J. Hyg. Environ. Health*. 2014; 217(6): 653–666. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.12.

Scheers, H. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke: meta-analytical evidence / H. Scheers, L. Jacobs, L. Casas [et al.] // *Stroke*. 2015; 46(11): 3058–3066. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009913.

Schulz, C. The German Human Biomonitoring Commission / C. Schulz, J. Angerer, U. Ewers, M. Kolossa-Gehring // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2007; 210(3-4): 373–382. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.035.

Schulz, C. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring – temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure / C. Schulz, A. Conrad, K. Becker [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2007; 210(3-4): 271–297. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.034.

Schulz, C. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission / C. Schulz, M. Wilhelm, U. Heudorf, M. Kolossa-Gehring // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2011; 215(1): 26-35. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.06.007.

Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission on cadmium in food. The EFSA Journal. 2009; 980: 1–139. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.980>.

Serfontein, W. J. Bismuth toxicity in man — I. Bismuth blood and urine levels in patients after administration of a bismuth protein complex (Bicitropeptide) / W. J. Serfontein, R. Mekel, S. Bank [et al.] // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. 1979; 26(2): 383–389. PMID: 523778.

Shepherd, T. J. Reconstructing the life-time lead exposure in children using dentine in deciduous teeth / T. J. Shepherd, W. Dirks, C. Manmee [et al.] // *Science of the Total Environment*. 2012; 425: 214–222. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.03.022.

Sherratt, P. J. Glutathione S-transferases / P. J. Sherratt, J. D. Hayes // *Enzyme systems that metabolise drugs and other xenobiotics*. Edited by C. Ioannides. 2002; 9: 319–352. DOI: 10.1002/0470846305.ch9.

Shin, H. H. Sex-difference in air pollution-related acute circulatory and respiratory mortality and hospitalization / H. H. Shin, A. Maquiling, E. M. Thomson [et al.] // *Sci Total Environ.* 2022; 806 (Pt. 3): 150515. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.150515.

Shinkai, Y. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system / Y. Shinkai, T. Kaji // *Biol Pharm Bull.* 2012; 35(11): 1885–1891. DOI: 10.1248/bpb.b212018.

Sindelarova, K. Global data set of biogenic VOC emissions calculated by the MEGAN model over the last 30 years / K. Sindelarova, C. Granier, I. Bouarar [et al.] // *Atmospheric Chemistry and Physics.* 2014; 14(17): 9317–9341. DOI: 10.5194/acp-14-9317-2014.

Smolders, R. Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries / R. Smolders, H. E. Den, G. Koppen [et al.] // *Environmental Research.* 2015; 141: 86–95. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.016.

Solomon, G. M. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability / G. M. Solomon, P. M. Weiss // *Environmental Health Perspectives.* 2002; 110(6): A339–347. DOI: 10.1289/ehp.021100339.

Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its thirteenth meeting [Электронный ресурс]. Rome, 2017. — URL: <https://chm.pops.int/Default.aspx?tabid=5965> (дата обращения 11.09.2023).

Tan, Y. M. Use of a physiologically based pharmacokinetic model to identify exposures consistent with human biomonitoring data for chloroform / Y. M. Tan, K. Liao, R. Conolly [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health.* 2006; 69(18): 1727–1756. DOI: 10.1080/15287390600631367.

Toxicological profile for Aluminum [Электронный ресурс]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008. 357 p. — URL: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=191&tid=34>.

Toxicological profile for Chromium [Электронный ресурс]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2012. 592 p. — URL: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=62&tid=17> (дата обращения: 13.02.2024).

Toxicological Profile for manganese [Электронный ресурс]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, 2012. 556 p. — URL: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=102&tid=23> (дата обращения: 13.02.2024).

Toxicological profile for Sulfur Dioxide [Электронный ресурс]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998. 223 p. — URL: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=253&tid=46> (дата обращения 13.02.2024).

Venter, C. Ultrastructural, confocal and viscoelastic characteristics of whole blood and plasma after exposure to cadmium and chromium alone and in combination: an ex vivo study / C. Venter, H. M. Oberholzer, J. Bester [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 43(3): 1288–1300. DOI: 10.1159/000481841.

Vrijens, J. Trace metal concentrations measured in blood and urine of adolescents in Flanders, Belgium: Reference population and case studies Genk-Zuid and Menen / J. Vrijens, M. Leermakers, M. Stalpaert [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2014; 217(4-5): 515–527. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.10.001.

Wang, S. T. Aluminium levels in normal Human serum and urine as determined by Zeeman atomic absorption spectrometry / S. T. Wang, S. Pizzoloto, H. P. Demshar // *J. Anal. Toxicol.* 1991; 15: 66–70. DOI: 10.1093/jat/15.2.66.

Wang, X.-B. Sulfur dioxide, a double-faced molecule in mammals / X.-B. Wang, J.-B. Du, H. Cui // *Life Sci.* 2014; 98(2): 63–67. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.027.

WHO, 1993. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles (Environmental Health Criteria 155): International Programme on Chemical Safety [Электронный ресурс]. WHO, 1993. — URL: <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm> (дата обращения 21.03.2025).

WHO, 2001. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation (Environmental Health criteria; 222). WHO International Programme on Chemical Safety [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2001. — URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm> (дата обращения 28.02.2025).

Wilhelm, M. Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults / M. Wilhelm, B. Heinzow, J. Angerer [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2010; 213(4): 265–269. DOI: 10.1016/j.ijheh.2010.04.002.

Willey, J. B. Exposure Load: Using biomonitoring data to quantify multi-chemical exposure burden in a population / J. B. Willey, T. Pollock, E. M. Thomson [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2021; 234: 113704. DOI: 10.1016/j.ijheh.2021.113704.

Wu, Y. Benzo(A)Pyrene-Induced Lung Cancer: Chemo Protective Effect of Coronarin D in Swiss Albino Mice / Y. Wu, X. Wang, J. Li [et al.] // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2023; 195(2): 1122–1135. DOI: 10.1007/s12010-022-04166-2.

Xing, Y.-F. The impact of PM2.5 on the human respiratory system / Y.-F. Xing, Y.-H. Xu, M.-H. Shi, Y.-X. Lian // J Thorac Dis. 2016; 8(1): e69–74. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.19.

Xu, B. Effect of manganese exposure on intracellular Ca^{2+} homeostasis and expression of NMDA receptor subunits in primary cultured neurons / B. Xu, Z.-F. Xu, Yu Deng // Neurotoxicology. 2009; 30(6): 941–949. DOI: 10.1016/j.neuro.2009.07.011.

Yokel, R. A. The toxicology of aluminum in the brain / R. A. Yokel // Neurotoxicology. 2000; 21(5): 813–829. PMID: 11130287.

Youness, E. R. Cadmium impact and osteoporosis: mechanism of action / E. R. Youness, N. A. Mohammed, F. A. Morsy // Toxicol Mech Methods. 2012; 22(7): 560–567. DOI: 10.3109/15376516.2012.702796.

Zawadzki, M. Modification of cardiovascular system in animals subjected to intoxication with manganese compounds / M. Zawadzki, P. Gać, R. Poreba, R. Andrzejak // Med. Pr. 2008; 59(5): 387–393. PMID:19227884.

Zhang, H. Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1 β /JNK signaling pathway / H. Zhang, M Wei., X. Lu [et al.] // Sci. Total. Environ. 2020; 715: 136942. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.136942.

Zheng, W. Manganese inhibits mitochondrial aconitase: a mechanism of manganese neurotoxicity / W. Zheng, S. Ren, J. H. Graziano // Brain Res. 1998; 799(2): 334–342. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)00481-8.

Приложение к главе 2

Патогенетические механизмы модифицирующего действия ряда химических веществ на механизм развития негативных эффектов со стороны критических органов и систем с учетом возможных коморбидных состояний

Фактор экспозиции	Критический орган / система	Патогенетический механизм действия
1	2	3
Фтор	Кожа	Нарушает тканевой гомеостаз в эпидермисе в виде митотической активности кератиноцитов, их дифференцировки и миграции в вертикальном направлении, апоптоза кератиноцитов и эксфолиации корнеоцитов. Воздействует на фактор некроза опухоли, интерферон, липополисахариды, интерлейкины 8, 1, что способствует экспрессии адгезивных молекул межклеточного взаимодействия на кератиноцитах и эндотелиальных клетках сосудов кожи [Pellegrini G. et al., 2001; Писарева А. Н., 2017]
	Костно-мышечная система*	Вызывает резорбцию костной ткани вследствие исключительно высокой реакционной способности и декальцинирующего действия на протоплазму клетки. Характерно выраженное митогенное действие на остеобласты, что нарушает кальциевый баланс [Review of fluoride benefits and risks, 1991] и синтез коллагена в костной ткани. Изменяется структура, физико-химические свойства кости, что способствует активизации остеокластической реакции и нарушению ремоделирования костной ткани. Обладает синергизмом действия с алюминием при комбинированном поступлении [Cerklewski F. L., 1997]. Снижается из-за нарушения синтеза коллагена и мукополисахаридов в органическом матриксе костной ткани, активность включения кальция [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Нервная система	Нарушает нервно-мышечную проводимость. Влияет на увеличение постсинаптической щели [Исаев Л. К., 1997]
	Органы дыхания*	Окислительный процесс повреждения эпителиальных клеток и альвеолоцитов, особенно после разрушения их защитного слоя и развития воспалительной реакции [Донских И. В., 2013; Журавская Н. С. и др., 2014]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Фтор	Эндокринная система	Нарушает биосинтез и обмен андрогенов и эстрогенов, что выражается в снижении продукции тестостерона на фоне повышенного образования эстрогенов, нарушение эндокринной функции гонад. Снижается тиреотропная функция гипофиза: в крови уменьшается концентрация тиреотропного гормона, повышается концентрация соматотропного гормона [Журавская Н. С. и др., 2014; Урясьев О. М. и др., 2015]. Блокирует SH-группы, обуславливающее снижение активности конверсии Т4 в Т3 в периферических тканях
	Система кровообращения	Риск развития артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена, повышение содержания холестерина и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови [Шалина Т. И., Васильева Л. С., 2009]
	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	Увеличение производства активных форм кислорода (особенно супероксида), усиление окислительного стресса, повышение перекисного окисления липидов и изменения в активности ферментов, что способствует нарушению митохондриального метаболизма и ДНК, ее репарации [Jiao Y.-Z. Et al., 2012]
	Органы пищеварения	Ингибирует инсулин [Dec K. et al., 2018]
Марганец	Система крови	Оказывает влияние практически на все параметры гематологического профиля [Вредные вещества в промышленности, 1977]
	Кожа	Воздействует на тканевый гомеостаз в эпидермисе в виде митотической активности кератиноцитов, их дифференцировки и миграции в вертикальном направлении, апоптоза кератиноцитов и эксфолиации корнеоцитов; на фактор некроза опухоли, интерферона, липополисахариды, интерлейкин 8, 1, которые способны индуцировать экспрессию адгезивных молекул межклеточного взаимодействия на кератиноцитах и эндотелиальных клетках сосудов кожи [Писарева А. Н., 2017]
	Органы дыхания*	Сенсибилизация, лимфо-пролиферативные изменения слизистой верхних, средних и нижних дыхательных путей [Xu B. et al., 2009]
	Костно-мышечная система*	Нарушает процессы биосинтеза и минерализации кости вследствие угнетения процессов резорбции в костной ткани. Происходит избыточная оксификация метафизарных отделов, увеличение размеров костных трабекул. Нарушает процессы костного ремоделирования, что характеризуется изменением уровня N-остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы. Изменение костной плотности отражает содержание С-концевых телопептидов, тартратрезистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови [Ravichandran B. et al., 2012; Журавская Н. С. и др., 2014]. Повышена ферментативная активность щелочной фосфатазы, минеральная насыщенность в метафизарных отделах [Журавская Н. С. и др., 2014]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Марганец	Нервная система*	Вызывает прямое повреждение астроцитов (клеток нейроглии). Развивается глиальная дисфункция, следствием чего является поражение нейронов и нарушение процесса синтеза медиаторов возбуждения и торможения, что способствует эксайтотоксическому эффекту [Щеплягина Л. А. и др., 2005]. Снижение рефлекторной возбудимости, дегенеративные изменения нейронов, симпатотропное действие, действие на головной мозг, вегето-астенический синдром, паркинсонизм [Dec K. et al., 2018]. Перестройка функционального состояния нервной системы: активизация симпатических отделов и повышение возбудимости вегетативных отделов, охранительное торможение в коре больших полушарий [Журвская Н. С. и др., 2014]
	Система крови и кровеносные органы	Окислительный стресс, уменьшение абсорбции и метаболизма железа [Zheng W. et al., 1998]
	Эндокринная система и обмен веществ	Подавляет дофаминергическую ингибирующую функцию на оси гипоталамус-гипофиз-гипофиз, что может приводить к увеличению пролактина. При этом увеличение пролактина ингибирует половые гормоны, снижение которых формирует обратную связь с гормонами, стимулирующими половые гормоны (лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон) [Zawadzki M. et al., 2008]. Увеличение ЩЖ, нарушение функции надпочечников, изменение кортикостероидов, расстройство менструаций. Недоношенность, самопроизвольные аборты [Dec K. et al., 2018]
	Система кровообращения	Нарушает энергообеспечение миокарда. Селективно активируется марганцевозависимая супероксиддисмутаза [Toxicological Profile for manganese, 2012]. Уменьшается сила сокращения мышечных клеток миокарда вплоть до полной возможности сокращения кардиомиоцитов. Обладает высокой конкурентоспособностью к ионам кальция, что приводит к сужению кровеносных сосудов и уменьшению кровотока в них (вазоконстрикторный эффект) [Assem M. et al., 1997]. Дегенеративные изменения в ткани сердца, аритмия, приглушение тонов, снижение сократительной способности [Dec K. et al., 2018]. Значительный рост индекса атерогенности за счет увеличения концентрации общего холестерина, уменьшения ЛПВП и повышения ЛПНП [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы пищеварения	Нарушает лизосомальные ферменты, вызывает дегенеративные изменения в печени, увеличение печени, уробилин, угнетение функции печени, ингибирует синтез инсулина [Dec K. et al., 2018]. Повышение кислотопродуцирующей функции желудка. Недостаточность щеточно-каемочного фермента β -галактозидазы. Снижение всасывания ксилиты [Журавская Н. С. и др., 2014]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Марганец	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	Обладает высокой комплексообразующей способностью и связывает сульфгидрильные группы глутатиона и белков плазмы крови и тканей и тем самым запускает процесс активации ПОЛ клеточных мембран. Усиливает процессы ПОЛ, инициированных образованием активных свободнорадикальных форм ($\text{OH}^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$, H_2O_2 и др.), и, как результат, нарушается антиоксидантная защита организма, что может привести к развитию состояния оксидативного стресса, являющегося одним из пусковых механизмов в нарушении функционального состояния органов и систем мишеней [Kim E. A. et al., 2007]. Концентрируется в митохондриях, что индуцирует окислительное повреждение ДНК клеток, в том числе в базальных ядрах головного мозга [Ракитский В. Н., Юдина Т. В., 2005]
	Отдаленные эффекты	Мутагенный, гонадотоксический [Dec K. et al., 2018]
	Почки	Нарушение канальцевой реабсорбции воды и электролитов, канальцевой секреции [Журавская Н. С. и др., 2014]
Свинец	Костно-мышечная система	Способствует деминерализации и склерозированию костной ткани за счет конкурентного взаимодействия с кальцием в костной ткани [Youness E. R. et al., 2012; Youness, E. R. Кашуба Н. А., 2015]. Депонирует в кортикальном слое, нарушение регуляции мышечных функций. Мышечная гипотония, повреждение двигательных волокон в периферических нервах [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Кожа	Образует микрочастицы в результате агрегирования, которые вступают в реакции, вызывая дерматозы. Десквамированный эпителий способен длительное время кумулировать на себе микрочастицы свинца [Громова О. А. и др., 2010]. Воздействует на тканевый гомеостаз в эпидермисе в виде митотической активности кератиноцитов, их дифференцировки и миграции в вертикальном направлении, апоптоза кератиноцитов и эксфолиации корнеоцитов; на фактор некроза опухоли, интерферон, липополисахариды, интерлейкины 8, 1, которые способны индуцировать экспрессию адгезивных молекул межклеточного взаимодействия на кератиноцитах и эндотелиальных клетках сосудов кожи [Писарева А. Н., 2017]
	Органы дыхания	Частицы свинца распределяются по большой поверхности альвеол легких и практически полностью абсорбируются. Частицы большего размера удаляются реснитчатым эпителием дыхательной системы и частично поглощаются макрофагами [Салангина Л. И. и др., 2000]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Свинец	Нервная система*	Обладает конкурентным ингибированием, что связано со способностью замещать бивалентные (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) и моновалентные (Na^{+}) катионы [Корбакова А. И. и др., 2001], оказывая влияние на процессы внеклеточной и внутриклеточной сигнализации, адгезии клеток, фолдинга и процессинга белка, апоптоз, транспорт ионов, активацию ферментов, высвобождение нейротрансмиттеров и др. [Lidsky T. I., Schneider J. S., 2003]. Вызывает дегенерацию аксонов, демиелинизацию, сосудистые расстройства, нарушения функций периферической нервной системы, что проявляется синдромом начальной полинейропатии. Разрушает незрелые клетки астроглии и препятствует формированию миелиновой оболочки [Shinkai Y., Kaji T., 2012]. Перестройка функционального состояния нервной системы: активизация симпатических отделов и повышение возбудимости вегетативных отделов, охранительное торможение в коре больших полушарий [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Система кровообращения	Оказывает прямое воздействие на возбудимость и сократимость сердечной мышцы; снижение образования оксида азота; повышает тонус центров симпатической нервной системы; активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Вызывает усиление синтеза эндотелина; формирование атеросклеротических повреждений стенок сосудов. Активирует деятельность симпатической нервной системы [Салангина Л. И. и др., 2000]. Оказывает прямое действие на эндотелий сосудистого русла, стимулирующее влияние на образование эндотелина, являющегося одним из самых мощных сосудосуживающих веществ [Макотченко В. М. и др., 1985]. Действуя через ЦНС, нарушает ВНС, повышается тонус артерий, снижается вольтаж; аритмия, тахикардия, синусовая брадикардия [Dec K. et al., 2018]. Нарушение электропроводимости миокарда [Журавская Н. С. и др., 2014]. Значительный рост индекса атерогенности за счет увеличения концентрации общего холестерина, уменьшения ЛПВП и повышения ЛПНП [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы пищеварения	Подавляет энергетизацию митохондриальных мембран эпителиальных клеток ЖКТ за счет связывания с ними
	Почки*	Нефрит [Dec K. et al., 2018]
	Эндокринная система и обмен веществ*	Воздействует на тиреоидный обмен через гипофизарные структуры, с нарушением продукции гормонов ЩЖ (T_4) [Новикова М. А. и др., 2013]. Повышена чувствительность подкорковых образований нервной ткани к свинцу. Именно изменения, происходящие в гипоталамусе, служат пусковым механизмом реакции: кортикотропин – релизинг-гормон – кортикотропин – кортизол [Gustafson A. et al., 1989]. Стимулирует синтез гормонов передней доли гипофиза (ТТГ) [Журавская Н. С. и др., 2014]. Нарушает порфириновый обмен (повышаются уровни копропорфирина, дельта-аминолевулиновой кислоты в плазме и моче) [Ежкова Т. С., 1990; Нежданова М. В., 1995]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Свинец	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения*	Вызывает развитие зубочелюстных аномалий и деформаций [Жестяников А. Л., 2005]
Хром (VI)	Система крови и кроветворные органы*	Угнетает кроветворение; нарушения ультраструктуры клеток эритроидного, лейкобластного, мегакариоцитарного рядов периферической крови и костного мозга [Шешунов И. В., 2002; Xu B. et al., 2009 ; Зайцева Н. В. и др., 2011]. Снижает активность ферментов, в том числе обеспечивающих синтез гема в костном мозге, ретикулоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов [Dec K. et al., 2018]. ВИДС [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Костно-мышечная система	Воздействует на эпифизарно-хрящевую пластинку, замедление процесса энхондрального костеобразования [Shin H. H., 2022]
	Почки	Поражение канальцев, нефрит [Dec K. et al., 2018]
	Кожа	Раздражение, дерматит [Dec K. et al., 2018]
	Нервная система	Центральное (периферическое) холинолитическое действие (подавление ацетилхолина), подавление окислительных процессов в нервных клетках и нарушение энергообеспечения основных нервных процессов, изменение церебральной гемодинамики [Вредные химические вещества, 1989]
	Органы дыхания*	Сначала вызывает выраженное повреждение (альтерация) клеток реснитчатого эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов I типа с последующим нарушением поверхностной связи клеток, что ведет к субэпителиальному повреждению слизистой оболочки дыхательных путей с активацией гладких мышц и парасимпатических нервных окончаний, что приводит к бронхоспазму. Запуск механизма воспалительной реакции: нейтрофилы и эозинофилы выделяют медиаторы, которые вызывают дальнейшее окислительное повреждение. В случаях тяжелой интоксикации очаговые участки отека слизистой оболочки бронхов с насыщенным накоплением белкового экссудата в полостях альвеол, формирование гиалиновых мембран и десквамацию альвеолоцитов II типа. Регенерация эпителия происходит за счет пролиферации альвеолоцитов II типа и плоскоклеточной метаплазии (бронхиолизация эпителия альвеол). Другие механизмы поражения легких – окислительный процесс повреждения эпителиальных клеток и альвеолоцитов, особенно после разрушения их защитного слоя и развития воспалительной реакции [Донских И. В., 2013]
	Органы пищеварения*	Гастрит, язвенная болезнь, поражение печени, панкреатит [Dec K. et al., 2018]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Хром (VI)	Система кровообращения	Вызывает кардиовазотоксические эффекты, возникающие в результате нейротоксических экстракардиальных воздействий и вследствие непосредственного влияния на сердце и стенку сосуда. Вызывает значительные изменения состояния окислительных процессов миокарда при хромовой интоксикации, которые проявляются снижением активности тканевого дыхания и одновременным усилением анаэробного гликолиза [Писарева А. Н., 2017]. В энергетическом состоянии миокарда наблюдаются однонаправленные изменения – снижение энергетического потенциала сердечной мышцы, уменьшение уровня аденозинтрифосфата, суммы адениннуклеотидов, отношение АТФ/АДФ и энергетического заряда. Нарушения окислительных и энергетических процессов существенным образом отражаются на проницаемости мембран кардиомиоцитов, что сопряжено с выходом в кровь некоторых сердечных ферментов [Мако́тченко В. М. и др., 1985; Журавская Н. С. и др., 2014]
	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	Угнетает клеточную репарацию, повышает число апоптирующих клеток, индуцирующих формирование свободных радикалов. Возникают многочисленные одиночные разрывы ДНК, перекрестные связи, что запускает программированную смерть клетки [Rana S. V.S., 2014]. Сенсibiliзация, мутагенное и канцерогенное действие. Генерирует свободные радикалы, которые, в свою очередь, атакуют аденин и гуанин в ДНК и продуцируют ее аддукты, хромосомные aberrации, альтерации в репликации обменов сестринских хроматид и транскрипции [Toxicological profile for Chromium, 2012; Михайлова, И. В. и др., 2015]
	Система крови и кровеносные органы	Анемия. Окислительный стресс, нарушение упруго-эластических и реологических свойств крови и полноценного газообмена [Журавская Н. С. и др., 2014; Janssen N. A. et al., 2015; Engwa G. A. et al., 2019]
Азота оксид (IV) или двуокись азота (NO₂)	Кожа	Воздействует на тканевый гомеостаз в эпидермисе в виде митотической активности кератиноцитов, их дифференцировки и миграции в вертикальном направлении, апоптоза кератиноцитов и эксфолиации корнеоцитов. Воздействует на фактор некроза опухоли, интерферона, липополисахариды, интерлейкины 8, 1, которые способны индуцировать экспрессию адгезивных молекул межклеточного взаимодействия на кератиноцитах и эндотелиальных клетках сосудов кожи [Писарева А. Н., 2017]
	Костно-мышечная Система	Формирует вторичное иммунодефицитное состояние, что ведет к угнетению обмена веществ в костной ткани, росту и дифференцировки остеобластов [Venter C. et al., 2017]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Взвешенные вещества	Нервная система	Участвует в повреждении ненасыщенных жирных кислот, как высокореакционное свободно-радикальное соединение, входящих в состав мембран нервных и эндотелиальных клеток [Желнин Е. В., 2014]
	Система кровообращения	Участвует в повреждении ненасыщенных жирных кислот, как высокореакционное свободно-радикальное соединение, входящих в состав мембран эндотелиальных клеток, а также приводит к нарушению целостности мембран эритроцитов, кровеносных сосудов [Dec K. et al., 2018]
	Эндокринная система и обмен веществ	Нарушает регуляцию синтеза и секреции гормонов надпочечников и репродуктивного цикла, тиреоидного и паратиреоидного гормонов, инсулина, пролактина [Демьянцева Е. А. и др., 2017]
	Органы дыхания*	При контакте с влагой образует азотистую и азотную кислоты, которые разъедают стенки альвеол легких. Стенки альвеол и кровеносных капилляров становятся настолько проницаемыми, что пропускают сыворотку крови в полость легких. В этой жидкости растворяется вдыхаемый воздух, образуя пену, препятствующую дальнейшему газообмену. Длительное воздействие вызывает расширение клеток в корешках бронхов (тонких разветвлениях воздушных путей альвеол), ухудшение сопротивляемости легких к бактериям, а также расширение альвеол. Усиливает иммунный ответ посредством активации воспалительной реакции, приводящей в дальнейшем к аллергическим реакциям [Гусакова С. В. и др., 2017]
	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	Вызывает возникновение хромосомных aberrаций одиночных и парных фрагментов [Соловьева А. Г. и др., 2016]
	Органы дыхания*	Вызывают окислительный процесс повреждения эпителиальных клеток и альвеолоцитов, особенно после разрушения их защитного слоя и развития воспалительной реакции [Донских И. В., 2013]. Подавление инородными частицами мерцательного эпителия и систем альвеолярных макрофагов, что ведет к неспецифической воспалительной реакции [Зайцева Н. В. и др., 2013а]
	Кожа	На коже захватывается специализированными отростчатыми клетками эпидермиса — клетками Лангерганса, в которых он частично расщепляется и связывается с молекулами HLA класса II. Клетки Лангерганса мигрируют из эпидермиса в регионарные лимфоузлы, где происходит презентация антигена Т-лимфоцитам. Т-лимфоциты сенсibiliзируются, пролиферируют и из лимфоузлов перемещаются в кровь. Кожа становится сенсibiliзированной к данному антигену. Т-лимфоциты сами высвобождают цитокины и действуют на другие клетки, которые тоже вырабатывают цитокины при встрече с тем же антигеном [Писарева А. Н., 2017]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Взвешенные вещества	Система кровообращения*	Воздействуют через различные механизмы: повреждение митохондрий, окислительный стресс, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию сосудов, повышение активности симпатической нервной системы, сопровождающееся вазоконстрикцией, повышение уровня провоспалительных медиаторов [Васенина Е. Е., Левин О. С., 2013; Scheers H. et al., 2015]
	Костно-мышечная система	Способствуют деминерализации и склерозированию костной ткани [Youness E. R. et al., 2012]
	Нервная система	Воздействуют на альвеолярные макрофаги, вырабатывают активные формы кислорода. Нарушение окислительно-восстановительного баланса может приводить к развитию окислительного стресса [Xing Y.-F. et al., 2016]. В свою очередь, перекисное окисление липидов вызывает повреждение мембраны нейронов и клеточных органелл, вплоть до запуска клеточной гибели нейронов [Golokhvast K. et al., 2015]
	Эндокринная система и обмен веществ	Вызывают образование свободных радикалов, при действии которых происходит изменение конформации молекул гормонов, что приводит к различным метаболическим нарушениям [Колпакова А. Ф., 2017]
	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения*	Вызывают экспрессию кандидатных рибонуклеиновых кислот в лейкоцитах [Литвицкий П. Ф., 2011]
Бензол	Органы дыхания	Вызывает окислительный процесс повреждения эпителиальных клеток и альвеолоцитов, особенно после разрушения их защитного слоя и развития воспалительной реакции [Донских И. В., 2013]. Метаболиты бензола, могут стимулировать производство хемокинов, провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6, Th-2 цитокинов IL-4 и IL-5, эотаксина, MIP-1α, белка RANTES [Fossati S. et al., 2014]
	Кожа	Цитотоксический эффект возможен при взаимодействии с биологическими системами (клетками эпителия, капиллярами, нервными окончаниями). Атакуют и разрушают белки и липопротеиды эпидермального и дермального слоев, нарушая процессы деления клеток базального слоя, созревания клеток эпидермиса, изменяя кровоснабжение кожи, вызывает местные эффекты, проявляющиеся различной клинической картиной [Куценко С. А., 2004]. Вызывает воспалительную реакцию – химический дерматит [Журавская Н. С. и др., 2014]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Бензол	Нервная система*	Нарушает генерацию, проведение и передачу нервного импульса, что связано с усилением окислительного стресса в нервной ткани [Камилов Ф. Х., 2011]. Образуются агрессивные метаболиты (ареноксида), формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран нейронов, что вызывает вторичные необратимые повреждения белков и нуклеотидов, что приводит к нарушению целостности клеточной мембраны нейронов и индуцирует гибель клеток путем апоптоза и некроза [Salmina A. B. et al., 2011]. Функциональные нарушения нервной системы [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Система кровообращения*	Усиливает проницаемость кровеносных сосудов, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия. Образует свободные радикалы, действие которых на эндотелиальные клетки происходит путем прямой модификации мембранных липидов, мембранных и внутриклеточных белков. При их действии клетка испытывает нарушение гомеостаза и отвечает на это активацией стресс-зависимых белков, например, p38 MAP киназы, ряда тирозиновых протеинкиназ, белков теплового шока и др. [Ricci G. et al., 2009]
	Костно-мышечная система	Обладает высокой реакционной способностью, активирует свободно-радикальное окисление, что приводит к изменению конформации молекул гормонов, участвующих в синтезе костной ткани, что приводит к снижению образования кости [Зайцева Н. В., 2013]
	Эндокринная система и обмен веществ	Образует свободные радикалы, действие которых вызывает изменение конформации молекул гормонов, что приводит к различным метаболическим нарушениям [Колпакова А. Ф., 2017]. Угнетение надпочечников, мертворождение, самопроизвольные аборт [Журавская Н. С. и др., 2014]. Избыточность питания [Kalahasthi R. et al., 2007]
	Органы пищеварения	Воспалительная реакция со стороны желудка, поджелудочной железы, печени [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения*	Вызывает ковалентное связывание с ДНК. При действии свободных радикалов происходит фрагментация ДНК и ее разрушение. Активный мутаген, индуцирующий хромосомные аберрации, транслокации, анеуплоидии и делеции длинного плеча, изменения в дифференциации клеток [Fossati S. et al., 2014]
	Система крови и кроветворные органы	Угнетает процесс кроветворения [Журавская Н. С. и др., 2014]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Серы ди-оксид	Нервная система	Раздражает холинергические рецепторы [Ширинский В. П., 2011]
	Кожа	При контакте с влагой образует сернистую кислоту. Вызывает воспалительную реакцию – химический дерматит. Цитотоксический эффект возможен при взаимодействии с биологическими системами (клетками эпителия, капиллярами, нервными окончаниями). Атакуют и разрушают белки и липопротеиды эпидермального и дермального слоев, нарушая процессы деления клеток базального слоя, созревания клеток эпидермиса, изменяя кровоснабжение кожи, вызывает местные эффекты, проявляющиеся различной клинической картиной [Куценко С. А., 2004]
	Костно-мышечная система	Воздействует на процесс оксификации костной ткани [Чайковская М. А., Гончаров С. В., 2012]
	Органы дыхания*	Вызывает выраженное повреждение (альтерация) клеток реснитчатого эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов I типа с последующим нарушением поверхностной связи клеток, что ведет к субэпителиальному повреждению слизистой оболочки дыхательных путей с активацией гладких мышц и парасимпатических нервных окончаний и приводит к бронхоспазму. Запускается механизм воспалительной реакции: нейтрофилы и эозинофилы выделяют медиаторы, которые вызывают дальнейшее окислительное повреждение. При значительном воздействии вызывает очаговые участки отека слизистой оболочки бронхов с насыщенным накоплением белкового экссудата в полостях альвеол, формирование гиалиновых мембран и десквамацию альвеолоцитов II типа. Регенерация эпителия происходит за счет пролиферации альвеолоцитов II типа и плоскоклеточной метаплазии (бронхиолизация эпителия альвеол). Другие механизмы включают окислительный процесс повреждения эпителиальных клеток и альвеолоцитов, особенно после разрушения их защитного слоя и развития воспалительной реакции [Донских И. В., 2013]
	Система кровообращения	Вызывает вазоконстрикцию, что может быть связано с инициацией возбуждения мембран миокарда, кальциевых и натриевых каналов, приводящего к их деполяризации. В результате возникает внеклеточный приток кальция и увеличение его цитозольной концентрации, что приводит к сокращению миокарда [Toxicological profile for Sulfur Dioxide, 1998]
	Эндокринная система и обмен веществ	Вызывает образование свободных радикалов, при действии которых происходит изменение конформации молекул гормонов, что приводит к различным метаболическим нарушениям [Колпакова А. Ф., 2017]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Серы диоксид	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	Вызывает окислительное повреждение ДНК [Чайковская М. А., Гончаров С. В., 2012]
Толуол	Нервная система*	Функциональные нарушения нервной системы, вегетативной нервной системы [Журавская Н. С. и др., 2014]. Оказывает цитотоксический эффект в корковых и подкорковых структурах двигательной системы проводящих путей и сопровождается гибелью нейронов коры конечного мозга, нарушением ее стратификации, формирования подкорковых ядер, целостности афферентных и эфферентных путей, в том числе внутримозжечковых связей, что может оказывать влияние на поведенческую активность [Wang X.-B. et al., 2014]
	Система крови и кроветворные органы	Угнетает процесс кроветворения, анемия [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Кожа	Неаллергический дерматит [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы дыхания*	Повреждает альвеолярно-капиллярные мембраны клеток [Мусеридзе Д. П. и др., 2010]
	Эндокринная система и обмен веществ	Вызывает стимуляцию функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что сопровождается увеличением содержания в сыворотке крови норадреналина, кортикотропина и гормонов коркового вещества надпочечных желез [Доника А. Д., Ильин В. Я., 2009]
	Почки	Вызывает увеличение размеров почечных телец за счет увеличения полости капсулы и площади сосудистого клубочка, что может свидетельствовать о повышении его фильтрационной способности. Изменения эпителиальной выстилки проксимального отдела нефронов характеризовались признаками набухания цитоплазмы, частичным разрушением щеточной каемки клеток с последующим разрушением их апикальной части. Форма эпителиоцитов проксимального отдела нефронов изменяется за счет некоторого увеличения их высоты [Callan S. P. et al., 2016]
	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения*	Вызывает образование активных форм кислорода, что приводит к образованию большого количества свободных радикалов. Последние вызывают повреждения биологических мембран, белков, хроматина ядер клеток и нарушение стабильности специфических ионных каналов и рецепторов, может иметь место прямое окислительное повреждение молекулы ДНК [Лузин В. И. и др., 2016]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Толуол	Костно-мышечная система	Стимуляция процессов резорбции костной ткани и торможение процессов ее новообразования. Мобилизация кальция из минерального матрикса костной ткани (деминеализация), что сопровождается уменьшением ее минеральной плотности. Угнетение структурно-функционального состояния проксимального эпифизарного хряща большеберцовой кости и зонального строения ее диафиза, дисбаланс их макро- и микроэлементного состава, нарушение процессов нуклеации и роста кристаллитов биоминералов и уменьшение их прочности [Martinez-Alfaro, M., 2010]
Медь оксид	Система крови и кроветворные органы	ВИДС. Действует на кроветворение, увеличены гемоглобин, эритроциты [Dec K. et al., 2018]
	Нервная система	Функциональные расстройства ЦНС. Полиневриты. Вегетососудистая дисфункция, астено-вегетативный синдром [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы пищеварения	Раздражение слизистой ЖКТ, повышенный билирубин. Нарушение функции печени, язвенная болезнь желудка, гастрит [Dec K. et al., 2018]
	Система кровообращения	Изменение ферментов энергетического обеспечения миокарда — аденозинтрифосфатазы, креатининфосфатазы, лактатдегидрогеназы и ее изоферментов, цитохромоксидазы. Кардиовазотоксическое действие [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы дыхания*	Раздражение слизистых глотки, гортани, бронхит, ринит, фарингит, снижение ЖЕЛ. Возбуждение цитокинов и воспалительных медиаторов без очевидного прямого повреждения клеток [Dec K. et al., 2018]
	Почки	Нарушение функции почек [Dec K. et al., 2018]
	Кожа	Аллергический дерматит, экзема [Dec K. et al., 2018]
Никель	Нервная система*	Функциональные нарушения, вегето-сосудистая дисфункция [Dec K. et al., 2018]
	Органы пищеварения	Нарушает антитоксическую функцию печени [Dec K. et al., 2018]. Увеличение содержания билирубина в сыворотке крови (хотя его повышение может быть связано и с усиленным разрушением эритроцитов), увеличение массового показателя печени, содержания мочевины и ЛДГ в сыворотке крови [Schulz C., Conrad A. et al., 2007]
	Система кровообращения	Гипотония [Dec K. et al., 2018]
	Эндокринная система и обмен веществ	Низкорослость [Kalahasthi R. et al., 2007]. Угнетение йодфиксирующей функции щитовидной железы [Dec K. et al., 2018]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Никель	Система крови и кроветворные органы*	Угнетение кроветворения, анемия, лейкопения, лимфоцитоз [Dec K. et al., 2018]
	Кожа	Аллергический дерматит [Dec K. et al., 2018]. развитие иммуно-аллергической воспалительной реакции; цитотоксическое действие на структуры эпидермиса, разрушение белковых и липидных слоев мембран и внутриклеточных структур; нарушение деления и созревания клеток базального слоя эпидермиса; нарушение процессов микроциркуляции в коже.
	Органы дыхания*	Клеточная инфильтрация альвеолярных перегородок, воспалительные изменения слизистой верхних дыхательных путей, спущивание бронхиального эпителия [Dec K. et al., 2018]. Воспалительный процесс на уровне реснитчатого эпителия и альвеоцитов с вовлечением субэпителиального слоя; преобладание альтеративного процесса; нарушение репаративных процессов; сенсибилизация, развитие бронхоконстрикции; активизация окислительных процессов в альвеоцитах и эпителиальных клетках.
	Костно-мышечная система	Накапливается, в частности, в костях [Atay A. A. et al., 2005]. Вызывает повышение ломкости кости [Габараева З. Г., Макиева Д. Ч., 2020]
Мышьяк	Почки	Повреждение клеток как проксимальных, так и дистальных извитых канальцев, характеризуемое в значимом снижении доли неизмененных и увеличении доли дегенеративно измененных клеток в соответствующих отделах нефрона [Барашков В. А. и др., 2001].
	Нервная система*	Нервнотрофическое поражение, полиневриты. Нарушение мышления, речи, запоминания, головные боли, церебральные нарушения [Dec K. et al., 2018]
	Органы пищеварения	Гепатит, колит, энтероколит, гастрит, дегенеративные изменения [Dec K. et al., 2018]
	Система кровообращения*	Дегенеративные изменения в миокарде [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы дыхания*	Раздражение дыхательных путей [Dec K. et al., 2018]
	Почки	Дегенеративные изменения почек, нефроз [Dec K. et al., 2018]
Этилбензол	Кожа	Дерматит [Dec K. et al., 2018]
	Нервная система	Функциональные нарушения нервной системы [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы пищеварения*	Увеличение печени [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы дыхания	Воспалительная реакция слизистой носовых ходов, ринит [Журавская Н. С. и др., 2014]
Ксилол	Нервная система*	Функциональные нарушения нервной системы, астено-невротический синдром [Журавская Н. С. и др., 2014]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Ксилол	Органы пищеварения*	Воспалительная реакция слизистой желудка, гастрит [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Эндокринная система	Расстройство менструации [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Система кровообращения	Функциональные нарушения в виде аритмий [Косарев В. В., Бабанов С. А., 2010; Кацнельсон Б. А. и др., 2018; Мухин Н. А. и др., 2018]
Бенз(а)пирен	Отдаленные эффекты*	Мутагенное, эмбриотоксическое, канцерогенное действие [Журавская Н. С. и др., 2014], связано с прямым или косвенным повреждением клеточных мембран и молекул ДНК, в том числе за счет образования стабильных и депурирующих аддуктов ДНК, повторяющегося окислительно-восстановительного цикла, генерирующего активные формы кислорода, активации арильного углеводородного рецептора, иммуносупрессии и других эпигенетических изменений. В результате этого происходит модификация, ингибирование репарации и нестабильность генома [Bukowska B. et al., 2022; Kohno R. et al., 2023]
	Система крови и кровеносные органы	Гематоксическое, иммунотоксическое действие [Журавская Н. С. и др., 2014]. Индуцирует синтез цитохром-Р-450 зависимых монооксигеназ в результате взаимодействия с Ah-рецепторами в цитозоле клеток. Отрицательно влияет на гуморальные и клеточные иммунные реакции. Наблюдаются высокие уровни иммуноглобулинов, онкомаркеров и провоспалительных цитокинов [Цфасман А. З., 2007]
	Система крови	Анемия [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы дыхания*	Воспалительная реакция верхних дыхательных путей [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Кожа	Экзема [Журавская Н. С. и др., 2014]
	Органы дыхания	Подавляет продукцию интерлейкинов и интерферонов, оказывая значительное иммунодепрессивное действие [Wu Y. et al., 2023]. Слабеет защитная барьерная функция и местный иммунитет небных миндалин [Забродский П. Ф., Мандыч В. Г., 2007]. Вызывает раннюю экспрессию провоспалительных цитокинов, повышенную специфическую чувствительность организма к компонентам факторной нагрузки, увеличение уровня медиаторов иммунной регуляции ИЛ-10, TNF- α , ИЛ-17, которые продуцируются, секретируются и запускают иммунный ответ организма через специфические рецепторы иммунокомпетентных клеток, в том числе в легких [Борзов Е. В., 2005]
	Нервная система	Индуцирует нейродегенерацию за счет нарушения дифференциальной миграции и гибели нейронов [Долгих О. В. и др., 2014; Patel B. et al., 2016; Das S. K., Patri M., 2017; Olasehinde T. A., Olaniran A. O., 2022], дисбаланса нейротрансмиттеров, холинергической дисфункции [Gao D. et al., 2015]

Продолжение приложения к главе 2

1	2	3
Бенз(а)пирен	Костно-мышечная система	Вызывает изменение экспрессии генов <i>col10a1</i> , <i>osterix (osx)</i> , <i>9a/9b (sox9a/9b)</i> , обуславливающих пролиферацию, нарушение дифференцировки и активности остеобластов [Zhang H. et al., 2020]
Оксид углерода	Эндокринная система*	Гипофункция надпочечников, увеличение ЩЖ и ее гиперфункция. Нарушение сперматогенеза и эстрального цикла [Dec K. et al., 2018]
	Почки	Усиливает секреторную способность дистальных отделов канальцев в отношении синтеза H^+ -ионов, усиление реабсорбции [Журавская Н. С. и др., 2014]. Снижение клубочковой фильтрации [Журавская Н. С. и др., 2014]
Ртуть	Система кровообращения	Значительный рост индекса атерогенности за счет увеличения концентрации общего холестерина, уменьшения ЛПВП и повышения ЛПНП. В отдаленном периоде отмечается усугубление нарушений липидного обмена в виде дальнейшего роста концентрации общего холестерина [Han J. et al., 2021]. Угнетение сердечной деятельности [Кудаева И. В., Бударина Л. А., 2012]. Накопление в интима сосудов окисленных ЛПНП стимулирует экспрессию цитокинов, характерных для иммуно-воспалительных процессов (ИЛ-1, ФНО- α , интерферон- γ , ИЛ-8 и др.) [Han J. et al., 2021]. Нарушает работу ионных насосов, что приводит к изменению соотношения катионов и анионов по обе стороны мембраны и, как следствие, изменению заряда мембраны [Вергейчик Т. X., 2012]
	Нервная система*	Активизирует симпатические отделы и повышение возбудимости вегетативных отделов, охранительное торможение в коре больших полушарий [Журавская Н. С. и др., 2014]. Неврастенический синдром с признаками вегетативных дисфункций [Dec K. et al., 2018]
	Органы пищеварения	Вызывает нарушение секреторной функции желудка, поражения печени и желчного пузыря [Dec K. et al., 2018]
	Почки*	Вызывает неполноценность функции почек. Некроз эпителия извитых канальцев с распадом и слушиванием [Dec K. et al., 2018]
Алюминий	Органы пищеварения	Вызывает тромбоцитоз, который приводит к геморрагическим инфарктам лёгких, острому полнокровию сердца и печени. Установленные изменения показателей АЛТ, АСТ, ЛДГ и ЩФ могут свидетельствовать о нарушении функций клеток печени [Кубракова М. Е. и др., 2006]
	Органы дыхания	Вызывает гиперплазию тканей лёгких, вероятно, обусловленную воспалительным ответом [Toxicological profile for Aluminum, 2008; Землянова М. А. и др., 2019] на действие активных форм кислорода [Pease C. et al., 2016], выраженную гиперплазию лимфоидной ткани, эозинофилию инфильтрата и геморрагические инфаркты легких [Кубракова М. Е. и др., 2006]. Вызывает раннюю экспрессию провоспалительных цитокинов, повышенную специфическую чувствительность организма к компонентам факторной нагрузки, а также увеличение уровня медиаторов иммунной регуляции ИЛ-10, TNF- α , ИЛ-17, которые продуцируются, секретируются и запускают иммунный ответ организма через специфические рецепторы иммунокомпетентных клеток [Mittal M., 2014], в том числе в легких [Фоменко Д. В. и др., 2012]

Окончание приложения к главе 2

1	2	3
Алюминий	Система кровообращения	Вызывает структурно-геометрические перестройки (ремоделирование) левого желудочка, включающие процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к нарушению систолической и диастолической функции [Скупневский С. В., Иванов Д. В., 2023]
	Костно-мышечная система	Ингибирует рост кристаллов фосфата кальция вследствие образования комплекса с цитратом, что в последствии снижает минерализацию остеоида [Мартынова М. О., 2014]
	Система крови и кровеносные органы	Вызывает нарушение структуры и функции мембран эритроцитов [Холматова К. К. и др., 2016], нарушение синтеза гемоглобина, ингибирование эритропоэза [Ganchev T. et al., 1998; Toxicological profile for Aluminum, 2008]
	Нервная система*	Проникает с помощью специфических трансферриновых рецепторов через гематоэнцефалический барьер и необратимо накапливается в ядрах нейронов головного мозга и в перинуклеарных областях астроцитов, оказывая влияние на ДНК-зависимый синтез РНК, синтез полипептидной цепи белковой молекулы, аксональный транспорт, синтез и инактивацию нейромедиаторов [Deloncle R. et al., 1990; Хасанова Г. Н., Оранский И.Е., 2011; Гресь Н. А. и др., 2014]. Являясь неконкурентным ингибитором активности холинэстеразы, способен нарушать холинэргическую передачу нервного импульса [Levesque L. et al., 2000; Roszbach B. et al., 2006; Toxicological profile for Aluminum, 2008]. Ускоряет пероксидацию в клетках, приводя к повышенной генерации активных форм кислорода, вызывающей гибель нейронов [Yokel R. A., 2000; Дубинина Е. Е. и др., 2015]. Дисфункция фосфора в результате антагонизма с алюминием приводит к нарушению синтеза астроцитов, участвующих, наряду с нейронами, в передаче нервных импульсов, и как следствие – повреждение синаптической передачи нервных импульсов от нервных рецепторов к клеткам тканей внутренних органов, либо между нейронами ЦНС и периферической нервной системы с обязательным участием вегетативного ствола [Halliwell B., 1992; Choi J. et al., 2017]
	Кожа	Могут развиваться угри (акне), экземы, дерматиты, которые сопровождаются зудом, жжением [Справочник, 1977]. Нарушение дифференцировки и миграции кератиноцитов; развитие иммунонезависимой воспалительной реакции

Примечание: * — критические органы и системы, поражаемые, в первую очередь, при экзогенном воздействии токсиканта.

Глава 3

БИОМАРКЕРЫ ВОСПРИИМЧИВОСТИ — ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАТЫ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Прогнозирование состояния здоровья населения и связанной с ним длительности периода активного трудового долголетия в условиях воздействия опасных химических веществ, загрязняющих объекты среды обитания, представляет актуальную проблему, обусловленную развитием достаточно широкого спектра заболеваний, функциональных нарушений и состояний [Баранов В. С., 2009; Могиленкова Л. А., Рембовская В. Р., 2016]. В этой связи, чувствительность организма человека к воздействию и неблагоприятным последствиям для здоровья играет существенную роль. Среди факторов, влияющих на реакционную способность, выделяют возраст (например, плод, новорожденные, дети до 6 лет, поскольку их органы и системы находятся в стадии интенсивного развития), пол, этническая принадлежность, особые состояния здоровья (например, беременность), генетическая предрасположенность и др.

Генетическая восприимчивость (полиморфизмы генов) определяет индивидуальную чувствительность к воздействию химических веществ, которая существенным образом может влиять на метаболизм химических веществ, их дальнейшую судьбу в организме (всасывание, распределение, экскреция), взаимодействие с клетками или молекулами-мишенями, выраженность ожидаемых эффектов, а также развитие нежелательных осложнений. Например, гены биотрансформации отвечают за обезвреживание, метаболизм и выведение веществ, в том числе токсичных. Мутации, меняющие структуру и функцию белка, чаще всего нарушают его функции. Следствием может являться снижение чувствительности к воздействию экспозиции либо к повышению

риска появления негативных эффектов из-за низкой скорости трансформации химического вещества. Другие полиморфизмы генов, наоборот, способны усиливать работу генов и увеличивать количество соответствующих белков – ферментов или рецепторов, что может обуславливать повышенную чувствительность к химическому веществу. В индивидуальных процессах детоксикации ряда веществ, особенно в процессах их биотрансформации, генетический полиморфизм является ведущим [Nebert W. D., McKinnon A. Ross, 2010]. В основе многих последних достижений в оценке индивидуальной чувствительности к токсичным химическим веществам лежит более глубокое понимание процессов детоксикации химических веществ человеком и млекопитающими, а также чрезвычайной сложности участвующих ферментных систем. Это позволяет учитывать индивидуальные особенности организма человека при разработке адресных мер профилактики негативных последствий [Shcherbo S. N., Shcherbo D. S., 2014; Долгих О. В. и др., 2016, 2020].

Современные представления о влиянии генетического полиморфизма на индивидуальную чувствительность организма к воздействию экспозиции химических веществ напрямую связаны с поиском генетических маркеров риск-ассоциированных заболеваний. Перспективным является развитие направления исследований, связанных с изучением аллеломорф генов, т. е. биомаркеров чувствительности, отвечающих за полифункциональность ответной реакции организма, в том числе системы биотрансформации ксенобиотиков [Могилenkova Л. А., Рембовская В. Р., 2016].

Биомаркер чувствительности (восприимчивости) является индикатором свойственной (врожденной) или приобретенной способности организма реагировать на воздействие определенного вредного агента, в первую очередь, конкретного химического вещества [WHO, 2001; Strimbu K., Tavel J. A., 2010; ВОЗ, 2015; Gupta R. C., 2019]. Независимо от того, является он наследственным или индуцированным, маркер чувствительности обеспечивает индикацию того, что человек обладает повышенной ответной реакцией организма на воздействие конкретного химического вещества или группы подобных соединений. Это связано с тем, что лица, подвергающиеся одинаковому воздействию того или иного вещества из среды обитания, могут тем не менее резко различаться по величине его дозы, достигающей органы-мишени в организме, и, следовательно, по степени выраженности ответной реакции, что объясняется индивидуальными особенностями метаболизма данного вещества.

Сведения об индивидуальной чувствительности к воздействию химических веществ, в первую очередь, ксенобиотиков, показывают, что вариабельность токсического действия (чрезмерно сильные или слабые эффекты, необычные эффекты) обусловлена рядом причин: понижением или повышением скорости нормальных процессов, ведущих к удалению ксенобиотиков

(биотрансформация, выведение) из организма; изменением чувствительности отдельных или системных рецепторов к действию химических веществ; отсутствием нормального или наличием атипичного фермента, ответственного за биотрансформацию; генетической патологией рецепторов [Будников Г. К. и др., 2013]. Две первые причины вносят вклад, в основном, в количественные колебания индивидуальной биологической активности, в то время как две последние причины приводят к качественно новому, как правило, патологическому реагированию на токсичное соединение. Даже при близких значениях воздействующих доз у разных индивидов их ответные реакции могут сильно различаться из-за разной степени присущей им биологической реактивности.

Изучению индивидуальной вариабельности скоростей метаболизма в последние годы уделяется значительное внимание как зарубежными, так и российскими исследователями. Выясняются генетические основы индивидуальной чувствительности или устойчивости человека к различным неблагоприятным экзогенным факторам среды обитания (экогенетика), а также к лекарственным препаратам (фармакогенетика). В ходе этих исследований возникло представление о существовании так называемых генов предрасположенности. В зависимости от особенностей действия, субстратов ферментативных реакций и роли в метаболических процессах гены предрасположенности подразделяют на гены метаболизма (гены внешней среды), гены-триггеры (гены трансдукции, или переноса сигнала) и гены клеточных рецепторов. Для исследования генетического полиморфизма имеет значение детектирование биохимических изменений как эндогенных физиологических процессов, так и метаболизма экзогенных соединений [Nebert D. W., 2021].

В настоящее время известно уже более 200 генов, влияющих на индивидуальную восприимчивость к воздействию химических загрязнений внешней среды. Для многих из них выявлены генетические полиморфизмы, влияющие на функциональную активность их аллелей (табл. 3.1).

Исследования таких генов свидетельствуют о значительных различиях аллельного полиморфизма для межпопуляционных и межэтнических групп, что отражает своеобразие условий проживания, питания и образа жизни населения в различных регионах мира. Установлено, что в каждой группе ферментов существуют мутантные изоформы, функция которых нарушена по сравнению с нормальными аллелями. В дальнейшем выяснилось, что эти функционально неполноценные аллели значительно чаще встречаются у лиц с различными заболеваниями, в этиологии которых важную роль играют неблагоприятные экзогенные факторы.

Таблица 3.1

Основные ферментные системы организма, находящиеся под генетическим контролем и образующие полиморфизмы биотрансформации
[Будников Г. К. и др., 2013]

Ферментная система (с низкой активностью)	Метаболический процесс	Распространенность	Субстраты ферментной системы
Моноксигеназная система печени	Окисление	5–30 % (у людей разных национальностей)	Разнообразные по структуре соединения
N-Ацетилтрансфераза	Ацетилирование	50 % у европеоидов, разнообразные соотношения в других популяциях	Амины, гидразины, гидразиды, амиды, индолы
Арилэстераза	Гидролиз сложных эфиров	50 % у европеоидов	Соединения со сложнойэфирной группой
Каталаза	Разложение пероксидов	1 % у японцев	Пероксиды
Глюкуронилтрансфераза	Образование глюкуронидов	Низкая	Антибиотики, барбитураты, опиаты, сульфаниламиды

Посредством биомаркеров чувствительности выявляются те индивиды в популяции, которые отличаются от остальных ее членов по обусловленной приобретенными или генетическими факторами чувствительности к действию химических веществ [WHO, 1993].

Выбор применяемых маркеров чувствительности организма к экспозиции конкретного химического вещества (его метаболитов) или группы веществ основан на показателях, представленных в базах данных ведущих специализированных международных и национальных организаций (WHO, OECD, CDC, EFSA, Совет международных организаций по медицинским наукам (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), Европейский центр ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья (European Centre for Environment and Health, ECEH) и др., в опубликованных отчетах и обзорах результатов специальных научных и мониторинговых исследований (EPA, ATSDR, Окружающая среда и астма у детей (Environment and Childhood Asthma, ECA)), Национальное исследование питания населения (Étude nationale nutrition santé, ENNS), Программа мониторинга и оценки загрязнения пищевых продуктов (Global Environment Monitoring System-Food Contamination Monitoring and Assessment Programme, GEMS/Food) и др.

Большинство исследователей связывают восприимчивость к воздействию химических веществ с генетической предрасположенностью, от кото-

рой зависит реакция на экзогенные вещества [Ткачева Т. А., 2003]. Эти предсуществующие факторы не зависят от экспозиции. Наиболее яркие примеры гиперчувствительности связаны с профессиональным или внешнесредовым воздействием конкретных химических веществ. В случае если у человека не развилась чувствительность, другие текущие или прошлые воздействия могут усугублять риск развития негативных эффектов, связанных с внешнесредовым или профессиональным воздействием. В этом случае в качестве биомаркеров чувствительности могут быть использованы полиморфизмы соответствующих ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков.

Биотрансформация (метаболизм) ксенобиотиков включает две фазы: 1) метаболические реакции — их превращения в более полярные метаболиты (окисление, восстановление, гидролиз); 2) реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами). Эти реакции направлены на образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые вовлекаются в другие метаболические превращения, транспортируются кровью и выводятся из организма экскреторными органами [Куценко С. А., 2004]. Окисление чужеродных химических веществ, главным образом, осуществляется изоферментами цитохромов P450 (CYP), которые кодируются суперсемейством генов [Uno, S. 2018; Database Gene, 2025], обладающих выраженной видовой специфичностью. Многочисленное семейство нецитохромных окислителей (эстеразы, амидазы, алкогольдегидрогеназы и др.) функционально обеспечивают последующее присоединение к молекуле ксенобиотика гидрофильных групп [Баранов В. С., 2012; Database Gene, 2025]. Ферменты конъюгации и транспортные белки завершают процесс биотрансформации.

Гены, кодирующие ферменты биотрансформации, находятся в различных аллельных состояниях, которым соответствуют белки с разной функциональной активностью [Hein D. W., 2000; Nakago, S. et.al, 2001]. Неблагоприятные аллельные варианты генов у человека лежат в основе нарушения метаболизма, вызывая предрасположенность к различным заболеваниям, в том числе онкопатологии. В исследованиях показано, например, что индукция цитохрома P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1 (CYP1A1) (особенно аллеля *2C I462V) связана с развитием рака легкого [Thier R. et al., 2003]. Более того, аллельные варианты цитохрома P450, семейство 2, подсемейство E, полипептид 1 (CYP2E1) модулируют риск алкогольного повреждения печени [Savolainen. V. T. et al., 1997] и онкологических заболеваний. Полиморфизм ферментов N-оксидации ассоциирован с повышенным риском рака толстой кишки [Kadlubar F. F. et al., 1992], а полиморфизм глутатион-S-трансферазы повышает риск рака легкого [Seidegard J. et al., 1990]. Другие ферменты делают

метаболиты более водорастворимыми путем конъюгации (например, N-ацетилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза-μ). Активность этих ферментов контролируется генетически и варьирует в широких пределах. Другие врожденные черты, такие как дефицит α₁-антитрипсина, также приводят к дефициту защитных реакций организма, вызывая гиперчувствительность к некоторым видам воздействия.

Биомаркеры генетической чувствительности становятся особенно востребованными в области проблемы возникновения неврологических заболеваний. Показано, что выявление аллельного варианта гена, например, аполипопротеина E (APOE), играет важную роль в оценке риска развития, а также дает дополнительную информацию о патогенезе болезни Альцгеймера [Mayeux R., 2004]. Соответствующие исследования влияния генетических полиморфизмов были проведены в контексте изучения роли факторов окружающей среды в этиологии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона [Costa P. et al., 1997]. Исследования семейной болезни Паркинсона к настоящему времени выявили более 10 аутосомно-доминантных или аутосомно-рецессивных генных мутаций, ответственных за варианты заболевания [Hardy J., 2010; Houlden H., Singleton A. B., 2012; Dexter D. T., Jenner P., 2013]. К ним относятся мутации α-синуклеина, паркина, DJ-1, PINK-1 [Hardy J., 2010; Houlden H., Singleton A. B., 2012; Dexter D. T., Jenner P., 2013]. Кроме того, гипотезы, объясняющие этиологию спорадической болезни Паркинсона, были сосредоточены на потенциальных взаимодействиях генов с окружающей средой, а именно, на генах восприимчивости, которые могут способствовать повышенному риску болезни Паркинсона в результате воздействия нейротоксических агентов [Gupta R. C., 2019].

Известно, что генетические полиморфизмы влияют на токсичность некоторых химических веществ окружающей среды, включая фосфорорганические соединения (ФОС). Одним из наиболее хорошо охарактеризованных полиморфизмов является фермент параоксоназа-1 (PON1), название которого происходит от его способности детоксицировать параоксон, активный метаболит паратиона ОП. Другими субстратами для этого фермента, классифицируемого как А-эстераза, являются хлорпирифосоксон, диазиноноксон и нервно-паралитическое вещество зарин. PON1 секретируется печенью, а высокие уровни активности обнаруживаются в плазме. Более ранние исследования показали, что активность PON1 плазмы мультимодально распределяется в популяциях человека [Geldmacher-von Mallinckrodt M., Diepgen T. L., 1988], предполагая, что люди с низкой активностью могут быть более чувствительны к токсичности ФОС. В дополнение к этим качественным различиям существует также большая межиндивидуальная вариабельность уровней белка, циркулирующего в

плазме [Richter R. J. et al., 2004]. Исследования на животных показали, что введение очищенного кроличьего или человеческого PON1 или рекомбинантного человеческого PON1 крысам или мышам обеспечивает защиту от токсичности ФОС [Stevens R. C. et al., 2008].

Несмотря на то, что особое внимание уделяется генетической чувствительности, другие факторы могут играть не менее важную роль. Гиперчувствительность может быть вызвана наследственными причинами и внешними факторами, такими как конституция человека, возраст, характер питания, наличие хронических заболеваний, индивидуальные привычки, принимаемые фармакологические препараты, химические факторы среды обитания [WHO, 1993; Ткачева Т. А., 2003]. В этом случае в сыворотке можно обнаружить специфические антитела. Так, например, при воздействии бенз(а)пирена в сыворотке обнаруживают IgG специфические к бенз(а)пирену, при воздействии фенола — специфические к фенолу, при воздействии стронция — к стронцию и др. [Долгих О. В. и др., 2016, 2019, 2020; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2019; Старкова К. Г. и др., 2019; Казакова О. А. и др., 2020]. Индивиды с хроническими заболеваниями могут быть более чувствительны к профессиональным воздействиям. Если процесс заболевания или предыдущее воздействие токсичных химических веществ вызвало субклиническое поражение органов, то сопротивляемость новым токсическим воздействиям будет, вероятно, ниже, например, в результате сенсibilизации и индукции или ингибиции ферментов [WHO, 1993]. В этом случае биохимические индикаторы функций органов могут быть использованы как биомаркеры восприимчивости. При курении сигарет в организм обычно попадает большое количество кадмия. Следовательно, при профессиональном воздействии кадмия у курильщика, в организме которого накопилось достаточное количество этого металла, будет повышенный риск развития заболеваний почек, связанных с воздействием кадмия [Ткачева Т. А., 2003]. Некоторые генетические и приобретенные факторы, влияющие на чувствительность организма человека к воздействию химических факторов среды обитания, представлены в таблице 3.2.

Особое внимание в настоящее время уделяется генетически обусловленной чувствительности организма к воздействию экспозиции химических факторов как при изолированном, так и при комбинированном поступлении в организм, определяющей выраженность ответной реакции индивида. Это диктуется высокой практической значимостью получаемых результатов. Межиндивидуальные различия в способности к биотрансформации токсичных веществ, в том числе ксенобиотиков (и их метаболитов), могут быть обусловлены полиморфизмом генов, кодирующих как сами ферменты, так и рецепторы и/или факторы транскрипции, регулирующие их экспрессию. Кроме

Таблица 3.2

**Генетические и приобретенные факторы, влияющие на чувствительность
организма человека к воздействию химических веществ** [Calabrese, E. J., 1986]

Генетические и приобретенные факторы	Фактор среды обитания	Предрасположенность к заболеванию или нарушению
1	2	3
Генетические:		
Фенотип гидроксилирования дебризохина	Сигаретный дым	Рак легких
Ацетилаторный фенотип	Афлатоксин, ароматиче- ские амины	Рак печени, рак мочевого пузыря
Генотип атаксии-телеангиэкта- зии	Блеомицин, эпоксиды	Раки разных локализаций
Генотип пигментной ксеродермии	Агенты, вызывающие окислительные поврежде- ния ДНК; полицикличе- ские ароматические угле- водороды (ПАУ), аромати- ческие амины, афлаток- син В ₁	Рак кожи, раки других локализаций
Индуцируемость арилгидрокарбонгидроксилазы	ПАУ	Рак легких
α-1-Антитрипсин	Сигаретный дым	Эмфизема легких
Фенотип анемии Франкони	Агенты сшивания	Острый лейкоз
Фенотип дефицита глюкозо-6Р-дегидрогеназы	Оксиданты, ароматиче- ские амины, ароматиче- ские нитросоединения	Низкая устойчивость к оксидативному стрессу и ароматическим аминам
Фенотип серповидных клеток	Ароматические амино- и нитросоединения, окись углерода, цианиды	Анемия
Фенотип талассемии	Свинец, бензол	Анемия
Эритроцитарная порфирия	Хлорохин, гексахлорбен- зол, свинец, различные лекарственные препа- раты, в том числе барби- тураты, сульфонамиды и др.	Анемия
Гетерозиготы по дефициту сульфитоксидазы	Сульфит, бисульфит, дву- окись серы	Патологические измене- ния в легких
Вариант алкогольдегидрогеназы	Повышенная по сравне- нию с нормой скорость метаболизма спиртов (например, этанола)	—

Окончание таблицы 3.2

1	2	3
Фенотип GSTμ	Сигаретный дым	Рак легких
Варианты псевдохолинэстеразы	Фосфорорганические и карбаматные инсектициды, миорелаксанты	Явления нейротоксичности
Дефицит IgA	Вещества, раздражающие дыхательные пути	Раздражение дыхательных путей
Присутствие фенилкетонов в моче	Предшественники фенилкетонов	Фенилкетонурия
Приобретенные:		
Недостаточность питания	Химические вещества	Сниженная резистентность к действию многих химических веществ
Индукцированные изоферменты цитохрома P-450 IIE1	Этанол	Раки различных локализаций
Антигенспецифичные антитела	Химические вещества, пыли	Снижение функций легких, высыпания на коже

того, полиморфизмы в нескольких областях генов могут привести к изменению сродства к лиганду, активности трансактивации или уровня экспрессии рецептора, что впоследствии влияет на экспрессию генов-мишеней [Thier R. et al., 2003; Caccamo D. et al., 2013; Gandarilla-Esparza D. D. et al., 2013]. Как следствие, замедление выведения токсичных веществ и/или увеличение образования токсичных метаболитов, их накопление в организме повышает вероятность реализации негативных биологических эффектов и, соответственно, развития риск-ассоциированных хронических неинфекционных заболеваний. Говоря о системе детоксикации различных химических соединений, необходимо выделить цитохром P450 2E1 (CYP2E1) — основной фермент, катализирующий процесс детоксикации, например, тригалометанов в организме человека и таких биологических моделей, как крысы. Относительная значимость второстепенных путей метаболизма продуктов деструкции — фосгена — зависит от наличия глутатиона, других тиолов и других нуклеофильных соединений (гистидин и цистеин). Восстановленный глутатион способен элиминировать практически все метаболиты хлороформа, образующиеся при не слишком высоких концентрациях хлороформа. Баланс между окислительным и восстановительным путями детоксикации тригалометанов (и хлороформа, в частности) зависит от вещества, ткани, дозы и выраженности окислительного стресса. Для гена CYP2E1 наиболее часто рассматриваются тесно сцепленные полиморфизмы по рестрикционным эндонуклеазам PstI/RsaI, при которых мутантный аллель способствует повышенной транскрипционной и ферментативной активности. Частота встречаемости этого

аллеля отличается в разных популяциях: у азиатов 6 % населения являются носителями гомозиготного аллеля, 35 % — гетерозиготны, тогда как среди европейцев гетерозиготами является менее 6 % индивидуумов.

Полиморфизм локализованного в хромосоме 1 гена GSTM1 (глутатион-S-трансфераза класса μ) обусловлен наличием двух аллелей: функционально активного GSTM(+) и неактивного «нулевого» GSTM(-), имеющего обширную делецию, из-за чего синтеза белкового продукта не происходит вообще. Локализованный на хромосоме 22 ген GSTT1 (глутатион-S-трансфераза (GST) тета-1) также представлен двумя аллелями: функционально активным GSTT1(+) и неактивным «нулевым» GSTT1(-), соответствующим частичной или полной делеции, приводящей к снижению активности белка или к его отсутствию. Установлено, что участники исследования с GSTT1(-) имели более высокий уровень хлороформа в крови после душа, чем GSTT1(+)-участники [Backer L. C. et al., 2008]. Подтверждена гипотеза о связи рака мочевого пузыря у человека с генетическим полиморфизмом GSTM1, GSTZ1 [Cantor K. P. et al., 2010]. В ряде исследований приводятся доказательства задержки роста плода при наличии у матерей генетических полиморфизмов генов CYP2E1, MTHFR [Sirivarasai J. et al., 2013], CYP2E1 и GSTZ1 [Tekin D. et al., 2012], CYP2E1 [Chen H.-I. et al., 2010]. В кросс-секционном исследовании показана связь между качеством спермы у мужского населения одной из территорий в условиях экспозиции тригалометанами с водой и наличием полиморфизмов генов CYP2E1 и GSTZ1 и GSTT1 [Yang, P. et al., 2016]. Распространенность нулевых генотипов GSTM1(-) и GSTT1(-) среди лиц европеоидной расы — 40–50 % и 10–20 % соответственно [Garte S. et al., 2001]. Для гена микросомальной эпоксидгидролазы, являющейся важным компонентом процессов метаболизма чужеродных соединений (EPHX1), известны два функционально значимых полиморфизма, приводящие к изменению свойств фермента: в 3-м экзоне (T337C — замена тирозина на гистидин в 113-м положении (Tyr113His)) и в 4-м экзоне (A415G — замена гистидина на аргинин в 139-м положении (His139Arg)). Полиморфизм T337C отвечает за снижение активности фермента на 50 % («медленный» аллель), а полиморфизм A415G — за повышение активности примерно на 25 % («быстрый» аллель). Ускоренное превращение производных эпоксидов в высокоактивные метаболиты приводит к повреждению ДНК, что способствует увеличению количества хромосомных aberrаций и является одной из причин развития ряда патологий.

На основании оценки маркеров чувствительности, характеризующих индивидуальные особенности изменения метаболических процессов, в частности, процессов детоксикации, осуществляется оценка риска развития неинфекционных соматических заболеваний, в том числе профессионально и про-

изводственно обусловленных, а также проводится оптимизация профилактических и диагностических мероприятий в группах высокого риска развития патологии [Кузьмина Л. П. и др., 2019a].

Наиболее часто в качестве маркеров восприимчивости (чувствительности) используют:

- полиморфизмы генов, определяющих активность ферментов системы детоксикации ксенобиотиков в организме человека (цитохром P450 (CYP));
- полиморфизмы генов, определяющих активность ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы различных типов (Cu/Zn-SOD, SOD1, Mn-SOD, SOD2, EC-SOD, SOD3); глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы (GPX), каталазы (CAT) и параоксоназы (PON);
- полиморфизмы генов онкопролиферативных состояний;
- полиморфизм генов, патогенетически связанных с развитием нарушений в органах-мишенях.

Примеры показателей генетических полиморфизмов, используемых в качестве маркеров повышенной чувствительности к экспозиции химических веществ или группы химических веществ, распространенность в популяции которых составляет от 5 % до 50 %, представлены в таблице 3.3 [Гуляева Л. Ф., Райс Р. Х., 2005; Спицын В. А. и др., 2006; Черняк Ю. И. и др., 2007; Gra O. et al., 2010; Курдюков И. Д. и др., 2012; Шевченко О. В. и др., 2012; Lam Y.-W. F., Cavallari L. H., 2013; Могиленкова Л. А., Рембовский В. Р., 2016; Шуматова Т. А., Коваленко Д. В., 2021].

Таблица 3.3

Генетический полиморфизм, ассоциированный с дифференциальной восприимчивостью к воздействию химических факторов среды обитания

Химическое вещество или группа веществ	Фермент	Ген полиморфизма	Предрасположенность заболеванию или нарушению
1	2	3	4
<i>Гены регуляции первой фазы биотрансформации</i>			
Полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен), диоксины (2,3,7,8-Тетрахлоридбензо-диоксин), нитрозамины (N-нитрозодиметиламин)	CYP 1A1	CYP 1A1 (n; *2A; *2B; *4 C4887A, A4889G, T6235C, 9893A/G)	Рак легкого, ротовой полости, лейкозы. Хроническая обструктивная болезнь легких ОБЛ

Продолжение таблицы 3.3

1	2	3	4
Гетероциклические амины, ариламины, ароматические амины, нитрозамины, диоксины	CYP 1A2	CYP 1A2 (*1A, C164A) *1B: 1545 T>C	Слабая индуцибельность (онкологические заболевания), риск развития инфаркта миокарда
Ароматические углеводороды (бензол, этилбензол, стирол). Хлорорганические соединения (хлороформ, тетрахлорметан), диоксины, нитрозамины	CYP 17A1	CYP 17A1 rs1042386	Псевдогермафродизм, гиперплазия коры надпочечников; повышенный риск ишемической болезни сердца; женское бесплодие, нарушение менструального цикла
Полициклические и ароматические углеводороды	CYP 2C19	CYP 2C19 rs4244285,	Риск развития онкологических заболеваний
Бензо[а]пирен, толбутамид, R-мефенитоин	CYP 2C8	CYP 2C8	Снижение клиренса
N-нитрозодиметиламин, этанол	CYP 2E	CYP 2E1	Гепатома печени; алкогольная болезнь. Злокачественные опухоли
<i>Гены регуляции второй фазы биотрансформации</i>			
Металлы (мышьяк)	GSTM1 GSTT1	GSTM1 (0/0) GSTT1 (0/0)	Злокачественные новообразования. Бронхиальная астма, хронический бронхит
Полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен)	GSTP1	A313G, C341G	Злокачественные новообразования (рак кожи, почки, легкого, гортани, кишечника, яичников, семенников, мочевого пузыря). Болезни печени
Канцерогены, пестициды	GSTP1	GSTP1 (*B; *C: Ile105Val, 313A>G, Ala114Val, 341C>T)	Злокачественные новообразования (рак кожи, почки, легкого, гортани, яичников, кишечника, семенников, мочевого пузыря). Спонтанные аборт
Гетероциклические амины, ароматические амины; табачный дым; пестициды	NAT1 и NAT2	NAT2 (*4 – нормальные ацетиляторы; *12 – быстрые; *5A, *5B, *5C, *6, *7 – медленные)	Злокачественные новообразования. Поллинозы
Ароматические амины	NAT2, SULT1A1	NAT2, SULT1A1	Рак мочевого пузыря

Продолжение таблицы 3.3

1	2	3	4
Эпоксиды	EPHXI	<i>EPHXI (Tyr 113His; 337T>C; His139Arg, 415A>G)</i>	Хронический бронхит; эмфизема, обструктивная пневмония. Рак легкого, яичников
<i>Гены регуляции немикросомальной детоксикации</i>			
Ртуть	CPOX	<i>CPOX (молекулярная аномалия)</i>	Атипичный метаболизм порфирина
Фтор	CERUMEN	<i>CERUMEN</i>	Флюороз
Бериллий	HLA-DHβ1	<i>HLA-DHβ1</i>	Хронический бериллиоз
Свинец	δ-ALAD (δ-аминолевулинат дегидратаза)	<i>ALAD (*2)</i>	Свинцовая интоксикация
	VDR (рецептор витамина D)	<i>VDR</i>	
Фосфорорганические вещества, эфиры уксусной кислоты, карбаматы	PON	<i>PON1 (A192G и M155L)</i>	Нервно-токсическое поражение. Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, церебральный инфаркт, сердечно-сосудистые заболевания. Болезнь Паркинсона
Этанол и другие спирты	ADH1B	<i>ADH1B*2</i>	Рак молочных желез у женщин
Спирты, альдегиды	ALDH2	<i>ALDH2 (*48His; *504Lys)</i>	Злокачественные новообразования. Алкогольная болезнь, цирроз печени
<i>Гены регуляции сердечно-сосудистой, ЦНС, эндокринной систем</i>			
Ароматические углеводороды (бензол, фенол)	VEGF	<i>rs2010963</i>	Гипертоническая болезнь, ИБС
	NO-синтаза	<i>rs1799983</i>	
Металлы (мышьяк, свинец). Ароматические амины (анилин, нитробензол). Ароматические углеводороды (фенол)	MTHFR	<i>C677T, A1298C</i>	Невынашивание беременности. Гипертоническая болезнь. ИБС. Анемия
	SOD2	<i>Ala16Val rs4880</i>	Кардиомиопатия

Окончание таблицы 3.3

1	2	3	4
Ароматические углеводороды (фенол). Металлы (хром, никель, мышьяк)	ACE	I/D	Гипертоническая болезнь. ИБС
Полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен). Ароматические углеводороды (бензол, этилбензол)	PPARA	M235T, T174M, G-6A	Сахарный диабет II типа. Болезнь Альцгеймера.
	PPARD	A486V	Метаболический синдром.
	PPARG	+9/-9	Атеросклероз Ишемическая болезнь сердца
<i>Гены регуляции ЦНС</i>			
Металлы (хром, никель, мышьяк)	APO-E	rs429358	Болезнь Альцгеймера
	DRD2	Taq1A A1	Болезнь Альцгеймера Болезнь Паркинсона Дофаминергическая мигрень
<i>Гены регуляции иммунного ответа</i>			
Альдегиды (формальдегид). Фталаты (фталевый ангидрид). Металлы (хром, никель)	IL4	T-1098G, T-590C	Аллергический ринит. Бронхиальная астма. Атопический дерматит
Ароматические углеводороды (бензол, этилбензол, стирол)	TNFA	G-308A, G-238A	Аллергический ринит. Бронхиальная астма. Атопический дерматит
	HLADR	rs3135388	Сахарный диабет
<i>Гены регуляции состояния кожи</i>			
Мышьяк	TERT	rs10054203	Раннее старение кожи
	ZMPSTE24	rs2076697	Синдром гиперкератоза
	MMP9	rs17576	Уменьшение толщины кожи (дефект синтеза коллагена)
<i>Гены регуляции онкогенеза</i>			
Полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен)	p53	rs17884159	Рак кожи, легкого, гортани, кишечника, яичников, почки, семенников, мочевого пузыря
Металлы (хром, никель, мышьяк)	BRCA1	rs3950989	Рак молочной железы,
	BRCA2	rs1801439	поджелудочной железы

Примеры связей заболеваний (нарушений) органов и систем с полиморфизмом генов, кодирующих биологически активные вещества в организме человека, представлены в таблице 3.4 [Гуляева Л. Ф., Райс Р. Х., 2005; Баранов В. С., 2009; Могиленкова Л. А., Рембовский В. Р., 2016].

Таблица 3.4

Связь некоторых заболеваний (нарушений) внутренних органов и систем с полиморфизмом генов, кодирующих биологически активные вещества в организме человека

Биологически активные вещества	Ген (полиморфизма)	Предрасположенность к заболеванию или нарушению
1	2	3
АРОЕ (аполипопротеин Е)	АРОЕ (Cys112 Arg, Arg158Cys)	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания
АРОА (аполипопротеин А)	АРОА IV (С>Т, поз. +93)	
АРОВ (аполипопротеин В)	3'АРОВ-VNT (C7623T, G12619A)	
PON3 (параоксаназа 3)	PON3 (Gln 192 Arg)	
РАI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1)	РАI-1 (4G/5G, промотор, поз. - 675)	
АСЕ (ангиотензинконвертирующий фермент)	АСЕ (I/D интрон 16)	
F5 (V фактор свертывания крови)	F5 (Arg506Gln)	
F7 (VII фактор свертывания крови)	F7 (Arg353Glu; I/D, промотор, поз. -323)	
СЕТР (переносчик холестерина, метаболизм липопротеинов)	СЕТР (1405V)	
CRP (С-реактивный белок)	CRP (-1059G/C, rs 3091244)	
REN (ренин)	REN (704T>C)	
AGTR1, AGTR2 (рецепторы 1 и 2 типа к ангиотензину II)	AGTR1 (1166A>C), AGTR2 (3123G>A)	Болезнь Альцгеймера
BDKRB2 (рецептор 2 типа к брадикинину) и др.	BDKRB2 (-58T>C, I>D)	
АРОЕ (аполипопротеин Е)	E2, E3, E4 (Cys112Arg, rg158Cys)	Хроническая обструкционная пневмония; эмфизема легких
ЕРНХI (микросомальная эпоксидгидролаза-1)	ЕРНХI (Y 113H замена T-C exon 3)	Бронхиальная астма
IL4 (интерлейкин-4)	IL4 (C590T)	
IL4R (α-цепь рецептора интерлейкина-4)	IL4R (Q576R)	
TNFA (фактор некроза опухоли-α)	TNFA (-308G>A)	Табакотечение, алкоголизм, наркомания
Рецептор дофамина	DRD-2A (Taq 1+/Taq 1-) DRD-2B (Taq 1+/Taq 1-)	
РАI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1)	РАI-1 4G/5G, промотор, поз. - 675)	Сахарный диабет 2-го типа
TNFA (фактор некроза опухоли-α)	TNFA (-308G>A, -238G>A)	

Окончание таблицы 3.4

1	2	3
ACE (ангиотензинконвертирующий фермент) и др.	<i>ACE (I/D интрон 16)</i>	Гипертоническая болезнь
TNFA (фактор некроза опухоли-α)	<i>TNFA (-308G>A)</i>	Измененная транскрипционная регуляция
IL6 (интерлейкин-6)	<i>IL6 (-174C>T)</i>	Иммунные нарушения; ССЗ; остеопороз
IL10 (интерлейкин-10)	<i>IL10 (-592C>A, -1082A>G, -2849A>G, -3575T>A)</i>	Иммунные нарушения; ревматоидный артрит, псориаз
DRD2 (рецептор дофамина)	<i>DRD2 (rs1800497)</i>	Алкогольная, наркотическая зависимость
HTR2A (рецептор серотонина)	<i>HTR2A (102T>C, 11438G<A, Rs 7997012)</i>	Ожирение; нейропсихические заболевания; депрессия
LMYC (онкоген)	<i>MYCL1 T/G (L/S)</i>	Риск некоторых опухолей с плохим прогнозом
COMT (катехоламин-орто-метилтрансфераза)	<i>COMT (V158M, Ala72Ser)</i>	Психические заболевания; болезнь Паркинсона; гестоз
SIRT1 (сиртуин 1)	<i>SIRT1 (rs7069102, rs3758391)</i>	Воспаление (артриты, артрозы); астма; ССЗ; когнитивные и нейродегенеративные расстройства; ожирение
SIRT3 (сиртуин 3)	<i>SIRT3 (477G>T)</i>	Нарушение обмена веществ

Примеры определенной восприимчивости отдельных групп популяции или генетически обусловленных состояний к токсичности ряда металлоэлементов представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Примеры негативных эффектов при повышенной чувствительности субпопуляции или генетически обусловленных состояний человека к воздействию ряда токсичных элементов

Металлы, к которым повышена чувствительность	Эффекты (генетически обусловленные состояния)
Мышьяк, хром, ртуть	Циркадные ритмы, включая фазовые сдвиги
Кадмий, свинец, ртуть, уран	Цистиноз, цистинурия, тирозинемия
Свинец	Дефицит глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы Талассемия (анемия Кули, гомозиготная β-талассемия)
Свинец, ртуть	Порфирия
Медь, свинец, ванадий	Болезнь Вильсона

Для оценки индивидуальной чувствительности к воздействию металлов, например, такого распространенного элемента как свинец, необходимо учитывать генетическую полиморфность белков, участвующих в процессах абсорбции и способных потенцировать токсическое действие элемента. Показано, что индивидуальная чувствительность к воздействию свинца связана с генетически детерминированными особенностями метаболических процессов [Кузьмина Л. П. и др., 2019а]:

- лиганды (ALAD, COPX),
- накопление свинца (HFE, VDR, CALCR),
- окислительный стресс (GSTP1, SOD).

Результаты исследований ряда авторов по изучению ассоциаций генетических полиморфизмов с воздействием свинца на организм представлены в таблице 3.6 [Park S. K. et al., 2009; Chen H.-I. et al., 2010; Lee B. K. et al., 2012; Tekin D. et al., 2012; Sirivarasai J. et al., 2013].

Таблица 3.6

Ассоциации генетических полиморфизмов с воздействием свинца на организм

Полиморфизм гена	Результаты
ALAD rs1800435	Ассоциация с риском развития артериальной гипертензии
GSTT1	Ассоциация с риском свинец-ассоциированной гипертензии (OR = 1,593; 95% CI = 1,157–2,194)
GSTM1	Ассоциация с чувствительностью к воздействию свинца с повышением С-реактивного белка
MT2A rs28366003	Ассоциация с уровнем свинца в крови
MT4 rs396230	Ассоциация с уровнем систолического АД и показателями функции почек
TFC2 rs861539	Ассоциация с более значимым снижением IQ в зависимости от уровня свинца в крови

В конкретном исследовании показано, что у детей 4–7 лет, с рождения подвергающихся экспозиции химических факторов, связанных с деятельностью крупного металлургического производства, отмечается повышенный, относительно неэкспонированных детей аналогичного возраста, полиморфизм ключевых генов, характеризующих предрасположенность к развитию ряда патологических процессов (табл. 3.7).

К ним относятся нарушения:

- иммунного ответа, ассоциированные с процессами избыточного клеточного роста (аутоиммунными и пролиферативными), за который отвечает ген обратной транскриптазы теломеразы;

- ассоциированные с развитием транзиторных воспалительных процессов (дефицит интерлейкина 1), за которые отвечает провоспалительный цитокин интерлейкин 1-бета IL1B;
- баланса процессов оксидации и пероксидации супероксиддисмутазы (SOD2).

Таблица 3.7

**Результаты сравнительного генотипирования SNP ключевых полиморфизмов
у детей 4–7 лет**

Ген	CYP1A1	MMP9	GSTP1	FAS	IL1B	HTR2A	TERT	SOD2
Полиморфизм	Ile462Val	Gln279Arg	Ile105Val	C14405T	C3954T	C/T	C309G	C14510A
rs	1048943	17576	1695	1159120	1143634	6313	10054203	2758330
1	2	3	4	5	6	7	8	9
гомозигота 1	AA	AA	AA	CC	CC	CC	CC	CC
гетерозигота	AG	AG	AG	CT	CT	CT	CG	CA
гомозигота 2	GG	GG	GG	TT	TT	TT	GG	AA
О гомозигота 1%	87,65	53,09	49,38	90,12	55,70	25,93	34,72	70,13
гетерозигота %	12,35	29,63	48,15	6,17	30,38	64,20	20,83	18,18
гомозигота 2%	0,00	17,28	2,47	3,70	13,92	9,88	44,44	11,69
аллель 1%	93,83	67,90	73,46	93,21	70,89	58,02	45,14	79,22
аллель 2%	6,17	32,10	26,54	6,79	29,11	41,98	54,86	20,78
К гомозигота 1%	93,33	66,67	43,33	76,67	70,00	40,00	53,33	44,83
гетерозигота %	6,67	26,67	40,00	20,00	26,67	50,00	16,67	44,83
гомозигота 2%	0,00	6,67	16,67	3,33	3,33	10,00	30,00	10,34
аллель 1%	96,67	80,00	63,33	86,67	83,33	65,00	61,67	67,24
аллель 2%	3,33	20,00	36,67	13,33	16,67	35,00	38,33	32,76
t t_гомо 1	0,97	1,33	0,57	1,60	1,42	1,38	1,74	2,39
t_гетеро	0,97	0,31	0,77	1,78	0,39	1,34	0,50	2,61
t_гомо 2	–	1,71	2,02	0,10	2,08	0,02	1,41	0,20
t_аллель 1	0,95	1,91	1,42	1,36	2,07	0,96	2,20	1,72
t_аллель 2	0,95	1,91	1,42	1,36	2,07	0,96	2,20	1,72
p p_гомо 1	0,3357	0,1903	0,5713	0,1153	0,1612	0,1726	0,0881	0,0207
p_гетеро	0,3357	0,7573	0,4420	0,0808	0,7002	0,1848	0,6192	0,0119
p_гомо 2	–	0,0927	0,0479	0,9247	0,0423	0,9851	0,1638	0,8418
p_аллель 1	0,3447	0,0586	0,1578	0,1772	0,0410	0,3398	0,0304	0,0888
p_аллель 2	0,3447	0,0586	0,1578	0,1772	0,0410	0,3398	0,0304	0,0888

* *Примечания:* О — группа наблюдения; К — группа сравнения; t — критерий Стьюдента; p — статистическая значимость различий.

Наличие в генотипе полиморфизмов генов может быть основой различий в индивидуальной восприимчивости к воздействию химических факторов среды обитания, а аномальные аллели генов (полиморфизмы) ферментов,

принимающих участие в их метаболизме, являясь предикторами риска развития указанных выше заболеваний, могут использоваться как маркеры чувствительности организма к внешнесредовому воздействию токсикантов (восприимчивости) [Долгих О. В. и др., 2015, 2023, 2023а; Кузьмина Л. П. и др., 2019; Зайцева Н. В. и др., 2021; Долгих О. В., Никоношина Н. А., 2023; Ширинкина А. С., Долгих О. В., 2023; Отавина Е. А. и др., 2024].

Обоснование молекулярно-генетических маркеров индивидуальной восприимчивости к воздействию химических факторов риска приобретает особую значимость у наиболее чувствительных контингентов — детей, беременных, женщин и мужчин фертильного возраста, работающих в неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях. Полиморфизм кандидатных генов и их ассоциации с лабораторными показателями у наиболее чувствительных контингентов представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Полиморфизм генов и их ассоциации с биохимическими и иммунологическими показателями негативных эффектов у наиболее чувствительных контингентов, подверженных экспозиции

Контингент	Химический фактор воздействия	Негативный эффект	Полиморфизм генов	Ассоциация с биохимическими и иммунологическими показателями	Источник
1	2	3	4	5	6
<i>Воздух рабочей зоны</i>					
Взрослое население, работающие	Свинец 6–10 ПДКр.з.	Декальцинация костной ткани, кумуляция свинца	VDR (<i>rs10735810</i>) CALCR (<i>rs1801197</i>)	Свинец в крови, δ-АЛК в моче, эритроциты с базофильной зернистостью в крови	[Кузьмина Л. П. и др., 2019а]
	Хризотил-овый асбест более 10 ПДКр.з.	Асбестоз легких	TGFβ1 (<i>rs 1800471</i>) IL1b (<i>rs 16944</i>) IL4 (<i>rs 2243250</i>) IL6 (<i>rs 1800795</i>)	—	[Кузьмина Л. П. и др., 2019]
	Бензол до 1 ПДКр.з.	Метаболический синдром	FADS29 (<i>rs174583</i>) TP53 (<i>rs1042522</i>)	Бензол в крови. CD3 ⁺ и CD8 ⁺ -лимфоциты, CD95 ⁺ -лимфоциты, IL-6 в крови	[Отавина Е. А. и др., 2024]

Продолжение таблицы 3.8

1	2	3	4	5	6
<i>Атмосферный воздух</i>					
Детское население 3-6 лет	Бенз(а)пирен 7-8 ПДКс.с.	Нарушение запрограммированной клеточной гибели (апоптоза)	<i>FAS (rs1159120)</i> <i>TP53 (rs1042522)</i>	Бенз(а)пирен в крови, Annexin V-FITC ⁺ 7AAD ⁻ клетки, CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, p53, TNFR, Bcl-2 в крови	[Долгих О. В., Никоношина Н. А., 2023]
Детское население 3-7 лет	Алюминий оксид до 1,5 ПДКс.с.	Астенический синдром	<i>HTR2A (rs7997012)</i>	Алюминий в моче, серотонин, кортизол в крови	[Долгих О. В. и др., 2023]
Детское население 4-7 лет	Никель оксид до 1,5 ПДКс.с.	Аллергопатология органов дыхания	<i>CPOX (rs1131857)</i>	Никель в крови, CD4 ⁺ -лимфоциты, иммунорегуляторный индекс, Ig E специфический к никелю в крови	[Ширинкина А. С., Долгих О. В., 2023]
Женщины фертильного возраста	Фенол, крезол до 1,6 ПДКс.с.	Угроза невынашивания беременности	<i>SIRT1 (rs375839)</i> <i>PER2 (rs934945)</i> <i>SULT1A1 (rs9282861)</i>	Фенол, о-, п-крезол в крови, ТТГ, серотонин, эстрадиол в крови	[Казакова О. А. и др., 2020]
<i>Вода питьевая</i>					
Детское население 5-7 лет	Нитраты до 3 ПДК	Нарушение иммунной реакции	<i>CYP1A1 (rs1048943)</i> <i>MMP9 (rs17576)</i> <i>PPARD (rs2016520)</i> <i>BRCA1 (rs3950989)</i>	N-нитрозодиэтиламин в крови, нитрат-ион в моче, NKT, CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, bax, IL-17, Annexin V-FITC ⁺ PI ⁻ и Annexin V-FITC ⁺ PI ⁺ - клетки в крови	[Долгих О. В. и др., 2023а]

1	2	3	4	5	6
Детское население 4–7 лет	Стронций до 1,5 ПДК	Нарушение детоксикации	SULT1A1 (rs9282861) MTHFR (rs1801133)	Стронций в крови, цитохром р450, глутатион-трансминаза, дофамин, IL-17 в крови	[Зайцева Н. В. и др., 2015]
Детское население 3–6 лет	Хлороформ до 3 ПДК	Нарушение запрограммированной клеточной гибели (апоптоза)	CYP1A1 (rs1048943) GSTA4 (rs3756980) TERT (rs2736100) MMP9 (rs17577)	Хлороформ в крови, HLA, DR1, FAS-рецептор в крови	[Долгих О. В. и др., 2015]
Детское население 4–7 лет	Ртуть до 0,5 ПДК	Нарушение клеточного и гуморального иммунитета	GSTA4 (rs3756980) FOXP3 (rs3761547) MTR (rs1805087) TERT (rs10054203)	Ртуть в крови и моче, Ig G специфический к ртути, CD19 ⁺ -лимфоциты CD4 ⁺ /CD8 ⁺ - лимфоциты, D3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты в крови	[Зайцева Н. В. и др., 2021]

Особенности генетической информации характеризуются достоверной повышенной частотностью у детей исследуемых территорий мутантных замен в генах, отвечающих за детоксикацию, иммунорегуляцию, клеточную гибель и онкопролиферацию. Минорные генотипы кандидатных генов в условиях избыточной контаминации техногенными соединениями достоверно увеличивают риск отклонений индикаторных показателей основных регуляторных систем, имеющих ключевое значение для формирования сердечно-сосудистой патологии, атопии и онкологических состояний.

Накопленный опыт свидетельствует, что наличие генетической предрасположенности к нарушению метаболизма, например, металлов (патологические аллели *CPOX*, *CYP1A1*, полиморфность гена *SULT1A1*), является дополнительным фактором риска формирования повышенного содержания химических соединений в организме [Зайцева Н. В. и др., 2015; Ширинкина А. С., Долгих О. В., 2023]. Например, при идентификации распределения аллельных вариантов по спектру генетических замен (полиморфизмов) 38 кандидат-

ных генов у детей 4–7 лет, подвергающихся длительной аэрогенной экспозиции оксидом алюминия на уровне 1,2–1,5 ПДКс.г., выявлен преимущественный дефект в виде повышенной частотности патологических аллелей генов, отвечающих за 1 и 2 фазу детоксикации и иммунорегуляции (гены цитохрома, глутатион-трансферазы, главного комплекса гистосовместимости, фактора некроза опухоли, транскрипционного фактора 53, рецептора смерти FAS и др.) [Долгих О. В. и др., 2023]. В исследовании состояния гена цитохрома P-450 у детей, подвергающихся аэрогенной экспозиции бензолом на уровне до 4 RfCchr, анализ полученных результатов выявил наличие патологической гомозиготы у 4 % детей исследуемой группы при отсутствии таковой в контроле. При этом распространенность минорного аллеля у экспонированных детей превышала его частоту в контроле (10 % и 6 % соответственно) [Патент № 2473907, 2013].

Совокупность иммунных, патохимических и патофизиологических реакций, вызываемых длительным аэрогенным воздействием металлов-аллергенов, является дополнительным звеном инициализации иммунопатологических реакций, лежащих в основе развития аллергических заболеваний органов дыхания, потенцирует процессы реализации наследственной атопии, снижает эффективность естественных факторов резистентности (рис. 3.1).

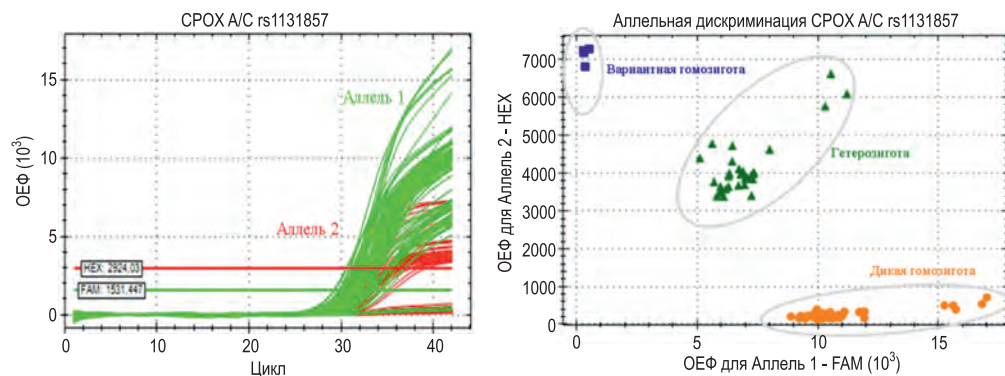


Рис. 3.1. Анализ аллельной дискриминации TaqMan для выявления SNP гена копропорфириногеноксидазы (CPOX rs1131857) [Долгих О. В. и др., 2023a]

В рамках совершенствования научно-методических подходов к раннему выявлению и устранению негативных последствий риск-ассоциированных нарушений здоровья у категорий населения, наиболее чувствительных к неблагоприятному воздействию химических факторов среды обитания, научно обосновано и внедрено в практику гигиенических исследований и оценок порядка 135 критериев молекулярно-генетических (гены системы цитохрома-

450, гены метаболизма органических и неорганических веществ, гены пролиферативных и обменных процессов и др.), мембранных и транскрипционных клеточных (AnnexinV-FITC+7AAD-) маркеров, отражающих патоморфоз рисков ассоциированных заболеваний (рис. 3.2).

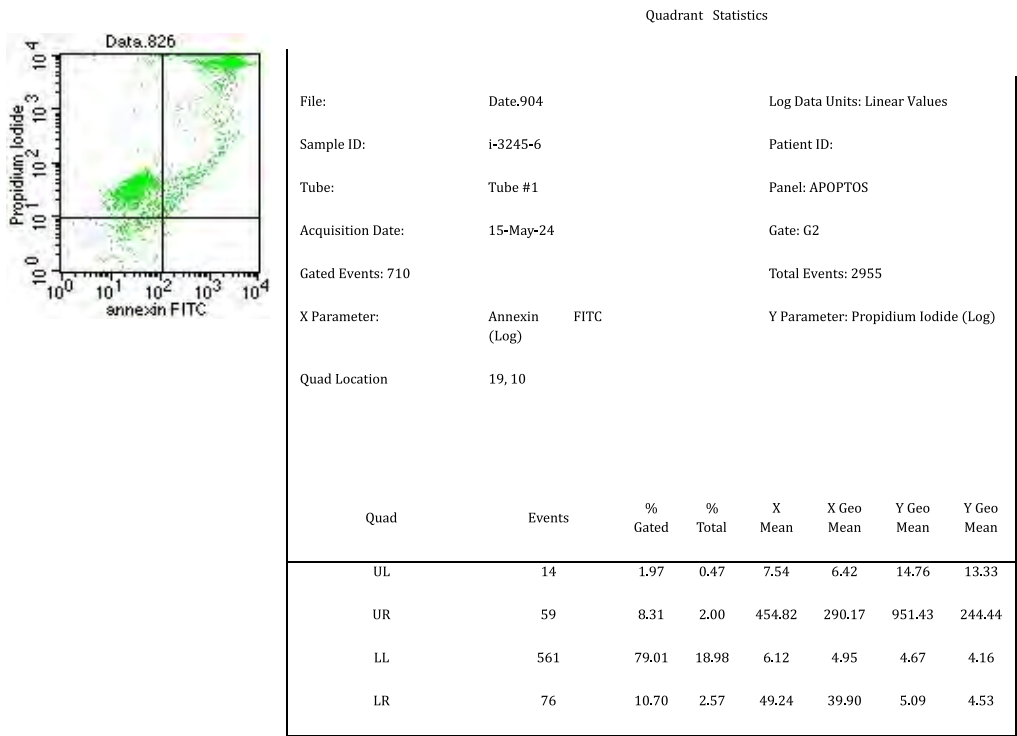


Рис. 3.2. Проточная цитометрия по критерию клеточной гибели фосфатидилсерина (AnnexinV-FITC+7AAD-)

Идентифицированная система иммунологических и генетических маркеров целесообразна для использования в качестве индикаторных показателей для повышения эффективности профилактики и ранней диагностики нарушений здоровья. Изложенные аспекты и положения методологии анализа риска здоровью в части использования индикаторных показателей как маркеров эффекта и чувствительности для задач оценки негативных изменений состояния здоровья на индивидуальном уровне позволяют обосновать профилактические мероприятия, направленные на предупреждение заболеваний и создание условий, обеспечивающих сохранение здоровья.

Разработанные панели генетических тестов для заболеваний, ассоциированных с воздействием конкретных химических веществ среды обитания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизма с соответствующим заболеванием составляют основу предиктивной медицины.

Список литературы к главе 3

Аликина, И. Н. Иммунный профиль работников нефтедобывающего предприятия / И. Н. Аликина, О. В. Долгих // Медицина труда и промышленная экология. 2019; 59(11): 937–939. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-11-937-939.

Аллельный полиморфизм гена N-ацетил-трансферазы 2. [Электронный ресурс]. — URL: www.invitro.ru/genes/tests/7601.php. (дата обращения 02.04.2025)

Баранов, В. С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины: коллективная монография; под ред. В. С. Баранова. — СПб: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с. ISBN 978-5-94869-084-1.

Будников, Г. К. Химическая безопасность и мониторинг живых систем на принципах биомиметики / Г. К. Будников, С. Ю. Гармонов, Э. П. Медянцева, Г. Л. Евтюгин. — М.: ИНФРА-М, 2013. — 320 с. ISBN 978-5-16-005749-1.

ВОЗ, 2015. Биомониторинг человека: факты и цифры [Электронный ресурс]. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2015. — URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040> (дата обращения 24.09.2024).

Гуляева, Л. Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций / Л. Ф. Гуляева, Р. Х. Райс. — Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2005. — 203 с. ISBN: 5-94356-262-1.

Долгих, О. В. Кандидатные гены нарушений иммунного ответа у детей в условиях экспозиции хлороформом / Долгих О. В., Бубнова О. А., Безрученко Н. В., Лучникова В. А. // Российский иммунологический журнал. 2015. 9(2-1): 553–555.

Долгих, О. В. Аэрогенная экспозиция бенз(а)пиреном детей как фактор модификации генетически детерминированной клеточной гибели / О. В. Долгих, Н. А. Никоношина // Гигиена и санитария. 2023; 102(5): 482–487. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-482-487.

Долгих, О. В. Биомаркеры стресса у детей с астеническим синдромом, ассоциированным с контаминацией биосред алюминием и полиморфизмом A/G гена серотонинового рецептора HTR2A (rs7997012) // О. В. Долгих,

Н. В. Зайцева, А. А. Субботина, О. А. Казакова, И. Н. Аликина // Гигиена и санитария. 2023; 102(10): 1104–1107. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1104-1107.

Долгих, О. В. Иммуногенетические маркеры у населения южных регионов Сибири, подвергающихся воздействию техногенных факторов / О. В. Долгих, К. Г. Старкова, А. В. Кривцов [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2019; 2: 53–55. DOI: 10.25789/YMJ.2019.66.15.

Долгих, О. В. Иммунологический и генетический профиль детского населения нитратной геохимической провинции / О. В. Долгих, Д. Г. Дианова, О. А. Казакова // Экология человека. 2023а; 8: 611–621. DOI: 10.17816/humeco139655.

Долгих, О. В. Особенности гаптениндуцированной иммунной регуляции *in vitro* у детей с астеноневротическим синдромом / О. В. Долгих, Н. А. Никоношина, М. А. Гусельников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020; 169(5): 592–595.

Долгих, О. В. Разработка методических подходов к идентификации особенностей генетического полиморфизма и экспрессии генов у детей в условиях воздействия химических средовых факторов на примере стронция / О. В. Долгих, Н. В. Зайцева, А. В. Кривцов [и др.] // Анализ риска здоровью. 2016; 1: 34–41. DOI: 10.21668/health.risk/2016.1.04.

Зайцева, Н. В. Особенности иммунного профиля и полиморфизма кандидатных генов у детского населения при промышленной контаминации биосред ртутью / Н. В. Зайцева, Н. А. Никоношина, О. В. Долгих // Гигиена и санитария. 2021; 100(10): 1133–1138. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1133-1138.

Зайцева, Н. В. Оценка полиморфизма кандидатных генов детей, ассоциированного с длительной низкоуровневой экспозицией стронцием с питьевой водой / Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, А. В. Кривцов [и др.] // Анализ риска здоровью. 2015; 4: 21–27.

Казакова, О. А. Иммунный и генетический статус женщин с нарушениями репродуктивной сферы при контаминации биосред фенолами / О. А. Казакова, О. В. Долгих, О. О. Сеницына // Гигиена и санитария. 2020; 99(1): 90–96. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-90-96.

Кузьмина, Л. П. Молекулярно-генетические маркеры системы цитокинов в прогнозировании риска развития и тяжести течения асбестоза / Л. П. Кузьмина, А. Г. Хотулева, Н. Н. Анохин // Медицина труда и промышленная экология. 2019; 59(9): 668–669. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-668-669.

Кузьмина, Л. П. Роль полиморфизма генов белков-регуляторов обмена кальция в дифференциальной восприимчивости к воздействию свинца / Л. П.

Кузьмина, А. Г. Хотулева, Л. М. Безрукавникова // Медицина труда и промышленная экология. 2019а; 59(9): 669–670. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-669-670.

Курдюков, И. Д. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов / И. Д. Курдюков, В. И. Шмурак, А. Д. Надеев [и др.] // Токсикологический вестник. 2012; 6: 6–13.

Куценко С. А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2004. 720 с. ISBN 5-93929-092-2.

Могиленкова, Л. А. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека / Л. А. Могиленкова, В. Р. Рембовский // Гигиена и санитария. 2016; 95 (3): 255–262. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262.

Отавина, Е. А. Иммунный и генетический профиль работников с метаболическим синдромом, контаминированных бензолом (на примере нефтехимической отрасли) / Е. А. Отавина, О. В. Долгих, В. Б. Алексеев, В. М. Ухабов, Н. И. Маркович // Медицина труда и промышленная экология. 2024; 64(2): 129–134. DOI: 10.31089/1026-9428-2024-64-2-129-134.

Патент № 2473907. Способ оценки негативного воздействия бензола и фенола, поступающих с атмосферным воздухом, на нарушение функций глутатионовой системы детского организма: Патент РФ на изобретение; № 2011154752/15; заявл. 30.12.2011; опубл. 27.01.2013 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова.

Спицын, В. А. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / В. А. Спицын, С. В. Макаров, Г. В. Пай, Л. С. Бычкова // Информационный вестник ВОГиС. 2006; 10(1): 97–105.

Старкова, К. Г. Индикаторные показатели особенностей иммунной регуляции у детей в условиях загрязнения среды обитания металлами / К. Г. Старкова, О. В. Долгих, Д. А. Эйфельд [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(2): 178–182. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-178-182.

Ткачева, Т. А. Биологические маркеры экспозиции и эффекта / Т. А. Ткачева // Профессиональный риск для здоровья работников (руководство); под ред. Н. Ф. Измерова и Э. И. Денисова. — М.: Тровант, 2003. — С. 232–241.

Черняк, Ю. И. Модификация диоксин-сигнального пути у высокоэкспонированных пожарных / Ю. И. Черняк, А. А. Шелепчиков, Д. А. Грассман // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАН. 2007; 2: 65–74.

Шевченко, О. В. Влияние полиморфизмов гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией / О. В. Шевченко, Е. Н. Бычков, А. А. Свицунов [и др.] // Фундаментальные исследования. 2012; 7: 219–223.

Ширинкина, А. С. Особенности иммунологических индикаторных показателей у детей с аллергией, модифицированной контаминацией биосред никелем и полиморфизмом гена детоксикации CPOX rs1131857 / А. С. Ширинкина, О. В. Долгих // Здравоохранение Российской Федерации. 2023; 67(6): 519–525. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-6-519-525.

Шуматова, Т. А. Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний / Т. А. Шуматова, Д. В. Коваленко // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021; 4(86): 16–20. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-16-20.

Backer, L. C. Exogenous and endogenous determinants of blood trihalomethane levels after showering / L. C. Backer, Q. Lan, B. C. Blount [et al.] // Environ Health Perspect. 2008; 116(1): 57–63. DOI: 10.1289/ehp.10049.

Caccamo, D. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population / D. Caccamo, E. Cesareo, S. Mariani [et al.] // Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013: Article ID 831969. DOI: 10.1155/2013/831969.

Calabrese, E. J. Ecogenetics: historical foundation and current status / E. J. Calabrese // J Occup Med. 1986; 28: 1096–1102. DOI: 10.1097/00043764-198610000-00034.

Cantor, K. P. Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, disinfection by-products, and risk of bladder cancer in Spain / K. P. Cantor, C. M. Villanueva, D. T. Silverman [et al.] // Environ Health Perspect. 2010; 118(11): 1545–1550. DOI: 10.1289/ehp.1002206.

Chen, H.-I. The association of metallothionein-4 gene polymorphism and renal function in long-term lead-exposed workers / H.-I. Chen, Yu.-W. Chiu, Yu.K. Hsu [et al.] // Biol Trace Elem Res. 2010; 137(1): 55–62. DOI: 10.1007/s12011-009-8564-x.

Costa, P. Association of a polymorphism in intron 13 of the monoamine oxidase B gene with Parkinson disease / P Costa, H Checkoway, D Levy [et al.] // Am J Med Genet. 1997; 74(2): 154–156. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19970418)74:2<154::aid-ajmg7>3.3.co;2-a.

CYP1A1 cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1 [*Homo sapiens* (human)] Gene ID: 1543, updated on 26-Mar-2025: Database Gene. [Электронный ресурс]. National Library of medicine, 2025. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1543> (дата обращения 01.04.2025).

Dexter, D. T. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms / D. T. Dexter, P. Jenner // Free Radic Biol Med. 2013; 62: 132–144. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018.

Gandarilla-Esparza, D. D. FOXE1 polymorphisms and chronic exposure to nitrates in drinking water cause metabolic dysfunction, thyroid abnormalities, and

genotoxic damage in women / D. D. Gandarilla-Esparza, E. Y. Calleros-Rincón, H. M. Macias [et al.] // *Genet Mol Biol*. 2021; 44(3): e20210020. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2021-0020.

Garte, S. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / S. Garte, L. Gaspari, A. K. Alexandrie [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10(12): 1239–1248. PMID: 11751440.

Geldmacher-von Mallinckrodt, M. The human serum paraoxonase – Polymorphism and specificity / M. Geldmacher-von Mallinckrodt, T. L. Diepgen // *Toxicol Env Chem*. 1988; 18(2–3): 79–196. DOI: 10.1080/02772248809357310.

Gra, O. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and ABO allele frequencies in native Russians / O. Gra, O. Mityaeva, I. Berdichevets [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010; 14(3): 329–342. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0158.

Gupta, R. C. Biomarkers in toxicology / R. C. Gupta. 2nd Edition. — Elsevier Science, 2019. — 1246 p. ISBN: 9780128146552.

Hardy, J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease / J. Hardy // *Neuron*. 2010; 68(2): 201–206. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.10.014.

Hein, D. W. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms / D. W. Hein, M. A. Doll, A. J. Fretland // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9(1): 29–42. PMID: 10667461.

Houlden, H. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease / H. Houlden, A. B. Singleton // *Acta Neuropathol*. 2012; 124(3): 325–338. DOI: 10.1007/s00401-012-1013-5.

Kadlubar, F. F. Polymorphisms for aromatic amine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis / F. F. Kadlubar, M. A. Butler, K. R. Kaderlik [et al.] // *Environ Health Perspect*. 1992; 98: 69–74. DOI: 10.1289/ehp.929869.

Lam, Y.-W. F. Pharmacogenomics: challenges and opportunities in therapeutic implementation, 1st edn; Y.-W. F. Lam, L. H. Cavallari, eds. Academic Press, 2013. 510 p. ISBN 9780123983039.

Lee, B. K. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders / B. K. Lee, R. M. Gardner, H. Dal [et al.] // *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(9): 2000–2005. DOI: 10.1007/s10803-011-1425-4.

Mayeux, R. Biomarkers: potential uses and limitations / R. Mayeux // *NeuroRx*. 2004; 1(2): 182–188. DOI: 10.1602/neurorx.1.2.182.

Nakago, S. Association between endometriosis and N-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population / S. Nakago, R. M. Hadfield, K. T. Zondervan [et al.] // *Mol Hum Reprod*. 2001; 7(11): 1079–1083. DOI: 10.1093/molehr/7.11.1079

Nebert, D. W. Genetic determinants of toxic response / W. D. Nebert, A. Ross McKinnon // [Электронный ресурс]. 2010. — URL: <http://base.safework.ru/iloenc?print&id=857400325> (дата обращения 02.04.2025).

Nebert D. W. Role of Environmental Genetics in Preventive Medicine: An Interview with Daniel W. Nebert, MS, MD/ W. Daniel // J. Biol. Med. 2021; 94(1):183-191. PMID: 33795996.

Park, S. K. Bone lead level prediction models and their application to examine the relationship of lead exposure and hypertension in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / S. K. Park, B. Mukherjee, X. Xia [et al.] // J. Occup. Environ. Med. 2009; 51(12): 1422–1436. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181bf6c8d.

Richter, R. J. Determination of paraoxonase 1 status and genotypes at specific polymorphic sites / R. J. Richter, R. L. Jampsa, G. P. Jarvik [et al.] // Curr. Protoc. Toxicol. 2004; Chapter 4: Unit4.12. DOI: 10.1002/0471140856.tx0412s19.

Savolainen. V. T. Polymorphism in the cytochrome P450 2E1 gene and the risk of alcoholic liver disease / V. T. Savolainen, J. Pajarinen, M. Perola[et al.] // J. Hepatol. 1997; 26(1): 55–61. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80009-8.

Seidegard, J. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study / J. Seidegard, R. W. Pero, M. M. Markowitz [et al.] // Carcinogenesis. 1990; 11(1): 33–36. DOI: 10.1093/carcin/11.1.33.

Shcherbo, S. N. The laboratory medicine as foundation for personalized medicine / S. N. Shcherbo, D. S. Shcherbo / The application of biochips in medicine // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2014; (5): 1–11.

Sirivarasai, J. Association between Inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene / J. Sirivarasai, W. Wananukul, S. Kaojarern [et al.] // Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 474963. DOI: 10.1155/2013/474963.

Stevens, R. C. Engineered recombinant human paraoxonase 1 (rHuPON1) purified from Escherichia coli protects against organophosphate poisoning / R. C. Stevens, S. M. Suzuki, T. B. Cole [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008; 105(35): 12780–12784. DOI: 10.1073/pnas.0805865105.

Strimbu, K. What are Biomarkers? / K. Strimbu, J. A. Tavel // Current Opinion in HIV and AIDS. 2010; 5(6): 463–466. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.

Tekin, D. The effects of metallothionein 2A polymorphism on lead metabolism: are pregnant women with a heterozygote genotype for metallothionein 2A polymorphism and their newborns at risk of having higher blood lead levels? / D. Tekin, Z. Kayaalti, T. Söylemezoğlu // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2012; 85(6): 631–637. DOI: 10.1007/s00420-011-0711-y.

Thier, R. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes / R. Thier, T. Bruning, P. H. Roos [et al.] // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2003; 206(3): 149–171. DOI: 10.1078/1438-4639-00209.

Uno, S. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) protects against nonalcoholic fatty liver disease caused by Western diet containing benzo[a]pyrene in mice / Uno S., Nebert D. W., Makishima M. // Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published For the British Industrial Biological Research Association. 2018; 113: 73–82. DOI: 10.1016/J.Fct.2018.01.029.

WHO, 1993. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles (Environmental health criteria; 155) [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 1993. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9241571551> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2001. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation (Environmental health criteria; 222). [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2001. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9241572221> (дата обращения 24.09.2024).

Yang, P. Interactions between CYP2E1, GSTZ1 and GSTT1 polymorphisms and exposure to drinking water trihalomethanes and their association with semen quality / P. Yang, Q. Zeng, W.-C. Cao [et al.] // Environ Res. 2016; 147: 445–452. DOI: 10.1016/j.envres.2016.03.009.

Глава 4

БИОМАРКЕРЫ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЧЕЛОВЕКА ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Биомаркеры негативного эффекта представляют собой наблюдаемые и поддающиеся количественной оценке биологические изменения в организме, возникающие в результате воздействия химических веществ, загрязняющих объекты среды обитания человека. Эти воздействия могут произойти на молекулярные или клеточные компоненты, на процессы, структуры или функции и могут быть связаны с развитием патологических эффектов/ответов (заболеваний). Выявленные изменения обеспечивают информацией в исследованиях, проводимых в рамках биомониторинга человека, о степени реакции организма на воздействие химических соединений в конкретный момент времени [Biomarkers and surrogate endpoints, 2001].

Согласно современным представлениям, положенным в основу методологии оценки риска здоровью населения при воздействии химических веществ среды обитания, маркеры ответов и/или эффектов со стороны критических органов и систем наиболее чувствительных групп экспонированного населения представляют собой показатели, изменение которых доказанно связано с экспозицией и/или маркерами экспозиции [Землянова М. А. и др., 2021]. При этом маркер эффекта показывает распространенность в экспонированной популяции случаев отклонений биохимических, физиологических, поведенческих или других показателей состояния организма человека или количественно характеризует степень выраженности изменений, совокупность которых отражает развитие негативных эффектов или ответов со стороны организма в виде болезни или смерти. Маркер эффекта можно определить как «клеточное, биохимическое или молекулярное изменение в клетках, тканях или жидкостях, которое можно измерить и оценить для обозначения нормальных биологических или патологических процессов» [Mayeux R., 2004]. По дан-

ным ВОЗ, показатель может иметь химическую, физическую или биологическую природу, а измерение может быть функциональным, физиологическим, биохимическим, клеточным или молекулярным [WHO, 1993].

Биомаркеры эффекта играют ключевую роль при установлении связи между воздействием загрязняющих веществ и неблагоприятными последствиями для здоровья (причинно-следственная связь «экспозиция – маркер ответа» и «маркер экспозиции – маркер эффекта»). Позволяют повысить информативность результатов, полученных в рамках реализации программ биомониторинга человека, обеспечивают объективизацию результатов оценки формальных (расчетных) рисков здоровью, создаваемых экспозицией химических веществ, при изолированном, комплексном или комбинированном воздействии. Необходимы при оценке особенностей модифицирующего действия токсикантов на патогенетические механизмы, лежащие в основе негативных исходов для здоровья (рис. 4.1), позволяют выявлять лица, более восприимчивые к воздействию [Predicting Human Health Effects, 2020; Rodríguez-Carrillo A., 2022].

Исходя из концептуальных основ возникновения и развития неблагоприятного исхода, каждый этап начинается с молекулярного иницирующего события, при котором химическое вещество взаимодействует с биологической мишенью (молекулярный уровень). Современные исследовательские возможности на основе использования геномных, эпигеномных, транскриптомных, липидомных, протеомных, метаболомных технологий обеспечивают расширение линейки биомаркеров эффекта за счет новых (-омных) биомаркеров [Ankley G. T. et al., 2010; Predicting Human Health Effects, 2020].

Это приводит к последовательной серии эффектов более высокого порядка (клеточный, органный уровни), приводящих к неблагоприятному результату (исходу) (организменный, популяционный уровни). Первые три этапа взаимодействия индивидуального уровня, как описано Национальным исследовательским советом, представляют собой параметры, определяющие путь токсичности [Раимкулова Ч. А. и др., 2022]. На каждом этапе этого пути существуют биомаркеры воздействия и эффекта, которые могут дать представление о том, что происходит в конкретный момент времени [Ankley G. T. et al., 2010].

Маркеры эффекта могут быть специфическими или неспецифическими. Специфические биомаркеры указывают на биологический эффект конкретного воздействия, таким образом предоставляя доказательства, которые потенциально применимы в профилактических целях. Например, образование повышенного содержания копропорфирина в моче при избыточном содержании свинца в крови, повышенного содержания карбоксигемоглобина в крови при повышенном содержании CO₂ в выдыхаемом воздухе, активация

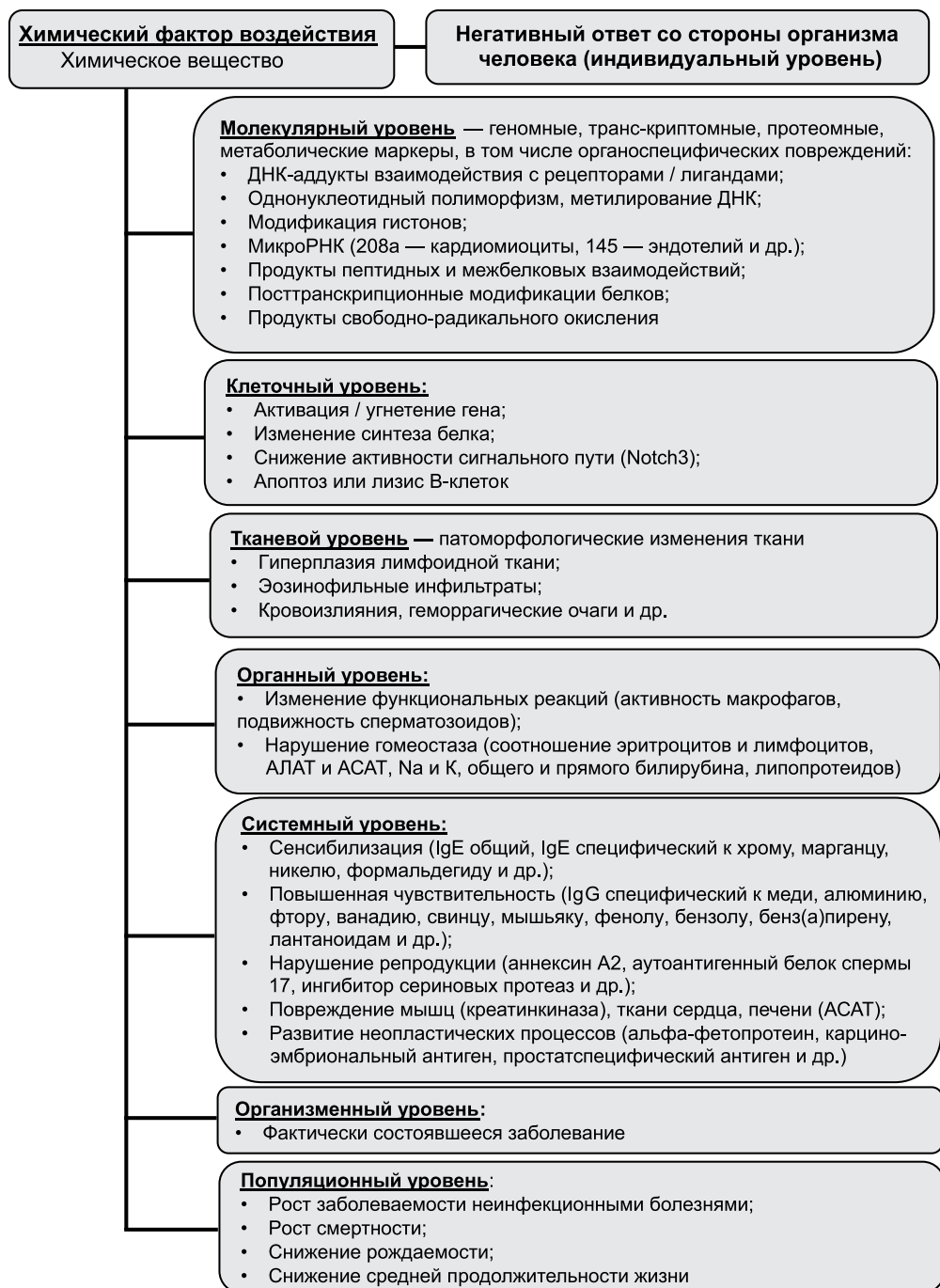


Рис. 4.1. Концептуальная схема ключевых событий и пути развития неблагоприятного исхода на индивидуальном и популяционном уровне в условиях воздействия факторов риска среды обитания человека

синтеза иммуноглобулинов специфических к воздействию конкретного вещества (IgE специфического к никелю, IgE специфического к хрому, IgG специфического к бензолу и др.) [Вредные веществ в промышленности, 1989]. Неспецифические биомаркеры не указывают на индивидуальную причину эффекта, но они могут отражать общий комплексный эффект из-за смешанного воздействия. Например, повышенное содержание малонового диальдегида в плазме крови отражает развитие окислительного стресса при повышенном содержании ряда металлов (марганца, никеля, хрома и др.) и органических соединений (бензола, этилбензола, хлороформа и др.), обладающих цитотоксичностью [Патент № 2473907, 2013]. Повышенный уровень дельта-аминолевулиновой кислоты в моче может свидетельствовать о воздействии ароматических углеводов (в частности, бензола) и/или свинца [Biomarkers and surrogate endpoints, 2001; Савлуков А. И. и др., 2010; Дубинина Е. Е. и др., 2015]. Активация синтеза IgE общего может отражать действие повышенного уровня химических веществ в биосредах, характеризующихся сенсibiliзирующим эффектом. Следовательно, оба типа биомаркеров имеют большое информативное значение для решения задач гигиены, профилактической медицины, медицинской биологии [Сазонова Т. Л. и др., 2013; Cristani M. et al., 2016; Rodríguez-Carrillo A., 2022].

Адекватный выбор и применение системы биомаркеров негативных эффектов позволяют повысить точность и объективность гигиенических оценок рисков здоровью и его реализации (в том числе причиненного вреда), обеспечивают системный доказательный подход к оценке фактов экспозиции, результатов скрининга, биомониторинга, углубленных медицинских исследований, предоставляют возможность прогноза негативных исходов и разработки адекватных адресных мер профилактики установленных нарушений.

Маркеры эффекта применяются исходя из существующих и разработанных эпидемиологических моделей, отражающих причинно-следственные связи в системе «экспозиция – ответа» и «экспозиция – маркер экспозиции – маркер эффекта – ответ». Модели, наиболее часто применяемые в эпидемиологических исследованиях, отражающие данную зависимость, позволяют выполнить оценку риска (вероятности) развития конкретных негативных ответов (заболеваний и смерти) и (или) эффектов при воздействии экспозиции конкретного химического вещества или маркера экспозиции:

$$\Delta P^{ij} = f^{ij}(X_j), \quad (4.1)$$

где: ΔP^{ij} — вероятность развития i -го эффекта, обусловленного действием экспозиции j -го химического вещества за конкретный период наблюдения или повышенным содержанием j -го химического вещества в биосреде;

$f^{ij}(X_j)$ — функция, отражающая зависимость между повышенным содержанием j -го химического вещества в биосреде (маркера экспозиции) и вероятностью развития i -го эффекта (маркер эффекта).

При отсутствии моделей «экспозиция – маркер экспозиции», «экспозиция – ответ/эффект» используются результаты специальных эпидемиологических и углубленных медицинских обследований, включающих поперечные когортные исследования по типу «случай–контроль» и анализ временных рядов, а также результаты специальных токсикологических исследований на биологических моделях по типу «опыт–контроль».

4.1. Научно-методические подходы к обоснованию биомаркеров негативного эффекта и ответа

Мерой воздействия экспозиции химических веществ на организм человека при внешнесредовом поступлении является распространенность негативных ответов со стороны критических органов и систем среди экспонированного населения. Наиболее часто в качестве ответа используется число случаев заболеваний и (или) смерти в разрезе классов причин, подклассов и отдельных нозологических форм в соответствии с МКБ-10 (Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра), зарегистрированных в наиболее чувствительной экспонируемой субпопуляции.

Источниками информации о заболеваемости и смертности населения являются:

- формы государственного статистического наблюдения за многолетний динамический период (не менее 5-10 лет): № 12 «Отчет о числе зарегистрированных случаев обращаемости населения за медицинской помощью в зоне обслуживания лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ)» и С-51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти»;
- деперсонифицированные данные о фактической обращаемости детского и взрослого населения за медицинской помощью за многолетний динамический период наблюдений (не менее 3–5 лет) (сведения о медицинской помощи, оказанной застрахованным лицам, содержащиеся в территориальной информационной системе обязательного медицинского страхования в соответствии с пунктом 11 статьи 5 Федерального закона от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»);

- специальные углубленные медицинские обследования населения, выполняемые в соответствии методическими рекомендациями, утвержденными в установленном порядке Роспотребнадзором [МУ 2.1.10.3165-14, 2014].

Выделение приоритетных классов болезней и (или) нозологических форм, причин смерти у экспонированных лиц проводится на основании сравнительного анализа результатов статистической обработки и определения заболеваний и (или) причин смерти, уровень которых достоверно повышен относительно критерия сравнения. При распределении данных, соответствующем нормальному, сравнительный анализ проводится с использованием t -критерия Стьюдента: $(M_z \pm m_z) > (M_k \pm m_k)$ ($t \geq 2$, $p \leq 0,05$). Формируется перечень приоритетных классов болезней или нозологических форм, причин смерти для обоснования маркеров ответа.

В качестве критерия сравнения могут применяться показатели заболеваемости в разрезе классов болезней и (или) нозологических форм, смертности по причинам в разрезе классов болезней и (или) нозологических форм:

- средний федеральный показатель;
- региональный показатель;
- показатель группы сравнения.

Критерием обоснованности маркера ответа является наличие достоверной устойчивой биологически правдоподобной причинно-следственной связи между экспозицией (воздействующей средней суточной дозой или концентрацией при заданном периоде осреднения) и риском нарушений функций органов и систем с учетом степени их выраженности (заболевание, смерть) у индивидуумов в группе повышенного риска (группе наблюдения) («экспозиция – маркер ответа»).

Обоснование маркеров эффекта при воздействии повышенного содержания химических веществ в биосредах, доказанно связанных с экспозицией (с маркерами экспозиции), предусматривает реализацию алгоритма действий, включающего поэтапное выполнение исследований:

❖ **На первом этапе** осуществляют формирование перечня лабораторных и функциональных показателей негативных эффектов, которые потенциально могут развиваться при воздействии экспозиции, подтверждением которой являются маркеры экспозиции, и патогенетически связаны с приоритетными заболеваниями, доказанно связанными с экспозицией (маркерами ответа), установленными у индивидуумов в группе повышенного риска (группе наблюдения).

При отсутствии сведений о маркерах ответа в качестве исходной информации используют перечень критических органов и систем, обоснованных при идентификации опасности факторов экспозиции [Р 2.1.10.3968-23, 2023].

❖ **На втором этапе** проводят отбор проб биологических материалов и количественное исследование показателей (лабораторных, функциональных) унифицированными методами.

Формирование перечня приоритетных лабораторных и функциональных показателей негативных эффектов у экспонированных лиц осуществляют на основании сравнительного анализа результатов статистической обработки и определения показателей, уровень которых достоверно изменен относительно критерия сравнения и является биологически правдоподобным. При распределении данных, соответствующем нормальному, сравнительный анализ проводят с использованием t -критерия Стьюдента: $(M_p \pm m_p) > (M_k \pm m_k)$ ($t \geq 2$, $p \leq 0,05$). В качестве критерия сравнения могут применяться следующие уровни лабораторных и функциональных показателей:

- показатель группы сравнения;
- физиологический уровень;
- региональный фоновый уровень.

❖ **На третьем этапе** методами математического моделирования зависимости отклонения лабораторного и (или) функционального показателя от критерия сравнения у индивидуумов исследуемых выборок (группы экспонированных и неэкспонированных лиц) при воздействии экспозиции (маркеров экспозиции) осуществляют выявление и оценку причинно-следственной связи («маркер экспозиции – маркер эффекта»).

Определение параметров модели выполняется с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.). Достоверность параметров и адекватность полученных моделей, отражающих данную зависимость, оценивается с использованием статистических критериев (критерий Фишера ($F \geq 3,96$), t -критерий Стьюдента ($t \geq 2$)) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$. При построении математических моделей определяются 95%-ные доверительные границы.

Критерием обоснованности маркера эффекта является наличие достоверной устойчивой биологически правдоподобной причинно-следственной связи между маркером экспозиции и риском (или вероятностью) изменений лабораторных и функциональных показателей относительно критерия сравнения, характеризующих развитие негативных эффектов у индивидуумов в группе повышенного риска (группе экспонированных лиц).

4.2. Биомаркеры негативных эффектов и ответов при воздействии экспозиции химических веществ: от молекулярного до организменного уровня в аспекте критических органов, систем, процессов

4.2.1. Окислительно-антиоксидантные процессы

Поступление чужеродных или эссенциальных веществ в повышенных концентрациях в организм, распределение между органами и тканями, биотрансформация (метаболизм и выделение) предполагают их проникновение через биологические мембраны.

Среди причин изменения структуры и функции биомембран при действии токсичных веществ одной из ведущих является нарушение свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Волкова М. В., Рагино Ю. И., 2021]. Перекисное окисление липидов является нормальным метаболическим процессом, протекающим практически во всех органах и тканях организма. В норме образование перекисей липидов контролируется в организме сопряженными системами ПОЛ и антиоксидантов. Регуляция ПОЛ в клетке осуществляется на стадии инициирования свободнорадикальной цепи (генерация супероксидного радикала, активность супероксиддисмутазы и каталазы, уровень свободного железа), ее продолжении (уровень кислорода, микровязкость, содержание полиненасыщенных жирных кислот) и обрыва (липорастворимые антиоксиданты). Нарушение систем защиты от чрезмерного ПОЛ (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион, церулоплазмин, токоферол) приводит к разрушению мембранных систем, модификации клеточных белков и развитию ряда патологических состояний [Cordiano R. et al., 2023]. Образующиеся при ПОЛ свободные радикалы, представляющие собой активные формы кислорода (АФК), изменяют химический состав, физические свойства, проницаемость и структуру биологических мембран. Перекиси липидов способствуют образованию сшивок белок – липид, развитию и накоплению альтераций в коллагеновых фибриллах и мукополисахаридных комплексах.

Изменение концентрации активных форм кислорода в организме человека — ключевое событие, регулирующее ответ клеток на действие химических факторов [Землянова М. А. и др., 2011а]. К активным формам кислорода относятся такие свободнорадикальные частицы, как супероксид (O_2^-), гидроксил (OH^-), пероксид (ROO^-), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород ($^1O_2$) и озон (O_3), являющиеся пусковым звеном инициации процесса свободно-радикального окисления (СРО) [Cristani M. et al., 2016; Марти-

нович Г. Г., 2021]. АФК образуются в результате нормально протекающих процессов в организме и выполняют определенную биологическую функцию. Свободнорадикальное окисление — неотъемлемое звено таких важных биологических процессов, как транспорт электронов в дыхательной цепи, синтез простагландинов и лейкотриенов, пролиферация и дифференциация клеток, метаболизм и синтез катехоламинов, фагоцитоз, апоптоз и др. Действие АФК в организме фактически направлено на 3 типа структурных компонентов-мишеней клеточных мембран: белки, нуклеиновые кислоты и липиды. В нормально функционирующем организме они активно участвуют в их метаболизме, а при патологических состояниях — в их окислительной деструкции [Cristani M. et al., 2016; Juan C. A. et al., 2021]. Соответственно, АФК регулируют не только скорость биотрансформации, но и функциональное состояние самой мембраны клетки. С особенностями метаболизма АФК связывают изменение мембранной подвижности, текучести, деполаризацию мембран [Marrocco I. et al., 2017]. В образовании АФК так же участвуют ядерная мембрана и другие части клетки, при этом АФК часто возникают не только спонтанно, но и ферментативно (НАДФН-оксидаза дыхательного взрыва в плазматической мембране и ксантиноксидаза в гиалоплазме) [Hourieh A., 2020]. Большинство химических веществ, особенно ксенобиотиков (ароматических и полициклических углеводов, хлорорганических соединений и др.), при поступлении в организм человека под действием метаболизма подвергаются биологическому окислению, образуя агрессивные продукты (ареноксиды). Когда степень окислительного повреждения превышает способность к восстановлению, происходит повреждение клеток — окислительный стресс. Этот процесс возникает, когда скорость образования свободных радикалов превышает антиоксидантный потенциал клеток. Метаболиты формируют ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами), активирующими перекисное окисление липидов биологических мембран клеток, с образованием взаимно превращающихся высокоактивных форм кислорода, существующих короткое время. Другим механизмом активации ПОЛ является прямое цитотоксическое действие веществ (например, металлов) на мембраны клеток, в результате которого также происходит повреждение билипидного слоя и высвобождение АФК. При окислительном стрессе возможны разрывы нуклеиновых кислот, разрывы и сшивки белковых молекул, агрегация и денатурация белков, подавление гликолиза, блокада реакционных центров ферментов и общее энергетическое истощение организма [Sies H. et al., 2017].

В таблице 4.1 представлены биомаркеры окислительного стресса в зависимости от клеточных мишеней.

Таблица 4.1

Молекулярно-клеточные биомаркеры окислительного стресса

Биологическая мишень	Окисдательный стресс	Продукты повреждения
Липиды	Перекисное окисление липидов	Малонный диальдегид
		Гидроперекисы липидов
		4-гидроксиноненал
		Диеновые конъюгаты
		8-изопропан
Белки	Окисление белков, перекрестная связь белков, окислительная модификация аминокислот	Карбонильные соединения (альдегиды, кетоны)
		Нитротирозин
		2-оксогистидин
		Гидроксипролин
Цитохром P450	Изоформы цитохрома P-450	CYP2E1, CYP4A
ДНК	Фрагментация РНК/ДНК (однонитевые и двунитевые разрывы)	8-Оксо-2-дезоксигуанозин
	Модификация оснований, сахаров	8-Оксогуанин
Цитокины	Перекисное окисление липидов, окисдательный стресс	Фактор некроза опухоли α , фолатный рецептор β , интерлейкин 6, 8

Липиды, особенно полиненасыщенные жирные кислоты, содержащие множество двойных углерод-углеродных связей, являются биомолекулами, наиболее подверженными нарушениям, вызванным окислительным стрессом. На этом уровне окислители действуют, экстрагируя водород, что приводит к образованию нестабильных липидных радикалов (L-). Последующее внедрение молекулы кислорода приводит к образованию липидных пероксильных радикалов (LOO-), которые отрывают другой водород от другой липидной молекулы, продолжая реакцию и образуя более стабильные соединения, известные как гидроперекисы липидов (LOOH). В этом процессе как гидропероксиды липидов, так и пероксильные радикалы липидов могут подвергаться процессам циклизации и расщепления, что приводит к образованию вторичных продуктов [Ayala A. et al., 2014; Hourieh A., 2020]. Все это приводит к нарушению функций ферментов. В результате происходят окислительные модификации ДНК, то есть генерализация последствий свободно-радикальных процессов в организме на клеточном уровне.

Включение в состав ненасыщенных жирных кислот гидроперекисных группировок повышает их гидрофильность, что приводит к взаимной перориентации жирно-кислотных остатков и объединению их в перекисные кластеры. Появление последних приводит к возникновению новых каналов проводимости вследствие латеральной диффузии молекул в мембране, сниже-

нию текучести и повышению жесткости мембран, нарушению белок-липидных взаимодействий, что соответственно ограничивает конформационную подвижность ферментов в ригидном матриксе и приводит чаще всего к снижению их активности. Появление зон с различной вязкостью может сопровождаться концентрированием рецепторов с образованием рецепторных кластеров и полимерных форм рецепторов с измененным сродством к гормонам [Demirci-Çekiç S. et al., 2020].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли АФК в процессах метаболизма белков. Белки в силу особенностей своего строения являются одними из основных ловушек АФК. В связи с разнообразием химического строения, особенностями структурной организации белков процесс окислительной модификации носит сложный и специфический характер, что сопряжено с образованием большого количества окисленных продуктов радикальной и нерадикальной природы. Окислительное повреждение белков может быть связано с первичным нарушением или самого скелета полипептидной цепи, или отдельных аминокислотных остатков. Окислительная модификация отдельных аминокислотных остатков сопровождается глубокими нарушениями структурной организации белков. Это сопровождается изменением молекулярной массы белков (агрегация или фрагментация), их денатурацией, повышением гидрофобности, снижением изоэлектрической точки, связанной с потерей основных аминокислотных остатков (лизина, аргинина, гистидина), или превращением в результате окисления гистидиновых, пролиновых и цистиновых остатков в аспарагиновые, глутаминовые и цистеиновые соответственно. Окисление белков приводит к увеличению чувствительности к протеолитическому распаду [Demirci-Çekiç S. et al., 2020].

Продукты, образующиеся в результате окислительного повреждения белков, липидов и ДНК, используются для количественной оценки степени окислительного повреждения. К продуктам окислительного повреждения липидов относятся первичные продукты (гидроперекиси липидов, диены и триены) и вторичные (малоновый диальдегид), известные как биомаркеры ПОЛ. Определение концентраций этих биомаркеров и изменений концентрации защитных антиоксидантов является информативным для предотвращения развития негативных эффектов со стороны органов-мишеней [Marnett L. J., 1999; Cristani M. et al., 2016; Demirci-Çekiç S. et al., 2020]. Малоновый диальдегид (МДА) — эндогенный альдегид, образующийся в результате метаболизма арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот. После образования МДА может метаболизироваться различными ферментами, особенно на митохондриальном уровне с помощью альдегиддегидрогеназы, или ковалентно взаимодействовать с белками и нуклеиновыми кислотами, что приводит к образованию перекрестных связей ДНК-белок и различных аддуктов, которые повреждают биомолекулы

[Busch C. J., Binder C. J., 2017]. В результате его взаимодействий происходят дополнительные модификации, приводящие к образованию различных эпигеномов МДА, взаимодействующих с врожденной иммунной системой. Эффекты, индуцированные этими эпигеномами МДА, связаны с экспрессией провоспалительных генов и активацией нескольких нижестоящих воспалительных сигнальных путей, включая протеинкиназу-С, p38-MAPK, ERK1/2 и NF- κ B [Савлуков А. И. и др., 2010]. В настоящее время малоновый диальдегид рассматривается в качестве маркера оксидативного стресса.

Изменения процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты не являются строго специфичными, и их наличие свидетельствует о наиболее ранних сдвигах в организме, возникающих при воздействии, в том числе, химических факторов [Ракитский В. Н., Юдина Т. В., 2005]. Выявление ранних изменений на внутриклеточном, клеточном и тканевом уровнях позволяет получить информацию о направленности действия изучаемых факторов, их свойствах и разработать прогностические критерии риска формирования патологического состояния. В качестве индикатора ранней диагностики развития негативных эффектов используют показатели, характеризующие состояние системы «свободно-радикальное окисление – антиоксидантная защита» [Землянова М. А. и др., 2011; Cristani M. et al., 2016; Demirci-Çekiç S. et al., 2020].

Защита клетки от окислительного повреждения, связанного с АФК, осуществляется системой ферментативной и неферментативной антиоксидантной регуляции процессов окисления [Cristani M. et al., 2016; Волкова М. В., Рагино Ю. И., 2021; Мартинович Г. Г., 2021; Кравченко С. Д. и др., 2022].

Ферментативная система включает:

1) внутриклеточный уровень:

- Cu/Zn-супероксиддисмутаза (Cu/Zn-СОД) — превращает супероксидные анионы в перекись водорода,
- каталаза — катализирует реакцию разрушения перекиси водорода,
- глутатионпероксидаза (ГлПО) — обеспечивает разрушение перекиси водорода и гидроперекиси липидов при окислении глутатиона,
- глутатионредуктаза — восстанавливает окисленный глутатион с участием НАДФН₂;

2) внеклеточный уровень:

- коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) — ингибирует катализ СРО с помощью Fe²⁺.

Показатель общей антиоксидантной активности (АОА) является интегральным при оценке общего антиоксидантного статуса организма.

Многочисленными исследованиями оксидантно-антиоксидантного статуса у детей с повышенным, относительно референтных уровней и показателей сравнения, в 1,3-5,5 раза содержанием в крови бензола, толуола, ксилола,

фенола, формальдегида, никеля, меди, марганца, хрома, бенз(а)пирена, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана, обусловленным многосредовой экспозицией (с атмосферным воздухом до 3,8 ПДК_{с.с.} и с питьевой водой до 5 ПДК), установлена активация окислительных процессов на уровне клеточной мембраны [Землянова М. А. и др., 2011а; Кольдибекова, Ю. В., 2011]. Подтверждением развития негативной реакции на воздействие является повышенное содержание в плазме и сыворотке крови, относительно показателей группы сравнения, малонового диальдегида и гидроперекисей липидов (кратность различий составила 1,2–1,4 раза, $p = 0,000$) (табл. 4.2).

Анализ результатов математического моделирования зависимости изменения показателей окислительно-антиоксидантных процессов от воздействия экспозиции «маркеры экспозиции – маркеры негативных эффектов» показал, что отдельные звенья патофизиологических нарушений, ассоциированных с дисбалансом окислительного метаболизма, обусловлены не только прямым воздействием повышенной контаминации, но и спектром опосредованных негативных реакций, реализация которых сопряжена с экспозицией приоритетных химических загрязнителей [Землянова М. А. и др., 2011; Кольдибекова Ю. В., 2011а].

Доказательством активации процессов свободнорадикального окисления на клеточном уровне, обусловленной экспозицией, является достоверно установленная причинно-следственная связь между содержанием в крови 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана, меди, бензола, фенола, о-ксилола, толуола, формальдегида, марганца и повышенным уровнем гидроперекисей липидов и МДА в плазме крови (долевой вклад веществ составил 40–79 %, $p = 0,0001-0,028$) (рис. 4.2). О компенсаторном напряжении внутриклеточных механизмов антиоксидантной защиты в ответ на активацию свободно-радикального окисления свидетельствуют повышенные в 1,4–2,3 раза уровни, относительно показателей сравнения ($p = 0,0001-0,002$), антиоксидантных ферментов (Cu/Zn-СОД, каталазы, ГлПО в сыворотке крови).

Установленные статистически достоверные причинно-следственные связи между содержанием в крови 1,2-дихлорэтана, хлороформа, тетрахлорметана, дибромхлорметана, меди, бензола, фенола, о-ксилола, м-крезола, толуола и формальдегида и повышенной активностью ГлПО, Cu/Zn-СОД, каталазы (долевой вклад — 34–83 %, $p = 0,0001-0,042$) подтверждают ассоциированность с воздействием многосредовой экспозиции. При этом внеклеточные механизмы регуляции образования активных форм кислорода характеризуются перенапряжением. Выявлена достоверная зависимость снижения коэффициента насыщения трансферрина в сыворотке крови от повышенного уровня в крови 1,2-дихлорэтана, меди, бензола, о-ксилола, м-крезола, толуола и формальдегида (долевой вклад составил 46–66 %, $p = 0,0001-0,009$).

Таблица 4.2

Сравнительный анализ биохимических показателей оксидантно-антиоксидантных процессов у детей с повышенным содержанием в крови химических веществ, адекватных компонентам многосредовой экспозиции

Показатель		Группа сравнения			Группа наблюдения			Статистическая значимость различий средних значений между группами (p ≤ 0,05)
		Среднее ± ошибка (M±m)	Доля проб с отклонением от физ. нормы, %		Среднее ± ошибка (M±m)	Доля проб с отклонением от физ. нормы, %		
			ниже	выше		ниже	выше	
Оксидантные процессы								
Клеточный механизм (на уровне мембраны)								
Гидроперекиси липидов сыворотки крови, мкмоль/дм³		352,9± 26,36	0,0	9,5	498,3± 24,13	0,0	43,2	0,0001
МДА плазмы крови, мкмоль/см³		2,25± 0,056	0,0	5,3	2,79± 0,08	0,0	46,9	0,0001
Антиоксидантные процессы								
Внутриклеточные механизмы								
Энзиматические перехватчики	Cu/Zn-СОД сыворотки крови, нг/см³	31,77± 0,72	4,9	14,5	46,6±5,89	11,4	28,4	0,002
	Каталаза эритроцитов, ммоль/дм³ мин	160,34± 13,43	8,3	4,2	342,41± 39,1	4,3	76,6	0,0001
	ГлПО сыворотки крови, нг/см³	36,9±1,47	38,2	42,3	82,3±9,35	13,6	83,0	0,0001
Внеклеточные механизмы								
Ингибитор катализа СРО с помощью Fe²⁺	КНТ сыворотки крови, %	26,0±5,13	6,0	15,0	22,03± 1,14	12,2	5,6	0,043
Интегральный показатель состояния антиоксидантной активности								
Общая антиоксидантная активность плазмы крови, %		42,59± 1,79	10,9	19,6	47,94± 0,91	30,7	64,4	0,0001

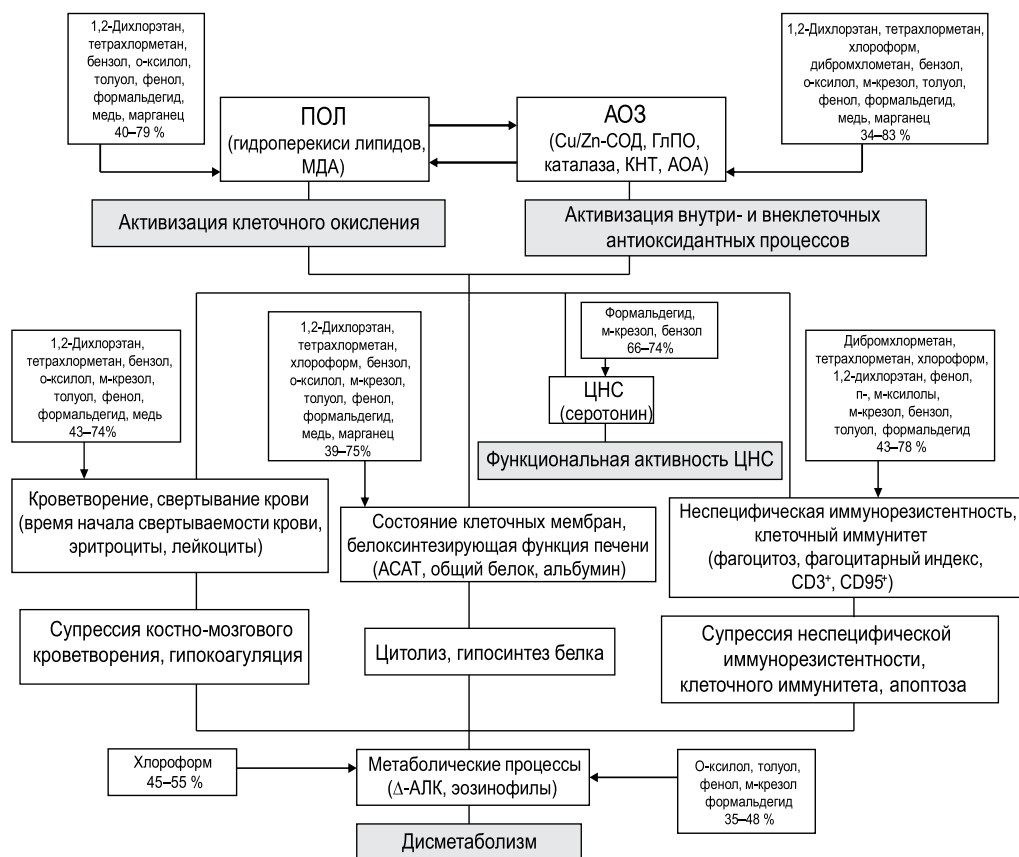


Рис. 4.2. Основные патогенетические звенья метаболических нарушений, инициированных окислительно-антиоксидантным дисбалансом у детей в условиях много-средовой хронической экспозиции хлорорганическими и ароматическими углеводородами, формальдегидом, металлами (марганцем, медью)

Патогенетический механизм нарушения баланса окислительно-антиоксидантных процессов в организме в результате аутокаталитического ПОЛ возникает вследствие воздействия свободных радикалов (CCL_3^- , CCL_3OO^- , OH^-), образуемых при метаболизме хлорорганических и ароматических углеводов, в эндоплазматическом ретикулуле (ЭПР) печени [Мышкин В. А. и др., 2016].

Свободные радикалы непосредственно повреждают ферментативные системы, оказывают прооксидантное действие, что приводит к структурной и функциональной перестройке биологических мембран гепатоцитов, повышению их проницаемости с последующим пространственным разобщением окислительных цепей. Деструкция ЭПР вызывает массовый выход ионов Ca^{2+} и накопление их в цитозоле, что способствует активации кальций-зависимых

фосфолипаз и протеаз, которые разрушают мембраны эритроцитов и лимфоцитов, приводят к гибели гепатоцитов, кардиоцитов и других клеток органов-мишеней [Федорова Н. Е., Кольдибекова Ю. В., 2011; Sies H. et al., 2017; Juan C. A. et al., 2021]. Следовательно, окислительно-антиоксидантный дисбаланс является пусковым механизмом, инициирующим метаболические нарушения в организме, а биомаркеры этого дисбаланса – предикторами негативных эффектов, ассоциированных с воздействием данных химических веществ.

Основные патогенетические звенья метаболических нарушений, инициированных окислительно-антиоксидантным дисбалансом у детей в условиях многосредовой хронической экспозиции хлорорганическими и ароматическими углеводородами, формальдегидом, металлами (марганцем, медью), представлены на рисунке 4.2.

Подтверждением развития негативных эффектов, пусковым механизмом которых является окислительно-антиоксидантный дисбаланс, ассоциированный с воздействием экспозиции, является частота повышенной цитолитической активности (доля проб сыворотки крови с повышенной активностью АСАТ составила 26 %, что в 2 раза выше показателя сравнения, $p = 0,0001$) и нарушения синтезирующей функции печени (по показателям снижение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови). Установлена причинно-следственная связь изменения данных показателей с повышением уровня в крови хлороформа, тетрахлорметана, меди, бензола, о-ксилола, фенола, толуола, формальдегида, марганца (долевой вклад составил 43–73 %, $p = 0,0001-0,023$). Следствием изменений со стороны окислительных и антиоксидантных процессов является развитие нарушения процессов кроветворения, что подтверждает биологически обоснованная зависимость вероятности снижения эритроцитов и лейкоцитов в крови от повышенного уровня 1,2-дихлорэтана, меди, бензола, о-ксилола, толуола, фенола, м-крезола (43–74 %, $p = 0,000-0,012$). Способность тетрахлорметана, толуола, м-крезола и фенола при поступлении в организм вызывать нарушение свертывающей системы крови подтверждена установлением достоверной зависимости замедления начала процесса свертывания крови (долевой вклад составил 48–65 %, $p = 0,0001-0,001$). Увеличение времени завершения свертывания крови у детей группы наблюдения регистрировалось в 2 раза чаще относительно группы сравнения ($p = 0,001$). О тенденции метаболических изменений при контаминации крови хлороформом, о-ксилолом, толуолом, фенолом, м-крезолом, формальдегидом свидетельствует повышенное выведение δ -АЛК с мочой (долевой вклад составил 35–48 %, $p = 0,0001$) [Землянова М. А. и др., 2011а; Кольдибекова Ю. В., 2011]. Установленная обратная достоверная зависимость снижения показателей фагоцитоза при повышенном уровне в

крови хлороформа, 1,2-дихлорэтана и толуола характеризует снижение неспецифической иммунной резистентности организма (долевой вклад составил 43–78 %, $p = 0,000–0,036$). Зависимость снижения экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза среди Т-лимфоцитов CD95⁺ и угнетения основных рецепторов Т-лимфоцитов CD3⁺ от повышенного уровня в крови тетрахлорметана, дибромхлорметана, формальдегида и фенола (45–75 %, $p = 0,001–0,023$) подтверждает вовлечение иммунных механизмов в патогенетический процесс развития негативных эффектов. Повышение синтеза серотонина, вероятно связанного с контаминацией м-крезола и бензола (66–74 %, $p = 0,0001–0,022$), может обуславливать развитие функциональных нарушений нейроэндокринной регуляции.

Нарушение процессов антиоксидантной защиты по показателям глутатионовой системы (активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы) может свидетельствовать, в свою очередь, о внешнесредовом воздействии загрязняющих веществ на организм человека и об изменении нормального протекания биотрансформации токсикантов в организме, что имеет практическую значимость для задач гигиенических оценок, санитарно-эпидемиологических исследований, разработки мер профилактики развития ассоциированных заболеваний.

Разработаны научно обоснованные методические подходы к выявлению и оценке нарушения биотрансформации токсичных веществ в организме. На примере типичного представителя загрязняющих веществ атмосферного воздуха — бензола, биотрансформация которого в большей степени (до 84 %) осуществляется в печени. Показано, что нарушение данного процесса возникает вследствие наличия патологического аллеля цитохрома Р-450, свидетельствующего о генетической предрасположенности к несостоятельности биотрансформации и дисфункции ферментов глутатионовой системы, обеспечивающих связывание и выведение бензола и его метаболита — фенола из организма [Куценко С. А., 2004]. Результатом нарушения биотрансформации бензола является наличие в биосредах (крови, моче) исследуемого самого соединения и повышенных концентраций его метаболита — фенола.

Комплекс показателей и критериев оценки нарушения биотрансформации включает [Патент № 247390, 2013]:

1) гигиенические критерии:

- наличие бензола в атмосферном воздухе селитебной застройки в концентрации выше 1 ПДК_{с.г.} (0,1 мг/м³) или 1RfC_{chr} (0,03 мг/м³);
- отсутствие фенола в атмосферном воздухе селитебной зоны для исключения его внешнесредового аэротехногенного воздействия;

2) химико-аналитические критерии оценки содержания в биосредах детей, как наиболее чувствительного к воздействию контингента, бензола и фенола:

- идентификация бензола в крови и моче выше предела обнаружения ($0,0035 \text{ мг/дм}^3$);
- наличие фенола в крови и моче выше фоновых уровней (в крови — $0,010 \pm 0,005 \text{ мг/дм}^3$, в моче — $0,278 \pm 0,021 \text{ мг/дм}^3$) в 1,2 раза;

3) молекулярно-биологические критерии оценки нарушения биотрансформации бензола:

- распространенность минорного аллеля гена цитохрома P-450 *CYP1A1* выше 10 %;
- повышение активности глутатионпероксидазы в сыворотке крови в 1,2–1,4 раза относительно физиологической нормы и границы чувствительности метода ($> 54,7 \text{ нг/см}^3$);
- повышение активности глутатионредуктазы в сыворотке крови в 1,6–1,8 раза относительно контроля и границы чувствительности метода ($> 80 \text{ Е/дм}^3$);
- повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сыворотке крови в 1,2–1,3 раза относительно физиологической нормы и границы чувствительности метода ($> 4,1 \text{ Е/дм}^3$);
- снижение активности глутатион-S-трансферазы в сыворотке крови в 2,5–2,6 раза относительно физиологической нормы и границы чувствительности метода ($< 110 \text{ нг/см}^3$);

4) клиничко-функциональные критерии при оценке состояния здоровья детей: наличие функциональных нарушений и заболеваний со стороны критических органов и систем при аэрогенной экспозиции бензолом и фенолом [Р 2.1.10.3968-23, 2023]:

- кровь и кроветворные органы: нарушение процессов костномозгового кроветворения — анемия неуточненная (МКБ-10: D64.9), апластическая анемия, вызванная внешними агентами (МКБ-10: D61.2);
- центральная нервная система и сердечно-сосудистая система — функциональные расстройства нервной и сосудистой систем: астено-невротический синдром (МКБ-10: R45.0), астено-вегетативные нарушения и другие расстройства вегетативной нервной системы (МКБ-10: G90.8);
- иммунная система — супрессия процессов иммунной защиты и неспецифической резистентности: вторичное иммунодефицитное состояние (МКБ-10: D83.9).

Реализация предложенных подходов на конкретном примере показала, что содержание бензола в атмосферном воздухе селитебной зоны по данным мониторинговых и натурных наблюдений зарегистрировано на уровне до 1,2 ПДК_{с.г.} или 4 RfC_{chr.}. Фенол в атмосферном воздухе регистрировался менее чем в 1 % проб в течение года, что исключает его внешнесредовое аэротехногенное воздействие.

Химико-аналитическими исследованиями установлено, что у экспонированных детей в крови регистрируется бензол до 55 % проб от числа обследованных, в моче — до 64 % проб (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Содержание бензола и фенола в биосредах детей, мг/дм³

Вещество	Био-среда	Экспонированные дети	Неэкспонированные дети	Статистическая значимость различий средних значений между группами ($p \leq 0,05$)
Бензол	кровь	0,0182 ± 0,0025	нпо*	0,000
Фенол		0,118 ± 0,031	0,011 ± 0,008	0,004
Бензол	моча	0,0105 ± 0,0046	нпо	0,000
Фенол		0,291 ± 0,097	0,208 ± 0,069	0,000

Примечание: нпо* — ниже предела обнаружения: нпо бензола — 0,0035 мг/дм³. При идентификации вещества в крови детей группы наблюдения ниже предела обнаружения в расчете средней концентрации использована ½ предела обнаружения.

В крови экспонированных детей практически в 70 % случаев установлена повышенная концентрация фенола, что в 10 раз выше показателя у неэкспонированных детей. Средняя концентрация данного соединения достоверно превысила в 1,4 раза аналогичный показатель у детей в группе сравнения.

При выполнении исследования состояния гена цитохрома Р-450, обеспечивающего первую фазу биотрансформации бензола, подсчитывали процент гомозигот и гетерозигот.

Анализ полученных данных выявил наличие патологической гомозиготы у 4 % детей исследуемой группы при отсутствии таковой в контроле. При этом распространенность минорного аллеля у детей исследуемой группы превышала его частоту в контроле (10 % и 6 % соответственно). Распределение частот генов цитохрома Р-450 *CYP1A1* у детей представлено в таблице 4.4.

Результаты исследования показателей глутатионовой системы, обеспечивающих вторую фазу биотрансформации бензола представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.4
Распределение частот генов цитохрома Р-450 CYP1A1 у детей

Показатель	Генотип	Исследуемая группа, n = 188	Контрольная группа, n = 93
Ген цитохрома Р-450 CYP1A1	A/A*	4 % (3)	0 % (0)
	A/G**	17 % (32)	23 % (21)
	G/G***	81 % (153)	77 % (72)
	G****	90 %	89 %
	A*****	10 %	6 %

Примечание: * — патологическая гомозигота, ** — гетерозигота, *** — нормальная гомозигота, **** — нормальный аллель, ***** — патологический аллель (минорный, мутантный).

Таблица 4.5
Сравнительный анализ показателей функций глутатионовой системы у детей

Показатель	Экспонированные дети (группа наблюдения, <i>n</i> = 190)			Неэкспонированные дети (группа контроля, <i>n</i> = 150)			Статисти- ческая значи- мость различий средних значений между группами (<i>p</i> ≤ 0,05)
	Среднее значение в группе (<i>M</i> ± <i>m</i>)	Частота регистрации проб с откло- нением от физ. нормы, %		Среднее значение в группе (<i>M</i> ± <i>m</i>)	Частота регистрации проб с откло- нением от физ. нормы, %		
		ниже	выше		ниже	выше	
Глутатионпероксидаза, нг/см ³	40,84±4,15	21,7	17,4	30,64±1,21	18,9	4,9	0,000
Глутатионредуктаза, Е/дм ³	80,55±3,09	1,61	35,48	47,58±3,42	0,0	48,28	0,000
Глюкозо-6-фосфат- дегидрогеназа, Е/дм ³	3,18±0,37	1,43	60,0	2,89±0,43	18,2	9,1	0,308
Глутатион-S-трансфе- раза, нг/см ³	79,04±15,86	23,1	19,2	200,11±35,8	25,4	5,08	0,000

У экспонированных детей среднее значение активности глутатионпероксидазы в сыворотке крови достоверно превысило в 1,3 раза значение данного показателя у неэкспонированных детей. При этом частота регистрации проб с повышенной активностью глутатионпероксидазы (17 % случаев от об-

щего количества обследованных детей) в 4 раза превысила показатель в контрольной группе, что свидетельствует о реализации функции глутатионпероксидазы — защите глутатиона от окислительного повреждения бензолом.

Средняя активность глутатионредуктазы в сыворотке крови детей группы наблюдения составила $80,55 \pm 3,09$ Е/дм³, что в 1,7 раза выше данного показателя у детей контрольной группы. Доля проб с повышенной активностью глутатионредуктазы у детей исследуемой группы составила 35 % от общего количества обследованных, что достоверно в 1,4 раза ниже частоты регистрации повышенной активности данного фермента у детей контрольной группы ($p = 0,000$). Зарегистрирована повышенная активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сыворотке крови детей исследуемой группы в 60 % случаев, что в 7 раз выше данного показателя в контрольной группе.

Отмечается дисфункция глутатион-S-трансферазы в виде снижения ее активности у детей группы наблюдения в 2,5 раза относительно аналогичного показателя у детей контрольной группы, что свидетельствует о низкой конъюгации глутатиона с промежуточным метаболитом бензола — фенолом.

Полученные результаты свидетельствуют о сохранении функции ферментов глутатионовой системы, обеспечивающих восстановление глутатиона для дальнейшего связывания его с фенолом, и о нарушении процесса конъюгации и выведения фенола из организма, что может привести его накоплению в биосредах.

Учитывая выявленную дисфункцию глутатион-S-трансферазы, для подтверждения нарушения процесса биотрансформации бензола необходимо в дальнейшем оценивать состояние гена данного фермента — GSTP1 (A313G, C341G), ответственного за вторую фазу детоксикации бензола. То есть для определения степени распространенности наследственно-обусловленных генетических изменений у лиц, подвергающихся хроническому внешнесредовому аэротехногенному воздействию бензола (для последующего исключения их из исследований), необходимо оценивать состояние гена цитохрома P-450 CYP1A1 (T6235C, -9893A/G), ответственного за первую фазу детоксикации, и гена GSTP1 (A313G, C341G), ответственного за вторую фазу детоксикации.

Выполненная оценка заболеваемости обследованных детей группы наблюдения показала, что частота регистрации анемии неуточненной (доля 23 %) и астено-невротического синдрома (19 %) превышает в 1,3–1,7 раза встречаемость аналогичных заболеваний у детей контрольной группы (16 % и 10 % соответственно). Достоверно установлена причинно-следственная связь по критерию отношения шансов между содержанием бензола в атмосферном воздухе и уровнем заболеваемости детей анемией (OR = 1,3; DI от 1,11 до 3,38), астено-невротическим синдромом (OR = 2,40; DI от 1,8 до 4,23).

Таким образом, выявленные особенности нарушения оксидантно-антиоксидантного статуса и, как следствие, развитие цитолиза, снижение белок-синтезирующей функции печени, костномозгового кроветворения, клеточного иммунитета, нарушение метаболизма, развитие психоэмоциональной лабильности на индивидуальном уровне свидетельствуют, что нарушение баланса окислительных и антиоксидантных процессов является пусковым звеном развития негативных эффектов со стороны органов и систем-мишеней в условиях хронической экспозиции химическими веществами, в том числе хлорорганическими и ароматическими углеводородами, металлами.

4.2.2. Органы дыхания

Органы дыхания по отношению к другим системам органов в организме человека уникальны тем, что дыхательные пути и альвеолярная эпителиальная выстилка непосредственно контактируют с вдыхаемым воздухом. Из-за прямого контакта респираторного эпителия с внешним воздухом любые респираторные компоненты могут попасть в дыхательные пути. Сложное строение органов дыхания и различные типы эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути и обладающих полифункциональной активностью, обеспечивают определенное удаление твердых частиц через мукоцилиарный клиренс, детоксифицируют вещества, вдыхаемые с воздухом, способствуя защите легких от повреждений, модулируют врожденный и гуморальный иммунный ответ [Cook D. N., Bottomly K., 2007; Voynow J. A., Rubin B. K., 2009]. Несмотря на это, в большинстве случаев различные отделы дыхательных путей и легкие могут подвергаться воздействию токсичных веществ в виде сложных пылегазовых и аэрозольных смесей, поступающих в атмосферный воздух от источников хозяйственной деятельности. Стимуляция чувствительных С-волокон блуждающего нерва, иннервирующего эпителий дыхательных путей, вызывает рефлекторную реакцию, приводящую к бронхоконстрикции и кашлю [Pisi G. et al., 2009].

Обобщение этиопатогенетических механизмов модифицирующего действия наиболее распространенных токсических веществ (взвешенных веществ, мелкодисперсных частиц PM_{2.5} и PM₁₀; оксидов Al, V, Cr, Ni, As, Cd, Co, Cu, Zn; серы диоксида, азота оксидов, углерода оксида, гидрофторида, фторидов твердых плохо растворимых, формальдегида, фенола, этилбензола, ксилола и др.), обладающих тропностью к органам дыхания при внешнесредовой экспозиции, позволило выделить ключевые звенья патоморфоза

заболеваний органов дыхания, ассоциированных с факторами аэрогенной экспозиции [Gupta R. C., 2019]. К их числу относятся:

- цитотоксическое действие;
- альтерация клеток реснитчатого эпителия и альвеолоцитов I типа с последующим нарушением поверхностной связи клеток;
- формирование гиалиновых мембран и десквамация альвеолоцитов II типа;
- активация взаимодействия макрофагов с Т- и В-лимфоцитами;
- усиление образования сенсibilизированных лимфоцитов (Т-эффекторов);
- подавление продукции интерлейкинов и интерферонов.

Реализация патогенетических механизмов повреждающего действия токсичных веществ, тропных к органам дыхания, может обуславливать формирование дополнительных случаев неинфекционных заболеваний, что обуславливает рост медико-демографических потерь.

Результаты динамических оценок свидетельствуют, что структура заболеваемости всего населения в регионах России, ассоциированная с химическим загрязнением атмосферного воздуха, в течение многих лет представлена преимущественно болезнями органов дыхания (порядка 75 % от общего числа случаев дополнительной заболеваемости) [Зайцева Н. В. и др., 2017; Государственный доклад, 2023]. Реализация патогенетических механизмов негативного воздействия подтверждается статистическими данными формирования дополнительной заболеваемости населения болезнями органов дыхания, регистрируемой ежегодно более чем в 50 % субъектов РФ. Большая часть случаев заболеваний органов дыхания (от 58 до 65 % от общего количества патологий данной системы) приходится на детское население (от 0 до 14 лет), как наиболее подверженное аэрогенному воздействию загрязняющих веществ. Это положение подчеркивается экспертами ВОЗ даже при низких уровнях экспозиции. В динамике за последние три года количество дополнительных случаев астмы и бронхита, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, выросло в 1,7–2,2 раза. Заболеваемость детей (0–14 лет) астмой и астматическим статусом, являющаяся индикаторным, по данным Всемирной организации здравоохранения, показателем качества атмосферного воздуха, в 2013–2022 гг. регистрировалась на территориях 23–38 субъектов РФ и составляла от 0,01 до 51 дополнительных случаев заболеваемости на 100 тыс. детского населения. Среднероссийские уровни были превышены в 45 % регионов в диапазоне от 1,5 до 14 раз [Государственный доклад, 2023]. Бронхиальная астма регистрируется у подростков в 1,6 раза чаще среднерегионального уровня [Просвирыков И. А., Шевчук Л. М., 2018]. Деталь-

ный анализ ряда авторов показывает, что в условиях негативного длительного аэрогенного воздействия таких токсичных веществ, как формальдегид, взвешенные вещества и их мелкодисперсные фракции PM_{2.5} и PM₁₀, оксиды никеля, марганца, хрома (VI), алюминия, более чем у 80 % детей дошкольного возраста развивается аллергический ринит, у 30 % — хронический бронхит и бронхиальная астма [Schiavoni G. et al., 2017; Маклакова О. А., 2019; Попова А. Ю. и др., 2019. В последнее 10-летие в среднем показатель заболеваемости хроническим бронхитом в ряде городов достигает 1700 сл./1000 детей, что 1,5 раза выше среднероссийского уровня. Большинство представленных веществ обладают свойствами сенсибилизации и повышения специфической чувствительности к воздействию промышленных аллергенов. Эффект повреждающего действия на органы дыхания связан с последующим снижением функциональной активности альвеолярных макрофагов, усилением реактивности бронхов в сочетании с супрессией клеточного звена иммунитета [McGwin J. G., Kennedy J. I., 2010]; Ланин Д. В. и др., 2014; Zeng X. et al., 2019]. Негативные эффекты, обусловленные длительной аэрогенной экспозицией формальдегида, характеризуются раздражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей, сопровождающимся респираторными симптомами, сенсибилизацией и, как следствие, развитием синдрома бронхоспазма [McGwin J. G., Kennedy J. I., 2010].

В зависимости от физико-химической природы веществ — компонентов выбросов от стационарных и передвижных источников, поражение дыхательной системы может различаться по локализации и типу клеток легких. Отдельные вдыхаемые частицы могут оставаться в ткани легких на протяжении всей жизни, вызывая воспаление с последующим развитием хронических заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), фиброз или рак.

В результате аэрогенного воздействия, например, взвешенных веществ, металлов, диоксида серы, фторидов газообразных, формальдегида, оксидов никеля, хрома, марганца и др., на молекулярно-клеточном уровне развивается оксидативный процесс повреждения эпителиоцитов, альвеолоцитов, связанный со свободнорадикальной атакой перекисных соединений, запускающий механизм воспалительной реакции [Куценко С. А., 2004; Neuberger M., Moshhammer H., 2004]. Возбуждение цитокинов и воспалительных медиаторов, выделяемых нейтрофилами и эозинофилами при прямом и опосредованном повреждении клеток, вызывает дальнейшее окислительное повреждение альвеоларно-капиллярных мембран. Нарушается связь клеток, инициирующая субэпителиальное повреждение слизистой оболочки дыхательных путей с активацией гладких мышц и парасимпатических нервных окончаний, что приводит к бронхоспазму [Урясьев О. М. и др., 2015].

Последствиями негативного воздействия химических факторов экспозиции у детей могут стать длительно текущие воспалительные процессы дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, трахеобронхит, бронхит), гиперреактивные состояния дыхательных путей, в том числе хронический аллергический ринит, бронхиальная астма с аллергокомпонентом. При этом каждый химический компонент имеет свои особенности токсического действия на органы дыхания. Неблагоприятное воздействие взвешенных частиц и их мелкодисперсных фракций часто связано с их способностью к нарушению функции эпителиального барьера и прямым повреждающим воздействием на клетки органов дыхания [Neuberger M., Moshhammer H., 2004]. Взвешенные частицы PM₁₀ и менее способны проникать в верхние отделы дыхательных путей и легких, осаждаясь в них. Частицы PM_{2,5} и менее, так называемая респирабельная, вдыхаемая фракция, поступают в нижние отделы легких и оседают в альвеолярной области. В легких происходит процесс фагоцитоза пылевых частиц клетками легочного эпителия, вследствие чего может формироваться воспалительная и/или пролиферативная реакция с последующим развитием функциональных нарушений [Neuberger M., Moshhammer H., 2004; WHO, 2018]. В ходе повторных смешанных продольных и поперечных когортных обследований состояния здоровья детей школьного возраста доказана связь между высокой концентрацией в атмосферном воздухе диоксида серы и твердых частиц и увеличением частоты смерти от заболеваний дыхательной системы [WHO, 2018].

Наиболее частыми негативными ответными реакциями со стороны органов дыхания при длительном хроническом ингаляционном поступлении в организм оксидных соединений металлов (марганца, никеля, алюминия, хрома (VI), меди) являются функциональные нарушения с развитием лимфопролиферативных изменений в средних и нижних отделах дыхательных путей в виде астмоидного бронхита, бронхиальной астмы как с аллергокомпонентом, так и без него, смешанные формы [Hu H., 2000]. Это связано с тем, что большинство перечисленных элементов обладают способностью оказывать умеренное и выраженное сенсibiliзирующее действие, снижать жизнеспособность альвеолярных макрофагов, вызывать повышенную активность бронхов, сопровождающуюся супрессией активности клеток иммунного ответа (NK/Т-клеток) [ATSDR, 1999, 2004, 2005, 2008, 2012; Rossbach B. et al., 2006].

Изучение механизма токсического действия отдельных металлов, присутствующих в аэрозоли в виде микро- и наноразмерных частиц, показывает, что характер токсичности имеет ряд особенностей, связанных, в том числе, с их высокой проникающей способностью. Имеются данные, что некоторые наночастицы металлоксидных соединений могут быть обнаружены в кровотоке

при ингаляционном поступлении, при этом их концентрация очень мала [Henderson R. F., 2005]. Например, оксидные соединения алюминия (Al_2O_3) обладают способностью, с одной стороны, механического раздражения тканей легких, с другой — осаждения белков и образования необратимых белковых соединений в виде волокнистых субстанций на поверхности альвеолярных макрофагов [Землянова М. А. и др., 2019а]. В экспериментально воспроизведенной однократной интратрахеальной экспозиции показано, что при введении микрочастиц Al_2O_3 в бронхоальвеолярном лаваже клеточная реакция характеризуется преимущественным увеличением числа нейтрофильных лейкоцитов, а при введении наночастиц — увеличением количества эозинофилов [Черняк Б. А., Воржева И. И., 2016]. Повышение уровня эозинофилов при относительно небольшом росте уровня нейтрофильных лейкоцитов может свидетельствовать о вероятности развития эозинофильного альвеолита, присущего заболеваниям органов дыхания с аллергокомпонентом (например, бронхиальной астмы) [Енисеева Е. С. и др., 2006]. Обратная реакция (увеличение нейтрофильных лейкоцитов при незначительном росте эозинофилов) свидетельствует о вероятности развития лимфоцитарного альвеолита, характерного для таких заболеваний органов дыхания, как пневмония, силикоз [Енисеева Е. С. и др., 2006; Ernst A., Herth F. J.F., 2012]. Работы зарубежных ученых также подтверждают цитологические и ферментативные изменения в бронхоальвеолярном лаваже после 5-дневного воздействия частиц алюминия. Установлено увеличение числа полиморфноядерных нейтрофилов, повышение активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в бронхоальвеолярном лаваже, что, вероятно, указывает на усиление фагоцитоза [Ernst A., Herth F. J.F., 2012].

В рамках исследований воздействия оксида марганца (II, III) (Mn_2O_3) при длительной аэрогенной экспозиции показано, что оксидные частицы данного металла способны достигать нижних отделов легких, включая бронхиолы и альвеолы. По предположениям ряда авторов [Hussan S. M., 2006; Sárközi L. et al., 2009; Frick R. et al., 2011; Зайцева Н. В. и др., 2016] наночастицы Mn_2O_3 при определенных условиях ингаляционного поступления являются высокоопасными в связи с вероятностью развития выраженных функциональных нарушений органов дыхания вплоть до дыхательной недостаточности. Процесс обусловлен усилением каталитической генерации активных форм кислорода (гидроперекиси, озон, супероксидные радикалы и др.) в альвеолярных эпителиальных клетках, увеличением уровня внеклеточной формы глутатиона на 30 % и внутриклеточной окисленной формы глутатиона на 80 % [Sárközi L. et al., 2009]. Следствием этого может являться развитие воспалительных изменений в ткани альвеол вплоть до апоптоза эпителиальных клеток. Наночастицы дольше контактируют с клетками дыхательных путей в

связи с большей их резистентностью к мукоцилиарному удалению по сравнению с микродисперсными аналогами [Зайцева Н. В. и др., 2016]. Установлено, что при длительном аэрогенном воздействии наночастиц Mn_2O_3 выявляются слабо и умеренно выраженные периваскулярные лимфо-макрофагальные инфильтраты в ткани легких с переходом на прилежащие альвеолы, активация альвеолярных макрофагов с образованием небольших скоплений в просветах альвеол.

Углубленным изучением влияния хронического ингаляционного поступления в организм хрома (VI) оксида показано, что даже в малых концентрациях данный металл способен кумулировать. следствием этого является, наряду с выраженным общетоксическим, сенсibiliзирующее и фиброгенное действие на органы дыхания [Goyer R. A., Clarkson T. W., 2001; Assem I., Zhu H., 2007; Мамырбаев А. А., 2012; Землянова М. А. и др., 2022b]. Экспериментально установлено, что при ингаляционном воздействии хрома (VI) формируется хроническое воспаление ткани альвеол и бронхов вследствие воспалительной мононуклеарной инфильтрации [Assem L., Zhu H., 2007]. В ранние сроки отмечается повреждение билипидного слоя мембран клеток. в результате цитолиза осуществляется выход ферментов и белков во внеклеточное. пространство. Адсорбция данных субстратов в основном аморфном веществе может являться пусковым звеном механизма развития воспалительного процесса с аутоиммунным компонентом хронического течения [Assem I., Zhu H., 2007].

Важной составляющей патогенетических нарушений является образование активных форм кислорода в результате цитолитических повреждений, что формирует оксидативный стресс, вызывающий разностороннее повреждение легочных структур. Сопровождающее данный процесс снижение неспецифических факторов местной защиты легких и иммунорезистентности в целом приводит к развитию таких нозологических форм заболеваний, как бронхит и пневмония [Goyer R. A., Clarkson T. W., 2001].

В ряде исследований установлено, что металлы (никель, ванадий) при аэрогенном воздействии быстро перемещаются из легких и обнаруживаются в конденсате выдыхаемого воздуха [Choi H. S. et al., 2010]. При экспозиции никеля оксидом наблюдается клеточная инфильтрация альвеолярных перегородок, воспалительные изменения слизистой верхних дыхательных путей, слушивание бронхиального эпителия [Урясьев О. М. и др., 2015].

Показано, что фториды газообразные хорошо растворимые (гидрофторид) и неорганические (твердые) плохо растворимые при хроническом воздействии в малых концентрациях оказывают раздражающее и цитотоксическое действие на слизистые оболочки дыхательных путей [ATSDR, 2000; McKee D. et al., 2014]. Двойной механизм действия обусловлен тем, что молекулы гидрофторида в тканях легко диссоциируют на агрессивные катионы

водорода, вызывающие раздражение, и фторид-анионы, ответственные за локальную и системную токсичность [Донских И. В., 2013; Kim Y. J. et al., 2015]. Негативные эффекты проявляются реактивным воспалением конъюнктивы, гортани, трахеи, бронхов вплоть до бронхоспастического состояния с последующим развитием дополнительной заболеваемости бронхитом, бронхиальной астмой [Bajraktarova-Valjakova E. et al., 2018].

Специальными исследованиями хронического аэрогенного воздействия формальдегида установлено выраженное сенсибилизирующее действие на органы дыхания и в первую очередь на слизистую оболочку верхних дыхательных путей [McGwin J. G., Kennedy J. I., 2010]. Сенсибилизация может быть связана с антигенной стимуляцией иммунной системы и образованием иммуноглобулина Е специфического к формальдегиду, увеличением содержания Т-лимфоцитов вторичного иммунного ответа. Установлен дисбаланс окислительного фосфорилирования, инициирующий угнетение тканевого дыхания. Следствием этого может являться снижение интенсивности анаэробного гликолиза и развитие дефицита аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [McGwin J. G., Kennedy J. I., 2010]. Установлено, что вдыхаемый формальдегид повреждает эпителиальную ткань верхних дыхательных путей (носовая полость, трахея) [Bansal N. et al., 2011]. Отмечается дезорганизация, стратификация и кератинизация слизистой оболочки носовой полости. Эпителий слизистой оболочки носовых ходов характеризуется при этом потерей реснитчатых клеток с метаплазией бокаловидных клеток и гиперплазией плоскоклеточных клеток. В клетках трахеи отмечаются гиперхроматические ядра. Между эпителиальными клетками наблюдается увеличение количества бокаловидных клеток с большими вакуолями, что приводит к увеличению производства слизи в ответ на раздражающее действие формальдегида [Bansal N. et al., 2011].

В рамках исследований хронической экспозиции оксидами азота (оксид и диоксид азота), являющимися общераспространенными загрязнителями атмосферного воздуха, доказано, что наибольшую опасность для человека представляет оксид и диоксид азота (NO и NO₂) [Tomomi G., Masataka M., 2006]. NO и его метаболиты обладают прооксидантными свойствами [Tomomi G., Masataka M., 2006; Ogino K., Wang D. H., 2007; Соловьева А. Г. и др., 2016], что может вызывать перекисное окисление фосфолипидов и тиольных групп белков митохондриальной мембраны, в результате чего происходит высвобождение в цитозоль апоптогенных факторов. Хроническое воздействие азота диоксида протекает по раздражающему типу [Демьянцева Е. А. и др., 2017]. Но, в отличие от других раздражающих газов, диоксид азота не вызывает сильной рефлекторной реакции, является относительно малораствори-

мым соединением и хорошо проникает через воздухопроводящие пути в легкие. Чаще всего при этом в легочной ткани повреждается альвеолярный эпителий и терминальная часть респираторных бронхиол [Урясьев О. М., 2015]. Длительное воздействие оксидов азота вызывает расширение клеток в корешках бронхов, ухудшение сопротивляемости альвеол, увеличение их объема. Механизм токсического действия NO_2 на ткань легких включает три ключевых звена — деструктивные изменения в альвеолярно-капиллярной мембране (пиноцитоз, гипертрофия и отек клеток, гидропическая дисфункция), гипоксию и повышение давления в малом круге кровообращения, что может приводить к усилению функциональной активности легких и бронхов [Galambos C., Demello D. E., 2008].

Гомологи (ксилол, толуол) и метаболиты (фенол) бензола могут стимулировать производство хемокинов, провоспалительных цитокинов $\text{TNF-}\alpha$ и IL-6 , Th2 , цитокинов IL-4 и IL-5 , зотаксина, $\text{MIP-1}\alpha$, белка RANTES [Урясьев О. М., 2015].

Механизм неканцерогенных эффектов действия бенз(а)пирена на органы дыхания связан с подавлением продукции интерлейкинов и интерферонов, оказывающим значительное иммунодепрессивное действие [Забродский П. Ф., Мандыч В. Г., 2007]. При этом слабеет защитная барьерная функция и местный иммунитет небных миндалин. Показано, что бенз(а)пирен способен вызывать раннюю экспрессию провоспалительных цитокинов, повышенную специфическую чувствительность организма к компонентам факторной нагрузки, а также увеличению уровня показателя медиаторов иммунной регуляции IL-10 , $\text{TNF-}\alpha$, IL-17 , которые продуцируются, секретируются и запускают иммунный ответ организма через специфические рецепторы иммунокомпетентных клеток, в том числе в легких [Долгих О. В., 2017].

Для установления развития негативных эффектов со стороны органов дыхания целесообразно для исследования комплекса цитологических, биохимических, иммунологических показателей в качестве биосубстратов использовать выдыхаемый воздух, мокроту и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛЖ), цельную кровь, сыворотку и плазму крови, мочу, назальный секрет, каждый из которых имеет свою информативную ценность. Поскольку ряд развивающихся процессов в органах дыхания имеют общие патогенетические механизмы (воспаление и повышение ПОЛ), биомаркеры, характеризующие эти процессы, являются неспецифическими.

Повреждение альвеолярных структур можно идентифицировать с помощью исследования БАЛЖ на содержание сурфактантных белков. Сурфактантный материал тонко наслаивается на всю поверхность альвеолярного эпителия, что обеспечивает стабильность альвеол, предотвращая коллапс и сохраняя проходимость. Среди четырех сурфактантных белков (SP) (SP-A,

SP-B, SP-C и SP-D) SP-A и SP-D играют значительную роль в защите легких [Vieira F. et al., 2017], SP-B и SP-C — полипептиды с высокой гидрофобностью, но значительно меньшие по размерам, выполняют ключевую роль в альвеолярной стабильности — снижают поверхностное натяжение, тем самым предотвращают альвеолярный коллапс, участвуют в адсорбции и распространении сурфактанта вдоль альвеолярной выстилки [Chroneos Z. C. et al., 2010; Харламова О. С. и др., 2020]. SP-A, являясь частью системы врожденного иммунитета, способен посредством взаимодействия с дендритными клетками и Т-клетками регулировать иммунный ответ в легких [Vieira F. et al., 2017]. Одна из основных задач SP-A — предотвратить чрезмерную активацию каскадов воспалительного ответа, что потенциально может привести к повреждению легочной ткани и, как следствие, к нарушению газообмена [Kishore U. et al., 2006]. Белок SP-D, также как SP-A, играет ключевую роль в легких, в системе гуморального и врожденного иммунитета; связывает широкий спектр патогенных микроорганизмов, подавляет рост микроорганизмов, участвует в повреждении бактериальной мембраны, стимулирует фагоцитоз, хемотаксис, регулирует экспрессию цитокинов и продукцию свободных радикалов [Kong X. N. et al., 2007]. SP-D обеспечивает взаимодействие с патогенными микроорганизмами (как грамотрицательными, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae*, так и грамположительными, микобактериями, вирусами, в том числе вирусом гриппа, грибами), выступая в качестве аттрактанта для иммунных клеток, тем самым выполняя классические опсонизирующие функции. Белки SP-A и SP-D играют значительную роль в каскаде и моделировании воспалительных реакций. SP-D регулирует клиренс апоптотических клеток и телец, а также тормозит высвобождение цитокинов и других провоспалительных продуктов [Lhert F. et al., 2007]. SP-A и SP-D посредством взаимодействия с миелопероксидазой увеличивают апоптотическую активность нейтрофилов. SP-A регулирует сигнальные пути в макрофагах при микробном распознавании, причем дифференцированно — за счет контроля экспрессии генов в ответ на критические сигнальные события в клетках [Pavlovic J. et al., 2006]. В целом, эти белки при попадании в кровоток и обнаружении в БАЛЖ служат важными маркерами повреждения легких [Chroneos Z. C. et al., 2010]. При этом в зависимости от характера повреждения тип сурфактантного белка различается. При рестриктивных заболеваниях легких повышена экспрессия белков SP-A и SP-D [Cheng I. W. et al., 2003], временное увеличение SP-A и SP-B в плазме является результатом прогрессирования проницаемости альвеолярных капилляров [Greene K. E. et al., 2002]. Обнаружение SP-A и SP-D в циркуляции является прогностическим признаком интерстициальных заболеваний легких [Cheng I. W. et al., 2003; Leeming D. J. et al., 2012].

Коллаген и эластин присутствуют в легких в большом количестве, обеспечивая их уникальную структурную основу. Повреждение структурных компонентов легкого приводит к протеолитической деградации коллагена и эластина, связанных с внеклеточным матриксом. Затем фрагменты побочных продуктов деградации выявляют в БАЛЖ, крови и даже в моче. Их присутствие в плазме свидетельствует о структурных нарушениях легких. Некоторые фрагменты коллагена и эластина обладают высокой реакционной способностью и вызывают воспалительные реакции [Cantor J. O., Shteyngart B., 2004]. Десмозин и изодесмозин — продукты деградации эластина, идентифицируются в кровотоке и считаются довольно специфическими маркерами эмфизематозных изменений в легких. Другие продукты деградации эластина также были идентифицированы и названы эластокинами на основании их способности вызывать воспалительную реакцию [Viglio S. et al., 2007; Popov T. A., 2011].

Биохимические, цитологические и иммунологические показатели, определяемые в БАЛЖ, являющиеся наиболее информативными для выявления и оценки негативных эффектов со стороны органов дыхания, приведены в таблице 4.6 [Viglio S. et al., 2007; Popov T. A., 2011]. Например, при повреждении дыхательных путей и альвеолярных структур происходит просачивание сосудистого белка в альвеолярное пространство. Повышенный синтез клеточного белка также может привести к утечке белков из эпителиальных клеток в апикальную сторону дыхательных путей. Анализ общего белка в БАЛЖ обеспечивает простейшую и наиболее точную оценку повреждения легких и просачивания сосудов [Hoffman A. M., 2008; Emad A., Emad V., 2008].

При негативном воздействии химических веществ на слизистую оболочку дыхательных путей повышается активность лактатдегидрогеназы, γ-глутамил-трансферазы, характеризующих прямую или опосредованную цитотоксичность и повреждение эпителиальных клеток [Jean J. C. et al., 2003; Нуноуа Т. et al., 2011]. Экспериментальными исследованиями показано, что в БАЛЖ возрастает количество различных протеаз, участвующих в деградации белков внеклеточного матрикса после повреждения клеток легких [Behndig A. F. et al., 2009].

Поскольку легкие постоянно подвергаются воздействию высоких уровней молекулярного кислорода, существует потенциал для окисления структурных макромолекул (окислительный стресс). При этом жидкость слизистой оболочки легких обогащена различными химическими антиоксидантами (аскорбат, урат и GSH), внеклеточной супероксиддисмутазой, железосвязывающими белками (лактоферрин, трансферрин и ферритин). В условиях негативного воздействия химических веществ происходит нарушение антиоксидантного гомеостаза. При окислительном стрессе баланс между оксидантами и

антиоксидантами смещается из-за повышенного окисления, возникает повреждение клеточных структур [Guo L. et al., 2013]. В экспериментах установлено, что повышенная окислительная нагрузка приводит к истощению аскорбата в БАЛЖ, что связано с просачиванием сосудов и их воспалением [Ghio A. J. et al., 2008]. В поддержании антиоксидантного гомеостаза решающую роль играют железосвязывающие белки. Высокие уровни ферритина, лактоферрина и трансферрина обнаруживаются в БАЛЖ вследствие повреждения клеток легких [Eder E. et al., 2008].

Таблица 4.6

Информативные показатели негативных эффектов со стороны органов дыхания, определяемые в БАЛЖ [Gupta R. C., 2019]

Молекулярно-клеточные биомаркеры	Негативный эффект
Белок, альбумин, лактатдегидрогеназа, γ-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, N-ацетилглюкозаминидаза, лизоцим	Повреждение клеток легких
Нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги, цитокины, хемокины, поверхность клеток лимфоцитов (CD8 ⁺ , CD4 ⁺)	Воспаление
β-глюкуронидаза, N-ацетилглюкозаминидаза, α-маннозидаза, арилсульфатаза, кислая гидролаза	Нарушение фагоцитарной активности
Гликопротеин (KL-6), белок 16 клеток Кларка (CC16), муцин 5AC (Muc5AC), муцин 1 (Muc1), фрагмент цитокератина 16 (CK-19), углеводный антиген Sialyl Lewis (SLX)	Повреждение дыхательных путей и гиперсекреция
Рецептор конечного продукта усиленного гликирования (RAGE), антиген фактора фон Виллебранда (vWf-Ag), щелочная фосфатаза	Повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия
Гидроперекиси, малоновый диальдегид, 8-гидроксигуанозин, изопропан, 4-гидроксиноненаль (4-HNE)	Индукция окислительных процессов
Аскорбат, глутатион, внеклеточная супероксиддисмутаза (ECSOD), общая антиоксидантная способность; ферритин, трансферрин, лактоферрин	Дисбаланс оксидантно-антиоксидантных процессов
Белки сурфактанта (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D)	Нарушение в системе легочного сурфактанта
Десмозин, фрагменты эластина и коллагена; матриксные металлопротеазы (α1 антитрипсин, желатиназа B, коллагеназа IV типа, нейтрофильная эластаза); матриксные антипротеазы (α1-ингибитора протеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1)	Деструкция альвеол

В качестве показателей окислительного стресса во многих случаях исследуют 4-гидроксиноненаль (4-HNE), малоновый диальдегид, которые образуются в результате окисления полиненасыщенных липидов в окислительных

условиях. В низких концентрациях 4-HNE может вызывать пролиферацию, в то время как высокие концентрации могут приводить к клеточному апоптозу [Sunjic S. B. et al., 2005; Li Y. et al., 2016]. Окислительный стресс и воспаление являются характерными особенностями, сопровождающими аллергические заболевания [Okayama Y. et al., 2005; Galli S. J. et al., 2008; Qu J. et al., 2017]. Многочисленными исследованиями установлено взаимное усиление окисления и воспаления при аллергических заболеваниях дыхательных путей [Bowler R. P., Crapo J. D., 2002; Nadeem A. et al., 2003; Emin O. et al., 2012; Han M. et al., 2021]. Это взаимодействие включает активацию воспалительных и резидентных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки и гладкомышечные клетки, что приводит к значительному образованию АФК. Этот процесс обуславливает повреждение клеточных мембран, способствует проникновению дополнительных воспалительных клеток в ткань, запускает выработку провоспалительных цитокинов и закрепляет патологический цикл, что, в конечном итоге, способствует прогрессированию заболевания [Aldakheel F. M. et al., 2016; Groot L. E.S. et al., 2019].

Цитокины и хемокины секретируются эпителиальными, гладкомышечными, интерстициальными и эндотелиальными клетками легких. В зависимости от характера повреждения клеток легких динамика и секреция этих молекул различается, что позволяет прогнозировать тип и тяжесть функциональных нарушений. Например, повышенная секреция Th2 цитокинов будет свидетельствовать о фенотипе астмы [Hartl D. et al., 2009], тогда как повышенный уровень γ -интерферона и связанных с ним цитокинов могут составлять основу хронической обструктивной болезни легких [Chung K. F., 2005]. Повышенная секреция этих цитокинов отмечается при иммунном ответе, а также может возникать при повреждениях, не опосредованных иммунными механизмами. Некоторые из этих цитокинов и хемокинов служат для стимуляции провоспалительной реакции, тогда как другие участвуют в поддержании гомеостаза. При активации клеточных рецепторов и последующей передаче сигналов через MAP-киназу и пути NF- κ B индуцируется экспрессия цитокинов [Schmidt R. et al., 2007; Ohlmeier S. et al., 2008]. Следовательно, белки, высвобождаемые в жидкость слизистой оболочки дыхательных путей, могут служить маркерами основного воспаления легких, приобретающего хроническое течение.

Повреждение легких приводит к рекрутированию воспалительных клеток из крови в отделы легких посредством строго регулируемых иммунологических процессов. Этот процесс приносит нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты и моноциты в легкие и в воздушные полости. Тип и степень клеточ-

ной инфильтрации зависят от физико-химических свойств ингалянта и степени начального повреждения. Следовательно, анализ клеточного содержимого в БАЛЖ представляет собой наиболее точное определение характера основного патологического процесса. Поскольку у здоровых людей БАЛЖ в основном содержит макрофаги, наличие других типов клеток, таких как нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты, явно может идентифицировать характер воспаления и тип основного заболевания [Schmidt R. et al., 2007].

Идентификация и количественная оценка воспалительных клеток может дать представление о типе ответной патологической реакции. Например, неиммунное повреждение легких, связанное с врожденным ответом, будет связано с увеличением нейтрофилов БАЛЖ, в то время как иммуноопосредованные процессы могут иметь эозинофильную и лимфоцитарную воспалительную реакцию [Gupta R. C., 2019].

Развитие методических подходов к оценке клеточной реакции БАЛЖ имеет существенное значение для прогноза негативных эффектов, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических веществ. Определены особенности клеточной реакции при воздействии 7 металлов в нано- и микродиапазоне частиц сравнительно (Al, Mn, Ni, Cr, Cu, Ca, Mg, Co, Mo).

На примере цитологической оценки мазков БАЛЖ, полученной на биологической модели (крысы линии Wistar) при однократной интратрахеальной экспозиции суспензиями нано- (10–20 нм) и микрогабаритного (20–30 мкм) оксида алюминия (нано- и микро Al_2O_3 в дозе 0,01 мг/кг·сут, эквивалентной реальной 0,1 RfD с учетом экстраполяции) в концентрации действующего вещества 0,01 мг/м³, установлено, что при воздействии наночастиц развивается клеточная реакция по эозинофильному типу (увеличено количество эозинофилов относительно контроля в 62 раза, $p = 0,0001$), относительно экспозиции микрогабаритными — в 20,7 раза ($p = 0,001$); соотношение лейкоцитов/альвеолярные макрофаги при экспозиции наночастицами увеличено в 3,8 раза относительно контроля и в 2,9 раза — относительно экспозиции микрогабаритными ($p = 0,002$)) (табл. 4.7, рис. 4.3, 4.4).

При воздействии микро Al_2O_3 развивается клеточная реакция по нейтрофильному типу (содержание эозинофилов в БАЛЖ увеличено в 3 раза относительно контроля, $p = 0,045$) [Землянова М. А. и др., 2019а].

На основе полученных экспериментальных данных предложена модель зависимости количества эозинофилов и нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ от общей удельной площади поверхности различного размера частиц Al_2O_3 (рис. 4.5).

Согласно этой зависимости триггерная величина общей удельной площади поверхности частиц Al_2O_3 , воздействующих на дыхательные пути, составляет 0,6 м².

Таблица 4.7

Цитологическая характеристика мазков БАЛЖ крыс линии Wistar через 24 часа после однократного интратрахеального введения нано- и микродисперсного оксида алюминия ($F_{крит} = 4,29, p \leq 0,05$)

Клеточные элементы БАЛ	Группа животных		
	Контрольная группа $n = 9$	Группа сравнения $n = 9$	Опытная группа $n = 9$
Общее количество клеток, ед. $\times 10^6$	$1,85 \pm 0,01^*$ ($F = 47,26; p = 0,0001$)	$17,37 \pm 0,05^{**}$ ($F = 29,70; p = 0,0003$)	$21,96 \pm 0,07^*$ ($F = 1,59; p = 0,290$)
Альвеолярные макрофаги, ед. $\times 10^6$	$1,18 \pm 0,07^*$ ($F = 76,68; p = 0,0001$)	$5,65 \pm 0,10^{**}$ ($F = 15,91; p = 0,002$)	$7,28 \pm 0,09^{***}$ ($F = 4,81; p = 0,019$)
Нейтрофильные лейкоциты, ед. $\times 10^6$	$0,65 \pm 0,07^*$ ($F = 129,03; p = 0,0001$)	$10,38 \pm 0,41^{**}$ ($F = 28,54; p = 0,0004$)	$14,05 \pm 0,81^*$ ($F = 4,30; p = 0,014$)
Эозинофилы, ед $\times 10^6$	$0,01 \pm 0,003^*$ ($F = 73,69; p = 0,0001$)	$0,03 \pm 0,004^*$ ($F = 4,33; p = 0,045$)	$0,62 \pm 0,02^{***}$ ($F = 18,42; p = 0,001$)
Нейтрофильные лейкоциты / альвеолярные макрофаги, у.е.	$0,55 \pm 0,07^*$ ($F = 17,46; p = 0,002$)	$1,58 \pm 0,08^{**}$ ($F = 4,31; p = 0,014$)	$2,10 \pm 0,03^{***}$ ($F = 15,41; p = 0,002$)

Примечание: * — достоверные различия с опытной группой; ** — достоверные различия с контрольной группой; *** — достоверные различия с группой сравнения; • — отсутствие достоверных различий с группой сравнения; ■ — отсутствие достоверных различий с контрольной группой.

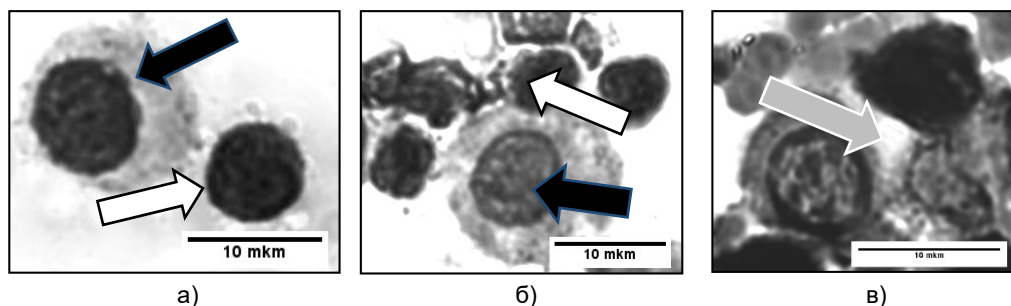


Рис. 4.3. Микрофотографии клеток БАЛЖ крыс линии Wistar после однократного интратрахеального воздействия суспензии нано- и микро Al_2O_3 /физиологического раствора в дозе 0,01 мг/кг х сут, эквивалентной реальной (0.1 RfD с учетом экстраполяции): а — контрольная группа (нет воздействия); б — группа сравнения (воздействие микро Al_2O_3 , 20–30 мкм); в — опытная группа (воздействие нано Al_2O_3 , 13–20 нм) (черные стрелки указывают на альвеолярные макрофаги; белые — на нейтрофильные лейкоциты; серые — на эозинофилы)

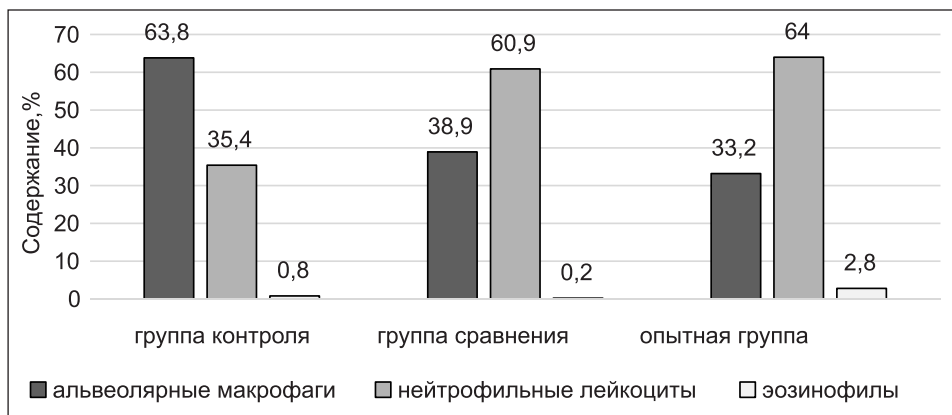


Рис. 4.4. Состав клеточных компонентов мазков БАЛЖ крыс линии Wistar через 24 ч после однократного интратрахеального введения суспензий *нано- и микро*Al₂O₃

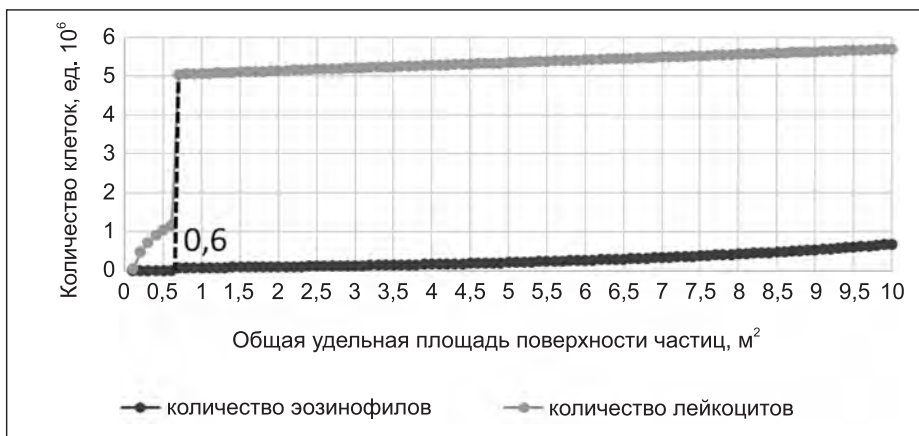


Рис. 4.5. Зависимость количества клеток в БАЛЖ крыс линии Wistar от величины общей удельной площади поверхности дисперсных частиц Al₂O₃ при однократном интратрахеальном введении

Количество эозинофилов в БАЛЖ при воздействии частиц Al₂O₃ с общей удельной площадью поверхности менее 0,6 м² определяется согласно уравнению:

$$N_{э1} = (S \cdot N_{э0}) \cdot 10^6, \quad (4.2)$$

где $N_{э1}$ — количество эозинофилов в БАЛЖ при воздействии частиц Al₂O₃ с общей удельной площадью поверхности < 0,6 м², ед. · 10⁶;

S — общая удельная площадь поверхности частиц Al₂O₃, м²;

$N_{э0}$ — количество эозинофилов в БАЛЖ контрольной группы, ед. · 10⁶;

10⁶ — коэффициент пересчета.

Количество нейтрофильных лейкоцитов при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности менее $0,6 \text{ м}^2$ определяется в соответствии с уравнением:

$$N_{л1} = ((НЛ/АМ)_{\text{норм}} \cdot \ln S + N_{л0}) \cdot 10^6, \quad (4.3)$$

где $N_{л1}$ — количество нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности $< 0,6 \text{ м}^2$, ед. $\times 10^6$;

$(НЛ/АМ)_{\text{норм}}$ — отношение нейтрофильных лейкоцитов к альвеолярным макрофагам в контрольной группе, у. е.;

S — общая удельная площадь поверхности частиц Al_2O_3 , м^2 ;

$N_{л0}$ — количество нейтрофильных лейкоцитов в контрольной группе, ед. $\times 10^6$;

10^6 — коэффициент пересчета.

Количество нейтрофильных лейкоцитов при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности более $0,6 \text{ м}^2$ определяется в соответствии с уравнением:

$$N_{л2} = (N_{э1} + S(N_{л1} + N_{А1}) \cdot 10^6, \quad (4.4)$$

где $N_{л2}$ — количество нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности $> 0,6 \text{ м}^2$ (группа сравнения), ед. $\times 10^6$;

$N_{э1}$ — количество эозинофилов в БАЛЖ при воздействии Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности $< 0,6 \text{ м}^2$, ед. $\times 10^6$;

S — общая удельная площадь поверхности частиц Al_2O_3 , м^2 ;

$N_{л1}$ — количество нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности $< 0,6 \text{ м}^2$, ед. $\times 10^6$;

$N_{А1}$ — количество альвеолярных макрофагов в БАЛЖ при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности $< 0,6 \text{ м}^2$, ед. $\times 10^6$;

10^6 — коэффициент пересчета.

Количество эозинофилов при воздействии частиц оксида алюминия с общей удельной площадью поверхности более $0,6 \text{ м}^2$ определяется в соответствии с уравнением:

$$N_{э2} = (N_{э1} \cdot e^{0,23S}) \cdot 10^6, \quad (4.5)$$

где $N_{э2}$ — количество эозинофилов в БАЛЖ при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности $> 0,6 \text{ м}^2$, ед. $\times 10^6$;

$N_{э1}$ — количество эозинофилов в БАЛ при воздействии частиц Al_2O_3 с общей удельной площадью поверхности $< 0,6 \text{ м}^2$, ед. $\times 10^6$;

S — общая удельная площадь поверхности частиц Al_2O_3 , м^2 ;

10^6 — коэффициент пересчета.

Предложенные модели зависимости свидетельствуют, что при общей удельной площади поверхности частиц Al_2O_3 больше триггерной величины

(0,6 м²) проявляется эозинофильная реакция, меньше триггерной величины — лимфоцитарная реакция. Увеличение количества эозинофилов при относительно малом росте количества нейтрофильных лейкоцитов, выявленное при воздействии наночастиц, может указывать на вероятность развития эозинофильного альвеолита, характерного для заболеваний органов дыхания с аллергокомпонентом (например, бронхиальной астмы). Увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов при незначительном росте числа эозинофилов, выявленное при воздействии микрочастиц вещества, может свидетельствовать о вероятности развития лимфоцитарного альвеолита, сопровождающего такие патологические состояния органов дыхания, как силикоз [Шапиро Н. А., 2005].

Электронной микроскопией клеточных компонентов в БАЛЖ экспериментальных животных, экспонированных нано- и микрочастицами Al_2O_3 , *установлено* нарушение структуры и формы поверхности альвеолярного макрофага в виде «пенистости», что свидетельствует о повреждении клеточной мембраны [Черняев А. Л. и др., 2004].

Методом цифровой фотографической съемки на разных фокусных расстояниях созданы трехмерные реконструкции поверхности фиксированных клеток БАЛЖ, представленные на рисунке 4.6.

Технологией анализа изображений подтверждено и расширено представление о зависимости степени повреждения клетки от морфометрического состава воздействующих веществ. На примере интратрахеальной экспозиции распространенным и высокотоксичным веществом с различным размером частиц (нано- и микродисперсный Al_2O_3) выявлено, что поверхность альвеолярных макрофагов повреждена в большей степени при воздействии нанодисперсных частиц относительно повреждений поверхности данных клеток при воздействии микродисперсного аналога. Среднее квадратичное отклонение в величине неровностей составляет $4,7 \pm 0,07$ мкм, что в 13,4 раза выше показателя группы контроля ($0,38 \pm 0,01$ мкм) ($F = 4,39$; $p = 0,015$) и в 3,6 раза выше показателя группы сравнения ($1,30 \pm 0,09$ мкм) ($F = 16,53$; $p = 0,002$). Средний диаметр повреждений на поверхности макрофагов выше размера частиц, вводимых интратрахеально. В опытной группе средний диаметр повреждений составил $0,4 \pm 0,05$ мкм, что в 2,3 раза меньше, чем в группе сравнения ($0,9 \pm 0,08$ мкм) ($F = 7,71$; $p = 0,0079$). Среднее число повреждений альвеолярных макрофагов составило $2,4 \pm 0,04$ шт./мкм², что в 8 раз больше, чем в группе сравнения ($0,3 \pm 0,06$ шт./мкм²) ($F = 16,05$; $p = 0,005$). Доля альвеолярных макрофагов с нарушенной структурой поверхности и формой составила при воздействии наночастиц 18 %, микрочастиц — 7,2 % ($F = 8,87$; $p = 0,011$). Глубина повреждения ткани подтверждена гистологически (рис. 4.7).

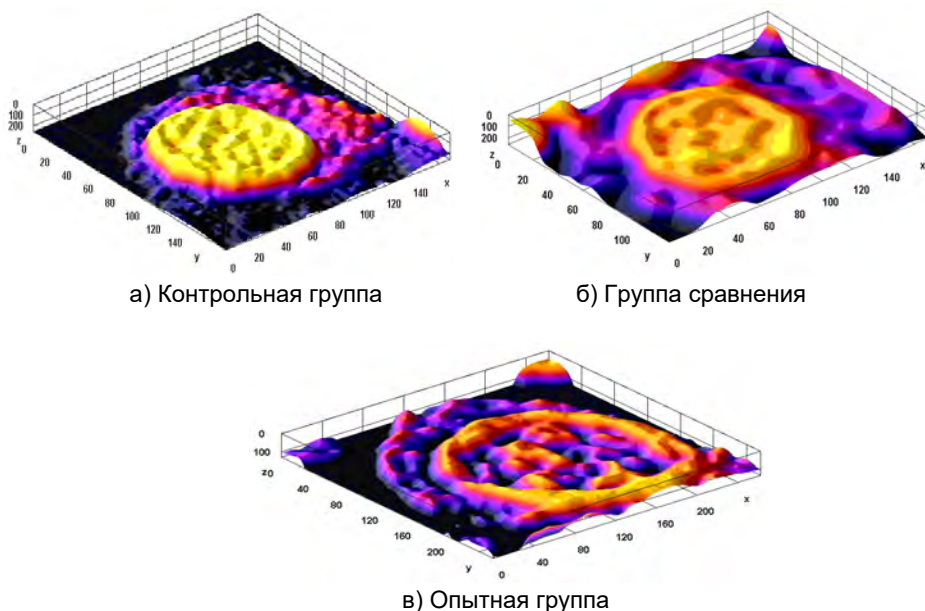


Рис. 4.6. Трехмерная реконструкция поверхности фиксированных альвеолярных макрофагов БАЛЖ крыс линии Wistar при однократном интратрахеальном воздействии частиц Al_2O_3 : а) контрольная группа (нет воздействия частиц); б) опытная группа (воздействие частиц 13–20 нм); в) группа сравнения (воздействие частиц 10–20 мкм)

Патоморфологические изменения в легких при экспозиции наночастицами вещества представлены в виде выраженной гиперплазии лимфоидной ткани, эозинофильных инфильтратов, геморрагических очагов. При экспозиции микрочастицами гистологически изменения существенно менее выражены и характеризуются умеренной гиперплазией лимфоидной ткани, эозинофильными инфильтратами при отсутствии таковых в легких контрольной группы.

Предложена модель зависимости, описывающая степень повреждения поверхности альвеолярного макрофага от общей удельной площади поверхности частиц, введенных интратрахеально (рис. 4.8).

В условиях однократной интратрахеальной экспозиции наночастицами оксида меди (CuO) показано изменение состава клеточной популяции в БАЛЖ в виде увеличения относительного числа альвеолярных макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, снижения числа моноцитов и лимфоцитов, что характерно для развития нейтрофильного варианта острой воспалительной реакции [Степанков М. С., 2023]. Это может спровоцировать развитие воспаления тканей легких и бронхов при многократной ингаляционной экспозиции в виде пневмонии, бронхита и васкулитов.

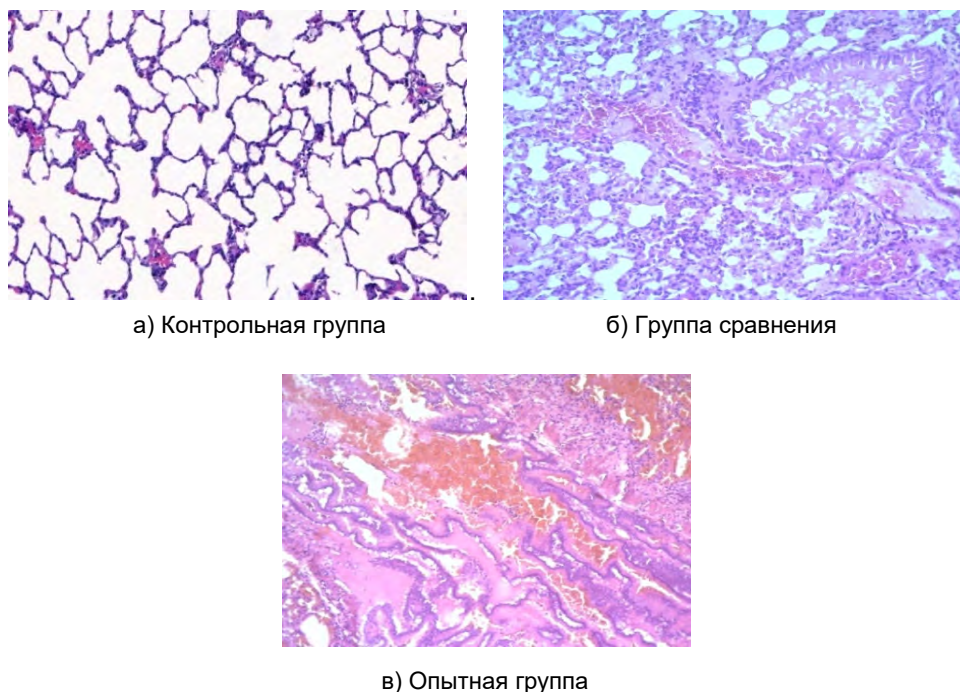


Рис. 4.7. Патоморфологические изменения тканей легких крыс линии Wistar при однократном интратрахеальном введении суспензии частиц нано- и $\text{микро-}\text{Al}_2\text{O}_3$ в дозе 0,01 мг/(кг·сут), контроль — введение физиологического раствора: а) нет воздействия частиц, б) воздействие частиц 10–20 мкм, в) воздействие частиц 13–20 нм

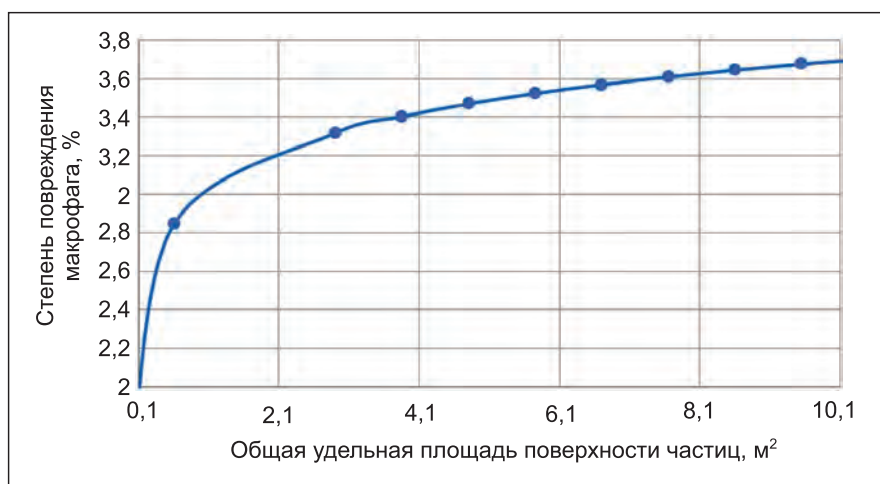


Рис. 4.8. Графическое представление зависимости степени повреждения альвеолярных макрофагов в БАЛЖ крыс линии Wistar от величины общей удельной площади поверхности частиц Al_2O_3 при однократном интратрахеальном введении

Полученные результаты свидетельствуют, что применение методов анализа цифровых изображений мазков БАЛЖ является эффективным и расширяет возможности обоснования предиктивных биомаркеров для выявления и оценки негативных эффектов со стороны органов дыхания при экспозиции химических веществ.

Согласно приведенной зависимости, доля повреждений определяется в соответствии с уравнением:

$$P = n \cdot \ln S + 3, \quad (4.6)$$

где P — доля повреждений поверхности альвеолярного макрофага, %;

n — среднее число повреждений на 1 мкм² поверхности макрофага, шт./мкм²;

S — общая удельная площадь поверхности частиц, м².

Для выявления биомаркеров негативных эффектов, помимо БАЛЖ, применяют конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) [Felix et al., 2013]. Однако этот метод менее широко используется в экспериментальных исследованиях из-за трудностей с адекватным сбором образцов и интерпретации данных. КВВ может содержать порядка 3500 компонентов, которые включают летучие органические компоненты, оксид азота, воспалительные молекулы, побочные продукты окисления (перекись водорода и изопростаны, нитраты и нитриты, простаноиды, лейкотриены) и цитокины. Биомаркеры КВВ часто применяют для изучения негативных эффектов при воздействии профессиональных химических факторов риска [Cherot-Kornobis N. et al., 2012].

В отличие от циркулирующих биомаркеров и биомаркеров БАЛЖ, существует относительно небольшое количество показателей, идентифицируемых в моче, которые связаны с негативными эффектами со стороны дыхательной системы. К ним относятся компоненты структуры легких и побочные продукты окисления, которые не фильтруются через все пути. Десмозин, структурный компонент эластина и других фрагментов, высвобождается при повреждении легких и при различных патологических состояниях обнаруживается в моче [Joung K. E. et al., 2011; Laguna T. A. et al., 2012]. Побочные продукты окисления, такие как 8-гидрокси-2-деоксигуанозин (8-ОН-2-dG), обнаружены в моче пациентов с бронхолегочной дисплазией. Показано, что данный бомбизин-подобный пептид присутствует в организме человека, страдающего бронхолегочной дисплазией [Cullen A. et al., 2002].

При углубленном обследовании детей с повышенным содержанием ряда веществ, тропных к органам дыхания (в крови никеля до 4,0 раза, фенола до 5,0 раза, в моче алюминия до 4,2 и фторид-иона до 7,1 раза относительно референтных уровней и показателей сравнения), установлено повышенное выведение (до 1,8 раза относительно группы сравнения) с мочой 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (8-ОН-2-dG) ($p = 0,0001$). Выявлены статисти-

повышенным до 9,2 раза (относительно группы сравнения) содержанием в моче и крови алюминия, марганца, хрома, никеля, фторид-иона, фенола, формальдегида, тропных к органам дыхания. Установлены достоверные различия в частоте регистрации хронических воспалительных и лимфопролиферативных заболеваний верхних дыхательных путей в виде хронического риносинусита и хронического тонзиллита (в 1,9 и 1,6 раза чаще относительно неэкспонированных детей, $p = 0,03-0,05$), имеющих достоверную зависимость от повышенного содержания марганца, хрома, формальдегида в крови, алюминия и фторид-иона в моче ($R^2 = 0,22-0,34$; $155,12 \leq F \leq 189,87$; $p = 0,0001$) [Зайцева Н. В. и др., 2019; Пережогин А. Н. и др., 2021].

Повышенная выявляемость данных заболеваний подтверждалась более частым и более выраженным развитием реакции неспецифического воспаления и сенсибилизации верхних отделов органов дыхания. Об этом свидетельствует повышенный в 2,0–2,2 раза, относительно неэкспонированных детей, уровень абсолютного и относительного числа эозинофилов в крови ($p = 0,015-0,043$). Установлено 11,2 % проб с повышенным уровнем индекса эозинофилии в назальном секрете ($p = 0,044$), что в 2,5 раза превышает показатель сравнения ($p = 0,035$) и связано с повышенным содержанием в крови никеля, хрома, формальдегида ($R^2 = 0,17-0,66$; $9,54 \leq F \leq 102,72$; $p = 0,0001-0,004$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,15$; $F = 13,13$; $p = 0,002$) (табл. 4.8).

Наблюдалось достоверное превышение среднего значения содержания (в 2,1 раза) и доли повышенных проб (в 4,3 раза) IgE общего в сыворотке крови ($p = 0,025$), уровня и частоты регистрации повышенной чувствительности к алюминию, относительно группы сравнения, в 2,0 раза ($p = 0,011$). Установлена достоверная зависимость повышения концентрации IgE общего от повышения марганца, хрома в крови ($R^2 = 0,17-0,48$, $8,16 \leq F \leq 22,25$; $p = 0,0001-0,007$) [Пережогин А. Н. и др., 2021]. Выявленные негативные эффекты у экспонированных детей характеризовали в первую очередь активацию процессов окисления в организме. Об этом свидетельствует повышение в 1,2–1,3 раза среднегруппового уровня МДА в плазме крови ($3,36 \pm 0,13$ мкмоль/дм³) относительно верхней границы физиологической нормы и данного показателя у детей в группе сравнения ($p = 0,0001-0,001$).

Об интенсификации процессов внутриклеточной антиоксидантной защиты в ответ на повышение окислительной активности свидетельствует повышение средней концентрации Cu/Zn-СОД в сыворотке крови и АОА плазмы крови в 1,7 и 1,2 раза соответственно относительно показателей группы сравнения ($p = 0,001-0,013$). Доля проб плазмы крови с повышенным уровнем МДА в 2,9 раза, АОА и Cu/Zn-СОД в 1,6 и 2,7 раза выше аналогичных показателей группы сравнения (37 %, 89,3 %, 16,7 % соответственно, $p = 0,0001-0,002$). Установлены причинно-следственные связи повышенного

уровня МДА в плазме крови с повышенным содержанием меди в крови ($b_0 = -0,90$, $b_1 = 2,66$; $R^2 = 0,32$; $p = 0,0001$), повышенной активности Cu/Zn-СОД в сыворотке крови и АОА в плазме крови — с повышенным уровнем хрома, оксидола в крови и фторид-иона, алюминия в моче ($-2,39 \leq b_0 \leq -1,85$, $1,15 \leq b_1 \leq 405,36$; $R^2 = 0,13-0,54$; $p = 0,0001$).

Таблица 4.8

Параметризованные модели причинно-следственных связей «маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей из зон наибольшего риска развития заболеваний органов дыхания

Экспозиция с атмосферным воздухом	Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Критерий изменения маркера эффекта	Параметры модели «маркер экспозиции – маркер негативного эффекта»		Критерий Фишера ($F > 3,96$)	Статистическая значимость моделей ($p \leq 0,05$)	Коэффициент детерминации ($R^2 > 0,01$)
				b_0	b_1			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
диАлюминий триоксид до 0,02 мг/м ³ (до 4RfC ⁴)	Алюминий в моче 0,036±0,004 мг/дм ³ (5,5RfL ⁵)	Индекс эозинофилии	Повышение	-1,77±0,01	2,18±0,36	13,13	0,002	0,15
		Cu/Zn-СОД		-1,85±0,01	31,10±5,12	188,8	0,0001	0,54
		IgG специфический к Al		-2,01±0,001	26,41±7,23	33,01	0,001	0,18
Марганец (IV) оксид до 0,00005 мг/м ³ (до 1RfC)	Марганец в крови 0,014±0,001 мг/дм ³ (1,2RfL)	Гидроперекиси липидов	Повышение	-2,62±0,033	86,06±395,7	18,71	0,001	0,419
		МДА		-0,52±0,281	116,92±2904,0	4,70	0,039	0,180
		IgE общий		-2,65±0,091	84,20±868,5	8,16	0,007	0,166
Никель оксид до 0,0013 мг/м ³ (до 25RfC)	Никель в крови 0,01±0,0003 мг/дм ³ (10RfL)	Индекс эозинофилии	Повышение	-2,75±0,003	875,54±7462,6	102,7	0,0001	0,664

⁴ RfC (Reference concentration — референтная концентрация) — суточное воздействие вещества в течение всей жизни человека, которое устанавливается с учетом всех имеющихся современных научных данных и, вероятно, не приводит к возникновению неприемлемого риска здоровью чувствительных групп населения [Тиц Н. У., 2003].

⁵ RfL (Reference limit — референтный предел) — предел, в котором результаты исследований считаются нормой для здорового человека.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ксилол до 0,01 мг/м ³ (до 0,1RfC)	О-ксилол в крови 0,0029± 0,0003 мг/дм ³ (0,0)	АОА	Пониже- ние	-0,78± 0,004	203,38± 636,7	64,96	0,0001	0,537
Фенол до 0,0096 мг/м ³ (до 1,6RfC)	Фенол в крови 0,01±0,000 3 мг/дм ³	АОА	Пониже- ние	-1,72± 0,018	28,42± 8,41	95,99	0,0001	0,640
		Cu/Zn-СОД		-3,27± 0,017	25,40± 7,17	89,97	0,0001	0,702
		МДА	Повыше- ние	-1,26± 0,046	54,15± 21,17	138,4	0,0001	0,719
		Гидропере- киси липидов		-6,98± 0,876	111,84± 306,0	40,87	0,001	0,891
Формаль- дегид до 0,0096 мг/м ³ (до 1,6RfC)	Формаль- дегид в крови 0,01±0,000 3 мг/дм ³	Индекс эозинофилии	Повыше- ние	-2,69± 0,019	22,04± 50,93	9,53	0,004	0,169
		Гидропере- киси липидов		-2,44± 0,108	46,63± 358,70	6,06	0,024	0,224
Гидрофто- рид до 0,062 мг/м ³ (до 4,8RfC)	Фторид- ион в моче 0,796±0,04 1 мг/дм ³ (3,9RfL)	Гидропере- киси липидов	Повыше- ние	-2,66± 0,02	1,520± 0,061	38,69	0,0001	0,486
		Cu/Zn-СОД	Пониже- ние	-3,26± 0,032	1,714± 0,085	34,72	0,0001	0,362
Хром (VI) оксид до 0,0013 мг/м ³ (до 22,5RfC)	Хром в крови 0,004± 0,0003 мг/дм ³ (3,5RfL)	Индекс эози- нофилии	Повыше- ние	-2,593± 0,005	169,97± 830,9	34,76	0,0001	0,582
		Вах		-0,285± 0,011	429,57± 2408,8	76,60	0,0001	0,624
		TNFR		-0,43± 0,021	368,41± 4068,3	33,36	0,0001	0,437
		IgE общий		-2,412± 0,03	280,23± 3529,7	22,24	0,0001	0,482
		IgE специфи- ческий к Cr		-0,741± 0,013	449,46± 2504,7	80,65	0,0001	0,627
		Интерлейкин- 1бета		-2,28± 0,023	174,86± 22,32	17,96	0,0001	0,13
Медь (II) оксид до 0,0026 мг/м ³ (до 130 RfC)	Медь в крови 1,01±0,000 3 мг/дм ³ (1,1RfL)	Индекс эозинофилии	Повыше- ние	-3,77± 0,012	2,38± 0,02	333,8	0,0001	0,57
		МДА		-0,90± 0,042	2,66± 0,06	117,5	0,0001	0,32

На примере аэрогенной экспозиции, формируемой существенным превышением гигиенических нормативов в атмосферном воздухе (от 10,4 ПДК_{м.р.} и до 44 ПДК_{с.с.}) азота оксида и диоксида, серы диоксида, формальдегида, алюминия, марганца, фторидов газообразных, толуола и ксилола, взвешенных веществ, представленных преимущественно частицами PM_{2,5} микрон, сложного химического состава, включающего оксиды кремния, алюминия, хрома, марганца, никеля, титана (табл. 4.9, рис. 4.10, 4.11) [Тихонова И. В. и др., 2020], а также постоянным присутствием сероводорода до 0,6 ПДК_{м.р.}, оксидов ванадия (V), никеля, хрома (VI) и меди до 0,4 ПДК_{с.с.}, показано, что ее количественный уровень формирует риски развития негативных эффектов со стороны органов дыхания.

Таблица 4.9

**Морфометрический и химический состав взвешенных частиц
в пробах атмосферного воздуха жилой застройки**

Морфометрические параметры частиц					Химический состав частиц, % масс.					
Средне- попереч- ный раз- мер, мкм	Пло- щадь (S), мкм ²	Пери- метр (P), мкм	Коэффи- циент сфе- ричности (K _{сф})	Фактор дисперс- ности (f _{дисп})	Al ₂ O ₃	SiO ₂	Cr ₂ O ₃	MnO	NiO	TiO ₂
1,98	2,15	7,38	0,71	3,52	5,01	10,46	–	–	–	–
3,50	8,20	11,71	0,86	1,85	3,99	6,57	12,37	–	7,71	–
4,47	10,77	13,89	0,83	1,61	5,05	11,64	8,57	–	3,84	13,13
8,80	49,52	31,49	0,79	0,75	1,84	2,27	17,02	0,66	8,55	–
10,18	57,55	33,16	0,81	0,70	10,92	26,17	–	–	–	54,38
15,33	134,3	60,20	0,68	0,45	21,86	34,99	–	–	–	–
20,85	257,1	69,96	0,81	0,33	17,10	33,94	–	0,56	–	2,28

В натурных исследованиях с привлечением взрослых волонтеров у экспонированных лиц выявлено, что твердые частицы размером менее 1,5 мкм (до 47 %) и максимально округлой формы (до 88 %) достигают нижних дыхательных путей. Пример гистограммы распределения твердых частиц в дыхательных путях представлен на рисунке 4.12. Наибольшей проникающей способностью обладают частицы с формой, приближенной к сфере.

В крови идентифицируются твердые икосаэдрические частицы размером от 1,5 мкм до 10 нм до 90,5 % различного химического состава [Зайцева Н. В. и др., 2023а] (рис. 4.13, 4.14).

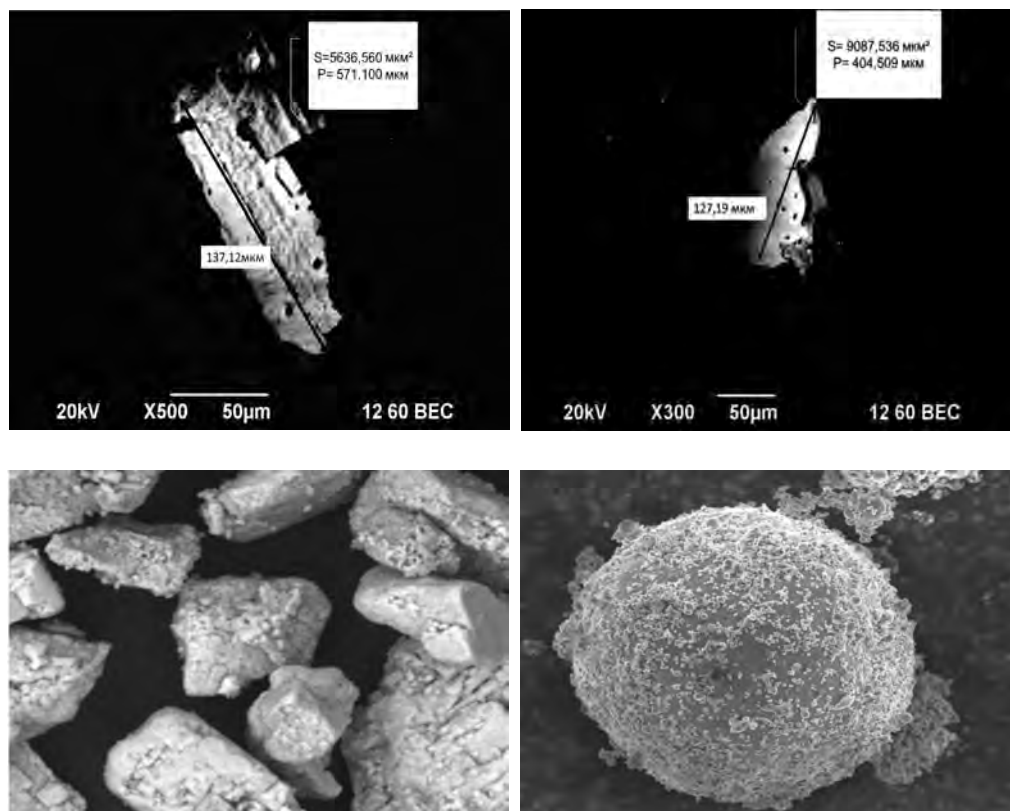


Рис. 4.10. Внешний вид взвешенных частиц

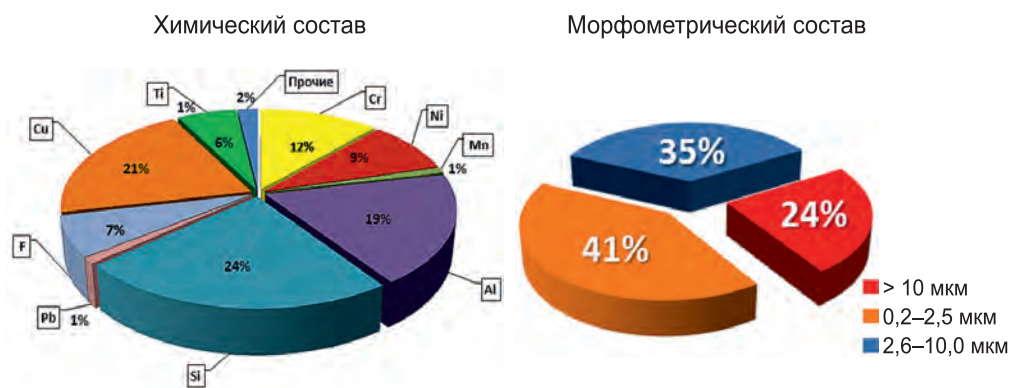


Рис. 4.11. Химический и морфометрический состав взвешенных частиц, присутствующих в атмосферном воздухе жилой застройки в зоне влияния выбросов от источников металлургических производств

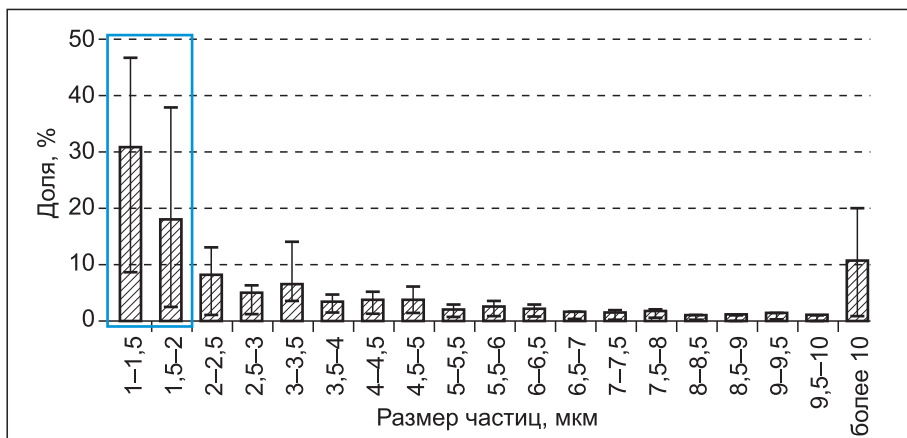


Рис. 4.12. Гистограмма распределения твердых частиц в нижних дыхательных путях

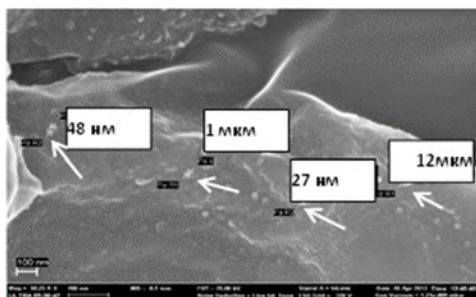


Рис. 4.13. Идентификация твердых частиц в крови методом растровой электронной микроскопии

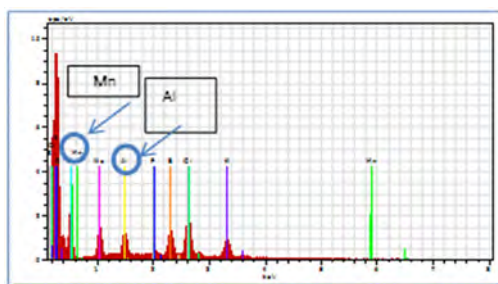


Рис. 4.14. Рентгеноспектральный анализ твердых частиц в крови. Концентрация в крови: Mn 0,08 и Al 0,08 мг/дм³

Риск для органов дыхания по показателю индекса опасности превышает приемлемый уровень при остром воздействии до 20 раз, при хроническом — до 50 раз [Кольдибекова Ю. В. и др., 2019]. Ранжированный перечень факторов риска включает 19 веществ, характеризующихся односторонним повреждающим действием на органы дыхания. В углубленных исследованиях показано, что у экспонированных детей среднее содержание в крови марганца, никеля, хрома, меди, в моче алюминия и фторид иона от 1,2 до 4,5 раза превышает референтные уровни и показатели группы сравнения. Кроме этого, в крови идентифицированы формальдегид, ксилит, концентрации которых в 1,4–2,8 раза превышали показатели группы сравнения. Частота регистрации проб с повышенным содержанием изучаемых веществ составила от 32 % до 100 % случаев от общего количества исследованных проб.

В зоне максимальной экспозиции концентрации веществ в биосредах увеличиваются до 1,5 раза. Связь с экспозицией доказана для алюминия, марганца, никеля, хрома, меди, ксилола, фтора, формальдегида ($0,14 \leq R^2 \leq 0,39$, $p = 0,0001-0,04$).

Особенностями нарушений состояния здоровья детей с повышенным содержанием токсичных веществ в биосредах являлись повышенная частота хронических болезней органов дыхания (в 2,5 раза чаще относительно группы сравнения), в том числе болезней с аллергическим компонентом (в 2,1 раза), лимфопролиферативного и воспалительного характера (в 6,6 раза) [Землянова М. А., Тихонова И. В., 2019]. Вклад химического фактора составил от 1,7 % до 52,8 % ($0,19 \leq R^2 \leq 0,48$, $p = 0,0001$). Выявлены более частые нарушения функции внешнего дыхания в виде снижения вентиляционной способности легких по рестриктивному (в 9,5 раза чаще) или обструктивному (в 4,1 раза чаще) типу, снижения объема воздушного потока через носовые дыхательные пути (в 1,7–4,3 раза чаще), преимущественно умеренной и выраженной степени, достоверно связанные с повышенным содержанием в крови марганца, хрома, никеля, формальдегида и в моче алюминия ($-3,55 \leq b_0 \leq 0,85$; $2,45 \leq b_1 \leq 325,41$; $R^2 = 0,15-0,64$; $p = 0,0001$). Установлены более частые и выраженные негативные эффекты, проявляющиеся в виде активации процессов окисления (в 2,4 раза чаще и в 1,4 раза выше уровень МДА), местной, общей и специфической сенсибилизации (до 1,5 раза чаще и в 1,4–1,9 раза выше уровень индекса эозинофилии, IgE общего, IgG специфического к Al, IgE специфических к Mn и Cr), нарушения нейромедиаторного обмена, обеспечивающего вегетативную регуляцию функционального состояния респираторной системы (в 12 раз чаще и в 1,5 раза выше уровень глутаминовой кислоты), активации клеточного и гуморального звена иммунитета (в 1,7–15,0 раза чаще и в 1,2–6,4 раза выше уровень Т-лимфоцитов (CD127⁺), p53, интерлейкина-1бета) и избыточной клеточной гибели (до 5 раз чаще и в 1,3–1,7 раза выше уровень внутриклеточного белка Вах и антиапоптотического белка bcl2, TNF-рецептора, Т-лимфоцитов (CD3⁺CD95⁺)).

У детей, подвергающихся длительной аэрогенной экспозиции металлов и органических соединений, установлены статистически достоверные причинно-следственные связи, отражающие вероятность развития негативных эффектов со стороны органов дыхания при повышенном содержании токсичных веществ в биосредах, доказанно связанных с факторами экспозиции. Выявленные и параметризованные связи отклонений диагностических показателей с повышенным содержанием в крови марганца, хрома, никеля, меди, формальдегида, о-ксилола, в моче фторид-иона, алюминия ($-0,07 \leq b_0 \leq 4,5$; $1,15 \leq b_1 \leq 405,36$; $R^2 = 0,12-0,81$; $p = 0,0001$) позволили обосновать маркеры негативных эффектов, этиопатогенетически отражающих

формирование заболеваний органов дыхания при аэрогенном воздействии химических факторов риска (табл. 4.10) [Кудаева И. В., 2021].

Таблица 4.10

Параметризованные модели причинно-следственных связей «маркер экспозиции – маркер негативного эффекта» у детей в зоне аэрогенной экспозиции, формируемой компонентами выбросов от источников металлургических производств

Маркер экспозиции (концентрация вещества в биосреде)	Маркер эффекта (уровень лабораторного показателя)	Критерий отклонения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера ($F \geq 3,36$)	Статистическая значимость моделей ($p \leq 0,05$)	Коэффициент детерминации (R^2)
			b_0	b_1			
1	2	3	4	5	6	7	8
Алюминий (моча) 0,027±0,005 мг/дм ³	Индекс эозинофилии	Повышение	-1,77±0,01	2,18±0,36	13,13	0,002	0,15
	Cu/Zn-СОД		-1,85±0,01	31,10±5,12	188,8	0,0001	0,54
	IgG специфический к Al		-2,01±0,001	26,41±7,23	33,01	0,001	0,18
	TNFR		-0,07±0,001	78,55±10,92	564,7	0,0001	0,77
	Вах		-2,02±0,01	35,38±2,31	541,7	0,0001	0,74
Марганец (кровь) 0,015±0,001 мг/дм ³	Индекс эозинофилии	Повышение	-2,18±0,002	46,49±14,78	87,21	0,0001	0,26
	IgE общий		-1,73±0,01	78,54±10,82	59,42	0,0001	0,22
	TNFR		-1,04±0,002	159,83±23,4	1089,0	0,0001	0,81
Марганец (кровь) 0,015±0,001 мг/дм ³	Глутаминовая кислота	Повышение	-1,81±0,011	225,31±28,9	12,24	0,010	0,51
	IgE специфический к Mn		-2,50±0,040	112,20±18,0	25,81	0,0001	0,39
	Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD95 ⁺), отн.		-0,383±0,046	22,55±4,44	114,431	0,0001	0,40
Медь (кровь) 0,858±0,025 мг/дм ³	Индекс эозинофилии	Повышение	-3,77±0,012	2,38±0,02	333,8	0,0001	0,57
	МДА		-0,90±0,042	2,66±0,06	117,5	0,0001	0,32
	Вах		-3,94±0,162	3,10±0,24	40,88	0,0001	0,18
	p53		-4,17±0,099	5,28±0,15	192,8	0,0001	0,45
	Т-лимфоциты (CD127 ⁺), абс.		-0,84±0,04	1,91±0,06	62,963	0,0001	0,21
	Т-лимфоциты (CD127 ⁺), отн.		-2,17±0,047	4,29±0,07	251,57	0,0001	0,54

1	2	3	4	5	6	7	8
Медь (кровь) 0,858±0,025 мг/дм ³	Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD95 ⁺), абс.	Повыше- ние	-1,498±0,153	3,25±0,224	47,056	0,0001	0,16
	Индекс эозинофилии		-2,76±0,002	269,73±67,1	435,2	0,0001	0,65
	Лимфоциты		-0,581±0,004	64,33±14,05	16,96	0,0001	0,07
	TNFR		-0,828±0,003	312,99±61,2	374,9	0,0001	0,67
	Bcl-2		-0,716±0,016	191,03±16,0	22,80	0,0001	0,10
Хром (кровь) 0,004±0,0003 мг/дм ³	СОД	Повыше- ние	-2,28±0,023	174,86±22,3	17,96	0,0001	0,13
	Индекс эозинофилии		-2,52±0,006	204,70±15,0	129,0	0,0001	0,34
	Вах		-2,32±0,005	201,68±16,1	111,0	0,0001	0,42
	TNFR		-0,521±0,013	275,17±13,0	74,74	0,0001	0,30
	IgE общий		-1,586±0,008	116,44±14,8	22,05	0,0001	0,12
	IgE специфиче- ский к Cr		-4,50±0,020	163,40±28,0	15,91	0,0001	0,22
	Интерлейкин- 1бета		-2,07±0,003	139,67±52,0	77,39	0,0001	0,73
О-ксилол (кровь) 0,0028± 0,0002 мг/дм ³	АОА	Повыше- ние	-2,39±0,007	405,36±81,1	186,4	0,0001	0,43
Фторид-ион (моча) 0,588±0,077 мг/дм ³	АОА	Повыше- ние	-2,14±0,013	1,15±0,03	42,10	0,0001	0,13
Формальде- гид (кровь) 0,056±0,009 мг/дм ³	Вах	Повыше- ние	-2,68±0,005	30,26±1,93	474,1	0,0001	0,70
	p53		-0,653±0,01	15,24±3,85	60,25	0,0001	0,23
	CD127Т-лим- фоциты, абс.		-1,05±0,011	35,34±5,18	241,1	0,0001	0,56
	CD127Т-лим- фоциты, отн.		-0,419±0,01	36,56±7,43	179,8	0,0001	0,53

В качестве биомаркеров негативных эффектов в виде нарушения баланса окислительно-антиоксидантных процессов, развития местной, общей и специфической сенсibilизации, нарушения нейромедиаторного обмена, обеспечивающего вегетативную регуляцию функции внешнего дыхания, активации клеточного и гуморального звена иммунитета и избыточной клеточной гибели, патогенетически отражающих формирование заболеваний органов дыхания, обоснованы: повышенный уровень индекса эозинофилии,

CD127Т-лимфоцитов, CD3⁺CD95⁺Т-лимфоцитов, IgE общего, IgE специфического к Mn, Cr, IgG специфического к Al, малонового диальдегида, общей антиоксидантной активности, супероксиддисмутазы, транскрипционного фактора р53, интерлейкина-1бета, внутриклеточного белка Вах, антиапоптотического белка Bcl-2, рецептора фактора некроза опухоли (TNF-рецептора), глутаминовой кислоты; сниженный уровень суммарного объема воздуха через нос, ФЖЕЛ или ОФВ (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Минимальные действующие уровни биомаркеров негативных эффектов

Биомаркеры негативных эффектов (биохимические и иммунологические, функциональные показатели)		Минимальные действующие уровни биомаркеров
<i>Биохимические и иммунологические показатели</i>		
В назальном секрете	Индекс эозинофилии	> 15 %
В цельной крови	CD127 ⁺ Т-лимфоциты абс.	> 0,04·10 ⁹ /дм ³
	CD127 ⁺ Т-лимфоциты, отн.	> 1,2 %
	CD3 ⁺ CD95 ⁺ Т-лимфоциты, абс.	> 0,7·10 ⁹ /дм ³
	CD3 ⁺ CD95 ⁺ Т-лимфоциты, абс.	> 25,0 %
В сыворотке крови	IgE общий	> 99,9 МЕ/см ³
	IgE специфический к Mn	> 1,21 МЕ/см ³
	IgE специфический к Cr	> 1,01 МЕ/см ³
	IgG специфический к Al	> 0,1 у.е.
	Малоновый диальдегид	> 2,5 мкмоль/дм ³
	Антиоксидантная общая активность	> 38,6 %
	Cu/Zn-Супероксиддисмутаза	> 88,1 нг/см ³
	р53	> 1,8 %
	Интерлейкин-1бета	> 11 пг/см ³
	Вах	> 9 %
	Bcl-2	> 1,5 %
	Фактор некроза опухоли	> 1,5 %
	Глутаминовая кислота	> 65,9 мкмоль/дм ³
<i>Функциональные показатели</i>		
Органы дыхания	Суммарный объем воздушного потока через полость носа	< 400 см ³ /с
	ФЖЕЛ	< 75 %
	ОФВ1	< 75 %

Предложен способ выявления контингентов риска развития заболеваний органов дыхания с аллергокомпонентом среди детей 4–7 лет, проживающих в зонах аэрогенной экспозиции марганцем и никелем. При установлении во

время скринингового обследования у ребенка хронической патологии ЛОР-органов, и/или астено-вегетативного синдрома, и/или вторичной иммунной недостаточности определяют в крови содержание марганца и никеля.

При количественном содержании указанных металлов в крови в концентрациях выше референтного уровня ($Mn = 0,013 \pm 0,003 \text{ мг/дм}^3$, $Ni = 0,002 \pm 0,0005 \text{ мг/дм}^3$) в 1,7 раза и более определяют прогностические функциональные и лабораторные показатели. В качестве функционального критерия используют класс ритмограммы, определяемой методом кардиоритмографии. В качестве лабораторных показателей количественно оценивают уровни лейкоцитов, относительное содержание моноцитов и эозинофилов, общей антиоксидантной активности, иммуноглобулина Е общего. При установлении второго класса ритмограммы (характеризует преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы) и отклонений лабораторных прогностических показателей в виде повышенного, относительно верхней физиологической возрастной нормы, уровня лейкоцитов на 7 % и более, относительного содержания моноцитов на 29 % и эозинофилов на 47 % и более, IgE общего на 103 % и более; снижения, относительно нижней физиологической возрастной нормы, уровня АОА на 7 % и более ребенок относится к группе детей с высокой вероятностью формирования аллергопатологии органов дыхания, ассоциированной с аэрогенной экспозицией марганца и никеля. Способ обеспечивает эффективную дифференциацию на доклиническом этапе детей дошкольного возраста, подвергающихся экспозиции марганцем и никелем, с выделением группы высокой вероятности формирования аллергопатологии органов дыхания в виде аллергического ринита, бронхиальной астмы [Патент № 2725045, 2020].

С появлением новых биотехнологий растет интерес к использованию глобального протеомного и метаболического профилирования сыворотки/плазмы крови для прогнозирования метаболических нарушений в организме, в том числе в легких. Протеомное профилирование крови позволяет выявить дефицитные белки, являющиеся медиаторами патогенных и повреждающих процессов [Mehan M. R. et al., 2013]. Метаболический анализ выявляет малые метаболиты всех классов, включая углеводы, аминокислоты и липиды. Характеристики этих метаболитов или группы метаболитов могут выявить процессы, измененные при повреждении альвеолоцитов [M. Han et al., 2012; Izbicka E. et al., 2012]. Взаимосвязь между патологическими процессами и клеточным метаболизмом и предрасположенностью к развитию метаболического синдрома, сочетание протеомных и метаболомных подходов обеспечивают получение новых знаний к пониманию модифицирующего действия химических веществ при внешнесредовой экспозиции на развитие и течение заболеваний органов дыхания.

4.2.3. Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в трудоспособном возрасте во всем мире и обуславливают более 17 млн преждевременных смертей в год, из которых 3,3 млн случаев связывают с загрязнением атмосферного воздуха химическими веществами кардиотропного действия [GBD 2016, 2017; Hadley M. B. et al., 2018].

Объемы и химический состав совокупных эмиссий пылегазовоздушных смесей, поступающих в атмосферный воздух от различных стационарных и передвижных источников на территориях населенных мест, отличаются значительностью и разнообразием. В городах с размещением хозяйствующих субъектов, определяющих базовый потенциал экономики в части промышленного и коммунального сектора развития страны, перечень веществ, выбрасываемых в атмосферу, включает от 50 до 250 компонентов и более [Попова А. Ю. и др., 2019]. В их число входят взвешенные вещества и их фракции, аэрозоли (оксиды свинца, хрома (VI), марганца, меди, цинка, бария и др.; фториды твердые плохо растворимые и др.), газообразные вещества (ароматические углеводороды, в том числе бензол, фенол, толуол; оксиды азота, углерода монооксид, диоксид серы, водорода цианид, хлорированные диоксины, дихлорметан и др.), обладающие кардиотоксичностью. Твердые частицы имеют первичное происхождение, т.е. напрямую выделяются в атмосферу от источников загрязнения (в составе пыли, металлов, сажи, солевых частиц). Частицы вторичного происхождения образуются из аэрозольных поллютантов в результате нуклеации и перехода газообразной фракции в твердую [Zipes D. P. et al., 2018]. Твердые частицы (particulate matter – PM) варьируют по размеру и обычно подразделяются на три фракции: крупнодисперсные частицы (PM₁₀, аэродинамический диаметр от 2,5 до 10 мкм, достигают бронхов и могут накапливаться в тканях легких), мелкодисперсные (PM_{2.5}, диаметр 0,1–2,5 мкм, могут достигать бронхиол и альвеол) и ультрамелкодисперсные или респирабельные частицы (PM_{0.1}, диаметр 0,001–0,1 мкм, проникают в кровоток и далее могут попасть в любую ткань организма). Химический состав пылегазовых эмиссий зависит от специфики источника выбросов и может включать, наряду с простыми неорганическими, сложные по структуре органические молекулы [Cullen M. R., 2009; Fang S. C. et al., 2010; Franklin B. A. et al., 2015; Secrest M. H. et al., 2017; Hadley M. B. et al., 2018; Zipes D. P. et al., 2018].

Разнообразный спектр химических веществ, особенно при их комбинированной экспозиции, повышает кардиоваскулярный риск [Kempren E. et al., 2018] и является триггером развития патологических состояний со стороны системы кровообращения. В сложном комплексе патогенетических ме-

ханизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний выделены ключевые звенья, к числу которых относятся нейрогуморальные изменения, активация ПОЛ, тканевая гипоксия, повышение содержания катехоламинов, подавление синтеза ферментов энергетического обеспечения миокардиоцитов и эндотелия. Вследствие этого происходят изменения в метаболических и антиоксидантных процессах, вазоконстрикторный эффект, дегенеративные изменения в миокарде и эндотелии сосудов [Kempen E. et al., 2018; Vidale S., Campana C., 2018]. Эпидемиологическими исследованиями доказано, что длительное аэрогенное воздействие оксида углерода этиопатогенетически связано с негативными эффектами, развивающимися в сердечно-сосудистой системе. К ним относят, например, нарушения внутрисердечной проводимости, недостаточность коронарных артерий, гипоксию и ишемию миокарда [Зайцева Н. В. и др., 2009].

Многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия, позволили установить, что при аэрогенном воздействии токсичные вещества обуславливают модификацию развития сердечно-сосудистых заболеваний. При поступлении в дыхательные пути запускается процесс их взаимодействия со слизистой верхних, средних и нижних отделов воздухоносных путей. В результате активируется несколько патогенетических механизмов [Franklin B. A. et al., 2015; Носов А. Е. и др., 2021]:

- генерация основных звеньев провоспалительных и оксидативных медиаторов и выброс их в системный кровоток;
- развитие дисбаланса автономной нервной системы с преобладанием активности симпатического отдела и нарушением вариабельности ритма сердца;
- подавление синтеза ферментов энергетического обеспечения миокардиоцитов и эндотелия;
- непосредственное проникновение поллютантов из легочной ткани в системный кровоток с оказанием прямого цитотоксического действия на мембрану миокардиоцитов и эндотелия сосудов с последующим повышением их проницаемости и дегенеративных изменений.

Пусковым фактором в развитии сердечно-сосудистой патологии являются метаболические изменения и эндотелиальная дисфункция, приводящие при длительном воздействии к ремоделированию артерий [Vidale S., Campana C., 2018]. Поступление кардиотоксикантов в организм, особенно обладающих окислительно-восстановительными свойствами, инициирует каскад реакций оксидативного стресса и воспаления в легочной ткани [Kelly F., Fussel J. C., 2017]. Свободные радикалы могут напрямую образовываться в легочной ткани под влиянием ряда веществ, например, металлов, при активации клеток иммунной системы легких в результате контакта

с мелкодисперсными частицами. Стимуляция окислительно-восстановительного механизма с образованием свободных радикалов (супероксида и гидроксила) приводит к повышению активности полиморфноядерных лейкоцитов, продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли альфа) и хемокинов с целью секвестрации попавших в легочную ткань химических веществ [Носов А. Е. и др., 2021].

По мере развития и генерализации окислительно-восстановительного и провоспалительного процесса происходит активация клеток крови (полиморфноядерные лейкоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, тромбоциты) и целого каскада медиаторов, оказывающих повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему: адипоцитокинов (резистин, адипонектин), белков острой фазы (С-реактивный протеин, фибриноген, факторы свертывания). Основными хроническими патологическими состояниями, обусловленными реализацией приведенного механизма, являются атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия миокарда, вазоконстрикция и прокоагулянтные изменения, метаболические нарушения [Kelly F., Fussel J. C., 2017].

Ряд нервных рецепторов (ноцицептивных, адренергических) легочной ткани активируются химическими соединениями, попадающими при дыхании в воздухоносные пути, и обуславливают формирование патологических автономных рефлекторных дуг. Данный механизм приводит к развитию как дисфункции центральной нервной системы (активация вегетативных центров), так и периферических нарушений, выражающихся в преобладании симпатических влияний над парасимпатическими (изменение частоты сердечных сокращений, артериального давления, снижение вариабельности ритма сердца, нарушение процессов реполяризации миокарда) [Gold D. R., Mittleman M. A., 2013]. Активация автономной нервной системы и синтез вазоактивных медиаторов приводят к развитию так называемого «нейрогенного воспаления» с активацией Т-лимфоцитов, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, свободных радикалов [Cosselman K. E. et al., 2015]. Эти данные свидетельствуют о тесной связи и комплексном влиянии первого и второго механизмов реализации патологического действия поллютантов на сердечно-сосудистую систему. Острые реакции, обусловленные данным механизмом, включают в себя преимущественно нарушения ритма сердца, а хронические — артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда и артерий, метаболические нарушения [Weinberg E. O. et al., 2002].

В небольшом количестве исследований установлено, что растворимые химические вещества могут проникать непосредственно в кровоток и оказывать прямое повреждающее действие на сосудистую стенку, клетки крови (в частности, тромбоциты), нарушать вазомоторную регуляцию. Однако в связи

с малочисленностью научных данных значение данного механизма до настоящего времени считается противоречивым [Sanidas E. J. et al., 2017]. В научной литературе большинство типичных патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, ассоциированных с воздействием воздушных поллютантов (артериальная гипертензия, атерогенез, нарушения ритма сердца), объясняются преимущественно этими механизмами [Носов А. Е. и др., 2021].

Наиболее информативные показатели негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы представляют собой измеряемые индикаторы нарушения функционального состояния сердца и сосудов, используемые как для стратификации риска, так и в качестве прогностических. Негативные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные тропными к ней ксенобиотиками, металлами (например, мышьяком) и органическими веществами (бензолом, фенолом, углерод оксидом), проявляются в виде изменения структуры и реакции стенок кровеносных сосудов, разрыхления атеросклеротических отложений или их попадания в кровоток [Cardiac Biomarkers, 2009, 2012]. В первую очередь нарушаются метаболические или изменяются ионные процессы, вызывая некроз и воспаление миокарда [Kehl D. W. et al., 2012]. Наряду с традиционными миокардиальными биохимическими маркерами, например, аспартатаминотрансферазой (АСТ), лактатдегидрогеназой (ЛДГ) и креатинкиназой (КК), используются новые диагностические показатели: тропонины, легкие цепи миозина-3 и жирные кислоты, связывающие белки (FABP3) [Kehl D. W. et al., 2012; Gupta R. C., 2019; Концевая А. В. и др., 2020]. Показано, что повышение уровня высокочувствительных тропонинов является независимым прогностическим маркером ряда сердечно-сосудистых состояний и часто используется в современных исследованиях [Концевая А. В. и др., 2020; Чаулин А. М., 2020]. Сердечные тропонины высвобождаются при повреждении миокарда по нескольким механизмам [Александров А. Г. и др., 2019; Чаулин А. М., 2019]. При обратимом повреждении нарушается целостность мембраны кардиомиоцитов, а также происходит частичный распад цитозольного пула тропонинов на более мелкие фрагменты и выход их в кровоток. При необратимом повреждении нарастает внутриклеточный ацидоз и происходит активация протеолитических ферментов, которые разрушают сократительный аппарат кардиомиоцитов [Чаулин А. М. и др., часть 1, 2, 2020]. Введение в практику высокочувствительных тест-систем позволило обнаружить кардиальные тропонины практически у всех здоровых людей в низких концентрациях (ниже 99-перцентиля) [Чаулин А. М. и др., 2019, 2020]. Тропонины обнаруживаются в других биологических жидкостях: жидкостях серозных полостей, ликворе, моче, ротовой жидкости. Исследование

тропонинов в перикардиальной жидкости, моче и ротовой жидкости представляет значительный интерес для неинвазивной диагностики и мониторинга течения сердечно-сосудистых заболеваний [Чаулин А. М. и др., 2020а]. Повышение кардиальных тропонинов (сТn) в биологических жидкостях свидетельствует об обратимом или необратимом повреждении кардиомиоцитов, но не объясняет этиологию и патогенез этого повреждения [Чаулин А. М., 2019].

О воздействии кардиотропных химических веществ свидетельствуют изменения ионного потока в сосудах сердца, измеряемые и выражаемые электрокардиограммой (ЭКГ), где отклонение от нормы обычно является первым признаком поражения сердца. Заметное изменение QRS, увеличение амплитуды зубца Т и подъема сегмента ST, а также изменения (RR) являются начальными индикаторами [Chaulin A. M. et al., 2019]. Изменения структуры и поведения стенок кровеносных сосудов активирует врожденные иммунные механизмы, направленные на компенсацию последующих патологических изменений в них. Это включает в себя инициирование воспалительных реакций, связанных с Toll-подобными рецепторами (TLR) [Shintani Y. et al., 2013; Scott J. B. et al., 2021], и образование активных форм кислорода, что, в свою очередь, вызывает активацию ядерного фактора (NF)- κ B, ответственного за продукцию цитокинов.

При негативном воздействии кардиотропных веществ происходит нейрогормональная модуляция [Francis G. S., 2011] в виде активации сосудосуживающих гормонов, обладающих антинатрийуретическим и антидиуретическим действием, а также сосудорасширяющих гормонов. По мере прогрессирования негативных эффектов первые гормоны подавляются вторыми, что приводит к повышению уровня норадреналина в плазме и является признаком дисфункции левого желудочка, достигающей кульминации в виде желудочковой аритмии. Побочные эффекты включают подавление генов, регулирующих кальций и апоптоз, следствием которого является потеря миоцитов. При повышении активности симпатической нервной системы предсердные и мозговые натрийуретические пептиды (ANP и BNP) синтезируются и высвобождаются предсердиями в ответ на растяжение, частично вызванное активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к задержке воды. Первоначально ANP и BNP играют важную роль в контроле сердечной недостаточности (CH), но по мере увеличения тяжести процесса их действие ослабевает. Изменение соотношения ANP/BNP, по сути, позволяет оценить дисфункцию левого желудочка. Другие гормоны, включая эндотелины и гормон роста, повышены [Nootens M. et al., 1995]. Некоторые информативные показатели, характеризующие негативные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12

Биомаркеры негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы
[Gupta R. C., 2019]

Биомаркеры	Негативный эффект
1	2
С-реактивный белок (СРБ), в том числе высокочувствительный	СРБ является неспецифическим показателем воспаления и не указывает конкретную его локализацию в организме, но играет существенную роль в инициировании сердечно-сосудистых нарушений и является одним из самых сильных предикторов риска развития атеротромбозов [Peters, S. A. et al., 2013]. Стимулирует высвобождение моноцитами цитокинов, включая IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли-альфа, экспрессию молекул межклеточной адгезии и молекулы сосудистой адгезии эндотелиальными клетками [Pasceri V. et al., 2000].
Галектин-3	Находится преимущественно в цитоплазме и секретируется во внеклеточное пространство, участвует в воспалительных и фиброзных процессах, связан с ремоделированием сердечной ткани [Weinberg E. O. et al., 2002]
Миелопероксидаза (МРО)	Гемопротейн, экспрессируемый полиморфноядерными нейтрофилами, является маркером воспаления сосудов. Высокие уровни связаны с эндотелиальной дисфункцией, поскольку при этом снижается уровень оксида азота и увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний [Nicholls S. J., Hazen S. L., 2005]
Фактор некроза опухоли (TNF)	Сигнализирует о воспалительном процессе и является маркером сердечной недостаточности. Чрезмерная экспрессия связана с гипертрофией сердца, фиброзом и сократительной дисфункцией, указывает на систолическую и диастолическую дисфункцию левого предсердия. Угнетает сократительную функцию миокарда и снижает функцию выброса [Burnier L. et al., 2009]
Стимулирующий фактор роста (ST2)	Медиатор воспаления [Januzzi J. L.Jr. et al., 2007; Mueller T. et al., 2008]. Показатель растяжения кардиомиоцитов, ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина, который сигнализирует о дисфункции левого желудочка и фиброзе. Повышенный уровень sST2 характерен для сердечной недостаточности. Делеция гена ST2 усиливает гипертрофию и фиброз сердца [Mueller T. et al., 2008]
Норадреналин (NA), Ангиотензин II (AngII)	Сверхэкспрессия нейрогормональных биологически активных молекул способствует развитию сердечной недостаточности [Tan L. B. et al., 1991; Mann D. L., 1999]
Фактора фон Виллебранда (vWF)	Характеризует повреждения сосудов, поскольку эндотелиальные клетки являются единственным источником этого белка. Даже при умеренном сосудистом повреждении регистрируется значительное его повышение [Gupta R. C., 2019]
Гомоцистеин (Hcy)	Белок, образующийся при метаболизме метионина. Ингибирует структурные компоненты коллагена, эластина и протеогликанов артерий [Wierzbicki A. S., 2007]

Окончание таблицы 4.12

1	2
Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза (Lp-PLA 2)	Фермент, расщепляющий окисленные фосфолипиды с образованием провоспалительных и цитотоксических продуктов [Uydu H. A. et al., 2013]. Характеризует сосудистое поражение, связан с другими показателями риска воспаления
Плацентарный фактор роста (PIGF)	Характеризует сосудистое воспаление. Стимулированный ангиогенез и вырабатываемые ферменты, разрушающие коллаген, с адгезией к поверхности сосудов приводят к разрыву бляшки. PIGF полезен для стратификации риска [Heeschen C. et al., 2003; Glaser R. et al., 2011]
Оксид азота и устойчивая активность (NO)	Характеризует сосудистое поражение и гибель клеток

Для первичного выявления метаболических нарушений используют биохимические информативные показатели липидного обмена (уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности) [Robberecht H., Hermans N., 2016]. Изменение данных показателей, в том числе при экспозиции химических веществ (например, полициклических ароматических углеводородов) может свидетельствовать о риске возникновения артериальной гипертензии, ожирения брюшной полости, дислипидемии [Hu H. et al., 2015]. Значения липидов сыворотки крови — это основные инструменты для стратификации риска при дислипидемиях.

Сывороточные концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) — наиболее используемые классы липидов для этой цели. Между тем количественные показатели частиц ЛПНП и ЛПВП — аполипопротеины В (АпоВ) и А1 (АпоА1) — могут быть более эффективными показателями риска по сравнению с концентрациями ЛПНП и ЛПВП и, соответственно, индексом атерогенности (ИА) [Кольдибекова Ю. В., 2018; Кадомцева Л. В. и др., 2019]. Аполипопротеины могут использоваться для оценки риска начальных стадий атеросклеротических изменений интимы.

Перечисленные показатели, отклонения которых свидетельствуют о риске развития негативных эффектов в виде нарушения липидного обмена, наиболее часто применимы в медико-биологических исследованиях.

Для гигиенической индикации и критериальной оценки негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, вызываемых устойчивым аэрогенным поступлением ароматических углеводородов (на примере бензола и фенола как широко распространенных загрязнений атмосферного воздуха жилой застройки промышленно развитых городских поселений), выполнены углубленные исследования нарушений сердечно-сосудистой системы у

детей 5–14 лет ($n = 520$). В выборку были включены дети, имеющие в качестве приоритетной патологии синдром вегето-сосудистой дистонии, верифицированный, в соответствии с МКБ-10, на основании клинических, функциональных и лабораторных данных. Группа сравнения ($n = 100$) включала детей с вегето-сосудистой дистонией аналогичной возрастной группы, проживающих в условиях отсутствия экспозиции ароматическими углеводородами [Зубарев А. Ю., 2009]. Вегето-сосудистая 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 ишемическая болезнь сердца, существенное значение имеют дистонические нарушения автономной вегетативной регуляции, существенно усугубляемые воздействием бензола и фенола. Кроме этого, синдром вегето-сосудистой 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 у детей 7–8 лет и подростков [Шальнова С. А. и др., 2001]. 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 [Лисицын Ю. П., 1988]. Подтверждением этого является установленная устойчивая причинно-следственная связь между развитием болезней кровообращения у детей и аэрогенной хронической экспозицией бензола и фенола ($b_0 = 4,15-4,18$; $b_1 = 8,0-2947,3$; $F = 490,9-921,3$; $R^2 = 0,48-0,64$; $p = 0,0001$). Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у экспонированных регистрируется в 2 раза чаще относительно неэкспонированных.

Оценка экспозиции, формируемой преимущественно бензолом и фенолом (до 6,4 ПДКм.р. и 2,3 ПДКс.с.), показала, что у детей с вегето-сосудистой дистонией маркером комбинированной экспозиции является концентрация бензола в крови, фенола в моче, превышающая фоновые уровни до 2,7 раза ($p \leq 0,0001$). Анализ вероятностных связей между содержанием бензола и фенола в организме детей с ВСД и специфических и неспецифических маркеров ответных реакций показал, что выявленные закономерности проявляются при идентификации бензола в крови на уровне 0,012 мг/дм³, фенола в моче — на уровне 0,56 мг/дм³. В ходе анализа полученных математических моделей доказано, что отдельные звенья патогенетически

значимых связей развития ВСД у детей обусловлены не только прямым воздействием повышенной контаминации, но и спектром опосредованных негативных реакций, реализация которых сопряжена с экспозицией бензола и фенола. Известно, что бензол в ходе биотрансформации и образования агрессивных метаболитов [Куценко С. А., 2004] может оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий крупных и мелких сосудов. В исследованиях установлено усиление окислительно-восстановительных процессов с вовлечением эффекторных клеток интимы сосудов и крови (повышение содержания малонового диальдегида и общей антиоксидантной активности плазмы крови, $R^2 = 0,55–0,61$). Вследствие этого может включаться механизм повреждения клеточных мембран и инициации пролиферативных механизмов, сопряженных с нарушением структуры сосудистой стенки, условий циркуляции и развитием интоксикации (увеличение содержания карцино-эмбрионального антигена, дельта-аминолевулиновой кислоты, $R^2 = 0,70–0,75$), тенденция к снижению содержания общего белка ($R^2 = 0,45$) (рис. 4.15).

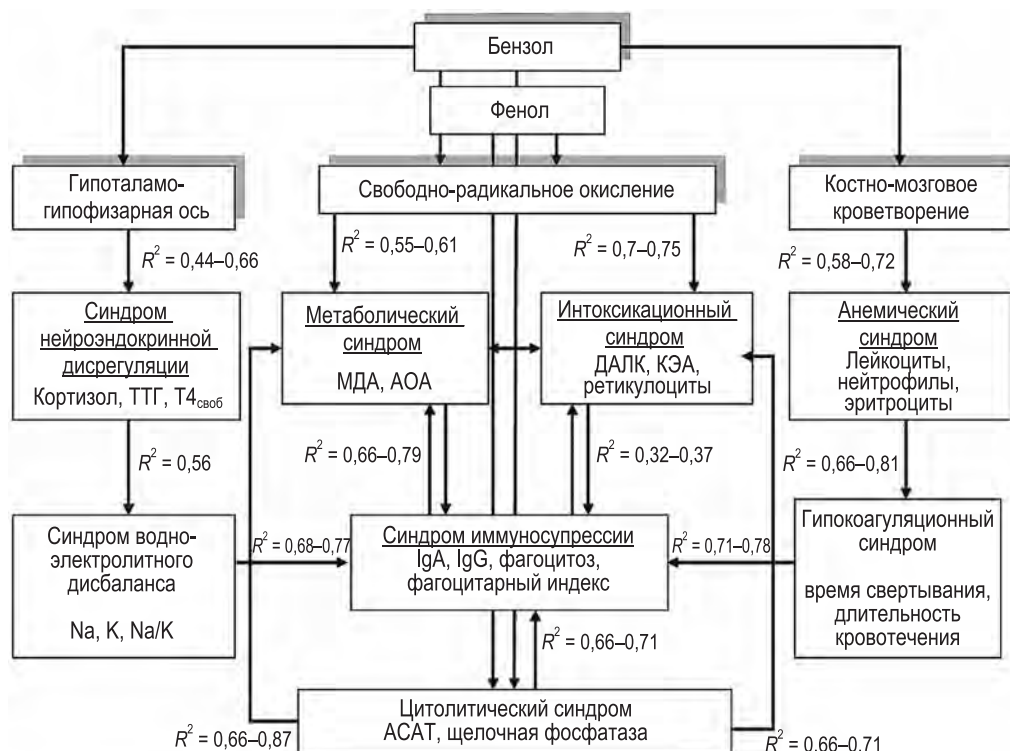


Рис. 4.15. Межсистемные причинно-следственные связи биомаркеров экспозиции с маркерами негативного эффекта у детей с ВСД [Зайцева Н. В. и др., 2009]

Непосредственное цитотоксическое действие бензола на стволовые клетки костного мозга вызывает нарушение их пролиферации и дифференциации, обуславливающее снижение количества всех форменных элементов в периферической крови ($R^2 = 0,58-0,72$), что является риском снижения кислородной емкости крови и транспорта кислорода к тканям и органам. Опосредованное действие бензола сопряжено с развитием гипокоагуляционных процессов (увеличение длительности кровотечения, времени свертываемости крови, $R^2 = 0,81$).

Прямое нейротоксическое действие бензола на нервную систему может обуславливать нарушение синтеза гормонов, контролируемых гипоталамо-гипофизарной осью. Подтверждением нейроэндокринной дисрегуляции является повышение содержания тиреотропного гормона и кортизола, снижение Т4 свободного в крови ($R^2 = 0,44-0,66$). Вследствие этого может развиваться электролитный дисбаланс в организме (понижение содержания калия, $R^2 = 0,56-0,62$), обуславливающий нарушение внутрисердечной проводимости и дисрегуляцию сердечных сокращений. О тенденции развития цитолитического синдрома при контаминации свидетельствует увеличение активности АСАТ и щелочной фосфатазы ($R^2 = 0,65-0,69$), следствием чего также является интенсификация ПОЛ клеточных мембран и снижение неспецифической защиты организма (повышение МДА, снижение фагоцитоза, $R^2 = 0,66-0,79$).

В результате выполненных исследований установлены отдельные звенья патогенетических механизмов развития нарушений при вегето-сосудистой дистонии, в основе которых лежит повышенная концентрация в биосредах бензола и фенола, обусловленная экзогенным поступлением в организм указанных соединений. Результатом этого процесса является системное влияние на процессы свободно-радикального окисления, нейроэндокринной 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.

В условиях аэрогенной комбинированной экспозиции оксидами меди, хрома (VI) и фторидов газообразных при постоянном поступлении в атмосферный воздух в составе пылегазовых выбросов от хозяйственных источников металлургических производств на уровне от 0,3 до 2,9 ПДКс.г. формируется риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, превышающий приемлемый уровень до 3,2 раза [Носов А. Е., Устинова О. Ю., 2023]. Установлена зависимость вероятности развития морфофункциональных

нарушений от повышенного содержания никеля, хрома, фтор-иона в организме (в 1,4–1,6 раза относительно неэкспонированных взрослых) (табл. 4.13).

Таблица 4.13

**Параметры моделей зависимости вероятности отклонения от нормы
функциональных показателей от содержания химических веществ
в биосредах у экспонированных взрослых в зоне влияния
крупных источников металлургических производств**

Биомаркер экспозиции (вещество в крови/ моче)	Биомаркер негативного эффекта (функциональный показатель)	Направление изменения показателя	Характеристика модели				
			Параметры модели		Критерий Фишера ($F \geq 3,96$)	Статистическая значимость моделей ($p \leq 0,05$)	Коэффициент детерминации (R^2)
			b_0	b_1			
Электрокардиограмма							
Медь (кровь)	Интервал QRS	Удлинение	-4,317	0,883	10,13	0,003	0,20
Фторид-ион (моча)			-5,272	2,517	239,69	0,0001	0,85
Медь (кровь)	ЧСС	Повышение	-7,452	4,741	608,246	0,0001	0,83
Фторид-ион (моча)		Повышение	-4,027	2,178	347,046	0,0001	0,72
УЗИ сердца							
Медь (кровь)	Толщина задней стенки левого желудочка	Повышение	-3,912	2,057	40,050	0,0001	0,21
Медь (кровь)	Толщина межжелудочковой перегородки	Повышение	-3,718	1,103	15,524	0,0002	0,09
Фторид-ион (моча)	Диаметр левого желудочка	Повышение	-5,064	2,454	369,97	0,0001	0,83
Фторид-ион (моча)	Трикуспидальный клапан PG	Повышение	-2,502	0,282	5,070	0,03	0,04
Хром (кровь)			-2,428	46,28 2	11,43	0,002	0,11
Фторид-ион (моча)			Митральный клапан LE/LEm	-3,658	0,869	23,162	0,0001

Выявленные биомаркеры негативных эффектов свидетельствуют о субклинических нарушениях функции миокарда левого и правого желудочков с замедлением атриовентрикулярной проводимости и развитием гипертрофии левого желудочка.

Эпидемиологическими исследованиями экспонированных взрослых с риск-ассоциированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявлено преобладание (23,9 %) артериальной гипертензии (МКБ-10: I10) с преимущественным нарушением функции миокарда левого и правого желудочков, затрагивающих систолическую и диастолическую функцию, регистрируемой в 1,4 раза чаще относительно неэкспонированных (табл. 4.14) [Зайцева Н. В. и др., 2017а].

Таблица 4.14

Параметры моделей зависимости вероятности развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у экспонированных взрослых в зоне влияния источников металлургических производств

Биомаркер экспозиции (вещество в биосреде)	Маркер негативного эффекта (заболевание — диагноз по МКБ-10)	Характеристика модели					Вклад в вероятность развития заболевания (%)
		Параметры модели		Критерий Фишера ($F \geq 3,65$)	Статистическая значимость моделей ($p \leq 0,05$)	Коэффициент детерминации (R^2)	
		b_0	b_1				
Хром (кровь)	Эссенциальная гипертензия (I10)	−2,209	146,44	264,59	0,0001	0,62	14,8
Медь (кровь)*		−3,139	2,022	67,65	0,0001	0,29	4,2
Хром (кровь)	Нарушения сердечного ритма (I49.8)	−6,499	419,37	646,70	0,0001	0,88	44,5
Медь (кровь)*		−4,288	1,064	12,0	0,002	0,12	2,7
Хром (кровь)	Неревматическое поражение митрального клапана (I34.9)	−4,871	195,26	75,46	0,0001	0,41	24,0
Фторид-ион (моча)		−3,367	0,451	5,87	0,002	0,09	3,3
Медь (кровь)*	Блокада правой ножки пучка Гиса (I45.1)	−3,538	1,158	64,86	0,0001	0,76	2,8
Хром (кровь)		−4,987	248,59	200,99	0,0001	0,63	29,2
Фторид-ион (моча)	Синдром преждевременного возбуждения (I45.6)	−4,181	1,796	98,00	0,0001	0,48	12,3
Медь (кровь)*		−5,448	2,529	121,43	0,0001	0,59	6,3
Хром (кровь)		−3,190	124,82	105,47	0,0001	0,43	15,1
Фторид-ион (моча)		−2,836	0,485	9,26	0,003	0,07	3,4
Медь (кровь)*	Наджелудочковая тахикардия (I47.1)	−3,873	1,605	51,04	0,0001	0,27	3,9
Хром (кровь)		−5,462	276,58	418,52	0,0001	0,85	32,2
Медь (кровь)*	Атеросклероз других артерий (I70.8)	−6,346	3,462	36,37	0,0001	0,72	8,5
Фторид-ион (моча)		−2,093	0,333	5,77	0,02	0,04	2,2
Фторид-ион (моча)	Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83.9)	−2,578	0,569	33,37	0,0001	0,17	3,9
Фторид-ион (моча)	Трикуспидальная недостаточность (I07.1)	−5,059	2,425	12,80	0,003	0,26	16,5
Медь (кровь)*		−3,538	17158	64,86	0,0001	0,76	2,8

Ввиду ограничений индивидуально используемых неспецифических биомаркеров, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, целесообразен поиск биомаркеров с более высокой чувствительностью и специфичностью. В связи с этим более многообещающими стали мультимаркерные подходы, при которых тестируется несколько маркеров [McCann C. J. et al., 2009]. Ряд исследователей отмечают, что тропонин, СРБ и МПО, а также растворимые лиганды CD40 успешно прогнозировали негативные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы.

Исследованиями показано, что у работников основных специальностей рудообогатительного производства (аппаратчик суши, аппаратчик гранулирования, аппаратчик дозирования, центрифуговщик, фильтровальщик, транспортерщик, машинист мельниц) условия труда характеризуются сочетанным и комбинированным воздействием вредных химических (бензол, ксилол, толуол, метанол, формальдегид, аммиак, гидрохлорид, пыль, оксид азота и др.) и физических (общая вибрация, шум, нагревающий микроклимат) производственных факторов и оцениваются, в соответствии с критериями и классификацией условий труда, как вредные.

Класс условий труда по приоритетному производственному фактору (шуму) вредный (3.1–3.3). Конкретными исследованиями показано, что в условиях экспозиции шума в диапазоне от 82 до 95 дБА перечень негативных эффектов (заболеваний) у профессиональной группы работников включает окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, повышение давления, нарушения обмена липопротеидов. Научно обоснованными биомаркерами негативного эффекта являются повышенные уровни, относительно физиологической нормы, комплекса показателей: тиреотропный гормон, интерлейкин-10, липопротеин(а) в сыворотке крови, малоновый диальдегид в плазме крови [Землянова М. А., 2017].

Концептуальная схема модификации патогенеза гипертонической болезни (МКБ-10: I 11.9), обусловленной экспозицией шума, представлена на рисунке 4.16.

Элементы дополнительного патогенетического влияния шума (превышающего 85-90 дБА) включают активацию свободно-радикального окисления, нарушение нейроэндокринной регуляции (через активацию вегетативной нервной системы, усиление синтеза гормонов гипофиза, в том числе ТТГ, контролирующих выработку других гормонов, в частности, может увеличиться выделение кортизола из коры надпочечников), следствием чего является активация синтеза веществ с гипертензивным действием (повышения гомоцистеина в результате снижения оксида азота), воспаление эндотелия и регуляции сосудистого тонуса, детерминирующих эндотелиальную дисфункцию, гиперлипидемию [Гимаева З. Ф., 2015; Мелентьев А. В., Серебряков П. В., 2019].

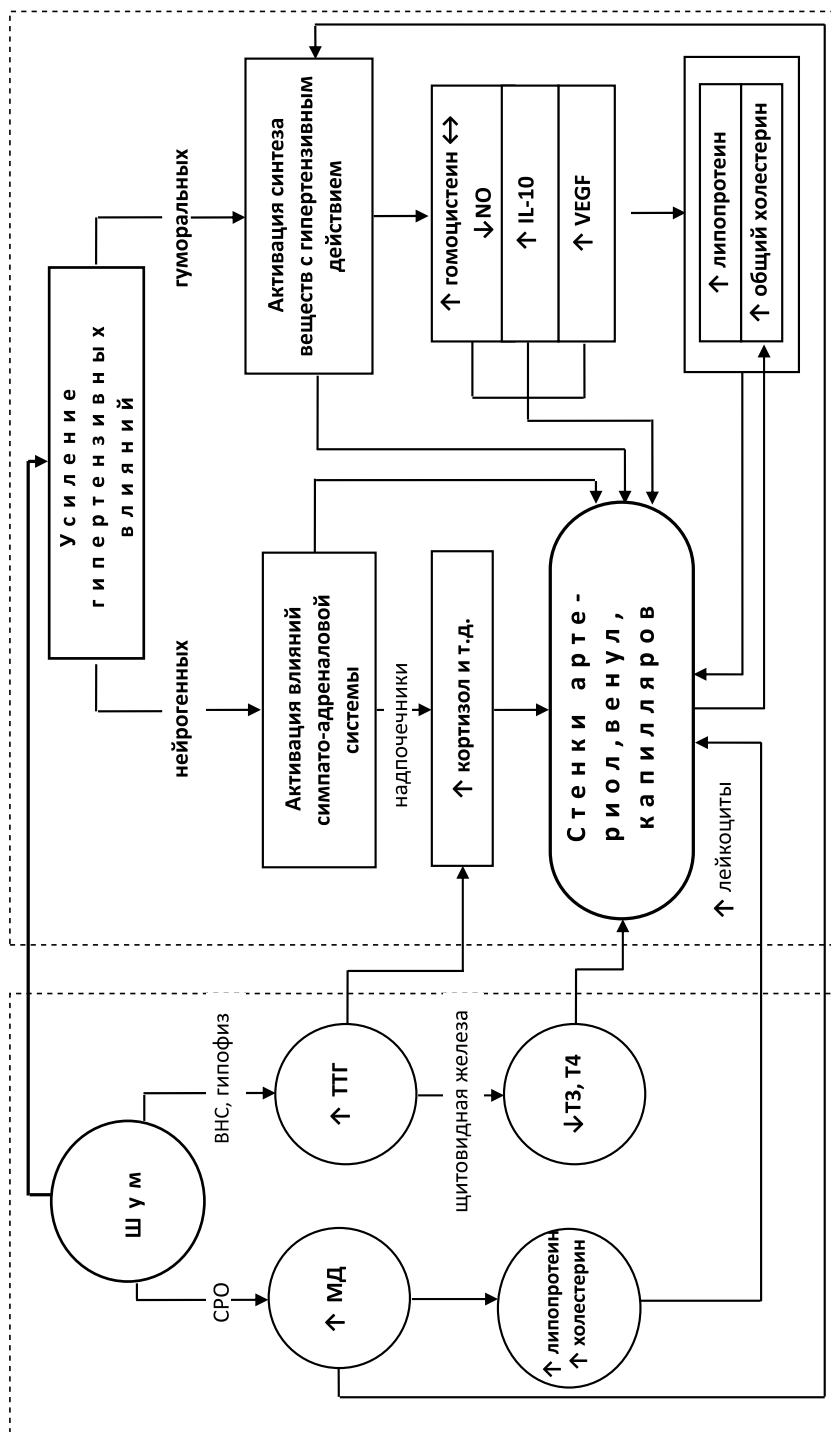


Рис. 4.16. Концептуальная схема патогенеза астено-вегетативного синдрома как предиктора синдрома дефицита алюминия с гиперреактивностью, ассоциированного с аэрогенным воздействием соединений алюминия и фтора

Показано, что секретируемые микроРНК могут не только воздействовать на специфические мишени, но и функционировать в качестве вторичных мессенджеров. Упакованные в экзосомы микроРНК используются соседними клетками и индуцируют модификацию и/или регуляцию клетки [Zhang J. et al., 2015]. Многочисленные исследования последних лет показывают, что измеренная повышающая/понижающая регуляция циркулирующих микроРНК теперь может использоваться в качестве эффективных показателей выявления и прогноза негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [Великий Д. А. и др., 2018].

4.2.4. Нервная система

Мировая статистика показывает неуклонный рост числа заболеваний нервной системы, относимых вследствие своей распространенности и тяжести последствий к категории социально значимых. Это сосудистые заболевания мозга, рассеянный склероз, в том числе и нейродегенеративные заболевания. Так, согласно ориентировочным оценкам среди взрослого населения (старше 65 лет) болезнью Альцгеймера в мире страдают около 20 млн человек, болезнью Паркинсона — 6 млн, к 2040 году прогнозируется удвоение этих цифр [WHO, 2016]. Когортные лонгитюдные исследования свидетельствуют о распространенности болезни Альцгеймера порядка 40 новых случаев на 1000 человек в год, болезни Паркинсона — около 140 случаев на 100 000 населения [WHO, 2016]. Экспертами ВОЗ и отечественными исследователями отмечается большой удельный вес неврологических заболеваний у детей (от 9,0 % до 45,2 %), а именно, поражений центральной нервной системы (детский церебральный паралич), синдрома дефицита внимания, трудностей развития, поведения, обучения [Магомадова С. Р., 2014], которые в дальнейшем могут привести к росту числа нейродегенеративных заболеваний в период трудоспособного возраста [Зайцева Н. В. и др., 2020а]. Причинами поражений ЦНС у детей могут являться немодифицируемые факторы (например, отягощенная наследственность) и модифицируемые — такие как внутриутробные инфекции в период беременности, родов и первой недели жизни ребенка. Именно модифицируемые факторы определяют значительное увеличение частоты заболеваний нервной системы. Химические загрязнения среды обитания, обладающие тропностью к ЦНС, могут обуславливать развитие новых нейротоксических эффектов и усугублять существующие при действии как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов [Зайцева Н. В. и др., 2020а]. Анализ заболеваемости населения селитебных террито-

рий в зоне влияния выбросов крупных промышленных производств (металлургических, нефтеперерабатывающих, химии органического синтеза и др.), формирующих базовый потенциал экономики страны, свидетельствует о превышении в 1,3–2,0 раза уровня первичной заболеваемости и неблагоприятной динамике, по сравнению со среднероссийскими показателями, у детей болезней нервной системы (в виде астено-вегетативного и астено-невротического синдромов, синдрома дефицита внимания и др.) [Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018].

В эпидемиологических исследованиях выявлена связь между повышенным содержанием алюминия в объектах окружающей среды отдельных промышленно развитых территорий и выявлением у экспонированного населения повышенного содержания данного металла в биосредах, а также развитие симптомов когнитивного дефицита и деменции альцгеймеровского типа [Салько В. Н., Худоерков Р. М., 2021]. По результатам многолетних исследований установлено, что у детей 4–7 лет, подвергающихся длительной аэрогенной экспозиции алюминия триоксидом в дозе 0,0005 мг/(кг·день), регистрируется повышенный уровень элиминации алюминия с мочой (до 2,8 раза выше показателя у детей группы сравнения, $p = 0,039$) [Землянова М. А. и др., 2020]. У взрослого населения в возрасте 22–48 лет факт экспозиции доказан ($R^2 = 0,38$, $p = 0,0001$) повышенным выведением алюминия с мочой (до 6,8 раза выше контрольной группы) [Землянова М. А. и др., 2021]. Рядом авторов выявлена статистически значимая тенденция к увеличению содержания алюминия в височной области коры (поля 20, 21 и 22 по Бродману) в образцах головного мозга, полученных от больных с болезнью Альцгеймера [Lukiw W. J. et al., 2019]. Методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии в сочетании со сканирующей электронной микроскопией показано, что алюминий содержится непосредственно в сенильных бляшках [Yumoto S. et al., 2009]. Длительное внешнесредовое, как избыточное, так и на уровне, близком к референтным значениям, поступление марганца [Racette B. A. et al., 2021] обуславливает накопление данного металла в базальной области ганглиев головного мозга [Kwakye G. F. et al., 2015], что может явиться этиологическим фактором необратимых изменений центральной нервной системы.

Известно более 200 химических веществ, нейротоксичных для человека [Grandjean P., Landrigan P. J., 2006], более 400 – для животных [Spencer P. S. et al., 2000]. Нейротоксичные химические вещества разнообразны по химической структуре и включают металлы (марганец, алюминий, никель, ртуть, метилртуть, свинец, мышьяк, талий), органические растворители (этанол, гексан, матанол, уайт-спирит), ароматические углеводороды (бензол,

ксилол, толуол фенол, стирол, бензин), пестициды (карбаматы, хлорированные циклодиены, метилбромид, органофосфаты), хлорорганические соединения (хлороформ, тетрахлорметан), органические вещества (акриламид, ацетон, цианид, сероводород, полихлорированные бифенилы, углерода оксид) и природные соединения (вальпроевая кислота, ботулинический токсин, домоевая кислота, ризин, тетродотоксин) и др. [Costa L. G., 1998; Куценко С. А., 2004].

Нейротоксичность определена как «свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы» [Costa L. G., 1998]. Степень воздействия нейротропных химических веществ варьирует в зависимости от дозы, путей поступления и продолжительности экспозиции [Зайцева Н. В. и др., 2020а].

Функциональные нейротоксические эффекты включают изменения в соматических, вегетативных, сенсорных, моторных, когнитивных функциях нервной системы. Структурные нейротоксические эффекты определяются как нейроанатомические изменения на любом уровне организации нервной системы (нейрохимический, анатомический, физиологический, поведенческий) [US EPA, 1998]. На нейрохимическом уровне химический агент способен ингибировать синтез макромолекулы или трансмиттера, изменять поток ионов через клеточные мембраны, предотвращать высвобождение нейротрансммиттера из синапса. На анатомическом уровне могут возникать изменения в клеточном теле, аксоне или миелиновой оболочке. На физиологическом уровне химическое вещество может влиять на пороги нервной активации или скорость нейротрансмиссии. На поведенческом уровне происходят значительные изменения в ощущениях зрения, слуха, осязания, рефлексх, моторных и когнитивных функциях (обучение, память, внимание) [US EPA, 1998].

Нейротоксические механизмы могут быть краткосрочными (острыми) или долгосрочными (хроническими). Негативные последствия являются немедленными или отсроченными, могут быть общими или затрагивать очень специфические части этой мозговой иерархической структуры. Нейротоксичность может быть проявлением прямого или опосредованного повреждения других органов и систем при действии токсикантов на нервную систему [Куценко С. А., 2004]. Морфологические изменения, такие как нейропатия (потеря нейронов), аксонопатия (дегенерация аксона нейрона) или миелинопатия (потеря глиальных клеток, окружающих аксон), или другие глиопатии считаются важными побочными эффектами, даже если они незначительные или частично обратимые. Все нейрохимические изменения при отсутствии структурных повреждений также являются неблагоприятными эффектами, даже если они полностью обратимы [Costa L. G., 1998]. Сложность строения этой системы органов, содержащей миллиарды нейронов, каждый

из которых образует тысячи синапсов, ведущих к очень большому количеству соединений, и примерно в десять раз больше глиальных клеток (астроцитов, олигодендроцитов, микроглии, эпендимальных клеток), играющих важную роль в ее общем развитии и функционировании [Barres B. A., 2008]. Это обуславливает относительно большую восприимчивость нервной системы к действию токсических химических веществ.

Нейротоксические эффекты могут быть обнаружены в ходе стандартных испытаний на токсичность (острая, подострая, субхроническая, хроническая токсичность, токсичность для развития/репродукции), требуемых регулирующими органами во всем мире. Такие тесты проводятся на грызунах и предназначены для оценки специфического воздействия тестируемого химического вещества на нервную систему. При условии, когда действие изучаемого химического вещества и/или его метаболита предполагает потенциальную нейротоксичность, при экспериментальных исследованиях, согласно Руководящим принципам US EPA (Агентства по охране окружающей среды США), проводятся дополнительные функциональные, электрофизиологические, нейрохимические тесты (например, двигательная активность, сенсорные реакции на стимулы и др.), морфологические исследования [Costa L. G., 1998; US EPA, 1998; Costa L. G. et al., 2011].

Существуют потенциальные различия в восприимчивости к токсикантам между развивающейся и зрелой нервной системой. В большинстве случаев развивающаяся нервная система более чувствительна к неблагоприятным воздействиям, чем нервная система взрослого человека, о чем свидетельствует, например, более выраженное воздействие этанола, метилртути или свинца при воздействии внутриутробно на плод или в детском возрасте [Costa L. G., 1998]. Другими исследованиями показано, что избыток алюминия в организме детей вызывает повышенную возбудимость, нарушения моторных реакций, головные боли. Гиперактивность, повышенная возбудимость, агрессивность подростков, нарушения памяти и трудности в учебе могут быть результатом даже небольшого повышения концентрации ионов алюминия в биосредах [Shugalei I. V. et al., 2013]. Отмечается, что в условиях хронической аэрогенной экспозиции оксидом алюминия в концентрации до 2ПДКс.с. у детей формируется риск развития заболеваний нервной системы, превышающий приемлемый уровень до 4 раз. При этом первичная заболеваемость болезнями нервной системы (в виде астено-вегетативного и астено-невротического синдромов, синдрома дефицита внимания и др.) экспонированных детей до 6,7 раза превышает заболеваемость детей контрольной группы [Шугалей И. В. и др., 2012].

Точный механизм действия большинства нейротоксикантов до сих пор недостаточно изучен из-за сложности нервной системы и разнообразия про-

явлений нейротоксичности [Куценко С. А., 2004]. Ряд химических веществ влияет на различные аспекты нейротрансмиссии. Это синтез, поглощение и деградация нейротрансмиттеров, взаимодействие с метаболитными рецепторами вторичных мессенджеров, которые, в конечном итоге, активируют факторы транскрипции, а последние включают гены [Racette B. A. et al., 2021]. В целом, нейротропные химические вещества способны нарушать процессы генерации, проведения и передачи нервного импульса посредством астроцит-зависимого усиления окислительного стресса (вследствие нарушения антиоксидантной активности) [Дубинина Е. Е. и др., 2015], потенцирования эксайтотоксичности, стимуляции нейровоспалительного ответа, нарушения глиального кальциевого гомеостаза, дисфункции нейрогенеза [Salmina A. B. et al., 2011]. Механизм формирования нейротоксических эффектов связан с вовлечением изучаемых химических соединений в процесс нарушения синаптической передачи нервного импульса.

При этом ароматические углеводороды, такие как фенол, бензол и его гомологи, в силу своей химической природы и высокой реакционной способности могут нарушать генерацию, проведение и передачу нервного импульса посредством усиления активности окислительных процессов [Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В., 2018]. Механизм формирования нейротоксического эффекта в виде нарушения генерации, проведения и передачи нервного импульса при экспозиции таких нейротропных веществ, как ароматические углеводороды (бензол, ксилолы и др.), связан с усилением окислительного стресса в нервной ткани [Васенина Е. Е., Левина О. С., 2013]. В силу своей химической природы и высокой реакционной способности в ходе биологического окисления ароматических углеводородов, например, бензола, образуются агрессивные метаболиты (ареноксины), формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран нейронов, что вызывает вторичные необратимые повреждения белков и нуклеотидов. Это приводит к нарушению целостности клеточной мембраны нейронов и индуцирует гибель клеток путем апоптоза и некроза [Ricci G. et al., 2009]. Интенсивная генерация активных форм кислорода может стимулировать дополнительное повреждение нервной ткани через сверхэкспрессию индуцибельной (iNOS) и нейрональной (nNOS) синтаз оксида азота, что сопровождается продукцией $\text{NO}^\cdot$, который при взаимодействии с супероксид-анион радикалом ($\text{O}_2^\cdot$) генерирует пероксинитрит-анион (ONOO^-) [Mayeux R., 2004]. При избыточной продукции свободных радикалов нарушается физиологическая способность клеток к детоксикации путем выработки антиоксидантов, что вызывает вторичные необратимые

повреждения белков, липидов и нуклеотидов. Изменения в белковой экспрессии или несколько белков в синапсе могут привести к функциональной модификации синапсов, влияя на синтез или деградацию белка, его функцию [Martin I. et al., 2011; Craft G. E. et al., 2013].

При нарушении целостности клеточной мембраны астроцитов самопроизвольно высвобождаются нейротрансмиттеры (ацетилхолин, глутаминовая кислота, гамма-аминомасляная кислота, D-серин и др.), регулирующие возбудимость нейронов и синаптическую передачу нервного импульса [Lalo U. et al., 2006]. Процесс возбуждения в нейронах обычно сопровождается гиперактивацией глутаматных NMDA-рецепторов, способствуя увеличению концентрации кальция в цитозоле и запуску кальций-зависимых механизмов клеточной деградации [Kerschensteiner M. et al., 1999; Бондаренко В. М., 2010; Mocanu C. S. et al., 2020].

Прямое цитотоксическое повреждение нейронов способны оказывать такие нейротропные вещества, как переходные металлы — алюминий и марганец — в соединении с кислородом. В ряде исследований показано, что алюминий и марганец проникают через обонятельные нейроны, расположенные в носовой полости, далее транспортируются трансферрином. Специфические трансферриновые рецепторы, которые обнаружены в капиллярах головного мозга, обеспечивают возможность связанных ионов металлов через кальциевые каналы преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать внутрь PC-12 головного мозга [Becaria A. et al., 2002; Shugalei I. V. et al., 2013]. Причем частицы наноразмера, по сравнению с микродисперсным аналогом, способны в большей степени проникать в головной мозг, что связано с их большей удельной площадью поверхности [Зайцева Н. В. и др., 2015]. В результате происходит необратимое транснайрональное накопление алюминия в виде нейритных бляшек в ядрах нейронов головного мозга [Becaria A. et al., 2002] и в перинуклеарных областях астроцитов, марганца — в астроцитах. Следствием нарушения целостности мембраны являются потенцирование эксайтотоксичности, стимуляция нейровоспалительного ответа, нарушения глиального кальциевого гомеостаза, дисфункции нейрогенеза [Salmina A. B. et al., 2011]. Ионы алюминия и марганца также могут вступать в реакцию с пероксидом водорода, производя при этом более токсичные гидроксильные и пергидроксильные радикалы ($\text{OH}^\cdot$, $\text{HO}_2^\cdot$), тем самым вызывают повреждение мембран дофаминэргических нейронов [Deloncle R. et al., 1990; Levesque L. et al., 2000; Li T. et al., 2014] и нарушают защитную функцию гематоэнцефалического барьера. При этом вновь усиливается проникновение и накопление данных ионов в клетках головного мозга [Васенина Е. Е., Левина О. С., 2013; Racette B. A. et al., 2021]. Инициацию окислительного процесса у самцов крыс линии Sprague

Dawley при ежедневном однократном внутрибрюшинном введении нано- и микрочастиц оксида алюминия доказывает достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида и достоверное снижение концентрации глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы относительно контроля [Petrarca C. et al., 2015]. По данным ряда работ [Hussain S. M. et al., 2006; Stefanescu D. M. et al., 2009] установлено усиление каталитической генерации активных форм кислорода, выявленное в альвеолярных эпителиальных клетках человека после 24-часовой экспозиции наночастицами оксида марганца, при этом увеличивается уровень внеклеточной и внутриклеточной окисленной формы глутатиона (GSSG) на 30 % и 80 % соответственно [Frick R. et al., 2011].

Конкретно алюминий, оказывая прямое цитотоксическое действие на нейроны головного мозга и астроциты, нарушает синтез полипептидной цепи белковой молекулы, аксональный транспорт, синтез и активность нейромедиаторов. Алюминий, являясь неконкурентным ингибитором активности холинэстеразы, способен нарушать холинэргическую передачу нервного импульса, следствием чего является дискоординация процессов возбуждения и торможения [Yokel R. A., 2000; Rossbach B. et al., 2006; Дубинина Е. Е. и др., 2015].

В натурных исследованиях доказано, что биомаркерами нарушения синептической передачи нервного импульса у детей 4–7 лет с повышенным содержанием алюминия в моче (в 5,5 раза выше референтного уровня) являются повышенное в 1,2–1,3 раза содержание глутаминовой кислоты и снижение в 1,3–1,6 раза уровня γ -аминомасляной кислоты в сыворотке крови относительно показателей у детей контрольной группы ($p = 0,0001–0,003$) [Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018]. Избыток глутамата токсичен и стимулирует активное поступление ионов кальция в клетку через каналы NMDA-рецепторов. Это вызывает повреждение и гибель клетки — эффект эксайтотоксичности. Подтверждением данного процесса является достоверное повышение уровня ионизированного кальция в крови ($1,17 \pm 0,01$ моль/дм³) у экспонированных детей относительно неэкспонированных ($p = 0,0001$). Поскольку алюминий как антагонист препятствует усвоению фосфора в организме [Lukiw, W. J., 2019], то одновременно происходит снижение данного макроэлемента в кровотоке (в группе наблюдения $1,55 \pm 0,03$ моль/дм³, в группе сравнения $1,64 \pm 0,05$ моль/дм³, $p = 0,001$).

Ионы алюминия способны, связываясь с фрагментами β -амилоида полипептидной цепи — белка, накапливающегося в образованиях головного мозга, усиливать его олигомеризацию и конформацию за счет образования поперечных сшивок [Дубинина Е. Е. и др., 2015; Mocanu C. S. et al., 2020]. Данный пептид может образовывать так называемые амилоидные бляшки,

состоящие из нейрофибриллярных сплетений пептида, свернутого в виде β -складки, что приводит к повышению гидрофобности окружающего пространства, уменьшению плотности пре- и постсинаптической мембраны. Это свидетельствует о нарушении функции синапсов (синтез, транспорт, депонирование медиаторов) [Дубинина Е. Е. и др., 2015]. Процесс развивается значительно интенсивнее при воздействии ионов алюминия, чем при воздействии ионов других металлов, таких как железо, медь, кадмий или цинк [Долгих О. В. и др., 2017]. В результате происходит стимулирование образования и накопления высокотоксичных агрегатов — кольцевых протофибрилл и фибриллярных олигомеров, обладающих высокой нейротоксичностью, что приводит к локальным изменениям в нейрональных структурах, связанных с дегенерацией нейронов [Kaur T. et al., 2009]. Показано, что алюминий способен связываться с другими протеинами, роль которых в патогенезе болезни Альцгеймера доказана (т-протеином и белком-предшественником β -амилоида — amyloid precursor protein, APP), и вызывать у них конформационные изменения [Bader B. et al., 2011]. Элемент характеризуется способностью усиливать экспрессию микроРНК, в частности, таких как miR146a и miR125b, участвующих в активации провоспалительного ответа, аналогичного тому, который развивается в структурах головного мозга при болезни Альцгеймера [Zhao, Y. et al., 2014].

Установлено, что некоторые из патологических изменений, связанных с нейротоксичностью алюминия, в частности, с модификацией патогенетических механизмов развития болезни Альцгеймера, не индуцируются алюминием в одиночку. Их запуск происходит только в присутствии фторалюминиевых соединений [Suwalsky M. et al., 2004; Kaur T. et al., 2009]. По мнению ряда авторов, данные вещества могут выступать в качестве триггеров процессов нарушения гомеостаза, дегенерации и гибели клеток. Воздействуя на энергетический метаболизм, они могут снижать эффективность функционирования нервной системы [Kaur T. et al., 2009]. Вместе с тем в других исследованиях показан синергичный нейротоксичный эффект данных веществ, в том числе на уровне референтных значений. Биохимическими маркерами негативного действия на нервную систему при аэрогенной комбинированной экспозиции оксидом алюминия и гидрофторидом на уровне 0,2–0,8 RfC у экспонированных детей 4–7 лет является повышение нейронспецифической энolahзы (NSE) в сыворотке крови на фоне повышения малонового диальдегида в плазме крови, что является подтверждением развития структурно-функциональных нарушений мембран нейронов [Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018]. Дополнительный к изолированному действию риск ($1,55 \cdot 10^{-4}$) повышения NSE при действии смеси веществ составляет $2,8 \cdot 10^{-5}$. Это согласо-

ется с экспериментальными данными научной литературы об основных проявлениях негативного воздействия алюминия и фторида [Скупневский С. В., Иванов Д. В., 2023]. Синергичность может быть обусловлена тем, что оба вещества, взаимодействуя с билипидным слоем мембраны клеток, нарушая ионный транспорт, вызывают конформационное изменение гуанозинтрифосфата, приводящее к искусственной активации гуанозиндифосфата и связанных с ним Ras-белков [Suwalsky M. et al., 2004]. Данные белки отвечают за передачу сигнала из внеклеточного пространства и участвуют в регуляции клеточной пролиферации. Гистологические исследования мозга экспонированных животных показали, что повреждения нейронов были более выражены при совместном действии фтора и алюминия [Kaur T. et al., 2009].

Выявление предикторов развития риск-ассоциированных заболеваний нервной системы для повышения эффективности мер профилактики приобретает особую значимость. Показано, что длительная аэрогенная комбинированная экспозиция соединениями алюминия и фтора (алюминий оксид — до 0,022 мг/(кг·сут), гидрофторид — до 0,09 мг/(кг·сут) суммарно формирует риски здоровью, до 3 раз превышающие референтный уровень и обусловленные заболеваниями нервной системы. У детей 4–7 лет в условиях сохраняющейся экспозиции на начальном этапе риск может реализоваться в виде развития негативных эффектов со стороны центральной и вегетативной нервной системы, патогенетически связанных с нарушением синаптической передачи нервного импульса между нейронами, ассоциированным с повышенным содержанием в биосредах алюминия и фторид-иона. Подтверждением реализации рисков является развитие дополнительных случаев заболеваний нервной системы с преобладанием нарушений формирования речи (F80.0, F80.1, F80.9) в виде синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью (F90.0), предиктором которого является астено-вегетативный синдром (G90.8) [Патент № 2666924, 2018]. Количество дополнительных случаев заболеваний нервной системы, вероятно связанных с воздействием алюминия оксида и гидрофторида, составляет до 15,5 на 1000 детского населения, что является прогностически неблагоприятным. У экспонированного взрослого населения уровень ассоциированной заболеваемости с преобладанием невротических расстройств (G93.8 F41.0; U09.9) составил 63,9 случаев на 1000 взрослого населения.

Концептуальная схема модификации патогенеза развития астено-вегетативного синдрома как предиктора синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью и связанного с ним нарушения нейротрансмиссии, ассоциированной с аэрогенной экспозицией соединений алюминия и фтора, представлена на рисунке 4.17.

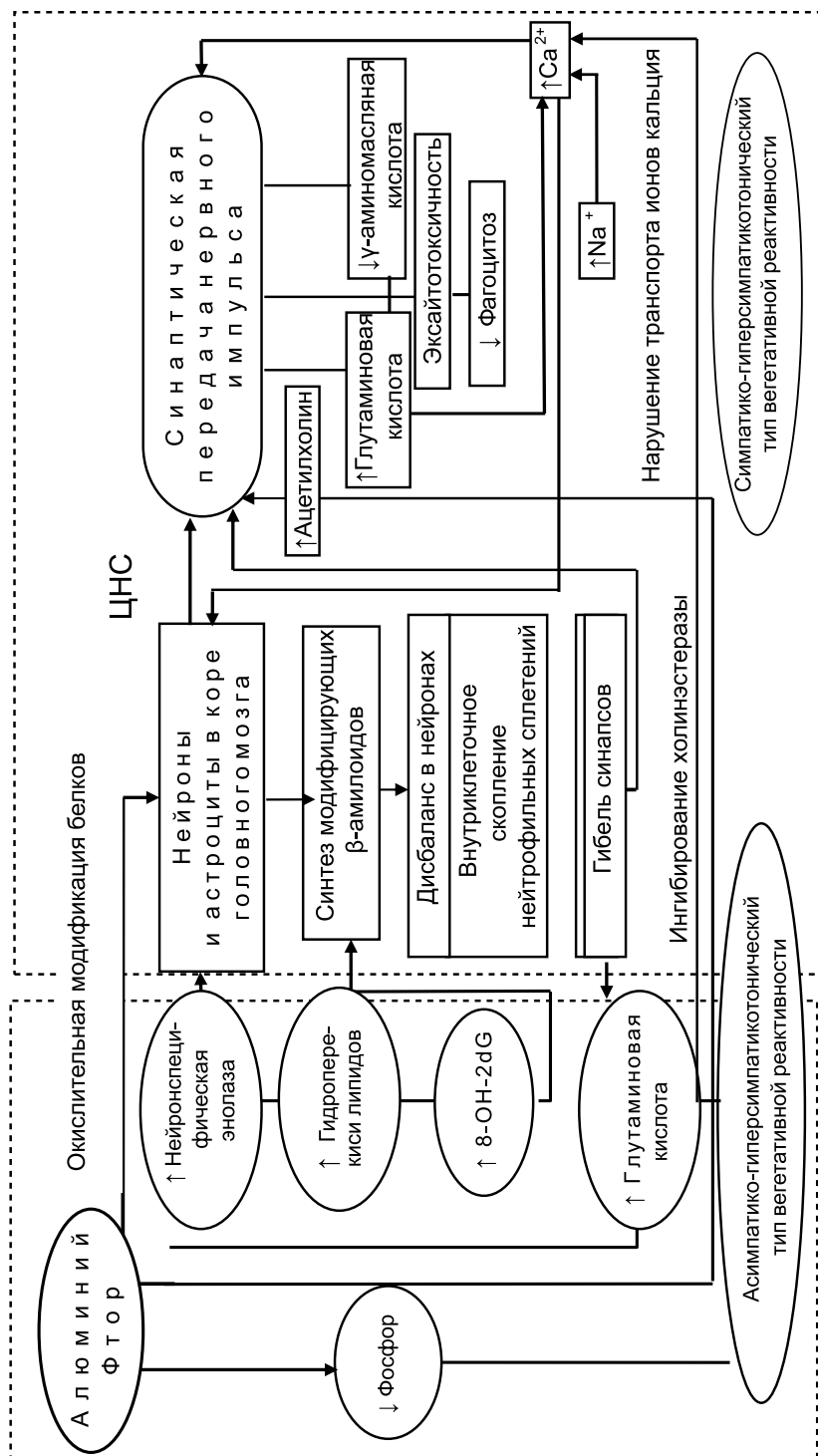


Рис. 4.17. Концептуальная схема модификации патогенеза астено-вегетативного синдрома как предиктора синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью, ассоциированного с экзогенным воздействием соединений алюминия и фтора

Ключевыми звеньями модифицирующего действия алюминия оксида и гидрофторида на патогенетические механизмы развития негативных эффектов со стороны нервной системы являются [Зайцева Н. В. и др., 2020a]:

- прямое цитотоксическое повреждение ядра нейронов ЦНС в результате окислительной модификации белков, что приводит к росту амилоидогенных фибрилл в нейронах, метаболическому дисбалансу, уменьшению плотности синапсов, их гибели;
- нарушение функциональной эффективности фосфора в результате антагонизма с алюминием, что приводит к нарушению синтеза нейронов, обеспечивающих передачу нервных импульсов;
- увеличение постсинаптической щели, ингибирование холинэстеразы и связанное с этим нарушение синаптической передачи нервных импульсов от нервных рецепторов к клеткам тканей внутренних органов, либо между нейронами с обязательным участием вегетативного ствола.

В качестве биомаркеров негативного эффекта в виде астено-вегетативного синдрома, как предиктора синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью (МКБ-10:G90.8), обоснован комплекс из 6 этиопатогенетически связанных между собой показателей, имеющих повышенный уровень относительно физиологической нормы — глутаминовая кислота, гидроперекиси липидов, нейронспецифическая энолаза, фосфор в сыворотке крови, 8-гидрокси-2-деоксигуанозин в моче; асимпатикотонический тип вегетативной реактивности. При установлении ассоциированности с экспозицией алюминия должен использоваться весь комплекс биомаркеров без исключения [Зайцева Н. В. и др., 2020a].

Алюминий может играть значительную роль в этиологии болезни Паркинсона. В работах, выполненных на аутопсийном материале головного мозга человека, показано, что алюминий может накапливаться в гранулах нейромеланина и его концентрация в черном веществе, хвостом ядре и бледном шаре значительно выше, чем в контроле [Uversky V. N. et al., 2001]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что алюминий может активировать моноаминоксидазу В — фермент, катаболизирующий дофамин, концентрация которого в нигростриатных образованиях головного мозга увеличивается при болезни Паркинсона [Uversky V. N. et al., 2001]. Этот фермент может способствовать образованию спиралей α -синуклеина — пресинаптического нейронального протеина, аномальное внутриклеточное накопление которого ускоряет клеточную гибель. В некоторых исследованиях обнаружена способность ионов алюминия ускорять не только олигомеризацию β -амилоида и т-протеина, но и α -синуклеина [Тарасова Т. В. и др., 2016]. Кратковременная экспозиция сублетальными дозами алюминия вызвала дегенерацию дофа-

миновых нейронов в трансгенных нематодах *Caenorhabditis elegans*, а повышенная экспрессия α -синуклеина, обнаруженная при данной экспозиции, ускорила гибель клеток [Latchoumycandane C. et al., 2005].

В основе патофизиологии нейротоксичности, вызванной марганцем, лежат изменения в холинэргической системе ЦНС, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными. Марганец действует как химический стрессор в холинергических нейронах, вызывая разрушение клеточных гомеостатических механизмов [Finkelstein Y. et al., 2007]. Кроме этого, показано, что ионы марганца, содержащиеся в нервной ткани, активно вступают в реакцию с пероксидом водорода, образуя при этом более токсичные гидроксильные и пергидроксильные радикалы ($\text{OH}^\cdot$, $\text{HO}_2^\cdot$), тем самым вызывают повреждение мембран дофаминергических нейронов и нарушают защитную функцию гематоэнцефалического барьера [Finkelstein Y. et al., 2007].

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что окислительный стресс играет ведущую роль в повреждении базальных ганглиев, особенно паллидонигральной системы, вызывая поражение дофаминергических нейронов. Это связано с накоплением и агрегацией нерастворимого белка α -синуклеина с формированием фибрилл, входящих в состав эозинофильных цитоплазматических включений (тельца Леви), образующихся внутриклеточно [Latchoumycandane C. et al., 2005]. Чрезмерное накопление данного белка избирательно нарушает функцию дофаминергических нейронов черной субстанции, в конечном итоге, приводит к их гибели вследствие активации апоптоза. При повышении концентрации марганца линейно повышается уровень р38 мутаген активной протеинкиназы, запускающей апоптотический механизм преждевременной клеточной гибели [Wang J. et al., 2009]. Развивается нейродегенеративный процесс. Нарушается экспрессия транспортера и снижается выработка дофамина у человека. В обонятельной луковице, лобной коре, среднем мозге и полосатом теле в два раза увеличивается экспрессия гена фактора некроза опухоли- α . Наблюдаются изменения в белковой экспрессии, в том числе повышается уровень экспрессии прионов, или несколько белков в синапсе могут привести к его функциональной модификации, влиять на синтез или деградацию белка, передачу нервного импульса [Choi C. J. et al., 2010]. При этом регистрируют незначительное угнетение митохондриальной деятельности, происходит дозозависимое уменьшение концентрации дофамина и его метаболитов: дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты. Процесс сопровождается многократным увеличением активных форм кислорода [Wang J. et al., 2009] и проявляется у экспериментальных животных нейродегенеративными нарушениями уже через 2-3 недели экспозиции, активацией протеолитического расщепления, опосредован-

ного каспазой-3 и протеникиназой C5 (ферментами, участвующими в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах), а также активацией цикла фосфорилирования [Horvath E., et al. 2012]. В обонятельной луковице, лобной коре, среднем мозге и полосатом теле в два раза увеличивается экспрессия гена фактора некроза опухоли. При длительном ингаляционном воздействии наночастиц оксида марганца (III, IV) выявлена зависящая от времени активация белка трансферрина в дофаминергических нервных клетках, а также структурные изменения в белках Beclin 1 и LC3, что, в свою очередь, может указывать на потенциальную активацию процесса аутофагии [Зайцева и др., 2020a].

Нарушения синаптической передачи нервного импульса связаны с повреждением мембран астроцитов и самопроизвольным высвобождением нейротрансмиттеров (ацетилхолина, глутаминовой кислоты, γ -аминомасляной кислоты, D-серина и др.), регулирующих возбудимость нейронов. Уровень внеклеточной и внутриклеточной формы восстановленного глутатиона увеличивается более чем на 30 % в связи с тем, что активируется синтез γ -глутамилцистеинсинтетазы и повышается активность транспортной системы аминокислот цистина и глутамата, которые являются субстратами для синтеза восстановленной формы глутатиона [Lu S. et al., 2015]. Данный процесс обычно сопровождается гиперактивацией глутаматных NMDA-рецепторов, способствуя увеличению концентрации кальция в цитозоле и запуску кальций-зависимых механизмов клеточной деградации. В натурных исследованиях, верифицированных экспериментально, выявлено, что экспозиция марганцем вызывает изменения в уровнях глутамата и гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови [Fitsanakis V. A. et al., 2006].

В эпидемиологических исследованиях (по данным обращаемости детей от 0 до 14 лет за медицинской помощью) установлено наличие достоверной связи между потреблением марганца с питьевой водой (в среднем 2,3–3,3 ПДК) и уровнем заболеваемости детей болезнями нервной системы, преимущественно в виде энцефалопатии неуточненной (доля в структуре болезней данного класса — 63 %), неврозоподобного синдрома, задержки речевого и нервно-психического развития (OR = 3,12–3,69, CI = 1,04–12,74) [Зайцева Н. В. и др., 2014]. Оценка фактической реализации рисков здоровью детей позволила установить повышенную концентрацию марганца в крови. Превышение референтного уровня и показателя в контрольной группе в среднем составило 1,5 раза, максимальные концентрации от 2,0 до 4,4 раза превышали показатели сравнения ($p = 0,0001$). Частота регистрации проб крови с повышенным содержанием марганца, относительно референтного уровня и контроля, составила 54 % от общего числа исследованных проб. Установлено наличие достоверной связи между экспозицией марганца, поступающего с

питьевой водой, и уровнем содержания марганца в крови ($p = 0,0001$), что подтверждает факт пероральной экспозиции (рис. 4.18). У экспонированных детей болезни нервной системы, преимущественно в виде поражения головного мозга, в качестве основного диагноза регистрировались в 1,5 раза чаще, чем у детей контрольной группы ($p = 0,031$). Установлена достоверная причинно-следственная связь вероятности развития болезней нервной системы, проявляющихся неврозоподобным и астено-невротическим синдромами, при повышенном содержании в крови марганца ($b_0 = -0,617$, $b_1 = 51,92$; $R^2 = 0,24$; $F = 2032$; $p = 0,0001$). Патология нервной системы в качестве сопутствующего заболевания была представлена в виде задержки речевого и нервно-психического развития, которые отмечались у детей в 3,2 раза чаще (у 41,6 % против 12,8 % в группе сравнения, $p = 0,018$). Установлено нарушение когнитивных функций. Об этом свидетельствует нарушение нервно-психического развития, что подтверждается задержкой психомоторного развития в виде нарушения формирования мелкой моторики (недостаточное развитие тонких и точных движений рук), регистрируемого в 1,7–2,3 раза чаще ($p = 0,042$), пространственной организации предметных действий (в 2,6 раза чаще, $p = 0,021$) вследствие нарушения формирования механизмов кинетической организации движений и процессов межполушарного взаимодействия. Отмечается сниженный уровень (в 1,5–2,0 раза, $p = 0,015$ – $0,041$) познавательного развития (мышление, память, возможность концентрации внимания, темп и регуляция психической деятельности), регистрируемый в 1,6–1,7 раза чаще ($p = 0,012$) относительно показателей у детей контрольной группы. Установленные нарушения когнитивных функций имеют достоверную связь с повышенным содержанием в крови марганца.

Углубленными исследованиями установлено, что биомаркерами негативных эффектов со стороны ЦНС у детей с контаминацией крови марганцем (более $0,013 \text{ мг/дм}^3$) являются повышенное содержание глутамата (более $131,2 \text{ мкмоль/дм}^3$) и снижение уровня гамма-аминомасляной кислоты (менее $0,15 \text{ мкмоль/дм}^3$) в сыворотке крови [Зайцева Н. В., Землянова М. А., 2016; Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В., 2019]. Маркерами активации окислительного повреждения клеточно-субклеточных структур, сопровождающего дисбаланс нейромедиаторов возбуждения и торможения, являются повышенное содержание липоидных перекисей в сыворотке крови (выше $350,0 \text{ мкмоль/дм}^3$) и МДА в плазме крови (выше $2,5 \text{ мкмоль/см}^3$), 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче. Истощение антиоксидантной защиты отражают следующие маркеры: снижение глутатионпероксидазы (ниже $27,5 \text{ нг/см}^3$), Cu/Zn-супероксиддисмутазы (ниже 524 нг/см^3), антиоксидантной и общей активности (ниже 31,9 %) в сыворотке крови. Отмечено, что образование 8-OHdG, вероятно, является предиктором всех типичных признаков болезни Альцгеймера,

таких как тау-клубочки и бляшки Аβ, и происходит за десятилетия до агрегации Аβ у взрослых, страдающих данным заболеванием [Николенко В. Н. и др., 2022].

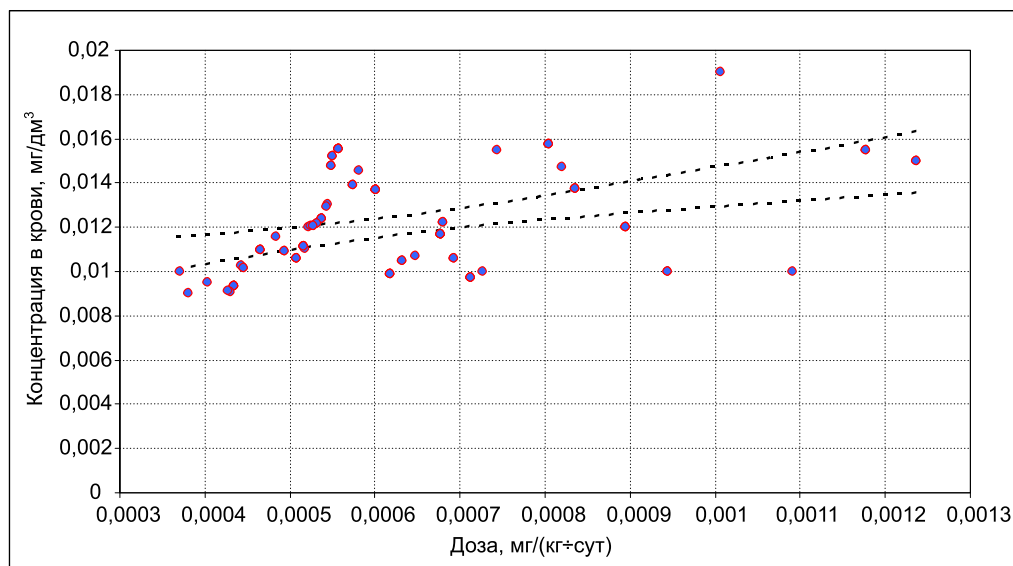


Рис. 4.18. Модель зависимости «доза марганца, поступающего с питьевой водой – концентрация марганца в крови», описываемой уравнением $y = 0,0107 + 3,58x$ ($p = 0,0001$)

Обобщение имеющихся научных данных указывает на способность марганца накапливаться в базальных структурах головного мозга. На клеточном и молекулярном уровне нейротоксичность данного металла оказывает негативное воздействие за счет стимуляции окислительного стресса, повреждения дофаминергических нейронов и прерывания синаптической трансмиссии. Это может сопровождаться некоторыми морфологическими признаками, типичными для болезни Альцгеймера (подавление дофаминовых нейронов вплоть до их деградации и накопление α-синуклеина).

Общим свойством нейротоксичности алюминия и марганца является способность вызывать дисфункцию нейрогенеза. Ключевую роль в данном процессе играют нейротропины, которые поддерживают рост, дифференциацию и выживаемость нейронов, содействуют синаптической пластичности в развивающихся и взрослых нервных системах, что имеет решающее значение для процессов памяти и регенерации [Galvao R. P. et al., 2008; Szczepankiewicz A. et al., 2013].

При конкретных исследованиях состояния здоровья детей в возрасте 4–7 лет, постоянно проживающих и посещающих дошкольные образовательные организации, расположенные в селитебной застройке в зоне аэрогенной экспозиции диАлюминия триоксидом (0,000014 мг/(кг·день)) и марганца оксидом (0,00003 мг/(кг·день)) (группа наблюдения), установлено повышенное в 1,5–2,2 раза содержание марганца в крови и алюминия в моче относительно значений аналогичных показателей у детей, не подвергающихся экспозицией данными веществами (группа сравнения, $p = 0,0001$) [Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В., 2019].

Оценка показателей, характеризующих активизацию свободнорадикального окисления с развитием окислительной модификации белков в ядре нейронов [Дубинина Е. Е., 2015], свидетельствует о повышении в 1,6 раза гидроперекисей липидов в сыворотке крови у детей группы наблюдения относительно аналогичного показателя в группе сравнения ($p = 0,0001$) (табл. 4.15). Это может впоследствии приводить к росту амилоидогенных фибрилл в нейронах, метаболическому дисбалансу, уменьшению плотности синапсов, их гибели [Астахин, А. В. и др., 2016]. О нарушении защиты ДНК ядра от действия свободных радикалов кислорода свидетельствует повышенный в 2,4 раза уровень миелопероксидазы в сыворотке крови относительно данного показателя в группе сравнения ($p = 0,0001$). При этом частота регистрации проб с повышенным значением миелопероксидазы составила 27,6 % случаев при отсутствии таковых в группе сравнения ($p = 0,0001$). Оценка показателей антиоксидантной активности свидетельствует о явной тенденции к ее угнетению. Установлено достоверное снижение среднего уровня Cu/Zn-СОД в сыворотке крови и АОА в плазме крови в 1,2–1,5 раза относительно аналогичных показателей у детей в группе сравнения ($p = 0,0001$). Частота регистрации проб с пониженным значением данных показателей антиоксидантной защиты составила 72,4 % и 76,0 % проб соответственно (кратность различий составила 2,0–2,1 раза при $p = 0,001–0,013$). Установлены достоверные причинно-следственные связи между повышенным уровнем миелопероксидазы в сыворотке крови и содержанием марганца в крови ($R^2 = 0,59$; $F = 7\ 3,57$; $p = 0,0001$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,87$; $F = 166,75$; $p = 0,0001$). Зарегистрировано повышение в 2,0 раза уровня нейрон-специфической энolahзы в сыворотке крови у детей группы наблюдения относительно показателя в группе сравнения ($p = 0,0001$).

Подтверждением развития нарушения синаптической передачи нервных импульсов [Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2018], обуславливающего дискоординацию процессов возбуждения и торможения, является выявленный дисбаланс нейромедиаторов возбуждения и торможения в нейронах. У детей группы наблюдения установлено повышенное в 1,2 раза содержание

глутаминовой кислоты и ацетилхолина и сниженное в 1,3 раза содержание γ -аминомасляной кислоты в сыворотке крови относительно показателей в группе сравнения ($p = 0,0001-0,003$). Выявлена достоверная причинно-следственная связь повышенного уровня глутаминовой кислоты в сыворотке крови с повышенным содержанием марганца в крови ($R^2 = 0,15$; $F = 32,30$; $p = 0,0001$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,84$; $F = 16,93$; $p = 0,0001$), повышенного уровня ацетилхолина в сыворотке крови с содержанием марганца в крови ($R^2 = 0,26$; $F = 22,19$; $p = 0,0001$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,96$; $F = 132,81$; $p = 0,0001$). Избыток глутамата токсичен и ведет к поступлению большого количества ионов кальция в клетку через каналы NMDA-рецепторов, что, в свою очередь, вызывает повреждение и гибель клетки — эффект эксайтотоксичности [Lopachin R. M., Lehning E. J., 1997; Lotti M., Moretto A., 2005; Васенина Е. Е., Левина О. С., 2013; Реутов В. П. и др., 2017].

Таблица 4.15

**Сравнительный анализ биохимических показателей у детей 4–7 лет группы
наблюдения и группы сравнения**

Биохимический показатель негативных эффектов	Среднее значение показателя (M±m)		Статистическая значимость раз- личий между группами (p ≤ 0,05)
	Группа наблюдения (n = 114)	Группа сравнения (n = 49)	
Окислительно-антиоксидантные процессы			
Миелопероксидаза, нг/см³	62,38±14,32	25,90±9,67	0,0001
Cu/Zn-Супероксиддисмутаза, нг/см³	37,45±2,83	55,90±7,48	0,0001
Антиоксидантная общая активность, %	33,14±0,71	37,92±1,71	0,0001
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм³	155,18±13,48	98,12±11,10	0,0001
Малоновый диальдегид, мкмоль/дм³	2,52±0,07	2,68±0,15	0,049
Синаптическая передача нервного импульса			
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм³	110,95±4,59	85,43±5,72	0,0001
γ-аминомасляная кислота, мкмоль/дм³	0,14±0,02	0,17±0,02	0,003
Нейронспецифическая энолаза, мкг/дм³	5,95±0,65	2,94±1,457	0,0001
Магний, ммоль/дм³	0,92±0,014	0,83±0,02	0,0001
Кальций ионизированный, моль/дм³	1,21±0,01	1,13±0,02	0,0001
Ацетилхолин, пг/см³	46,60±6,28	37,52±4,02	0,016
Регенерация нейронов			
Нейротропин-3, пг/см³	7,10±0,11	6,95±0,10	0,046

О реализации компенсаторной функции магния в снижении возбудимости нейронов и ингибировании активности глутаматных рецепторов [Costa L. G., 1992] свидетельствует его повышенный уровень в сыворотке

крови детей группы наблюдения относительно аналогичного показателя у детей группы сравнения ($p = 0,0001$). Установлена достоверная причинно-следственная связь повышенного уровня магния в сыворотке крови с повышенным содержанием марганца в крови ($R^2 = 0,97$; $F = 258,1$; $p = 0,0001$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,59$; $F = 177,50$; $p = 0,0001$). Выявлено достоверное повышение содержания кальция ионизированного ($1,21 \pm 0,01$ ммоль/дм³) в крови детей группы наблюдения относительно аналогичных показателей в группе сравнения ($1,13 \pm 0,02$ ммоль/дм³, $p = 0,0001$). Можно предположить, что увеличивается транспорт ионов кальция внутри нервной клетки и, как следствие, изменяется порог возбудимости нейронов. Установлены достоверные причинно-следственные связи повышенного уровня ионизированного кальция в крови с повышенным содержанием марганца в крови ($R^2 = 0,76$; $F = 609,52$; $p = 0,0001$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,53$; $F = 213,07$; $p = 0,0001$) [Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В., 2019].

Обращает на себя внимание «фактор роста нервов», участвующий в восстановлении поврежденных нейрональных структур, — нейротропин-3. У детей группы наблюдения установлена тенденция к повышенному содержанию нейротропина-3 в сыворотке крови относительно группы сравнения ($p = 0,046$). Частота регистрации проб с повышенным уровнем нейротропина-3 составила 13,8 % проб при отсутствии таковых в группе сравнения ($p = 0,037$). Установлены достоверные причинно-следственные связи между повышенным уровнем нейротропина-3 в сыворотке крови и содержанием марганца в крови ($R^2 = 0,73$; $F = 185,68$; $p = 0,0001$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,95$; $F = 690,41$; $p = 0,0001$).

Выявленные изменения показателей нейротоксических эффектов могут выражаться в росте заболеваемости со стороны центральной нервной системы, что подтверждается повышенной частотой встречаемости в 2,2 раза астено-вегетативного синдрома (G90.9), в 3,7 раза — астено-невротического синдрома (G93.8) у детей группы наблюдения относительно показателей у детей в группе сравнения ($p = 0,001$ – $0,030$). О снижении когнитивной гибкости, ассоциированной с аэрогенным воздействием алюминия и марганца, свидетельствует снижение в 2,5 раза скорости обработки информации в корковых областях больших полушарий головного мозга, эффективности интеграционно-ассоциативных процессов высшей нервной деятельности (в 1,5 раза ниже) в условиях стресса и уровня образной памяти (на 20 % ниже) [Валина С. Л. и др., 2022].

В целом, нейротоксические эффекты при экспозиции оксидами марганца и алюминия проявляются в виде нарушения защиты ДНК ядра от свободных радикалов кислорода (повышение миелопероксидазы в сыворотке крови), повреждения гематоэнцефалического барьера в результате нейротропного действия химических веществ и наличия воспалительной реакции в

нейронах (повышение нейронспецифической энolahзы в сыворотке крови), нарушения синаптической передачи нервных импульсов, связанного с дискоординацией процессов возбуждения и торможения (повышение уровня глутаминовой кислоты, ацетилхолина и магния в сыворотке крови, повышение уровня ионизированного кальция в цельной крови), нарушения процесса восстановления поврежденных нейрональных структур (повышение уровня нейротропина-3 в сыворотке крови) [Galvao R. P. et al., 2008; Патент № 2666924, 2018; Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В., 2019; Szczepankiewicz A. et al., 2023].

Еще одним механизмом воздействия нейротропных химических веществ, в первую очередь металлов, является их способность вызывать нейровоспаление. В воспалительной реакции ЦНС участвуют клетки микроглии и астроциты [Rock R. B., Peterson P. K., 2006]. Активация микроглии в ответ на воздействие нейротропных химических веществ сопровождается повышением экспрессии генов и активности белков, стимуляцией продукции провоспалительных цитокинов, индукцией экспрессии молекул адгезии (интегрины, селектины, кадгерины), активацией протеаз и ферментов (индуцибельная NO-синтаза, НАД(Ф)Н-оксидаза, миелопероксидаза и др.) [Savidge T. C. et al., 2007; Zhou H. et al., 2009; Реутов В. П. и др., 2017]. Астроциты в физиологических условиях обеспечивают контакт глия-нейрон, поддерживают ионный гомеостаз, удаляют излишек нейромедиаторов, секретируют нейротрофные факторы, а также осуществляют стабильное функционирование гематоэнцефалического барьера. В ответ на иммунологические факторы астроциты также активируются, в результате чего повышается экспрессия специфических белков (фибриллярный кислый белок глии, фактор роста нервов), секреция провоспалительных цитокинов и нейротрофных факторов [Galvao R. P. et al., 2008; Szczepankiewicz A. et al., 2023].

Механизм развития синаптической дисфункции может быть связан с действием ионов таких металлов, как цинк, железо и медь. Перечисленные металлы обладают способностью влиять на олигомеризацию и конформационные изменения амилоида за счет образования поперечных сшивок [Дубинина Е. Е. и др., 2015]. Данный пептид может образовывать так называемые амилоидные бляшки, состоящие из нейрофибриллярных сплетений пептида, свернутого в виде β -складки, что приводит к повышению гидрофобности окружающего пространства, уменьшению плотности пре- и постсинаптической мембраны, что свидетельствует о нарушении функции синапсов (синтез, транспорт и депонирование медиаторов. Накопление белка в форме нейрофибрилл приводит к возникновению локальных изменений в нейрональных структурах, связанных с дегенерацией нейронов [Craft, G. E. et al., 2013].

Механизм действия свинца и его соединений на нервную систему связан с разрушением незрелых клеток астроглии и препятствием формированию миелиновой оболочки. В экспериментах на животных доказано, что воздействие свинца вызывает интенсивную пролиферацию и гипертрофию астроцитов, повышенный синтез глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) и реэкспрессию белка промежуточных филаментов виментина. Возрастание содержания интактного ГФКБ в цитоскелетной фракции белков свидетельствует о наличии астроглиального ответа на действие ионов свинца [А. Ф. Титов и др., 2020].

Нейротоксиканты, действующие на нервно-мышечные соединения, можно разделить на два класса: те, которые изменяют фенотипический синтез, накопление или высвобождение ацетилхолина (АХ), и те, которые нарушают постсинаптическую функцию эффекторных клеток, обычно связанную с распознаванием АХ клетками, его рецептор-мишень, активацию проводимости через ионный канал, ассоциированный с рецептором, или нарушением гидролиза [Atchison W. D., Spitsbergen J. M., 1994; Pezet S., McMahon S. B., 2006].

В нейротрансмиссии в нервно-мышечном соединении есть два специфических этапа. Первый — пресинаптические процессы, которые непосредственно связаны с синтезом и высвобождением нейротрансмиттера. Данный этап проходит в пресинаптических нервных окончаниях. Второй этап — постсинаптические процессы, обеспечивающие связывание медиатора с его рецепторными участками на постсинаптической мембране, что приводит к открытию ионных каналов и к постсинаптической поляризации. Нервно-мышечное соединение является специфической мишенью для нейротоксинов, таких как ботулинический токсин или многие ингибиторы холинэстеразы [Государственный доклад, 2023].

Ряд токсикантов, например, фосфорорганические соединения (ФОС), способны ингибировать активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) — фермента, разрушающего нейротрансмиттер ацетилхолин. Ингибирование АХЭ приводит к накоплению АХ в холинергических синапсах с последующей гиперстимуляцией холинорецепторов и развитием холинергического криза. Последний включает повышенное потоотделение и слюноотделение, усиленную бронхиальную секрецию, бронхоконстрикцию, сужение зрачка, усиление моторики желудочно-кишечного тракта, диарею, тремор, мышечные подергивания и ряд эффектов со стороны ЦНС (головокружение, вялость, утомляемость, головная боль, спутанность сознания, угнетение дыхательного центра, судороги и кома). Ингибирование АХЭ происходит из-за фосфорилирования активного центра фермента, за которым может следовать, в зависимости от химической структуры ФОС, потеря алкильной цепи в процессе, известном

как «старение». Когда это происходит, АХЭ можно считать необратимо ингибированной [Куценко С. А., 2004].

Некоторые ФОС могут вызывать другой тип токсичности, известный как замедленная полинейропатия, индуцированная фосфорорганическими соединениями (OPIDP). Скорее всего, молекулярной мишенью данных соединений является эстераза, присутствующая в нервных тканях, а также в других тканях, называемая эстеразой-мишенью нейропатии (NTE). Фосфорилирование NTE ФОС аналогично наблюдаемому для АХЭ. Некоторые ФОС, а также карбаматы и сульфонилфториды могут ингибировать NTE [Lotti M., Moretto A., 2005].

Поскольку АХ является нейротрансммитером как в ЦНС, так и в периферической нервной системе (соматической и вегетативной), то АХЭ широко распространена по всему телу. АХЭ присутствует в эритроцитах. Псевдохоллинэстераза или бутирилхолинэстераза (БухЭ) кодируется геном, отличным от гена, кодирующего АХЭ, и присутствует в нескольких тканях, включая плазму, где его физиологическая роль до конца не выяснена. ФОС ингибируют активность обоих ферментов как в тканях, так и в крови, следовательно, измерения активности АХЭ и БухЭ в эритроцитах и в плазме широко используются в качестве биомаркеров воздействия ФОС [Gupta R. C., 2019].

Одним из примеров является измерение моноаминоксидазы-В — фермента, участвующего в метаболизме дофамина. Исследования на животных показали, что воздействие стирола вызывает снижение данного фермента в ЦНС и в тромбоцитах [Bergamaschi E. et al., 1996; Rajdev S., Sharp F. R., 2000; O'Callaghan J. P., Sriram K., 2005]. В качестве биомаркеров нейротоксичности при повреждении головного мозга в доступных тканях (обычно в крови) в ряде исследований предложено применять изменения белков, специфичных для нейронов или глиальных клеток [Petzold A., 2005; Rothermundt M. et al., 2003; Seco M. et al., 2012]. Например, уровни глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) свидетельствуют о глиозе и повышаются при нейротоксичности [Seco M. et al., 2012]. Нейронспецифическая энолаза, изоформа энолазы с тремя гомодимерами, группа кальций-связывающих белков (например, S100 β , синтезируемый в основном в астроцитах) являются другими примерами относительно специфичных для мозга белков [Rothermundt M. et al., 2003]. В нескольких исследованиях изучались изменения уровней этих и других белков в таких биологических субстратах, как спинномозговая жидкость и кровь [Marchi N. et al., 2004]. Повышение уровня нейронспецифической энолазы может указывать на повреждение гематоэнцефалического барьера в результате нейротропного действия токсичных химических веществ и наличие воспалительной реакции в нейронах при активизации окислительной модификации белков в ядре нейронов [Астахин А. В. и др., 2016]. Установлены

статистически достоверные причинно-следственные связи между повышенным уровнем нейронспецифической энолазы в сыворотке крови и повышенным уровнем марганца в крови ($R^2 = 0,88$; $F = 447,28$; $p = 0,0001$). При этом у экспонированных детей 4–7 лет в сыворотке крови уровень NSE до 2 раз выше показателя у неэкспонированных детей ($p = 0,0001$) [Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В., 2019].

Поскольку токсическое воздействие на ЦНС часто связано с повышением проницаемости мозгового барьера, высказано предположение, что повышение уровня S100 β указывает на его дефекты [Richter R. J. et al., 2004]. GFAP и убиквитин С-концевой гидролазы-1 (UCH-L1) также являются потенциальными маркерами повреждения нейронов, повышенные уровни которых обнаружены при воздействии каиновой кислоты [Jasmin L. et al., 2010].

Патологии повреждения тканей периферической нервной системы (ПНС) чрезвычайно разнообразны. Большое количество периферических невропатий вовлекают сенсорные или моторные нейроны, либо и то, и другое. Аксон дегенерирует после повреждения нерва, и миелиновая часть шванновских клеток вокруг него также дегенерирует. Те шванновские клетки, которые увеличиваются, подвергаются митозу с образованием столбца клеток вдоль областей, когда-то занятых распавшимися аксонами. Процесс репарации в месте повреждения сложен и включает в себя образование отростков аксонов с последующим избирательным ростом одного аксона из множества, которые в конечном итоге распадаются. Из-за более высокого содержания шванновских клеток в ПНС регенерация после травмы происходит намного быстрее и с более высокой скоростью восстановления нерва. Близость перерезанных концов нерва после травмы определяет более высокую вероятность восстановления поврежденного нерва в ПНС [Куценко С. А., 2004]. Помимо шванновских клеток, SGCs (сателлитные глиальные клетки) также подвергаются митозу и другим изменениям в ПНС. Эти типы клеток участвуют в возникновении и поддержании боли в поврежденных нервах ПНС [Chiu I. M. et al., 2013; Hoke A. et al., 2013].

Некоторые биомаркеры, отражающие состояние нервной системы, применяемые в исследованиях, представлены в таблице 4.16.

Периферические сенсорные нейроны приспособлены к распознаванию опасности для организма благодаря своей чувствительности к интенсивным механическим, термическим и раздражающим химическим воздействиям. Ионные каналы транзитного рецепторного потенциала (ТРП) являются наиболее изученными молекулярными медиаторами ноцицепции, осуществляющими неизбирательное поступление катионов при активации различными повреждающими стимулами. TRPV1 активируется высокими темпера-

турами, низким pH и капсаицином, валлиноидным раздражающим компонентом перца чили. TRPA1 обеспечивает обнаружение реактивных химических веществ, включая раздражители окружающей среды, такие как слезоточивый газ и промышленные изотиоцианаты, но, что более важно, он также активируется при повреждении тканей эндогенными молекулярными сигналами, включая 4-гидроксинonenаль и простагландины [Park K. K. et al., 2008].

Таблица 4.16

**Примеры биомаркеров негативных эффектов, отражающих состояние
нервной системы [Куценко С. А., 2004]**

Группа биомаркеров	Наименование биомаркера
1	2
Общие маркеры	S100, Виментин, Ламинин, Галактоцереброзид, семинолипиды
Миелинообразующая шванновская клетка	P0, P2, Миелин основной белок, CNPase, Протеолипидный белок, Миелин-ассоциированный гликопротеин
Шванновская клетка, не образующая миелина	HKAM, GFAP, Рецептор NGF, L1, A5E3, Ран-2
Белки/ферменты, участвующие в миелинизации, демиелинизации и других функциях миелина	Периферический миелиновый белок, 22 Коннексин 32 (Cx32/GJB1), Периаксин, GDAP1 (белок 1, ассоциированный с индуцированной ганглиозидом дифференцировкой), NF-L (легкая цепь нейрофиламента), Дямин-2 (ДНМ2), GARS (глицилтРНК-синтетаза), Миелин-специфический фермент 2',3'-циклический нуклеотид 3'-фосфогидролаза
Транскрипционные регуляторы миелина	EGR2 (ранняя реакция роста 2), Sox10 (ген 10, содержащий коробку группы высокой подвижности, связанную с Sry)
Другие белки ПНС	Гамма-энолаза; креатинкиназа-В; белок бета-S100
Кальциевые каналы	По напряжению: CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1G, CACNA1I, CACNB1, CACNB2, CACNB3, CACNG2, CACNG4. Лиганд-Gated: RYR3. Каналы транзитного рецепторного потенциала: TRPA1, TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPM1, TRPM2, TRPM6, TRPM8, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4
Калиевые каналы	Выпрямитель с задержкой: KCNA1, KCNA2, KCNA5 (KV1.5), KCNA6, KCNB1, KCNB2, KCNH1, KCNH2, KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3. Внутренний выпрямитель: KCNH2, KCNH6, KCNH7, KCNJ1, KCNJ11, KCNJ12, KCNJ13, KCNJ14, KCNJ15, KCNJ16, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ4, KCNJ5, KCNJ6, KCNJ9, KCNK1. Кальций-активированный: KCNMA1, KCNMB4, KCNN1, KCNN2, KCNN3. Другие потенциалзависимые калиевые каналы: HCN1, HCN2, KCNC1, KCNC2, KCND2, KCND3, KCNH3. Субъединицы-модификаторы: KCNAB1, KCNAB2, KCNAB3, KCNS1

1	2
Натриевые каналы	Амилоид чувствительный: ACCN1, ACCN2, ACCN3. По напряжению: SCN10A, SCN11A, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN2B, SCN3A, SCN8A, SCN9A. Хлоридные каналы: BEST1, CLCN2, CLCN3, CLCN7. Транспорт натрия/хлорида: SLC12A5
Гены – кандидаты в биомаркеры, участвующие в нейротрофической передаче сигналов, функциях нейропептидов и нейрогенезе в периферической нервной системе	Нейротрофины и рецепторы: ADCYAP1R1, ARTN, BDNF, CD40 (TNFRSF5), CNTF, CNTFR, CRHBP, CRHR1, CRHR2, FRS2, FRS3, FUS, GDNF, GFRA1, GFRA2, GFRA3, GMFB, GMFG, MAGED1, MT3, NF1, NGF, NGFR, NGFRAP1, NR1I2, NRG1, NRG2, NTF3, NTF4, NTRK1, NTRK2, PSPN, PTGER2, TFG, TRO, VGF. Нейропептидный гормон: CRH, NPFF, NPY, PNOC, UCN. Бомбезиновые рецепторы: GRPR. Холецистокининовые рецепторы: CCKAR. Галаниновые рецепторы: GALR1, GALR2. Рецепторы нейропептида Y: NPY1R, NPY2R, PPYR1. Рецепторы нейротензина: NTSR1. Такикинин и рецепторы: TACR1. Другие нейропептиды и рецепторы: NPFFR2 (GPR74), HCRT, MC2R Развитие периферической нервной системы: GFRA3. Негативная регуляция нейрогенеза: MT3. Передача нервного импульса: CBLN1, CNTF, CRH, GALR1, GALR2, HCRT, NPFF, NPY, NTSR1, PNOC. Другие гены, связанные с нейрогенезом: ARTN, BDNF, CBLN1, CNTF, CNTFR, FGF2, GDNF, MEF2C, NELL1, NGFR, NRG1, NTF3, NTRK1, NTRK2, STAT3, TFG

Нарушение регуляции ГАМКергической или глутаматергической синаптической передачи приводит к широкому спектру расстройств нервной системы, включая хроническую боль, психические и нейродегенеративные заболевания, бессонницу. Из большого разнообразия нейрональных рецепторов в головном мозге основные возбуждающие рецепторы распознают лиганд глутамат, а основные тормозные рецепторы реагируют на лиганд ГАМК. Система нейротрансмиттеров ГАМК включает в себя классы GABAA и GABAC ионных каналов, управляемых лигандом. Система глутаматных нейротрансмиттеров включает NMDA, AMPA и каинатные лигандуправляемые ионные каналы. Высвобождение ГАМК или глутамата из везикул активирует постсинаптические ГАМК-чувствительные или глутамат-чувствительные ионные каналы соответственно, инициируя передачу сигналов вниз по течению G-белка для распространения нейротрансмиссии.

Существует ряд генов, необходимых для синтеза и транспорта ГАМК и глутамата, а также для чувствительных ионных каналов и нижестоящей передачи сигналов. Изучение и мониторинг этих генов на всех уровнях может дать представление о взаимодействии этих возбуждающих и тормозных нейронных систем во время реализации основных когнитивных функций (табл. 4.17) [Flatters S. J.L., Bennett G. J., 2006; QIAGEN Subsidiary SABiosciences, 2010]. Две основные системы нейротрансмиттеров, такие как дофамин и серотонин, играют важную роль в ранее упомянутых аспектах. Дофамин влияет на мозговые процессы, которые контролируют как двигательное, так и эмоциональное поведение, и играет роль в механизме вознаграждения мозга. Серотонин играет решающую роль в регуляции температуры, сенсорном восприятии, передвижении, сне и психозах.

Таблица 4.17
Потенциальные гены биомаркеров, связанные с глутаматергическими и ГАМКергическими синапсами [Jasmin L., 2010]

Наименование синапса	Потенциальный ген
Глутаматергический синапс	Рецепторы: GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4, GRIK1, GRIK2, GRIK4, GRIK5, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM6, GRM7, GRM8 Нисходящая сигнализация: ADCY7, APP, CACNA1A, CDK5R1, CLN3, DLG4 (PSD95), GNAI1, GNAQ, HOMER1, HOMER2, ITPR1, MAPK1 (ERK2), PLA2G6, PLCB1, SHANK2 Транспорт и секрет: ADORA1, ADORA2A, AVP, BDNF, IL1B, P2RX7, SLC17A6, SLC17A8, SLC1A1, SLC1A2, SLC1A3, SLC1A6, SLC17A6, SLC17A7, SLC17A8, SLC38A1, SLC7A11, SNCA Метаболизм: ALDH5A1, GAD1, GLS, GLUL, PRODH, SLC1A3, SRR
ГАМКергический синапс	Рецепторы: GABBR1, GABBR2, GABRA1, GABRA2, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRQ, GABRR1, GABRR2 Нисходящая сигнализация: ADCY7, ADORA1, ADORA2A, CACNA1A, CACNA1B, GNAI1, GNAQ, GPHN, SNCA Транспорт и секрет: CACNA1A, NSF, P2RX7, SLC1A3, SLC32A1, SLC38A1, SLC6A1, SLC6A11, SLC6A12, SLC6A13. Метаболизм: АБАТ, ALDH5A1, GAD1, GLS, GLUL, PHGDH, SLC1A3

Помимо значительного прогресса в понимании их структурных, генетических и фармакологических свойств, недавние исследования выявили сложность, запутанность, пластичность внутриклеточных сигнальных механизмов, участвующих в функционировании дофаминовых и серотониновых рецепторов. Эти рецепторы действуют через различные связанные с G-белком и не-

зависимые от G-белка механизмы, которые запускают нижестоящие внутриклеточные события передачи сигнала, включающие пути цАМФ/РКА, PI-3Kinase/AKT, фосфолипазы A2 (PLA2) и фосфолипазы C (PLC). Эти пути, в свою очередь, регулируют различные функции, включая синтез, транспорт и деградацию дофамина и серотонина (табл. 4.18) [QIAGEN Subsidiary SABiosciences, 2010].

Таблица 4.18

**Потенциальные гены биомаркеров, связанные с дофамином
и серотонином, их функциональная значимость**

Функция	Потенциальный ген
Рецепторы	Дофамин: DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5. Серотонин: HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR3A, HTR3B, HTR4, HTR5A, HTR6, HTR7
Синтез и деградация	Дофамин: COMT, DBH, DDC, MAOA, TH. Серотонин: MAOA, MAOB, TDO2, TPH1, TPH2. Транспортеры дофамина и серотонина: SLC6A3 (DAT), SLC6A4 (SERT)
Пути передачи сигнала	Путь цАМФ/РКА: ADCY1, ADCY2, ADCY3, ADCY5, CASP3, CDK5, CREB1, DUSP1, FOS, PRKACA, MAPK1, PPP1R1B (DARPP32) Путь PI3K/AKT: PIK3CA, PIK3CG, AKT1, AKT2, AKT3, GSK3A, GSK3B Путь PLA2: ALOX12, CYP2D6, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE10A, PLA2G5. Путь PLC: ITPR1, PLCB1, PLCB2, PLCB3. Регуляция рецептора, связанного с G-белком: ADRB1, ADRB2, ADRBK1, ADRBK2, APP, ARRB1, ARRB2, GRK4, GRK5, GRK6, SNCA, SNCAIP. Целевые гены дофамина и серотонина: BDNF, EPHB1, GDNF, GFAP, NR4A1 (NUR77), NR4A3 (NOR1), PDYN, PTGS2, SLC18A1, SLC18A2 (VMAT2), SYN2

Таким образом, химические вещества различной структуры и агрегатного состояния, обладающие нейротоксичностью, способны оказывать повреждающее действие различной степени выраженности в виде одного или нескольких негативных эффектов с модификацией патогенетических механизмов их развития. Это может проявляться разнообразными способами, каждый из которых характеризуется комплексом биохимических взаимодействий на молекулярно-клеточном уровне с вовлечением различных биосубстратов. В этом отношении биомаркеры могут быть специфичными для класса химических веществ (например, ароматических углеводородов, фосфорорганических соединений и др.) или отдельных его представителей, или для определенных патогенетических процессов (например, нарушение нейрогенеза, гибель нейронов или демиелинизация). Конечной целью должно являться понимание цепочки взаимосвязанных событий, которые приводят к повреждающему токсическому действию на ЦНС. При этом одно

или несколько ранних биохимических клеточно-молекулярных изменений, предшествующих необратимому повреждению, ассоциированным с экспозицией нейротоксикантов, могут быть отражены в изменениях в доступных тканях и оцениваться с помощью биомаркеров эффекта. Нейротоксичные вещества требуют особого внимания. Регулирующими мерами возможно существенно снизить их негативную составляющую в виде роста заболеваемости болезнями нервной системы.

4.2.5. Костная система

Костная система выполняет функцию поддержки тела. Кость — это ткань, характеризующаяся своей жесткостью, твердостью и способностью к регенерации и восстановлению. Кость имеет несколько функций, в том числе: защита жизненно важных органов, матрица для костного мозга (как для кроветворения, так и для хранения жира), минеральный резервуар для гомеостаза кальция, резервуар факторов роста и цитокинов, участие в кислотно-щелочном балансе [Taichman R. S., 2005].

В течение жизни кости постоянно находятся в динамическом метаболическом состоянии. Они постоянно резорбируются и формируются в ходе тонко регулируемого процесса, известного как ремоделирование. В детстве и раннем возрасте, во взрослом состоянии их образование превышает резорбцию, поэтому плотность костной ткани увеличивается, а затем выходит на плато до возраста 30–40 лет. После этого резорбция превышает остеобразование и плотность кости снижается на протяжении всей остальной жизни, что, в свою очередь, может привести к усилению хрупкости костей, деформации скелета [Остеопороз, 2021].

Костный метаболизм представляет собой динамический и непрерывный процесс ремоделирования, который осуществляется в тесном балансе между резорбцией старой или поврежденной кости и образованием новой кости. На микроскопическом уровне метаболизм костной ткани всегда возникает на поверхности кости в очагах, называемых «единицей костного метаболизма». Глобальный метаболизм костной ткани представляет собой кумулятивное поведение многих метаболических процессов в костной ткани. При этом дефекты в организации остеобразования или любой дисбаланс в сторону резорбции кости может привести к существенным изменениям функциональной целостности. Основными участниками костного метаболизма являются остеокласты и остеобласты, осуществляющие костный метаболизм. Остеобласты участвуют в формировании кости. Выделяются из стромальных

клеток костного мозга, в частности, из клеток-предшественников крови, и гистологически имеют одно ядро и разветвленную сеть шероховатых эндоплазматических ретикулум, ответственных за синтез белков костного матрикса. Синтезируют и секретируют вокруг себя компоненты неминерализованного органического костного матрикса, то есть остеоида. Остеоид включает в себя коллаген I типа (основная часть остеоида), остеокальцин (небольшой белок, карбоксилированный по остаткам глутаминовой кислоты при помощи витамина К), остеоонектин (остеоидный компонент, который вступает в контакт с коллагеном I типа и гидроксиапатитом, образующим связь между органической и неорганической костью) [Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Остеокласты представляют собой гигантские многоядерные клетки, происходящие из гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Ряд цитокинов индуцирует дифференцировку клеток-предшественников остеокластов, включая интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), некроз опухоли фактор- α (TNF- α) и простагландин E. Остеокласты реабсорбируют существующую кость и активны на ранних стадиях цикла ремоделирования кости. Остеокласты запечатывают область матрицы, которую они подкисляют для растворения гидроксиапатита, высвобождая Ca^{2+} [Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

В рамках костного цикла маркеры костного метаболизма классифицированы следующим образом:

1) маркеры костеобразования: остеобласты, костная щелочная фосфатаза, проколлаген I, пептиды удлинения, остеокальцин;

2) маркеры резорбции кости: остеокласты, кальций мочи, тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP), гидроксипролин, N-телопептид, C-телопептид, пиридинолин (Pyr);

3) маркеры регуляции костного метаболизма: паратгормон (ПТГ), кальцитонин, гормоны щитовидной железы, эстрогены, тестостерон, витамин D, кортизол, инсулин, факторы роста фибробластов (FGF), инсулиноподобные факторы роста I и II типа (IGF-IR, IGF-II), трансформирующие факторы роста (TGFs- β 1 и TGFs- β 2), простагландины и интерлейкины [Patel V. B., Preedy V. R., 2017; Salari P. et al., 2017].

Костная щелочная фосфатаза (BAP, КЩФ) является костноспецифичной изоформой щелочной фосфатазы. Присутствует в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки, проксимальных извитых канальцах почек, в клетках костной ткани, печени и плаценте. Синтезируется остеобластами и участвует в кальцинации костного матрикса, хотя точная роль в процессе его формирования неизвестна [Nicol D. C., 2007]. Умеренное повышение активности КЩФ наблюдается при остеомалации, которая медленно снижается до нормаль-

ного уровня при обеспечении достаточного содержания витамина D в организме. Уровень активности КЩФ обычно нормальный при остеопорозе, тогда как при рахите активность фермента увеличивается в 2–4 раза, постепенно достигая нормального диапазона при достаточном уровне витамина D [Epstein S., 1998; Delmas P. D. et al., 2000]. Считается, что концентрация КЩФ в сыворотке крови отражает состояние метаболизма остеобластов, при этом ее содержание коррелирует с уровнем формирования кости. КЩФ является перспективной для диагностики и лечения метаболических заболеваний кости с высоким уровнем костного обмена [Indumati V., Patil V. S., 2010; Захаров И. С. и др., 2013].

Коллаген I типа является основным структурным белком и составляет более 90 % органического матрикса кости. Синтезируется остеобластами в виде более крупного белка-предшественника, называемого проколлаген I [Risteli L., Risteli J., 1993]. Карбоксиконцевой («С-концевой») и аминоконцевой («N-концевой») концы проколлагена ферментативно отщепляются во время внеклеточного процессинга и выделяются в кровь и могут быть измерены количественно. Коллаген I типа играет центральную роль в целостности и прочности костного матрикса, а дефекты его производства приводят к ухудшению качества костей и их склонности к переломам [Indumati V., Patil V. S., 2010; Захаров И. С. и др., 2013; Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Остеокальцин (костный глутаминовый белок – BGP) — наиболее обильный неколлагеновый белок кости, который участвует в процессе связывания кальция и гидроксиапатита с коллагеном, способствуя организации внеклеточного матрикса. Считается специфическим маркером функции остеобластов и чувствительным маркером ремоделирования костной ткани. Его концентрация в крови отражает метаболическую активность остеобластов, которая связана с темпами формирования кости. Поскольку остеокальцин поступает в кровь не только во время формирования кости, но и будучи инкорпорированным в костный матрикс и высвобождается при активизации костной резорбции, он не является абсолютным маркером костеобразования [Ivaska K. K. et al., 2004; Hale L. V. et al., 2007]. Высокий уровень остеокальцина в крови свидетельствует о повышенных темпах ремоделирования кости. Это показатель уровня костного обмена в целом, а также возможный прогностический индикатор прогрессирования костных заболеваний. Остеокальцин является витамин К-зависимым белком. Прямое влияние на его биосинтез оказывают кальций-регулирующие гормоны — кальцитонин, паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D. Высокий уровень ПТГ в крови оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и снижает его содержание в костной ткани и крови. Молекула подвергается быстрой деградации в циркулирующей крови, распадается на различные по

размерам фрагменты [Baumgrass R. et al., 1997], что значительно ограничивает его применение как специфического маркера [Pedersen B. J. et al., 1995].

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRACP) — фермент, хранящийся в лизосомах и локализующийся в различных органах. В частности, в крови имеется пять изоферментов кислой фосфатазы, локализованных в клетках костной ткани, простаты, тромбоцитах, эритроцитах и селезенке [Patel V. B., Preedy V. R., 2017]. Костный изофермент происходит из остеокластов, где он присутствует в высокой концентрации, и выделяется в микроокружение между зоной мембранного уплотнения и костного матрикса. Кислая фосфатаза — мощный фермент, играющий важную роль в процессе резорбции кости. Он высвобождается при «утечке» во время резорбции и после отслоения зоны уплотнения остеокластов [Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Гидроксипролин является уникальной модифицированной аминокислотой, получаемой в результате посттрансляционного гидроксилирования интегрального пролина [Hu C. A. et al., 2008; Kaul S. et al., 2008]. Это основной внеклеточный компонент соединительных тканей (кожи, сухожилий, хрящей, сосудов). После распада коллагена гидроксипролин не используется повторно и до 90 % разлагается до свободной формы аминокислоты и проходит через клубочек; при этом гидроксипролин практически полностью резорбируется и катаболизирует в печени до мочевины и углекислого газа. Остальные 10 % гидроксипролина высвобождаются в виде небольших полипептидных цепочек, которые проходят через клубочки и выводятся с мочой [Indumati V., Patil V. S., 2010; Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Вследствие резорбтивных процессов под воздействием протеаз коллаген распадается на несколько пептидных фрагментов: поперечно связанные N- и C-телопептиды, окси- и дезоксипиридинолины. N- и C-телопептиды, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX), являются фрагментами коллагена I типа, которые отщепляются за счет действия катепсина K и матричной металлопротеазы. N-телопептид является достаточно стабильным образованием и способен быстро выделяться с мочой. C-телопептид подвергается последующей деградации с образованием α - и β -изомеров октопептидов (α - и β -CrossLaps). Уровень β -CrossLaps увеличивается с возрастом [Christenson R. H., 1997]. N- и C-телопептиды, определяемые в моче, позволяют оценить активность резорбции костной ткани. Высокие показатели C-телопептидов отмечались у женщин с низкой минеральной плотностью кости [Garnero P., Delmas P. D., 2004; Majima T. et al., 2008; Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Пиридинолин и дезоксипиридинолин (PYR, DPYR) являются перекрестными пиридиновыми сшивками зрелых молекул коллагена, представляя маркеры резорбции костной ткани. Пиридинолин, в отличие от дезоксипиридинолина, содержится, помимо костной, еще и в других видах тканей (хрящах,

связках, сосудах), поэтому он менее специфичный по сравнению с последним [Colwell A. et al., 1993; Christenson R. H., 1997; Seibel M. J., 2008].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) и кальцитонин играют важную роль в метаболизме костной ткани, а также в регулировании фосфорно-кальциевого обмена. Когда уровень кальция в сыворотке снижен, а фосфора повышен, кальций-чувствительные рецепторы стимулируют высвобождение ПТГ из паращитовидной железы. Паратгормон способствует повышению уровня кальция в сыворотке крови, увеличивая резорбцию кальция в почечных канальцах и одновременно уменьшая резорбцию фосфора. Этот гормон также вызывает резорбцию кальция из кости и увеличивает синтез 1,25-дигидроксивитамина D, который стимулирует всасывание кальция из кишечника [Foley K. F., Vossuzzi L., 2010]. Паратгормону противодействует кальцитонин – гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы в ответ на высокие уровни кальция в сыворотке. Для снижения уровня кальция в сыворотке кальцитонин предотвращает потерю кальция из костей за счет подавления активности рецепторов, присутствующих на поверхности остеокластов, чтобы остановить разрушение кости. Кальцитонин предотвращает всасывание кальция из кишечника, способствует поддержанию нормального уровня в крови витамина D, регулирует уровень кальция и других минеральных веществ в организме. Он снижает реабсорбцию кальция и магния в почках, что приводит к увеличению экскреции кальция с мочой [Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Гормоны щитовидной железы оказывают прямое катаболическое воздействие на гомеопатию минеральных веществ костной ткани, приводящее к усилению резорбции минералов костной ткани и потере кальция через почки. Гистоморфометрические исследования показывают, что уровень гормонов щитовидной железы увеличивается при активации новых циклов ремоделирования и с увеличением количества и активности остеокластов. Механизмы резорбции кости, вызванной гормонами щитовидной железы, включают цАМФ-опосредованное повышение чувствительности бета-адренорецепторов к катехоламинам, повышенную чувствительность костных клеток к ПТГ, фактору активатора остеокластов и IL-1-опосредованное усиление резорбции кости [Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Действие эстрогена на кости сложное. Основной физиологический эффект эстрогена заключается в подавлении резорбции кости. Эстрогенные эффекты могут быть частично опосредованы факторами роста и интерлейкинами. Например, IL-6 является мощным стимулятором резорбции кости, а эстроген блокирует его синтез остеобластами. Эстроген также может противодействовать рецепторам IL-6 [Väänänen H. K., Härkönen P. L., 1996].

Результаты ряда исследований показывают связь между уровнем тестостерона у мужчин и значительным увеличением плотности кости [Kennedy A. M. et al., 2001]. Рецепторы андрогенов идентифицированы в остеобластах. Андрогены, вероятно, стимулируют продольный рост костей за счет своего прямого воздействия на пластинку роста — хондроциты. Влияние на кости может быть косвенно опосредовано регуляцией цитокинов и факторов роста, экспрессируемых локально в костях. Андрогены, фактически, повышают регуляцию TGF- β и IGF, которые стимулируют костеобразование, и подавляют IL-6, стимулирующий остеокластогенез. Ингибируют ПТГ или IL-1-индуцированную продукцию простагландина E2 (PGE2). Стимулируют IL-1 β , выработку фактора роста фибробластов (FGF) в культивированные остеобласты, митогенный эффект. Показано, что дигидротестостерон снижает уровень остеопротегерина, который потенциально может стимулировать активность остеокластов [Clarke B. L., Khosla S., 2009].

Витамин D важен для нормального развития и поддержания скелета, выполняя функцию увеличения концентрации кальция в сыворотке. Это связано с его функциональной активностью, которая обеспечивает индуцирование белков, участвующих в активной выработке кальция в кишечнике, стимулирование активного всасывания фосфатов в кишечнике, мобилизацию кальция из костной ткани и его всасывание дистальными почечными канальцами, ответственными за резорбцию [Yamamoto M. et al., 1984]. Витамин D фактически стимулирует остеобласты вырабатывать активатор рецепторов — лиганд ядерного фактора-kB (RANKL). Затем RANKL стимулирует остеокластогенез и активирует покоящиеся остеокласты для резорбции кости [Suda T. et al., 2002]. При этом для данного процесса необходимы витамин D и ПТГ [Garabedian M. et al., 1974].

Надкостница может влиять на формирование кости, обеспечивая клетки-предшественники необходимыми компонентами для достижения нормальной популяции остеобластических клеток или путем предоставления факторов роста кости. Известно, что кортизол высвобождается культивируемыми фибробластами и неповрежденными костями. Долгосрочное ингибирующее действие кортизола на костный коллаген является вторичным по отношению к уменьшению клеточной популяции, тогда как кратковременный стимулирующий эффект может быть связан с фактором роста [Patel V. B., Preedy V. R., 2017]. Конечным результатом избытка глюкокортикоидов является потеря костных минералов и повышенная ломкость костей. Патогенез остеопороза, вызванного глюкокортикоидами, включает как скелетные, так и внескелетные механизмы. Глюкокортикоиды обуславливают внескелетные эффекты, включая гипогонадотропный гипогонадизм, снижение всасывания кальция в кишечнике и увеличение экскреции кальция почками. Кроме того,

наблюдается снижение секреции надпочечниковых андрогенов и эстрогенов и изменения в оси GH-IGF-1 и инсулине. Глюкокортикоиды оказывают прямое действие на скелет со снижением костеобразования за счет нарушения остеобластогенной дифференцировки, снижения функции остеобластов и усиления апоптоза остеобластов. Это может приводить к снижению костеобразования [Tóth M., Grossman A., 2013].

Последние данные свидетельствуют о том, что инсулин оказывает анаболическое воздействие на кости. В нормальных условиях инсулин стимулирует дифференцировку остеобластов, производя больше остеокальцина, который затем будет стимулировать выработку большего количества инсулина поджелудочной железой [Tarantino G. et al., 2010; Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Факторы роста фибробластов (FGF) представляют собой полипептиды, первоначально выделенные из центральной нервной системы, но также встречающиеся в различных тканях, включая кости. Выделены две формы FGF – кислая (aFGF) и основная (bFGF), содержащиеся в костном матриксе. Это позволяет предположить, что они либо улавливаются им, либо синтезируются скелетными клетками [Gimenex-Gallego G. et al., 1986]. FGF играют роль в местной регуляции процента синтезированного коллагена. Факторы роста фибробластов являются важными факторами, которые способствуют пролиферации остеопрогениторных клеток и остеогенезу. В экспериментальных исследованиях показано, что они оказывают анаболическое воздействие на костеобразование и уменьшают потерю костной массы у интактных животных [Fromigué O. et al., 2004].

Инсулиноподобные факторы роста (IGF I и II типа) являются основными медиаторами действия гормона роста и играют центральную роль в развитии и метаболизме скелетной ткани. Гормон роста (GH) стимулирует рост костей скелета косвенно, путем стимуляции выработки клетками печени IGF-I, который регулирует рост костей [Mohan S., Kesavan C., 2012]. Следовательно, IGF и гормон роста необходимы для нормального роста и развития костей и тканей организма [Patel V. B., Preedy V. R., 2017]. Нарушение оси GH/IGF-1 вызывает синдром дефицита IGF-1 с характерным снижением скорости образования костной массы и ее минерализации.

Трансформирующий фактор роста (TGF- β) представлен тремя изоформами (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), которые продуцируются остеобластами, хондроцитами и сконцентрированы в скелетной ткани. TGF-beta инициирует апоптоз в большинстве типов клеток, способен участвовать в регуляции множества клеточных событий, в том числе в регуляции роста и обменных процессов в костной ткани, как антипролиферативный фактор остеопрогениторов [R. Derynck, R. J. Akhurst, 2007].

Простагландины являются мощными многофункциональными регуляторами метаболизма костной ткани. Способны оказывать как стимулирующее, так и тормозящее действие. Стимуляция резорбции кости реализуется за счет увеличения количества и активности остеокластов, костеобразования — за счет увеличения репликации и дифференцировки остеобластов [Patel V. B., Preedy V. R., 2017].

Интерлейкин-1 является прототипом провоспалительного цитокина, который регулирует широкий спектр клеточных и тканевых функций. Существует две формы IL-1: IL-1a и IL-1b. Костная ткань очень чувствительна к IL-1, который регулирует как костеобразование, так и резорбцию кости. Интерлейкин-1 является фактором, активирующим остеокласты, стимулирует образование остеокластов косвенно, путем стимуляции синтеза простагландина в остеобластах/стромальных клетках. Интерлейкин-1 индуцирует слияние мононуклеарных остеокластов, что приводит к многоядерности, усиливая функцию остеокластов и участвуя в их выживании [Lee Y. M. et al., 2010]. Другим цитокином, участвующим в резорбции кости, является фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Этот многофункциональный цитокин, продуцируемый преимущественно активированными макрофагами, связан с передачей сигналов несколькими клетками через два типа рецепторов: TNFR I и TNFR II. Оба рецептора экспрессируются на нескольких типах клеток, включая костный мозг и кроветворные клетки. Рекрутированные остеокласты с помощью TNF- α , вероятно, имеют важное значение в патогенезе воспаления Kwan Tat S. et al., 2004].

Вышесказанное свидетельствует, что костный метаболизм — это динамический и непрерывный процесс ремоделирования, который в норме находится в тесном балансе между резорбцией старой или поврежденной кости и образованием новой кости. В формировании костей участвуют комплекс гормонов и факторов, регуляция которых зависит от их сложного взаимодействия. Применение биомаркеров, отражающих метаболизм костной ткани, является высокоинформативным для раннего выявления негативных эффектов со стороны костно-суставного аппарата в условиях воздействия веществ, загрязняющих объекты среды обитания.

Хроническая экспозиция рядом химических веществ, тропных к костно-суставному аппарату, в том числе соединениями фтора, алюминия, марганца, свинца, хрома, меди, цинка, характерными для компонентов выбросов в атмосферный воздух от источников хозяйствующих субъектов металлургического профиля, обуславливает повышенный до 1,2–1,4 раза, относительно среднерегиональных показателей, уровень заболеваемости детей болезнями опорно-двигательного аппарата в виде нарушений осанки, деформации стопы; у взрослых — в виде дорсопатии, остеопороза, остеосклероза

[Bajraktarova-Valjakova E. et al., 2008; Жданова-Заплесвичко И. Г. и др., 2017]. Кроме вышеперечисленных специфических компонентов, ряд распространенных веществ (оксиды азота, серы, углерода, сероводород, бензол, толуол, формальдегид), присутствующих в атмосферном воздухе промышленно развитых территорий, обладают остеотоксическим действием [Камилов Ф. Х. и др., 2013; Тарнавская Т. С., Отиева Э. Н., 2016].

Общий механизм токсического действия химических веществ, тропных к костной системе, обусловлен исключительно высокой реакционной способностью и декальцинирующим действием токсикантов на протоплазму клетки. В этом аспекте типичным примером являются фтор и его соединения. Запуск и реализация патогенетических механизмов приводит к нарушению нервно-мышечной проводимости, усилению проницаемости сосудов, ингибированию ферментативных процессов, снижению иммунитета и, как следствие, нарушению обменных процессов в костной ткани [Review of fluoride, 1991]. Характерно выраженное митогенное действие на остеобласты, что нарушает кальциевый баланс [Cerklewski F. L., 1997] и синтез коллагена в костной ткани. Указанные сдвиги изменяют структуру, физико-химические свойства кости, способствуют активизации остеокластической реакции и нарушению ремоделирования костной ткани [Журавская Н. С. и др., 2014].

Под действием токсикантов, обладающих цитотоксичностью (оксиды алюминия, марганца, никеля, хрома, меди), происходит активация процессов окисления и, как следствие, дисбаланс оксидантно-антиоксидантных процессов, вовлеченных в патогенез потери костной массы. Образовавшиеся активные формы кислорода индуцируют апоптоз остеобластов и остеоцитов, что способствует остеокластогенезу и ингибированию минерализации остеоида. Чрезмерный апоптоз остеоцитов коррелирует с окислительным стрессом, вызывая дисбаланс в пользу остеокластогенеза, что приводит к увеличению оборота ремоделирования кости и потере костной массы. Антиоксиданты, непосредственно или противодействуя окислителям, способствуют активации дифференцировки остеобластов, процесса минерализации и снижению активности остеокластов [Domazetovic V. и др., 2017].

Экспериментальными исследованиями показано, что длительное воздействие низких доз низкомолекулярных ациклических хлорированных углеводородов (в частности, дихлорэтан) и компонентов медно-цинковой колчеданной руды (Zn, Cu, Mn, Fe, Hg, Pb, Cd) [Камилов Ф. Х. и др., 2013] приводит к нарушению минерального обмена и ремоделирования костной ткани с превалированием процессов резорбции. Негативное влияние на состояние костной ткани дихлорэтана характеризуется усилением катаболизма и ингибированием синтеза основного белка внеклеточного матрикса — коллагена, снижением биосинтеза неколлагеновых белков и интенсивности минерализации

костного матрикса, развитием процессов остеодеструкции и остеодистрофии, активацией продукции цитокинов, стимулирующих функции остеокластов и остеокластогенез и ингибирующих остеобластогенез. Установлен свободно-радикальный механизм токсического действия на костную ткань хлорпроизводных алифатических углеводов. Показано, что развитию деструкции костной ткани способствуют при этом нарушения гормонального статуса со снижением секреции гормонов анаболического и остеогенного действия и повышением уровня гормонов, оказывающих катаболический и резорбтивный эффект на костную ткань [Аглетдинов Э. Ф. и др., 2011; Камилов Ф. Х. и др., 2011].

В эксперименте по изучению механизмов остеотоксического влияния хлорированных производных низкомолекулярных алифатических углеводов (на примере дихлорэтана) в дозах 0,042 мг/100 г и 0,084 мг/100 г массы половозрелых белых крыс установлены патогенетически обусловленные изменения:

- снижение уровня в плазме крови общего и ионизирующего кальция, фосфора при повышенном содержании магния;
- повышение более чем в 2 раза С-концевых телопептидов и активности костной щелочной фосфатазы, что свидетельствует о превалировании процессов резорбции;
- повышение в костной ткани свободного оксипролина и снижение белоксвязанного оксипролина, что показывает интенсификацию катаболизма основного белка кости — коллагена;
- накопление в костной ткани первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов;
- снижение как общей антиоксидантной активности, так и активности основных антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы;
- уменьшение секреции основных половых гормонов — эстрадиола, тестостерона, на фоне колебаний уровня гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и лактотропина;
- повышение уровня кортизола и паратиреоидного гормона, оказывающих катаболическое влияние на обмен в костной ткани;
- снижение метаболической функции печени [Камилов Ф. Х., 2011].

В углубленных исследованиях показано, что у детей 4-6 лет, постоянно потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороформа (более 2,5 ПДК) и постоянным присутствием хлорпроизводных углеводов (тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан), в 48 % случаев от общего количества обследованных в крови идентифицирован хлороформ в концентрациях ($0,0008 \pm 0,0002$ мг/дм³), в 2 раза превышающих показатель в группе сравнения ($p =$

0,01), тетрахлорметан — в 91 % случаев в концентрациях ($0,00002 \pm 0,000006$ мг/дм³), в 5 раз превышающих показатель группы сравнения ($p = 0,0001$), 1,2-дихлорэтан — в 56 % случаев [Федорова Н. Е., Кольдибекова Ю. В., 2011].

На основании сравнительного анализа результатов исследования биохимических показателей у детей группы наблюдения выделены показатели (табл. 4.19), отклонения которых характеризуют развитие негативных эффектов, доказано связанных с повышенной концентрацией хлорорганических соединений (хлороформа, тетрахлорметана, 1,2-дихлорэтана, $R^2 = 0,62-0,76$; $121,85 \leq F \leq 241,72$; $p = 0,0001-0,001$) в крови.

Таблица 4.19
Сравнительный анализ биохимических показателей крови у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений

Показатель	Группа наблюдения ($M \pm m$)	Группа сравнения ($M \pm m$)	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
Глутатион S-трансфераза, нг/см ³	133,706±12,495	186±34,296	0,004
Са ионизированный, ммоль/дм ³	1,114±0,007	1,143±0,007	0,0001
Фосфор, ммоль/дм ³	1,606±0,038	1,687±0,067	0,040
Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	352,677±17,587	328,68±20,93	0,039
Малоновый диальдегид, мкмоль/дм ³	2,663±0,11	3,279±0,236	0,0001
Антиоксидантный статус, %	33,936±1,742	34,909±2,391	0,023
17-ОН-прогестерон, нг/см ³	0,671±0,156	0,779±0,258	0,046
γ-аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³	0,09±0,026	0,111±0,042	0,001
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	344,925±31,865	194,136±56,01	0,0001
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм ³	126,898±6,872	91,643±5,727	0,0001
Глутатионпероксидаза, нг/см ³	122,819±13,912	40,907±4,648	0,0001
Дегидроэпиандростерона сульфат, мкг/см ³	0,191±0,044	0,168±0,077	0,050
Cu/Zn-Супероксиддисмутаза, нг/см ³	47,802±3,189	53,879±8,422	0,015
Тестостерон, нмоль/дм ³	0,608±0,108	0,243±0,115	0,0001
Транстиретин, мг/дм ³	272,173±8,678	301,867±14,28	0,0001
Фолликулостимулирующий гормон, МЕд/дм ³	2,617±0,413	3,829±1,74	0,015
8-гидрокси-2-деоксигуанозин (в моче), нг/см ³	190,931±13,156	122,2±11,58	0,0001

Негативные эффекты характеризуются проявлениями в виде:

- нарушения баланса оксидантных и антиокислительных процессов в организме (повышение гидроперекисей липидов в сыворотке крови, 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче, снижение глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, повышение глутатион-S-трансферазы, антиоксидантного статуса в сыворотке крови);
- дисбаланса нейромедиаторов, регулирующих процессы возбуждения и торможения в костной ткани (повышение глутамата, снижение γ -АМК в сыворотке крови);
- нарушения баланса кальция (снижение ионизированного кальция в крови);
- повышения ферментативной активности (повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови);
- снижения секреции основных половых гормонов (прогестерона, фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови девочек, тестостерона в сыворотке крови мальчиков, дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови мальчиков и девочек).

Обобщенная схема патогенетического механизма остеотоксического действия хлорированных углеводов представлена на рисунке 4.19.

Известно политропное действие стабильного стронция на органы и системы организма человека с преимущественным поражением костной ткани за счет конкурирующего взаимодействия с кальцием в структуре гидроксилапатитовой молекулы остеокласта [Артеменков А. А., 2019]. Установленный высокий уровень заболеваемости остеопатиями у детей и подростков, потребляющих питьевую воду с повышенным, относительно предельно допустимой концентрации, до 2,1 раза содержанием стабильного стронция природного происхождения, подтверждает результаты работ, согласно которым риск заболеваний костно-суставного аппарата в связи с пероральным поступлением стронция может достигать 11,8 [Полякова Е. В., 2012; Фоменко А. Н. и др., 2018]. Установлена зависимость концентрации стронция в крови от дозы стронция при поступлении в организм с питьевой водой, описываемая уравнением вида: $y = 0,0209 + 4,66x$ ($F = 0,38$, $p = 0,0001$). Следовательно, маркером экспозиции стронция являются его концентрации в крови. У детей контрольной группы данной зависимости не установлено.

Полученные результаты математического анализа указывают на вероятную причинно-следственную связь между уровнем стронция и ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы и значением Z-индекса [Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В., 2018] (рис. 4.20).

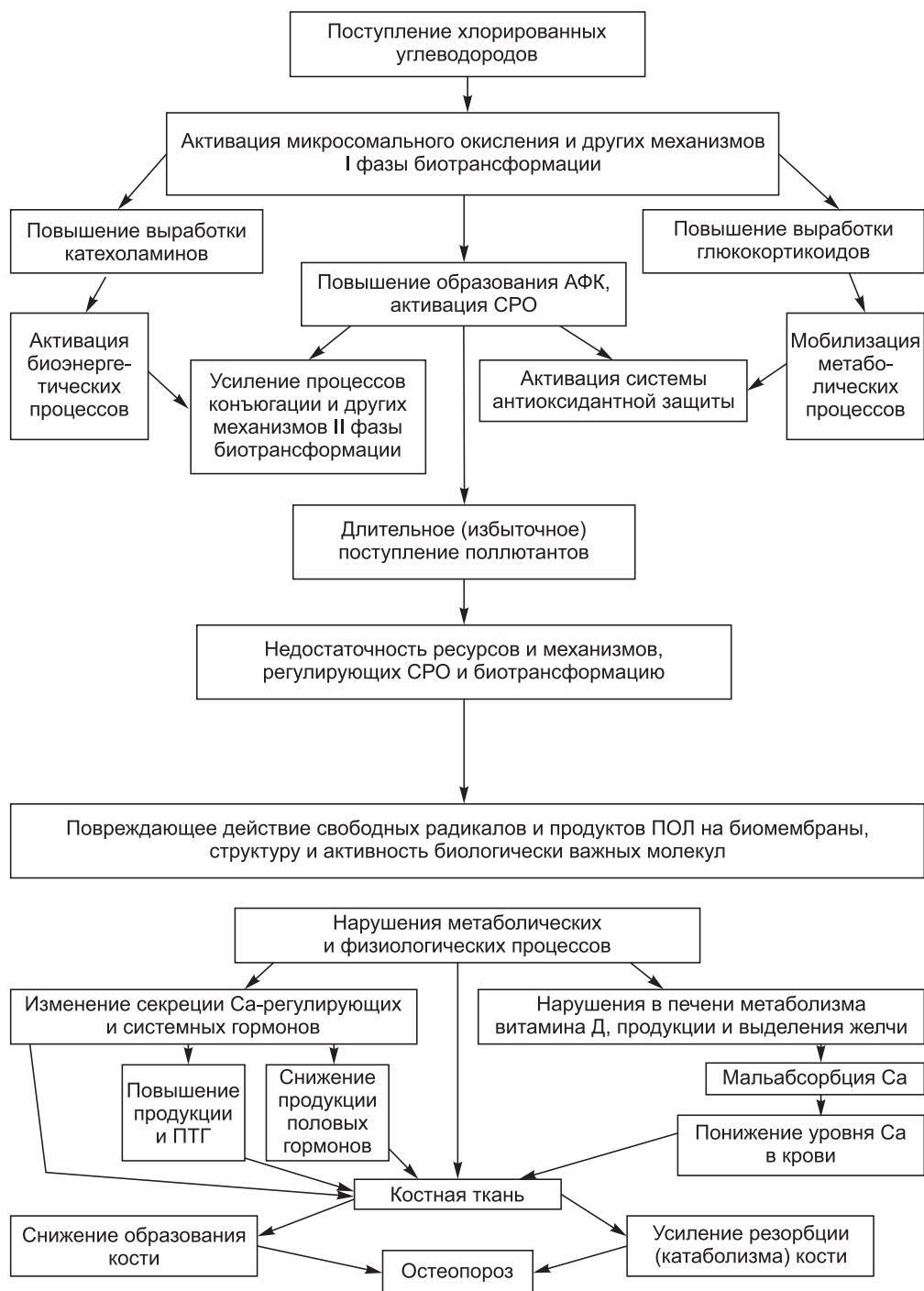


Рис. 4.19. Общая схема остеотоксического действия хлорпроизводных низкомолекулярных алифатических углеводов [Камилов Ф. Х., 2011]

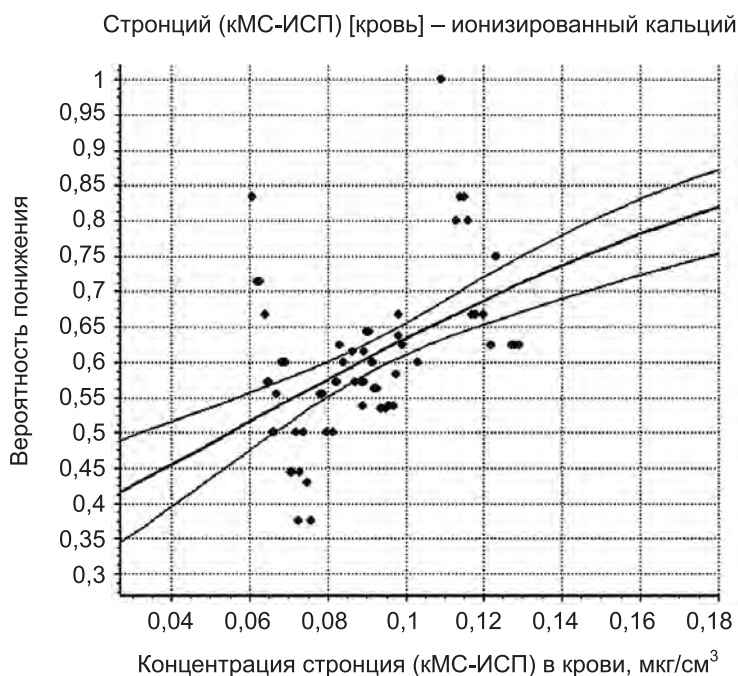


Рис. 4.20. Модель зависимости «повышение концентрации стронция в крови – вероятность снижения ионизированного кальция в крови»

В углубленных исследованиях показано, что у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием стронция, риск развития заболеваний костной системы превышает приемлемый уровень до 39,1 раза. По результатам эпидемиологических исследований (по данным обращаемости за медицинской помощью) установлена достоверная связь между воздействием стронция с питьевой водой и возникновением заболеваний костно-суставного аппарата у детей ($OR = 6$, $CI = 1,9-20,9$, $p = 0,0001$) [Вандышева А. Ю. и др., 2015; Штина И. Е. и др., 2021].

Определение костного возраста у экспонированных детей (группа наблюдения) показало соответствие его паспортному только у 50 % детей и у 55,6 % в группе сравнения. При этом в группе наблюдения отмечено уменьшение доли детей с нормальными процессами оссификации и роста костей по отношению к сравниваемой группе (50 % и 66,7 % соответственно) [Вандышева А. Ю. и др., 2015] (табл. 4.20).

Выявлено, что отставание в биологическом развитии костей и задержка созревания костной ткани (коэффициент оссификации) в группе наблюдения встречались в 1,6 раза чаще (44,5 % случаев), чем в группе сравнения (27,8 %). опережение костного возраста в 3 раза чаще отмечалось в группе сравнения, однако темпы окостенения у них, в основном, чаще со-

ответствовали биологическому развитию. При ультразвуковой денситометрии установлено, что в группе наблюдения только 14,3 % детей имели неизменную минеральную плотность костной ткани, что в 3,2 раза реже относительно группы сравнения (46,15 %) (табл. 4.21).

Таблица 4.20

Оценка костного возраста у детей по результатам рентгенологического исследования кистей, %

Показатели	Группа наблюдения	Группа сравнения	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
Соответствует паспортному возрасту	50,0	55,6	0,741
Не соответствует паспортному возрасту:	50,0	44,4	0,645
– отставание костного возраста	44,5	27,8	0,024
– опережение костного возраста	5,5	16,6	0,001
Нормальный коэффициент оссификации	50,0	66,7	0,035
Сниженный коэффициент оссификации	44,5	27,8	0,031
Повышенный коэффициент оссификации	5,5	5,5	0,991

Таблица 4.21

Сравнительный анализ результатов ультразвуковой денситометрии у детей, %

Характер изменений	Группа наблюдения	Группа сравнения	Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
Нормальная минеральная плотность костной ткани	14,3	46,15	0,001
Снижение минеральной плотности костной ткани	85,7	53,85	0,001
Признаки остеопении	71,4	46,15	0,028
Признаки остеопороза	14,3	7,7	0,006

Анализ отношения шансов показал вероятность снижения минеральной плотности костной ткани у детей группы наблюдения в 3,76 раза выше, чем в группе сравнения ($OR = 3,76$, $CI = 1,48-55,64$, $p = 0,035$). Выявлено снижение минеральной плотности костной ткани, в основном, в виде остеопении у 71,4 % детей группы наблюдения и у 46,15 % детей группы сравнения, что обусловлено нарушением обмена веществ и усиленным разрушением костной структуры. Признаки остеопороза отмечались в 1,9 раза чаще в группе наблюдения (14,3 % против 7,7 % группы сравнения).

Модифицирующее действие ионов марганца при ингаляционном и пероральном поступлении характеризуется нарушением процессов биосинтеза и минерализации кости вследствие угнетения процессов резорбции в костной ткани. Происходит избыточная оссификация метафизарных отделов, увеличение размеров костных трабекул. Нарушаются процессы костного ремоделирования, что характеризуется изменением уровня N-остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы. Изменение костной плотности отражает содержание С-концевых телопептидов, тартрат-резистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови. Ферментативная активность щелочной фосфатазы повышена. Минеральная насыщенность в метафизарных отделах кости повышена.

Подтверждением этого являются результаты углубленных исследований, выполненных у детей, длительно потребляющих питьевую воду с превышением гигиенических нормативов качества по содержанию марганца в среднем от 1,7 до 2,0 ПДК (максимум до 8,0 ПДК) (рис. 4.21).

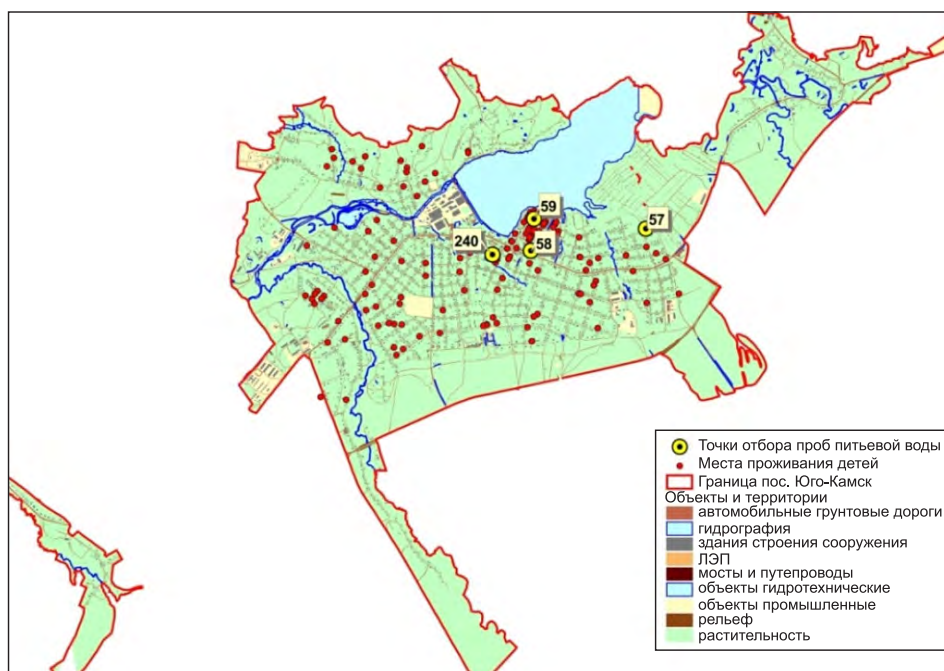


Рис. 4.21. Карта-схема точек отбора проб питьевой воды и мест проживания обследованных детей⁶

⁶ Изображение пространственного распределения точек отбора проб питьевой воды на карте-схеме выполнено с применением ГИС-технологий, реализуемых ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (отдел системных методов социально-гигиенического мониторинга).

Обнаружение в питьевой воде наночастиц со среднепоперечным размером преимущественно от 1,1 нм до 6,6 нм (доля в исследованных пробах составила около 14 % от общего количества частиц) свидетельствует о возможном их поступлении в составе наноразмерных фракций металлов, в том числе марганца. Неудовлетворительное качество питьевой воды по содержанию марганца формирует риски здоровью ($HI = 1,4$), в том числе развитие заболеваний костной системы [Зайцева Н. В. и др., 2014].

Количественными методами химико-аналитического анализа крови детей, постоянно потребляющих питьевую воду неудовлетворительного качества, идентифицированы повышенные концентрации марганца (в среднем до 1,5 раза относительно референтного уровня и показателя в контрольной группе, максимально в 2,0 и 4,4 раза соответственно) [Зайцева Н. В. и др., 2014].

Частота регистрации проб крови с повышенным содержанием марганца, относительно референтного уровня и контроля, составила 54 % от общего числа исследованных проб. В крови детей методом растровой электронной микроскопии идентифицированы частицы со среднепоперечным размером от 15 до 58,1 нм. В 59 % случаев от общего количества обследованных детей идентифицированы наночастицы, преимущественно до 30 нм, доля которых составила 64,1 % от общего количества частиц, что подтверждает возможное их поступление в организм в составе наноразмерных фракций металлов, в том числе марганца.

Определение костного возраста у детей, экспонированных марганцем, при рентгенологическом исследовании кистей и лучезапястных суставов показало отклонение в биологическом развитии костей в 46,7 % случаев, регистрируемое в 1,4 раза чаще неэкспонированных детей ($p = 0,008$). Анализ отношения шансов показал повышение вероятности выявления несоответствия костного возраста паспортному в группе наблюдения в 1,2 раза чаще ($OR = 1,2$, $p = 0,87$, $CI = 0,28-4,8$) относительно группы сравнения [Устинова О. Ю. и др., 2011].

Ключевыми звеньями модифицирующего действия алюминия и фторидов, обладающих исключительной реакционной способностью и синергизмом при комбинированном поступлении, на патогенетический механизм остеотоксического действия являются [Cerklewski F. L., 1997; Krewski D. et al., 2007; Шугалей И. В. и др., 2012; Журавская Н. С. и др., 2014]:

- окислительная модификация белков остеобластов в результате прямого цитотоксического действия и нарушения проницаемости билипидного слоя клеточных мембран, приводящая к изменению структуры и физико-химических свойств костной ткани;

- резорбция костной ткани вследствие реакционной способности и декальцинирующего действия на протоплазму клетки, приводящего к нарушению эффективности функции кальция, что способствует ингибированию минерализации остеоида, снижению механической прочности костной ткани, активизации остеокластической реакции;
- выраженное митогенное действие на остеобласты и нарушение фосфорно-кальциевого баланса в результате антагонизма алюминия и фтора с кальцием, нарушение синтеза коллагена в костной ткани;
- снижение мукополисахаридов в органическом матриксе костной ткани из-за нарушения синтеза коллагена, активность включения кальция снижена.

В комплексных углубленных исследованиях негативных эффектов у детей 4–10 лет показано, что при хронической аэрогенной экспозиции одновременно алюминия оксидом (0,5 ПДК_{с.с.}) и водорода фторидом (2,0 ПДК_{с.с.}) в суммарной дозе 0,021 мг/(кг·сут) формируется риск развития заболеваний опорно-двигательного аппарата, превышающий приемлемый уровень в 3 раза. У экспонированных детей в моче регистрируется повышенная до 4,5 раза концентрация алюминия и до 1,5 раза фторид-иона относительно данных показателей у детей, не подвергающихся экспозиции данными факторами (группа сравнения, $p = 0,0001$) [Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В., 2018]. Связь болезней опорно-двигательного аппарата у детей с экспозицией алюминия оксидом и гидрофторидом по критерию отношения шансов превышает приемлемый уровень ($OR < 1$) в 5 раз и более ($CI = 4,0–12,8$).

У экспонированных детей, относительно неэкспонированных, выявлен повышенный в 1,2 раза уровень остеопротегерина в сыворотке крови ($p = 0,019$), что ассоциируется со сниженной способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов (табл. 4.22).

При этом у детей с повышенным, относительно группы сравнения, выведением с мочой алюминия и фторид-иона и выявленными негативными эффектами, характеризующими нарушение ремоделирования костной ткани, в 1,7 раза чаще регистрируются заболевания опорно-двигательного аппарата (75,1 %) ($p = 0,001$) в виде нарушения осанки (код по МКБ-10: M43) и сколиоза (M41). Следствием этого является нарушение процесса ремоделирования костной ткани с преобладанием процесса резорбции.

Установлено, что уровень маркера синтеза костной ткани N-остеокальцина в сыворотке крови в 1,2 раза ниже показателя у детей группы сравнения ($p = 0,021$). Оценка активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы и уровня С-концевых тепопептидов в сыворотке крови свидетельствует о достоверном повышении до 1,2 раза данных показателей относительно аналогичных в группе сравнения ($p = 0,003–0,014$), что характеризует нарушение

ремоделирования костной ткани с преобладанием процесса резорбции. При этом установлена зависимость между повышением уровня С-концевых телопептидов в сыворотке крови и повышенным выведением алюминия и фторид-иона с мочой ($R^2 = 0,49-0,59$; $F = 144,0-177,41$; $b_0 = -3,154-(-2,001)$; $b_1 = 12,313-12,372$; $p = 0,0001$), между повышением активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови и повышенным содержанием алюминия и фторид-иона в моче ($R^2 = 0,12-0,32$; $F = 16,44-44,04$; $b_0 = -2,92-(-2,79)$; $b_1 = 15,75-261,5$; $p = 0,0001$) [Патент № 2670769, 2018].

Таблица 4.22

**Содержание биохимических показателей, характеризующих нарушение
ремоделирования костной ткани у детей, подвергающихся комбинированной
аэрогенной экспозиции алюминия оксидом и гидрофторидом**

Показатель	Группа наблюдения			Группа сравнения			Статистическая значимость различий средних значений между группами ($p \leq 0,05$)
	Среднее значение ($M \pm m$)	Доля проб с отклонением от физ. нормы, %		Среднее значение ($M \pm m$)	Доля проб с отклонением от физ. нормы, %		
		выше	ниже		выше	ниже	
N-остеокальцин, нг/мл	15,17±1,52	0,0	92,9	18,09±1,91	0,0	97,6	0,021
C-концевые телопептиды, нг/см ³	1,89±0,17	16,7	0,0	1,66±0,08	0,0	0,0	0,014
Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, Е/дм ³	6,66±0,36	97,6	0,0	5,92±0,33	100,0	0,0	0,003
Ampli-sRANKL, пг/см ³	6,38±1,61	0,0	40,0	7,80±2,45	25,0	25,0	0,298
Остеопротегерин, пг/см ³	78,32±8,33	81,8	0,0	75,63±5,57	75,0	0,0	0,564
Кальций ионизированный, ммоль/дм ³	1,17±0,01	92,9	0,0	1,13±0,02	63,4	2,4	0,0001
Фосфор, ммоль/дм ³	1,52±0,05	1,1	7,6	1,64±0,05	0,0	0,0	0,001

Концептуальная схема модификации патогенеза развития деформирующей дорсопатии, ассоциированной с аэрогенным воздействием соединений алюминия и фтора, представлена на рисунке 4.22.

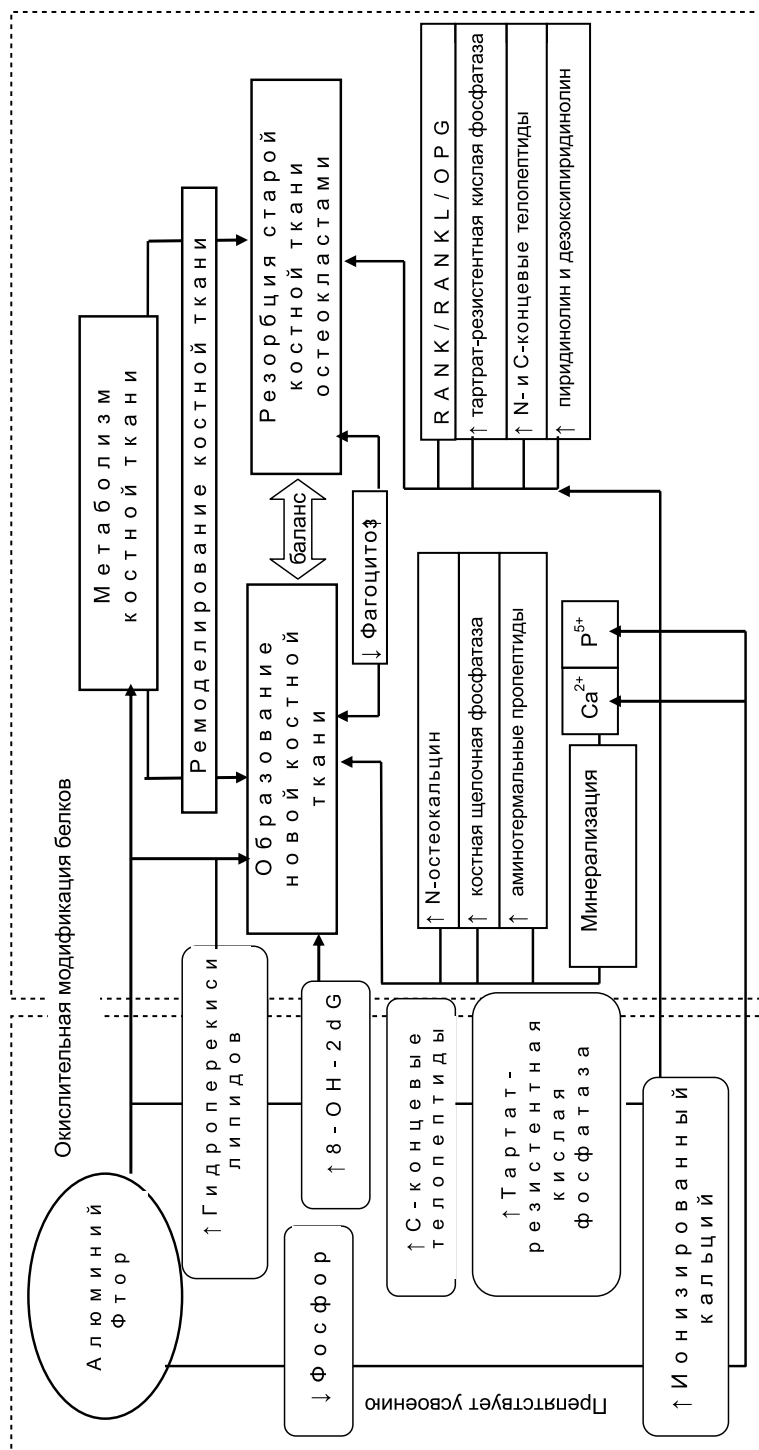


Рис. 4.22. Концептуальная схема модификации патогенеза ремоделирования костной ткани, ассоциированной с аэрогенным воздействием соединений алюминия и фтора

Маркерами ингаляционной экспозиции алюминия оксида (в пересчете на алюминий) и гидрофторида (в пересчете на фтор) являются концентрации алюминия и фторид-иона в моче. Критерием повышенной опасности нарушения ремоделирования костной ткани является уровень алюминия в моче от 0,007 мг/дм³ и выше, фторид-иона в моче — от 0,2 мг/дм³ и выше.

Информативный перечень маркерных лабораторных и функциональных показателей, рекомендуемых для исследования нарушения процесса ремоделирования костной ткани у детей, подвергающихся экспозиции соединениями алюминия и фтора, представлен в таблице 4.23 [Патент № 2670769, 2018].

Таблица 4.23

**Лабораторные и функциональные показатели нарушения
синаптической передачи нервного импульса и процесса ремоделирования
костной ткани в условиях экспозиции соединениями алюминия и фтора**

Ключевые элементы механизма развития негативного эффекта	Маркерный лабораторный и функциональный показатель негативного эффекта, направление изменения показателя относительно физиологической нормы
Активизация свободно-радикального окисления	Гидроперекиси липидов в сыворотке крови (повышение). Малоновый диальдегид в плазме крови (повышение)
Окислительная модификация белков нейронов	8-гидрокси-2-деоксигуанозин в моче (повышение)
Иммунорегуляторные механизмы	Нейронспецифическая энолаза в сыворотке крови (повышение). Абсолютный фагоцитоз в крови (снижение). Фагоцитарное число и процент фагоцитоза крови (снижение)
Нарушение фосфорно-кальциевого обмена	Ионизированный кальций в цельной крови (повышение). Фосфор в сыворотке крови (снижение)
Дисбаланс нейромедиаторов возбуждения и торможения в нейронах	Глутаминовая кислота в сыворотке крови (повышение). γ-аминомасляная кислота в сыворотке крови (снижение)
Состояние вегетативной нервной системы	Исходный вегетативный тонус (гиперсимпатикотонический). Тип вегетативной реактивности (асимпатикотонический)
Дисбаланс процессов синтеза и резорбции костной ткани	N-остеокальцин в сыворотке крови (снижение). Остеопротегерин в сыворотке крови (повышение). sRANKL в сыворотке крови (повышение). С-концевые телопептиды в сыворотке крови (повышение). Тартрат-резистентная кислая фосфатаза в сыворотке крови (повышение)

В качестве биомаркеров негативных эффектов со стороны опорно-двигательного аппарата в виде деформирующей дорсопатии (МКБ-10: М.43) в условиях длительной аэрогенной комбинированной экспозиции соединениями алюминия и фтора рекомендуется применять этиопатогенетически связанный между собой комплекс из 6 показателей (с обязательным участием каждого биомаркера без исключения) с учетом их критериев опасности:

- 8-гидрокси-2-деоксигуанозин в моче — от 281,6 нг/см³ и выше;
- гидроперекиси липидов в сыворотке крови — от 350 мкмоль/дм³ и выше;
- С-концевые тепопептиды в сыворотке крови — от 2,50 нг/мл и выше;
- тартрат-резистентная кислая фосфатаза в сыворотке крови — от 3,50 Е/дм³ и выше;
- кальций ионизированный в цельной крови — от 1,1 моль/дм³ и выше;
- фосфор в сыворотке крови — от 2,26 ммоль/дм³ и выше.

Выявление и оценка связи биомаркеров негативного эффекта с длительной ингаляционной экспозицией нескольких веществ (например, алюминия оксида и гидрофторида) осуществляется по величине общей вероятности развития негативного эффекта, рассчитываемой отдельно для каждого вещества.

Расчет общей вероятности выполняется по формуле:

$$P_i = 1 - \prod_k (1 - P_k'' \cdot P_k'), \quad (4.7)$$

где P_i — общая вероятность возникновения негативного эффекта (в виде заболевания) со стороны опорно-двигательного аппарата при аэрогенной экспозиции i -го вещества;

P_k' — вероятность развития негативного эффекта (в виде отклонения k -го биомаркера эффекта от физиологической нормы), связанного с повышенным содержанием веществ в биосредах;

P_k'' — вероятность развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде k -го заболевания) при установленном уровне k -го показателя;

$\prod_k$ — обозначение арифметической операции в виде произведения

нескольких величин, входящих в состав формулы $(1 - P_k'' \cdot P_k')$, т. е. для k биомаркеров ($k = 6$) формула принимает вид:

$$\prod_{k=1}^6 = (1 - P_{k_1}'' P_{k_1}') \cdot (1 - P_{k_2}'' P_{k_2}') \cdot (1 - P_{k_3}'' P_{k_3}') \cdot (1 - P_{k_4}'' P_{k_4}') \cdot (1 - P_{k_5}'' P_{k_5}') \cdot (1 - P_{k_6}'' P_{k_6}').$$

При комбинированном действии веществ суммарная вероятность развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде заболевания) рассчитывается по формуле:

$$\sum P_i = (P_1 + P_2) - (P_1 \cdot P_2), \quad (4.8)$$

где $\sum P_i$ — суммарная вероятность развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде k -го заболевания) при комбинированном воздействии алюминия оксида и гидрофторида;

P_1 — общая вероятность развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде k -го заболевания) при аэрогенной экспозиции алюминия оксидом;

P_2 — общая вероятность развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде k -го заболевания) при аэрогенной экспозиции гидрофторидом.

Вероятность развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (P'_k) (в виде отклонения k -го биомаркера эффекта от физиологической нормы), связанная с повышенным содержанием алюминия или фторид-иона в моче, рассчитывается на основе выявления и оценки связи «маркер экспозиции – биомаркер эффекта», которая устанавливается отдельно для каждого k -го биомаркера с каждым веществом по формуле:

$$P'_k = \frac{1}{1 + e^{-(b'_0 + b'_1 x)}}, \quad (4.9)$$

где P'_k — расчетная вероятность развития негативного эффекта (в виде отклонения k -го биомаркера эффекта от физиологической нормы), связанного с повышенным содержанием алюминия или фторид-иона в моче;

x — концентрация алюминия или фторид-иона в моче (мг/дм³), так как именно в этом биосубстрате концентрации данных веществ являются индикаторными показателями экзогенного ингаляционного поступления алюминия и гидрофторида в организм [Hourieh A., 2020];

e — экспонента (показательная функция с основанием, равным иррациональному числу);

b'_0, b'_1 — параметры математической модели, определение которых произведено методом наименьших квадратов с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.).

Параметры для расчета вероятности P'_k представлены в таблице 4.24.

Таблица 4.24

Параметры b'_0 и b'_1 для расчета вероятности P'_k развития негативного эффекта (по отклонению биомаркера эффекта) со стороны опорно-двигательного аппарата при установленной концентрации алюминия или фторид-иона в моче

Маркер экспозиции	Биомаркер эффекта	Параметры модели «маркер экспозиции – биомаркер эффекта»	
		b'_0	b'_1
Алюминий в моче (от 0,007 мг/дм ³ и более)	8-гидрокси-2-деоксигуанозин в моче	–14,82	261,0
	Гидроперекиси липидов в сыворотке крови	–3,24	40,61
	С-концевые тепопептиды в сыворотке крови	–2,76	55,49
	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза в сыворотке крови	–2,92	15,75
	Ионизированный кальций в цельной крови	0,52	33,53
	Фосфор в сыворотке крови	–3,98	38,64
Фторид-ион в моче (от 0,20 мг/дм ³ и более)	8-гидрокси-2-деоксигуанозин в моче	–2,24	1,93
	Гидроперекиси липидов в сыворотке крови	–3,97	2,43
	С-концевые тепопептиды в сыворотке крови	–3,15	2,37
	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза в сыворотке крови	–2,79	261,5
	Кальций ионизированный в цельной крови	–2,23	97,09
	Фосфор в сыворотке крови	–1,85	–2,21

Вероятность развития негативного эффекта (P''_k) со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде заболевания) рассчитывается на основе выявления и оценки связи «биомаркер негативного эффекта – негативный эффект», которая устанавливается отдельно для каждого k -го биомаркера эффекта по формуле:

$$P''_k = \frac{1}{1 + e^{-(b''_0 + b''_1 x)}}, \quad (4.10)$$

где P''_k – расчетная вероятность развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде заболевания) при отклонении k -го биомаркера эффекта от физиологической нормы;

x – уровень k -го биомаркера эффекта, нг/см³ (или Ед/дм³, мкмоль/дм³, моль/дм³);

e — экспонента (показательная функция с основанием, равным иррациональному числу);

b''_0, b''_1 — параметры математической модели.

Параметры для расчета вероятности негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата P_k'' (в виде заболевания на примере М.43: деформирующая дорсопатия) представлены в таблице 4.25.

Таблица 4.25

Параметры b_0'' и b_1'' для расчета вероятности (P_k'') развития негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде заболевания) при отклонении биомаркера эффекта

Маркер экспозиции	Биомаркер эффекта	Параметры модели «маркер экспозиции – биомаркер эффекта»	
		b_0''	b_1''
Алюминий в моче (от 0,007 мг/дм ³ и более)	8-гидрокси-2-деоксигуанозин в моче	–14,82	261,0
	Гидроперекиси липидов в сыворотке крови	–3,24	40,61
	С-концевые тепопептиды в сыворотке крови	–2,76	55,49
	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза в сыворотке крови	–2,92	15,75
	Ионизированный кальций в цельной крови	0,52	33,53
	Фосфор в сыворотке крови	–3,98	38,64
Фторид-ион в моче (от 0,20 мг/дм ³ и более)	8-гидрокси-2-деоксигуанозин в моче	–2,24	1,93
	Гидроперекиси липидов в сыворотке крови	–3,97	2,43
	С-концевые тепопептиды в сыворотке крови	–3,15	2,37
	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза в сыворотке крови	–2,79	2,61
	Ионизированный кальций в цельной крови	–2,23	5,71
	Фосфор в сыворотке крови	–1,85	–2,21

Полученная величина общей вероятности (P_i) количественно характеризует общую вероятность развития у детей негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде заболевания), ассоциированного с длительным аэрогенным изолированным воздействием алюминия или гидрофторида.

Полученная величина суммарной вероятности ($\sum P_i$) количественно характеризует суммарную вероятность развития у детей негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (в виде заболевания), ассоциированного с длительным аэрогенным комбинированным воздействием соединений алюминия и фтора.

Количественная оценка степени ассоциированности негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата (заболевания) с аэрогенным воздействием соединений алюминия и фтора, установленного на индивидуальном (или групповом) уровне, определяется по шкале, представленной в таблице 4.26.

Негативный эффект в виде заболевания опорно-двигательного аппарата является ассоциированным с длительной аэрогенной экспозицией соединений алюминия и фтора при условии, что полученная расчетная величина суммарной или общей вероятности (ΣP_i или P_i) $\geq 0,05$.

Таблица 4.26

Шкала оценки степени ассоциированности негативного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата

Суммарная или общая вероятность развития негативного эффекта (ΣP_i или P_i)	ΣP_i или $P_i < 0,05$	$0,05 \leq \Sigma P_i$ или $P_i \leq 0,4$	$0,41 \leq \Sigma P_i$ или $P_i \leq 0,6$	$0,61 \leq \Sigma P_i$ или $P_i \leq 1,0$
Степень ассоциированности с аэрогенным воздействием соединений алюминия и фтора	Пренебрежимо малая	Низкая	Средняя	Высокая

Таким образом, в условиях воздействия химических веществ, характеризующихся остеотропностью, необходимо учитывать патогенетическую модификацию развития риск-ассоциированных заболеваний костно-суставного аппарата у экспонированного населения. При оценке состояния ремоделирования костной ткани целесообразно использовать биомаркеры негативных эффектов, доказанно связанные с маркерами экспозиции, отражающие степень нарушения метаболизма, патогенетически связанного с развитием негативных эффектов.

4.2.6. Кровь и кроветворные органы

Кровь, являющаяся жидкой тканью, циркулирующей в замкнутой сосудистой системе организма, играет роль транспортного канала, осуществляющего мультисистемные коммуникации в организме, в том числе между органами и тканями, в которых происходит депонирование токсических веществ (жировая ткань, подкожная клетчатка, костный мозг), и органами, выполняющими детоксикационные функции (печень, почки). Обеспечивает ткани организма кислородом и питательными веществами, поддерживает постоянный обмен веществ между внешней и внутренней средой и постоянство гомеостаза. Кроветворная система содержит наиболее митотически активные клетки в организме, что делает ее одной из главных мишеней воздействия для контаминантов. Сам эритроцит, составляющий основную массу форменных элементов циркулирующей крови, активно участвует в транспорте и обезвреживании токсических веществ. Реализация процесса происходит за счет

эритроцитарных мембран, способных адсорбировать на своей поверхности чужеродные соединения [Рукавицын О. А., 2016].

При широком спектре клеток (эритроцитов, тромбоцитов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов), медиаторов, оказывающих огромное влияние на пролиферацию, дифференцировку, рост, созревание и функцию клеток костного мозга и крови (факторы роста, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины и нейропептиды), и ферментов, участвующих в производстве и поддержании костного мозга и крови, существуют многочисленные потенциальных механизмы, с помощью которых токсиканты могут оказывать свое неблагоприятное воздействие на кровь и систему кроветворения [Хисамов Э. Н. и др., 2017].

По данным ВОЗ в глобальных масштабах анемии подвержено около 1,8 миллиарда человек. Наибольшая распространенность анемий среди взрослого населения отмечается у женщин (до 40 %). У мужчин показатель достигает 15,0 %. Во всем мире анемией страдают 40 % детей в возрасте 6–59 месяцев, 37 % беременных женщин и 30 % женщин в возрасте 15–49 лет [WHO, 2023].

В структуре анемий около 85-90 % приходится на анемии, связанные с дефицитом железа. Реже встречаются анемии при хронических заболеваниях, а также связанные с дефицитом витамина В12 или фолиевой кислоты, гемолитические и апластические анемии. В значительно меньшей степени, по сравнению с анемиями, среди населения распространена группа заболеваний, связанных с нарушениями свертываемости крови [Цветкова О. А., 2009; Хисамов Э. Н. и др., 2017. За последние 10 лет среди населения, проживающего в зоне экспозиции химических веществ, обладающих гематотоксичностью, в том числе оксидами никеля, хрома, меди, свинца, азота, углерода, бензола, нарастает распространенность болезней крови и кроветворных органов в виде анемических синдромов, коагулопатий и др. [Жигулева Л. Ю., Абдулкадыров К. М., 2014; Дроздов А. А., Дроздова М. В., 2008; Makani J., Roberts D. J., 2016; Шешунова Р. А., Суслин С. А., 2017].

Химические вещества гематотропного действия на костный мозг или его дочерние клетки (ароматические углеводороды бензол, этилбензол, толуол; хлорпроизводные бензола, хлорорганические пестициды и др.) могут обуславливать негативные последствия, в том числе гипоксические состояния, злокачественную неоплазию, кровоизлияния и др. Токсичные вещества, препятствующие дифференцировке, пролиферации или росту клеток, могут изменять продукцию эритроцитов (свинец, акрилаты), что приводит к анемии или полицитемии [Aster J. C., 2005; Bloom J. C., Brandt J. T., 2008]. Продолжительность жизни эритроцитов зависит от вида воздействующего токсиканта, уровня образующихся кислородных радикалов и эффективности внутренних

антиоксидантных систем эритроцитов. Токсичные вещества, которые истощают или повреждают антиоксидантные системы эритроцитов или увеличивают образование свободных радикалов, могут сократить продолжительность жизни эритроцитов [Kurata M. et al., 1993]. Например, в результате проявления бензолом пероксидных свойств происходит повреждение клеточных мембран, развитие воспалительной реакции и, как следствие, дисрегуляция тромбообразования в сосудах [Куценко М. А., 2004]. Индуцированное токсикантом изменение ферментов, участвующих в синтезе гемоглобина, может привести к образованию зрелых эритроцитов со сниженной способностью переносить кислород из-за недостаточного уровня гемоглобина или вследствие его инактивации. Так, кислородная способность зрелых эритроцитов может быть изменена токсикантами, индуцирующими образование карбоксигемоглобина (например, окисью углерода), или веществами, индуцирующими образование метгемоглобина (например, нитритами, анилином, нитробензолом, нитротолуолом, тринитротолуолом, толуидином, метиленовым синим и др.) [Государственный доклад, 2023]. Вследствие этого развивается тканевая гипоксия или гипоксемический синдром.

Некоторые токсиканты (например, бензол, толуол, ксилол) обладают прямой цитотоксичностью по отношению к гемопоэтическим клеткам-предшественникам независимо от фазы клеточного цикла, вызывая некроз клеток с последующей миелосупрессией. Прямое повреждение зрелых клеток токсикантами (нитробензолом, анилином, нитроанилином, свинцом, ртутью, мышьяком и др.) может привести к гемолитической анемии, тромбоцитопатии или угнетению иммунной функции вследствие истощения эритроцитов, тромбоцитов или лейкоцитов соответственно. Косвенное повреждение клеток крови или костного мозга может происходить различными способами, включая стимуляцию иммунных реакций против клеточных мембран или других структур, воздействие на рецепторы клеточной поверхности, препятствующее нормальному функционированию клеток, и воздействие на цитокины или другие растворимые медиаторы, необходимые для гемопоэтических клеток, пролиферации, дифференцировки, созревания или поддержания [Juanisti J. A. et al., 2001]. Ряд токсичных веществ (например, свинец) могут воздействовать на ферментные системы, необходимые для нормальной функции клеток, ингибируя ферменты или воздействуя на кофакторы [Bloom J. C., Brandt J. T., 2008; Feska L. R. et al., 2012; Jangid A. B. et al., 2012].

Классификация негативных эффектов со стороны крови и процессов кроветворения, развитие которых ассоциировано с экспозицией химических веществ гематотропного действия, представлена в таблице 4.27 [Устинова, О. Ю. и др., 2019; Кольдибекова Ю. В. и др., 2020; Guo G. et al., 2021; Землянова М. А. и др., 2022a].

Таблица 4.27

Классификация негативных эффектов со стороны крови и процессов кроветворения, ассоциированных с экспозицией химических веществ, обладающих гематотропным действием

Фактор экспозиции	Диапазон концентраций в объекте среды обитания, мг/м ³ или мг/дм ³ , доля ПДК, доля RfC/RfD	Биомаркер экспозиции	Диапазон концентраций в биосредах, мг/дм ³ , доля RfL	Патогенетическая группировка, с которой связан механизм токсического действия	Негативный эффект
1	2	3	4	5	6
Бензол с атмосферным воздухом	0,006–0,076 1,2–15,2 ПДКс.г. 0,2–2,5 RfC	Бензол* в крови	0,0001–0,004	Поражение гемопоэза: депрессия кроветворения	Гипопластические состояния (цитопении)
Этилбензол с атмосферным воздухом	0,0003–0,0006 0,008–0,015 ПДКс.г. 0,003–0,006 RfC	Этилбензол* в крови	0,0001–0,003		
Ксилол с атмосферным воздухом	0,01–0,05 0,1–0,5 RfC	о-Ксилол* в крови	0,0002–0,005		
		м-,п-Ксилол* в крови	0,0004–0,0008		
Толуол с атмосферным воздухом	0,02–0,04 0,05–0,12 ПДКс.г. 0,5–0,1 RfC	Толуол* в крови	0,0005–0,002		
Фенол с атмосферным воздухом	0,002–0,0096 0,7–3,2 ПДКс.г. 0,33–1,6 RfC	Фенол в крови	0,041–0,28 0,2–1,8 RfL		
Стирол с атмосферным воздухом	0,01–0,05 0,2–1,2 ПДКс.г. 0,05–0,25 RfC	Стирол* в крови	0,0015–0,004	Нарушение синтеза порфиринов и гема (ферментативное действие)	Гипохромная гиперсидеремическая сидеробластная анемия
Свинец с атмосферным воздухом	0,0001–0,0007 0,7–4,7 ПДКс.г. 0,2–1,4 RfC	Свинец в крови	0,0016–0,0074 0,2–7,4 RfL		
Акрилонитрил с питьевой водой	0,00002–0,0002 0,01–0,1 ПДК 0,00003–0,0003 RfD	Анион цианида в крови	0,02–0,06 0,5–1,5 RfL		
		Анион тиоционата в крови	8–16 0,7–1,3 RfL	Изменение пигмента крови: метгемоглобинемия	Гипоксемический синдром
Анилин с атмосферным воздухом	0,001–0,002 1–2 ПДКс.г. 1–2 RfC	Анилин* в крови	0,00001–0,0002		

Окончание таблицы 4.27

1	2	3	4	5	6
Анилин с атмосферным воздухом	0,001-0,002 1-2 ПДКс.г. 1-2 RfC	Анилин* в крови	0,00001– 0,0002	Изменение пигмента крови: метгемоглобинемия	Гипоксемический синдром
Нитраты с питьевой водой	49,5-58,5 1,1-1,3 ПДК 1,8-2,1 RfD	N-нитрозо-диэтиламин* в крови	0,00014– 0,00038	Изменение пигмента крови: метгемоглобинемия	Гипоксемический синдром
		N-нитрозо-диметиламин* в крови	0,0036– 0,0054		
Мышьяк с питьевой водой	0,002-4,3 0,04-86 RfD	Мышьяк в крови	0,006– 0,01	Гипоксия тканей, обусловленная расстройством реакций окислительного фосфорилирования, нарушением транспорта кислорода вследствие включения мышьяка в молекулу Hb, гемолиз эритроцитов	Анемический синдром
		Мышьяк в моче	0,3-0,6		

Примечание: * ксенобиотик в норме в биосредах отсутствует.

Нарушение синтеза порфиринов и гема. Длительная аэрогенная экспозиция металлами, преимущественно свинцом в концентрации 0,0005-0,007 мг/м³, приводит к расстройствам биосинтеза порфиринов и гема. Свинец изменяет функцию эритроцитов, препятствуя синтезу гема [Liu J. et al., 2008]. Воздействие свинца при его содержании в крови выше 10 мкг/дл приводит к дозозависимому ингибированию двух ферментов (дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы) за счет блокирования сульфгидрильных групп в их активных центрах, участвующих в биосинтезе гема на разных его стадиях. Дегидратаза δ-аминолевулиновой кислоты (ALAD, АЛК-дегидратаза) активирует образование из дельта-аминолевулиновой кислоты (δ-АЛК) порфобилиногена (промежуточная стадия). Фермент гемсинтеза осуществляет соединение протопорфирина с железом на конечной стадии синтеза гема. Ингибирование АЛК-дегидратазы и гемсинтетазы препятствует внедрению железа в протопорфириновое кольцо во время образования гема [Sakai T., 1995], что приводит к снижению гемоглобина и красного параметра клеток крови. Следствием этого может являться микроцитарная и гипохромная анемия [Yuan G. et al., 2014; Rehman K. et al., 2018; ATSDR, 2020] В результате ингибции ферментов увеличивается содержание δ-АЛК и копропорфирина в моче, протопорфирина и железа, не использованных в синтезе гема, — в

эритроцитах; снижается активность АЛК-дегидратазы в моче. Помимо ферментопатического действия на синтез гема, свинец нарушает процесс утилизации железа и синтеза глобина. Последний относится к важнейшим регуляторам нормального биосинтеза гема. В результате происходит повышение уровня железа в сыворотке крови и появление эритроцитов, содержащих железо. Развивается гипохромная гиперсидеремическая сидеробластная анемия. Биомаркеры свинцового воздействия включают повышение уровня δ -АЛК и копропорфирина в моче, повышение уровня протопорфирина в крови, снижение активности АЛК-дегидратазы в эритроцитах и моче, уровня гемоглобина в эритроцитах [Jangid A. B. et al., 2012; Javorac D. et al., 2021].

В связи с нарушением синтеза гема увеличивается содержание железа сыворотки, оно откладывается в органах и тканях. При экспозиции свинцом несколько снижена скорость биосинтеза глобина, особенно α -цепи, что способствует гипохромии. Кроме того, определенную роль играет повышенный гемолиз. Свинец фиксируется на мембране эритроцитов, нарушая активность натрий-калий зависимой АТФ-азы, что приводит к снижению концентрации калия в эритроцитах и укорочению продолжительности их жизни. Снижается количество НАД и НАДФ, а также активность фермента пириимидин-5-нуклеотидазы. В результате свинец вызывает нарушения морфофункциональных структур эритробластов и зрелых форм, ингибирует активность ряда ферментов энергетического обмена, что приводит к нарушению функциональной полноценности и жизнеспособности эритроцита, следствием чего являются сокращение продолжительности жизни и ускоренная гибель эритроцитов. В ответ на это наблюдается компенсаторная активация эритропоэза, к проявлениям которой относятся ретикулоцитоз и увеличение количества базофильно-зернистых эритроцитов.

Вторичный механизм возникновения анемического синдрома при экспозиции свинцом связан с непосредственным действием металла на эритроцит. Основная роль принадлежит нарушению синтеза порфиринов.

Возможен опосредованный механизм расстройства костномозгового кроветворения за счет нарушения баланса витаминов группы В под действием химических факторов. Снижение в организме в первую очередь количества витаминов B_6 и B_{12} , участвующих в процессе костномозгового кроветворения, а также витамина С, регулирующего свертываемость крови и нормализующего проницаемость стенок капилляров, способствует его угнетению.

Изменение свойств гемоглобина

Метгемоглобинемия. Этиологические факторы: окислы азота, неорганические нитраты, органические нитросоединения (амилнитрит, пропил-

нитрит, нитробензол, динитробензол, нитрофенол, динитротолуол, тринитротолуол, метаксилидин, нитроанилин), аминосоединения (гидроксиламин, анилин и его дериваты, фенилгидроксиламин, фенилгидразин, ацетанилид, п-аминопропиофенон, аминофенолы, п-аминобензойная кислота), окислители (хлораты, хроматы, бихроматы, перманганаты, галогениды, хиноны, пиридин и его дериваты, полиоксибензол), окислительно-восстановительные краски [Gupta R. C., 2019]. При поступлении в малых дозах (содержание паров анилина в воздухе 0,001-0,002 мг/дм³) патогенетическое воздействие связано с образованием метгемоглобина. Метгемоглобин образуется внутри эритроцитов. Этот процесс заключается в окислении двухвалентного железа гемоглобина в трехвалентную форму.

В результате нарушается основная функция гемоглобина — блокируется перенос кислорода от легких к тканям и развивается гемическая гипоксия. Свойства метгемоглобина не зависят от рода окислителя, но по токсическому действию все метгемоглобинообразователи условно делят на два типа: непосредственно превращающие гемоглобин в метгемоглобин (эта реакция заканчивается довольно быстро и называется реакцией «нитритного ряда») и образующие метгемоглобин путем действия на гемоглобин продуктами окисления (это реакция «анилинового ряда»). Негативные эффекты при воздействии веществами «анилинового ряда» протекают тяжелее «нитритных», так как, наряду с гемической гипоксией, они обуславливают острый дефицит в организме серосодержащих аминокислот [Заднипрный И. В. и др., 2017].

Все метгемоглобинообразователи, снижая осмотическую резистентность эритроцитов, ускоряют их гемолиз. При окислении оксигемоглобина в метгемоглобин генерируются радикалы активного кислорода, которые могут принимать участие в процессах окислительного повреждения эритроцитов. Активируется перекисное окисление липидов, нарушается липидный обмен мембран эритроцитов, изменяется уровень малонового диальдегида и восстановленного глутатиона в эритроцитах. В присутствии некоторых чужеродных соединений или их метаболитов глутатион эритроцитов превращается в окисленную форму. Нормально происходит последующее восстановление глутатиона глутатионредуктазой с помощью НАДФН₂, однако в аномальных эритроцитах дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы приводит к дефициту НАДФН₂ и восстановление глутатиона нарушается, в результате чего происходят окислительная денатурация гемоглобина и лизис эритроцита [Gerber G. F., 2024].

Карбоксигемоглобинемия. Некоторые токсиканты не вызывают видимых морфологических изменений эритроцитов, а изменяют способность к транспортировке кислорода, как следствие, развивается гипоксическое со-

стояние. Типичным представителем группы веществ, образующих патологические пигменты, относится углерода оксид (СО). Связывается с гемоглобином с высоким сродством, сдвигая кривую диссоциации кислорода влево и препятствуя доставке кислорода к тканям, не оставляя видимых морфологических изменений в эритроцитах [Guzman J. A., 2012].

Проникая в кровь, СО абсорбируется эритроцитами, вступает во взаимодействие с железом гемоглобина, образуя стойкое соединение – карбоксигемоглобин (HbCO) [Guzman J. A., 2012]. Образование карбоксигемоглобина приводит к торможению оксигенации гемоглобина, нарушению его транспортной функции и развитию гемической гипоксии. В присутствии карбоксигемоглобина диссоциация оксигемоглобина замедляется, в связи с этим развивается кислородная недостаточность. Кроме того, СО действует на тканевые биохимические системы, содержащие железо, – миоглобин, цитохром Р450, цитохромоксидазу, цитохром С, пероксидазу, каталазу. В патогенетических механизмах хронической экспозиции окисью углерода важную роль играет увеличение негемоглобинового железа плазмы, которое обладает более высоким сродством к окиси углерода, чем железо гемоглобина, и, связывая СО, является защитным буфером, предупреждающим образование HbCO. Одновременно имеют место нарушения порфиринового обмена, свидетельствующие о возможном непосредственном действии СО на ферментные системы, участвующие в биосинтезе порфиринов.

Гемолитическое действие. Хроническая гемолитическая анемия (вторичный гемолиз). Ряд токсических химических веществ (метгемоглобин-образователи, представители металлов – свинец, ртуть, медь, висмут) или их комплексоны при длительном воздействии вызывают вторичное поражение системы крови, проявляющееся в виде хронического компенсированного гемолиза. Гемолитическое действие обусловлено влиянием токсиантов на сульфгидрильные группы и другие тиоловые системы цитоплазмы эритроцита, появлением дегенеративно измененных эритроцитов с патологическими включениями (продукты денатурации и преципитации гемоглобина), которые нарушают проницаемость и пластичность клетки, что способствует ее повышенному разрушению и укорочению продолжительности жизни. Кроме того, вещества могут изменить морфофункциональное состояние эритроцитов и индуцировать сдвиги в их метаболизме [Gerber G. F., 2024]. При этом в первую очередь страдают мембраны эритроцитов, о чем свидетельствуют нарушения фосфолипидного состава мембран, сдвиги калий-натриевого баланса и повышение проницаемости мембран для радиоактивного фосфора. Структурные и функциональные нарушения эритроцитов, в свою очередь, могут приводить к изменению процессов их жизнедеятельности и сокращению продолжительности жизни. Наблюдаемые изменения

можно рассматривать как одно из проявлений патологического действия химических факторов на эритроцит, которое носит гемолитический характер. Однако при воздействии веществ в низких концентрациях (0,002–0,01 ПДК или 0,5 ПДКс.г.) эти состояния вполне компенсированы за счет некоторого усиления регенерации, о чем свидетельствует определяемый в крови умеренный ретикулоцитоз [Gerber G. F., 2024]. Содержание эритроцитов и гемоглобина остается нормальным или наблюдается небольшое снижение.

Примеры биомаркеров, отражающих гематоксические негативные эффекты со стороны крови и костного мозга, представлены в таблице 4.28.

Таблица 4.28

Биомаркеры гематоксичности

Биомаркер экспозиции, обладающий гематоксичностью	Биомаркер негативного эффекта	Биологический субстрат	Направление изменения биомаркера эффекта	Источник
1	2	3	4	5
<i>Биомаркеры токсического действия на гемоглобин</i>				
Свинец	δ-аминолевулиновая кислота	моча	повышение	[Javorac D. et al., 2021]
	Дегидратаза δ-амино-левулиновой кислоты	моча	снижение	[Javorac D. et al., 2021]
Свинец, ртуть, кадмий	Концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	кровь	снижение	[Khan R. et al., 2019; Javorac D. et al., 2021]
Свинец, акрилаты	Копропорфирин	моча	повышение	[Jangid A. B. et al., 2012]
Свинец	Цинк-протопорфирин	кровь	повышение	[Sakai T. et al., 1995; Jangid A. B. et al., 2012]
<i>Биомаркеры токсического действия на эритроциты</i>				
Кобальт	Гематокрит/объем эритроцитарной массы	кровь	повышение	[Simonsen L. O. et al., 2012]
Оксиданты, гамма-гексахлорциклогексан, хром, никель, медь, свинец, ртуть, кадмий			снижение	[Вредные вещества в промышленности, 1977; Вредные химические вещества, 1989; Derelanko M. J. et al., 1999; Kim H.-Y. et al., 2004; Guzman J. A., 2012; Khan R. et al., 2019; Javorac D. et al., 2021]

Окончание таблицы 4.28

1	2	3	4	5
Свинец, ртуть, кадмий	Средний объем эритроцитов (MCV)	кровь	снижение	[Khan R. et al., 2019]
Окислители, вызывающие гемолиз (арсенид водорода)	Число ретикулоцитов	кровь	повышение	[Guzman J. A., 2012]
Оксид углерода	Карбоксигемоглобин	кровь	повышение	[Guzman J. A., 2012]
Окислители (например, нитриты), фенол	Тела Гейнца	кровь	повышение	[Flachsenberger W. et al., 1995]
Окислители (метиленовый синий, хлораты, хроматы и др.), аминокислоты и нитро-соединения бензола, окислы азота	Метгемоглобин	кровь	повышение	[Вредные вещества в промышленности, 1977; Вредные химические вещества, 1989]
<i>Биомаркеры токсического действия на тромбоциты</i>				
Свинец	Количество тромбоцитов	кровь	снижение	[Simonsen L. O. et al., 2012;]
<i>Биомаркеры токсического действия на гемостаз</i>				
Ртуть	Ко-фактор фон Виллербранда	кровь	повышение	Michiels J. J. et al., 2001]
<i>Биомаркеры нарушения обмена железа</i>				
Никель, хром, медь, акрилаты	Железо	сыворотка крови	снижение	[Guo G. et al., 2021]
Никель, хром, медь	Трансферрин	сыворотка крови	снижение	[Guo G. et al., 2021]
Никель, хром, медь	Общая железосвязывающая способность (ОЖСС)	сыворотка крови	снижение	[Guo G. et al., 2021]
Никель, хром	Ферритин	сыворотка крови	снижение	[Землянова М. А. и др., 2022]

Маркеры гематологической токсичности. Анемия является наиболее распространенным нарушением гематокрита и может быть результатом повышенной потери эритроцитов, например, при гемолитической анемии, вызванной оксидантами, или при снижении их продукции из-за подавления костного мозга. Средний объем клеток является мерой размера эритроцитов и может уменьшаться при хроническом свинцовом токсикозе, как и

МСНС, что приводит к микроцитарной гипохромной анемии [Gupta R. C., 2019]. Например, известны эффекты действия свинца на гематологические параметры: снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита [Jangid A. B. et al., 2012], изменение гомеостаза эритропоэтина и ингибирование других красных ферментов клеток крови, пиримидин-5'-нуклеотидазы и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азы [Mas-Oliva J., 1989; Shah F. et al., 2010].

Маркеры эритроцитарной токсичности. Биомаркеры эритроцитарной токсичности включают количественную и качественную оценку эритроцитов на наличие отклонений в количестве и/или морфологии и оценку наличия аномальных соединений (табл. 4.29).

Таблица 4.29

Биомаркеры аномалии эритроцитов в условиях воздействия химических веществ

Биомаркеры экспозиции	Биомаркеры аномалии эритроцита	Характеристика	Значение аномалии
Свинец	Базофильная зернистость, (сидератические гранулы). Тельца Гейнца	Темно-синие или фиолетовые точки или пятнышки (мелко-зернистые базофильные включения), базофильный оттенок цитоплазмы в незрелых (зародышевых) эритроцитах. Темное ядро в эритроците. Круглые включения в зрелых эритроцитах	Представляет собой совокупность рибосомы вследствие ингибирования пиримидина-5'-нуклеотидазы. Ускоренный эритропоэз и раннее высвобождение из костного мозга, накопление железа в поврежденных митохондриях
Нитриты	Эксцентроцит	Эксцентричное плотное окрашивание гемоглобина с прилегающим четким полумесяцем или краем	Представляет собой слияние мембран, поврежденных окислителями
Нитриты, метиленовый синий, хлораты, фенолы	Тельца Гейнца	Бледный округлый выступающий дефект мембраны; темно-синий с новым окрашиванием метиленовым синим	Представляет осажденный гемоглобин из-за окислительного повреждения
Оксидант-индуцированное повреждение	Ретикулоциты	Агрегированное или точечное базофильное окрашивание цитоплазмы	Представляет собой остаточную РНК; ускоренный эритропоэз

Объем эритроцитов, или гематокрит, представляет собой процентное содержание эритроцитов в крови (PCV). Увеличение PCV может происходить после воздействия стимуляторов костного мозга, таких как эритропоэтин, или при воздействии токсикантов, повышающих уровень эритропоэти-

на (например, кобальта) [Simonsen L. O. et al., 2012]. Снижение PCV может произойти после воздействия, которое вызывает повреждение зрелых эритроцитов или которое повреждает или ингибирует репликацию предшественников эритроцитов в костном мозге. Эритроцитарные токсиканты могут вызывать идентифицируемые изменения в морфологии эритроцитов, что может дать представление о типе токсиканта, вызвавшего повреждение.

Например, с экспозицией свинцом связано наличие относительно большого количества ядерных эритроцитов или эритроцитов с базофильной зернистостью, что является специфическим признаком токсического воздействия [Flachsenberger W. et al., 1995]. Аналогично, присутствие метгемоглобина и/или телец Гейнца в эритроцитах свидетельствует о повреждении, связанном с экспозицией окислительных соединений, таких как нитриты, хлораты и фенолы. Дополнительно к снижению количества эритроцитов и морфологическим изменениям окислительное повреждение эритроцитов, приводящее к гемолизу, вызывает повышение общего билирубина в сыворотке крови [Gupta R. C., 2019].

Хроническое ингаляционное воздействие хрома, никеля и меди приводит к изменению ряда гематологических параметров [ATSDR, 2004, 2005; Wilbur S. et al., 2012]. Так, у лабораторных животных, подвергающихся аэрогенной экспозиции хрома оксидом (VI), отмечено снижение гематокрита, гемоглобина и количества эритроцитов [Kim H.-Y. et al., 2004] и, напротив, повышение лейкоцитов [Glaser U. et al., 1986; Derelanko M. J. et al., 1999].

Анализ данных научных исследований нарушений здоровья людей, подвергающихся воздействию соединений хрома, показал изменение следующих гематологических показателей: количества эритроцитов, лейкоцитов, уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов [Baruthio F., 1992]. В исследованиях *in vivo* при ингаляционном воздействии соединений никеля на лабораторных животных выявлен эритроцитоз, увеличение гематокрита и концентрации гемоглобина [Вредные вещества в промышленности, 1977; Вредные химические вещества, 1989]. В организме никель способен заменять железо в гемоглобине, что переключает сигнал на постоянную гипоксию, которая, в свою очередь, активирует индуцируемый гипоксией фактор транскрипции HIF-1 и усиливает регуляцию генов, связанных с гипоксией [Salnikow K. et al., 2000].

В эксперименте показано, что пероральное поступление кадмия хлорида (1,5 мг/кг), ртути хлорида (1,2 мг/кг) и их совместное воздействие приводит к снижению уровня гемоглобина, средней концентрации гемоглобина в эритроците и гематокрита в эксперименте [Khan R. et al., 2019].

Некоторые ксенобиотики (например, ртуть) могут приводить к недостаточности отдельных факторов свертывания крови. Действие связано с тран-

зиторно приобретенным синдромом фон Виллебранда из-за повышенного протеолиза фактора фон Виллебранда [Michiels J. J. et al., 2001].

Маркеры нарушения обмена железа. Кроме гематологических маркеров негативных эффектов, отражающих состояние системы крови и процесса кроветворения, применяют биохимические показатели обмена железа: сывороточное железо, трансферрин, общую железосвязывающую способность (ОЖСС), латентную железосвязывающую способность (ЛЖСС), сывороточный ферритин [Radicheva M. P. et al., 2018]. Биомаркеры нарушения обмена железа ассоциированы с экспозицией преимущественно металлами (никелем, хромом, медью). Анализ данных зарубежных исследований позволил выделить комплекс биомаркеров токсического действия хрома при поступлении с питьевой водой, характеризующих состояние крови и обмен железа: повышение уровня трансферрина в сыворотке [Kuukendall J. R. et al., 1996; Афанасьева Т. А., 2005], гистамина комплексного в плазме крови [Teklay A., 2016]; снижение гемоглобина в крови [Трудков С. Т., 2020], осмотической резистентности эритроцитов, наличие эритроцитов с базофильной зернистостью, уменьшение количества тромбоцитов [Афанасьева Т. А., 2005; Yan G. et al., 2023]; снижение уровня витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови [Афанасьева Т. А., 2005].

Оценка результатов углубленных исследований состояния здоровья детей, проживающих в зоне комплексного аэрогенного воздействия оксидов никеля, хрома и меди позволила определить перечень биомаркеров негативных эффектов, отражающих этиопатогенетические особенности механизмов развития негативных эффектов со стороны крови и кроветворных органов, ассоциированных с воздействием факторов экспозиции. Показано, что у детей, подвергающихся хроническому аэрогенному воздействию оксидов меди на уровне 1,4–2,3 ПДКс.с. (НҚ = 140–230), никеля — 1,2–2,5 ПДКс.с. (НҚ = 60–125) и хрома — 0,2–0,5 ПДКс.с. (НҚ = 3,0–7,5), доказательством факта экспозиции является повышенное содержание в крови меди, никеля и хрома в 1,4–1,8 раза относительно референтных уровней [Землянова М. А. и др., 2022]. При этом кровь является той биологической средой, которая адекватно отражает предшествующую экспозицию данных металлов [ВОЗ, 2015]. У экспонированных детей выявлено отклонение показателей, характеризующих развитие негативных эффектов со стороны крови, кроветворения и обмена железа, ассоциированных с аэрогенным воздействием опасного сочетания оксидов меди, никеля, хрома (табл. 4.30).

Гематотоксическое действие проявляется в виде тенденции к замедлению эритропоэза, о чем свидетельствует снижение количества ретикулоцитов в крови ($p = 0,03$); нарушение транспорта ионов железа (снижение уровня трансферрина и ОЖСС в сыворотке крови, $p = 0,0001–0,002$) и снижение

транспорта кислорода к тканям в результате замены железа в гемоглобине (повышение эритроцитов, цветного показателя крови, $p = 0,003-0,025$), что переключает сигнал на постоянную гипоксию, которая, в свою очередь, индуцирует активацию фактора транскрипции HIF-1 и усиливает регуляцию генов, связанных с ней [Roudier J. et al., 2022]; возможное нарушение каскада ферментативных реакций плазменной системы свертывания крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (снижение экспрессии молекулярных белков — протромбина, витронектина и бета субъединицы гемоглобина, $p = 0,0001$), что подтверждено данными других авторов [Hazawa M. et al., 2012; Al-Nafie A. T. et al., 2021].

Таблица 4.30

**Биомаркеры негативных эффектов у детей в условиях аэрогенной экспозиции
оксидами никеля, хрома, меди**

Биомаркер эффекта	Среднее значение показателя ($M \pm m$)		Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
	Группа наблюдения	Группа сравнения	
Гематологические и биохимические показатели			
Ретикулоциты, %	0,445 ± 0,017	0,503 ± 0,049	0,030
Эритроциты, 10 ¹² /дм ³	4,636 ± 0,048	4,446 ± 0,115	0,003
Цветной показатель, пг	28,42 ± 0,217	27,744 ± 0,545	0,025
Трансферрин, мг/100 см ³	267,21 ± 8,929	293,143 ± 12,896	0,002
ОЖСС, мкмоль/дм ³	67,329 ± 1,963	74,846 ± 2,329	0,0001
Показатели интенсивности белковых пятен протеомного профиля плазмы крови			
Протромбин, int.	387 ± 34	1817 ± 343	0,0001
Витронектин, int.	454 ± 69	2384 ± 370	0,0001
β-субъединица гемоглобина, int.	97 ± 8	1109 ± 300	0,0001

Таким образом, в условиях воздействия химических факторов, обладающих гематотоксичностью, целесообразным является применение маркеров негативных эффектов для раннего выявления и последующего обоснования адресных мер профилактики негативных последствий со стороны системы крови и отдельных нарушений, этиопатогенетически связанных с негативным воздействием токсикантов. Возможность быстро и эффективно идентифицировать и оценивать индуцированное токсикантом повреждение гемопоэтических или зрелых клеток крови позволяет принять своевременные меры для митигации негативных последствий, вызванных действием гематотоксикантов.

4.2.7. Гепатобилиарная система

Печень является органом метаболизма и детоксикации химических веществ среды обитания [Klaassen C. D., 2007]. Высокая чувствительность печени к химическим соединениям определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, вещества, проникающие в организм через желудочно-кишечный тракт, прежде всего, поступают в печень – первый орган, стоящий на пути токсикантов. Во-вторых, печень – это основной орган, ответственный за метаболизм чужеродных веществ. При этом биотрансформация токсиканта сопряжена нередко с образованием высокореакционных промежуточных продуктов и инициацией свободнорадикальных процессов, что может привести к повреждению органа. При воздействии гепатотоксикантов могут формироваться патогенетически связанные цитотоксические (некроз, стеатоз, канцерогенез) и холестатические негативные эффекты (нарушение секреции желчи, развитие желтухи) [Мышкин В. А. и др., 2011].

Установлено, что в этиологию дисфункций гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта вклад химических техногенных факторов может достигать 35 % [Сакиев К. З., Батырбекова Л.С., 2015]. Химические вещества могут поступать в организм аэрогенным и алиментарным путем с питьевой водой и продуктами питания. Алиментарный путь в ряде случаев может быть приоритетным и составлять до 80 %, опережая аэрогенный путь [Иванов А. В. и др., 2009]. К числу загрязнителей объектов среды обитания, тропных к органам гепатобилиарной системы, относятся металлы (марганец, хром, медь, свинец, никель, ванадий), ароматические углеводороды (этилбензол, о-, м-, п-ксилол, толуол, стирол, фенол), алифатические спирты (изопропанол), хлорорганические соединения (хлороформ, хлорбензол), масло минеральное, бензин, керосин, ацетон и др. В последние годы обсуждается вопрос о глобальном распространении нитратов в воде, почве и продуктах питания [Бастраков С. И., Николаев А. П., 2013]. Последние играют существенную роль в повреждении клеток печени.

В основе прямого цитотоксического действия на гепатоцит лежат следующие патогенетические механизмы [Куценко С. А., 2004]:

- повреждение транспорта веществ через мембраны гепатоцитов и клеточных органелл;
- повреждение биоэнергетики в клетках печени;
- дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулума;
- нарушение нуклеинового обмена в ядрах клеток;
- блок или задержка выделения из гепатоцитов собственных метаболитов.

В качестве основного биомаркера цитолиза используют активность внутриклеточно синтезируемого фермента — аланинаминотрансферазы

(АЛАТ) [Gupta R. C., 2019], содержание которой в крови здоровых лиц невелико. При повреждении клеточной мембраны гепатоциты выделяют АЛАТ во внеклеточное пространство с последующим переходом в кровеносное русло и ее концентрация в крови возрастает. Однако повышение уровня фермента может отражать и непеченочные повреждения, особенно повреждения скелетной мускулатуры, миокарда. Несмотря на это, определение уровня АЛТ в сыворотке крови считается «золотым» стандартом биохимии для установления негативного воздействия химических веществ на клетки печени [Gupta R. C., 2019].

Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) рекомендует комбинацию тестов, включая сывороточную АЛАТ, аспаратаминотрансферазу (АСАТ), активность щелочной фосфатазы и концентрацию общего билирубина, для выявления значительных повреждений со стороны органов гепатобилиарной системы (табл. 4.31) [Klaassen C. D., 2007; Ozer J. et al., 2008; Thakur S. et al., 2024].

Таблица 4.31
Биомаркеры гепатотоксичности при воздействии факторов экспозиции

Маркеры экспозиции	Биомаркер негативного эффекта	Локализация биомаркера эффекта	Направление изменения биомаркера	Негативный эффект	Источник
1	2	3	4	5	6
Гептан, масляный альдегид, хром, алюминий	АЛАТ	В гепатоцитах (митохондриях и цитоплазме)	Повышение в сыворотке крови	Гепатоцеллюлярное повреждение, некроз	[Gupta R. C., 2019; Землянова М. А. и др., 2019; Thakur S. et al., 2024]
Мышьяк, алюминий, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрометан	АСАТ	В гепатоцитах (цитоплазме и митохондриях)	Повышение в сыворотке крови	Гепатоцеллюлярное повреждение, некроз	[Thakur S. et al., 2024; Землянова, М. А. и др., 2011; Землянова М. А. и др., 2019; Кольдибекова, Ю. В. и др., 2020]
Гептан	Щелочная фосфатаза	В гепатоцитах (цитоплазме)	Повышение в сыворотке крови	Гепатоцеллюлярное повреждение, холестаз	[Thakur S. et al., 2024]
Фенол	Общий билирубин, прямой билирубин	Конъюгируется в печени и секретируется в желчь	Повышение в сыворотке крови	Гепатоцеллюлярное повреждение, холестаз	[Shi Q. et al., 2010; Gupta R. C., 2019; Thakur S. et al., 2024]

Окончание таблицы 4.31

1	2	3	4	5	6
Мышьяк, гексан, хром	γ-Глутамил-трансфераза	В гепатоцитах (цитоплазме)	Повышение в сыворотке крови	Гепатоцеллюлярное повреждение, холестаз	[Gupta R. C., 2019; Oliveira H. M. et al., 2016; Fujii H. et al., 2020; Thakur S. et al., 2024]
Хлороформ, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрометан	Глутаматдегидрогеназа	В гепатоцитах (митохондриальном матриксе)	Повышение в сыворотке крови	Гепатоцеллюлярное повреждение, некроз	[Schomaker S. et al., 2020; Thakur S. et al., 2024]
Марганец, кобальт, никель, кадмий	Аргиназа I	В гепатоцитах (цитоплазме)	Повышение в сыворотке крови	Воспалительный процесс	[Thakur S. et al., 2024]
Хлороформ, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрометан	α-Глутатион S-трансфераза	В гепатоцитах (цитоплазме)	Повышение в сыворотке крови	Некроз	[Thakur S. et al., 2024]
Мышьяк, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрометан	Альбумин	В сыворотке крови	Снижение в сыворотке крови	Дисфункция клеток печени	[Землянова, М. А. и др., 2011; Gupta R. C., 2019; Зобнин Ю. В., 2017]
Бензол, толуол, ксилолы, стирол, этилбензол, фенол, никель	Холестерин/триглицериды	В гепатоцитах (мембране клеток, эндоплазматическом ретикулеуме)	Повышение в сыворотке крови	Дисфункция клеток печени, некроз, желчный холестаз	[Berkowitz C. M. et al., 1995; Thakur S. et al., 2024]
Бензол, ксилолы, этилбензол	Международное нормализованное отношение, протромбиновое время	В крови	Повышение в крови	Дисфункция клеток печени	[Thakur S. et al., 2024]
Бензол, толуол, этилбензол	Тромбоциты	В крови	Снижение в крови	Хроническая дисфункция клеток печени	[Thakur S. et al., 2024]
Хром, марганец, формальдегид	Уробилин, уробилиноген, желчные кислоты	В гепатоцитах (цитозоле, эндоплазматическом ретикулеуме)	Повышение в моче, крови	Дисфункция клеток печени, обструкция желчевыводящих путей	[Thakur S. et al., 2024]

Холестатическое состояние часто связано с повреждением какой-либо части аппарата подготовки или выделения желчи, что приводит к нарушению ее обработки или выделения [Klaassen C. D., 2007]. Этот тип повреждения связан с повышением сывороточного билирубина и общей щелочной фосфатазы, что указывает на изменения в гомеостазе желчи и/или повреждение желчных протоков [Kaplowitz N., 2005; Thakur S. et al., 2024]. Повышение уровня щелочной фосфатазы частично позволяет прогнозировать билиарные обструктивные повреждения [Gupta R. C., 2019]. Общий билирубин является биомаркером, связанным с измененным гомеостатиком желчи и/или повреждением гепатобилиарной системы. Функциональный резерв печени по переработке билирубина велик, поэтому значительное повреждение печени часто происходит до того, как наблюдаются изменения в содержании общего билирубина в сыворотке крови, что делает его менее чувствительным биомаркером [Shi Q. et al., 2010; Gupta R. C., 2019].

Биомаркерами, применяющимися для подтверждения гепатотоксичности и определения степени нарушения функции печени, являются гамма-глутамилтрансфераза (γ -ГТ), общий белок сыворотки (его составной компонент альбумин), холестерин/триглицериды, уробилиноген, желчные кислоты [Oliveira H. M. et al., 2016; Fujii H. et al., 2020; Thakur S. et al., 2024]. Повышенная активность γ -ГТ в сыворотке может быть обнаружена при гепатоцеллюлярном повреждении, она имеет сходный со щелочной фосфатазой профиль при холестазах. Необходимо отметить, что щелочная фосфатаза является первым тестом на дисфункцию желчевыводящих путей, а повышение уровня γ -ГТ подтверждает тот факт, что повышение щелочной фосфатазы связано с повреждением желчевыводящих путей [Gupta R. C., 2019]. Гамма-глутамилтрансфераза является наиболее чувствительным биомаркером в отношении холестаза [Oliveira H. M. et al., 2016].

Повышенный уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови может свидетельствовать о негативном воздействии химических веществ на гепатобилиарную систему. После поглощения печенью холестерина часть его ферментативно под действием холестерин-7 α -гидроксилазы превращается в растворимую желчную соль [Berkowitz C. M. et al., 1995]. Уровень триглицеридов может быть повышен из-за дефицита печеночной липазы. Когда желчь не может быть удалена, холестерин и триглицериды могут накапливаться в крови в виде холестерина липопротеинов низкой плотности [Gupta R. C., 2019]. Повышенный уровень уробилиногена в моче может отражать дисфункцию печени, низкий уровень – обструкцию желчевыводящих путей [Kouskoumvekaki I., Panagiotou G., 2011].

Важнейшими биохимическими изменениями в гепатоцитах при химическом поражении печени являются накопление нейтральных липидов, на-

рушение активности мембран эндоплазматического ретикулума с резким снижением антиоксидантной функции органа, биоэнергетических процессов в митохондриях, угнетение белкового синтеза, дисбаланс ионного состава клетки вследствие повреждения мембранных транспортных систем, изменения активности внутриклеточных мессенджеров [Куценко С. А., 2004; Thakur S. et al., 2024]. В случае одномоментного поступления в организм большой дозы ксенобиотика указанные биохимические нарушения приводят к полной дезорганизации ультраструктуры и гибели гепатоцита, что проявляется развитием синдрома острой печеночной недостаточности. В наибольшей степени усиление ПОЛ свойственно для так называемых ядов-прооксидантов (озон, оксиды азота, органические перекиси), а также при действии этанола, бензола, толуола, стирола, ксилола, эпихлоргидрина [Andrade R. J. et al., 2006], гидрозина и его производных [Arutjunyan A. V. et al., 2001], нитрофурана, бенз(а)пирена, параквата, адриамицина, аллоксана. Внутривенное введение животным хлористого никеля, ртути вызывает дозозависимое увеличение ПОЛ в печени, а также в почках, легких. Активация ПОЛ по уровню малонового диальдегида в печени крыс выявлена также при внутривенном введении молибдена, меди и марганца [Arutjunyan A. V. et al., 2001]. Следовательно, явления окислительного стресса регистрируются не только при действии типичных прооксидантов, но и при воздействии самых различных химических веществ.

Гистопатологический анализ биоптатов печени является наиболее точным способом диагностики и подтверждения различных типов заболеваний печени, однако биопсии являются инвазивными и в практике применяются редко. В настоящее время существует потребность в новых биомаркерах, обладающих не только чувствительностью, но и прогностической ценностью [Klaassen C. D., 2007].

Исследованиями показано, что при идентификации в крови формальдегида, марганца и толуола в концентрациях, превышающих от 1,2 до 3,6 раза референтные значения ($p \leq 0,05$), развиваются гепатобилиарные нарушения, обусловленные развитием оксидативного стресса, нарушением цитокиновой регуляции. Негативные эффекты, вследствие активации цитотоксических процессов в печени, характеризуются повышением общего и прямого билирубина, увеличением размеров печени, реактивными изменениями печеночной паренхимы, признаками дисхолии на фоне аномалии желчного пузыря [Толмачева О. Г. и др., 2022]. По результатам когортного обследования функциональные болезни органов пищеварения представлены преимущественно патологией билиарного тракта, которая выявлена у каждого второго ребенка группы наблюдения. По данным ультразвукового исследования установлено, что реактивные изменения печени в 1,2 раза чаще встречались у

детей группы наблюдения (12,0 % против 9,6 % в группе сравнения, $p = 0,503$). Доказано наличие достоверной причинно-следственной связи развития структурных изменений печени при повышении содержания в крови марганца ($R^2 = 0,31-0,39$; $55,66 \leq F \leq 104,01$; $p = 0,0001$). Увеличение линейных размеров печени отмечалось практически у каждого второго ребенка. При этом у детей до 10 лет косой вертикальный размер левой доли печени был больше (44,0 мм), чем в группе сравнения (39,0 мм, $p = 0,005$). Выявлена слабая корреляционная связь между размерами печени и концентрациями толуола, формальдегида и марганца в крови ($R^2 = 0,15-0,24$; $p = 0,001-0,0001$). Аномалии формы желчного пузыря (фиксированный перегиб, перегородка, перетяжка) в 1,4 раза чаще отмечались в группе наблюдения (50,6 % против 36,8 % в группе сравнения, $p = 0,022$) на фоне нарушения реологических свойств желчи (40,5 % против 35,2 % в группе сравнения, $p = 0,370$). Установлено наличие достоверной причинно-следственной связи развития дисхолии с повышением содержания в крови формальдегида ($R^2 = 0,49$; $F = 162,23$; $p = 0,0001$).

При сравнительном анализе выявлены отклонения биохимических показателей у детей группы наблюдения, относительно группы сравнения, в виде повышения содержания в крови общего билирубина ($25,44 \pm 2,29$ и $23,81 \pm 1,97$ мкмоль/дм³, $p = 0,025$) и прямого билирубина ($5,79 \pm 0,29$ и $5,57 \pm 0,48$ мкмоль/дм³, $p = 0,042$); повышения в 1,5 раза синтеза противовоспалительного цитокина — IL-10 ($6,54 \pm 1,82$ и $4,34 \pm 1,36$ пг/см³ соответственно, $p = 0,001$). Повышено содержание продуктов пероксидации липидов (МДА) на уровне клеточных мембран ($p = 0,038$). Установлена зависимость повышения содержания IL-10 ($R^2 = 0,66$; $F = 194,03$; $p = 0,0001$), общего и прямого билирубина от уровня толуола, марганца в крови ($R^2 = 0,14-0,49$; $49,14 \leq F \leq 345,40$; $p = 0,0001$). Подтверждена связь между увеличением содержания МДА и повышением уровня IL-10 в крови ($R^2 = 0,64$; $F = 182,49$; $p = 0,0001$).

Результаты направленных медико-биологических исследований детей, постоянно проживающих на территории с содержанием в питьевой воде нитратов на уровне 1,3 ПДК, позволили установить превышение концентраций нитратов в моче и крови в 1,8 и 3,3 раза соответственно относительно содержания данного показателя в биосредах детей группы сравнения (без экспозиции нитратами) ($p = 0,001$). При этом в группе наблюдения заболевания пищеварительной системы диагностировались в 2,6 раза чаще, чем в группе сравнения (38,4 % и 15,0 % соответственно, $p = 0,001$) [Толмачева О. Г. и др., 2019]. Нитраты, поступая с питьевой водой, оказывают негативное влияние на обменные процессы, окислительно-восстановительные реакции, ферментные системы печени, обуславливая развитие дистрофи-

ческих процессов в гепатоцитах. В ходе метаболизма нитраты в пищеварительном тракте могут частично восстанавливаться до нитритов, которые обладают токсичностью, до 20 раз превышающую исходную. Например, одним из продуктов трансформации нитратов являются N-нитрозамины, являющиеся чрезвычайно опасными для здоровья человека вследствие тератогенной, мутагенной и канцерогенной активности [Иванов А. В. и др., 2009]. Нитраты способствуют развитию патогенной кишечной микрофлоры и выделению токсинов, вызывающих интоксикацию всего организма [Крохалева С. И., Черепанова П. В., 2016; Толмачева О. Г. и др., 2019].

При контаминации биосред нитратами формируется оксидативный стресс (по показателю повышения уровня АОА), что приводит к развитию гепатоцеллюлярной дисфункции (по повышению активности АСАТ) и нарушению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря по гиперкинетическому типу на фоне гемолиза эритроцитов (повышение уровня общего билирубина) при стабильном уровне гемоглобина [Толмачева О. Г. и др., 2019]. Подтверждением этого является выявление у 20 % детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, повышение активности АСАТ в сыворотке крови в среднем до $48,14 \pm 6,18$ Е/дм³, что превышает физиологические значения в 1,3 раза. Частота повышенной активности данного фермента у детей группы наблюдения практически в 2 раза превышает данный показатель в группе сравнения (11,5 %, $p = 0,05$). У 25 % детей группы наблюдения выявлена тенденция к развитию гемолиза, что проявляется повышением уровня общего билирубина в сыворотке крови за счет непрямой фракции в 2,8 раза в отличие от детей группы сравнения ($26,76 \pm 4,9$ ммоль/л и $9,13 \pm 0,16$ ммоль/л, $p = 0,0001$). Однако в общем анализе крови уровень гемоглобина регистрировался в пределах физиологической нормы ($131,661 \pm 1,598$ г/л). Это свидетельствует о том, что преждевременное разрушение эритроцитов вызывает компенсаторную реакцию, сохраняя стабильным уровень гемоглобина. Установлена достоверная зависимость повышения активности АСАТ ($R^2 = 0,42$; $b_0 = -2,12$; $b_1 = 75,39$; $F = 80,41$; $p = 0,0001$) и общего билирубина ($R^2 = 0,16$; $b_0 = -1,97$; $b_1 = 69,80$; $F = 19,73$; $p = 0,0001$) от уровня содержания N-нитрозодиметиламина в крови. Выявлена достоверная причинно-следственная связь повышения активности АСАТ от содержания нитратов в моче ($R^2 = 0,59$; $b_0 = -3,75$; $b_1 = 0,016$; $F = 119,99$; $p = 0,0001$). Отклонения биохимических показателей у детей группы наблюдения сочетаются с признаками напряжения антиоксидантных процессов. Уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови составил $38,90 \pm 1,0$ %, что в 1,2 раза выше показателя в группе сравнения ($32,04 \pm 0,4$ %, $p = 0,0001$). Установлена достоверная причинно-следственная связь между повышением уровня общей АОА в сыворотке крови и уве-

личением содержания N-нитрозодиметиламина в крови ($R^2 = 0,69$; $b_0 = -2,56$; $b_1 = 344,16$; $F = 296,62$; $p = 0,0001$). По данным динамического ультразвукового исследования с пробным желчегонным завтраком у детей группы наблюдения выявлены билиарные нарушения, преимущественно по гиперкинетическому типу, проявляющиеся увеличением в 1,6 раза объема выделенной желчи в ответ на стимуляцию ($0,25 \pm 0,09$ и $0,15 \pm 0,06$ мл/мин, $p = 0,050$) и снижением более чем в 2 раза времени максимального сокращения желчного пузыря на пищевой раздражитель ($8,00 \pm 2,31$ и $17,70 \pm 4,65$ мин, $p = 0,05$) относительно показателя группы сравнения. Установлена достоверная зависимость развития билиарной дисфункции по гиперкинетическому типу от уровня нитратов в моче ($R^2 = 0,19$; $b_0 = -1,16$; $b_1 = 0,017$; $F = 6,91$; $p = 0,016$).

В исследованиях механизмов развития прогнозируемых негативных эффектов при воздействии мышьяка у детей, потребляющих питьевую воду неудовлетворительного качества по содержанию токсиканата, обусловленного геохимической особенностью территории и усугубленного наличием хвостохранилища закрытого горнодобывающего производства, установлено изменение биохимических показателей функционального состояния печени и выделительно-концентрационной функции желчевыводящих путей [Зобнин Ю. В., 2017]. Например, у детей 4–6 лет при пероральной экспозиции мышьяком на уровне $0,055$ мг/кг-сут (183 RfD) и выше формируется повышенное, относительно неэкспонированных детей, содержание токсиканта в моче в $38,3$ раза, в крови — в $6,2$ раза, в волосах — в $263,8$ раза ($p = 0,0001$). Концентрация мышьяка в волосах и моче превысила референтный уровень в среднем в 64 и 233 раза соответственно.

Установлено достоверное повышение до $1,2$ раза уровня γ -ГТ и АСАТ в сыворотке крови и снижение альбумина относительно аналогичных показателей у детей группы сравнения, свидетельствующее о повышении активности цитолиза (табл. 4.32) [Кольдибекова Ю. В. и др., 2020].

Дисперсионный анализ позволил выявить достоверные причинно-следственные связи вероятности повышения АСАТ в сыворотке крови с повышенным содержанием мышьяка в моче ($R^2 = 0,16$; $F = 9,26$; $b_0 = -1,42$; $b_1 = 2,33$; $p = 0,004$) и волосах ($R^2 = 0,78$; $F = 40,27$; $b_0 = -2,52$; $b_1 = 0,31$; $p = 0,0001$). Установленные изменения согласуются с данными научной литературы об основных проявлениях негативного воздействия мышьяка [Кольдибекова Ю. В. и др., 2020].

Анализ токсикологических профилей мышьяка показал, что потребление детским населением питьевой воды, не соответствующей гигиеническим нормативам по содержанию данного компонента, формирует неприемлемый риск развития неканцерогенных эффектов (до $1,83 \cdot 10^{-2}$) в отношении заболе-

ваний органов пищеварения. Реализация установленного риска может выражаться в росте заболеваемости органов данной системы, что подтверждается выявленными клиническими признаками патологии желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дуоденит и др.) у 20 % обследованных детей в группе наблюдения, что в 1,5–2,0 раза выше показателя у детей в группе сравнения ($p < 0,05$) [Устинова О. Ю. и др., 2019].

Таблица 4.32

**Сравнительный анализ биохимических показателей у детей
с повышенной контаминацией биосред мышьяком**

Показатель	Биосреда	Референтный предел в биосредах/физиологическая норма	Среднее значение показателя и ошибка среднего значения ($M \pm m$)	
			группа наблюдения	группа сравнения
Мышьяк	Моча, мг/дм ³	0,0018 ± 0,005	0,42 1 ± 0,126*	0,011 ± 0,003
	Кровь, мг/дм ³	0,008 ± 0,001	0,008 ± 0,002*	0,001 ± 0,0004
	Волосы, мкг/г	0,325 ± 0,098	20,84 ± 6,25*	0079 ± 0,04
γ-ГТ, Е/дм ³	Сыворотка крови	5–27	16,50 ± 1,61*	14,0 ± 0,65
АЛАТ, Е/дм ³		5–42	10,04 ± 0,81	12,23 ± 1,54
АСАТ, Е/дм ³		6–37	29,13 ± 4,23*	26,46 ± 3,20
Альбумины, г/дм ³		35–50	44,50 ± 0,94*	46,92 ± 0,87
Билирубин общий, мкмоль/дм ³		0–18,8	8,00 ± 2,16	12,69 ± 8,89
Билирубин прямой, мкмоль/дм ³		0–4,3	2,09 ± 0,91	3,20 ± 1,59
Холестерин общий, ммоль/дм ³		3,11–5,44	4,44 ± 0,32	4,40 ± 0,62
Щелочная фосфатаза, Е/дм ³		71–645	222,50 ± 24,62	183,54 ± 43,76

Примечание: * — статистическая значимость различий между показателями группы наблюдения и сравнения, $p \leq 0,05$.

Печень снабжена метаболизирующими ферментами, включая ферменты метаболизма фазы I и фазы II, а также транспортеры фазы III, что обеспечивает сведение к минимуму потенциального повреждения, вызванного гепатотоксичными соединениями [Xu C. et al., 2005]. Скоординированный метаболизм и транспорт токсикантов, как правило, делают их менее токсичными и более растворимыми в воде, тем самым способствуя выведению из организма. Классически начальным метаболическим этапом является фаза I, или фаза окисления [Guengerich F. P. et al., 1998]. Этот этап чаще всего катализируется цитохромом P450 (CYP), который в наибольшей сте-

пени обнаружен в печени (особенно в гепатоцитах) и в меньшей степени в эпителии, выстилающем желудочно-кишечный тракт [Danielson P. B., 2002]. В целом метаболизм CYP фазы I вводит в химическое вещество гидроксильную функциональную группу. Метаболизм фазы I сам по себе не может быть функцией детоксикации, поскольку метаболит может быть более реакционно-способным и токсичным, чем исходное соединение. Метаболизм фазы I часто работает в сочетании с последующим метаболизмом фазы II, чтобы обеспечить переход вещества в более растворимое в воде и менее токсичное [Gupta R. C., 2019].

Оценка состояния цитохрома P-450, например, у детей, проживающих в условиях хронического внешнесредового аэротехногенного воздействия формальдегида на уровне до 2,1 ПДКс.с. (2,1 RfCchr), выявила наличие патологической гомозиготы у 4 %, при отсутствии таковой у детей вне экспозиции [Землянова М. А. и др., 2013]. При этом распространенность минорного аллеля у детей исследуемой группы превышала его частоту в контроле (10 % и 6 % соответственно) (табл. 4.33). Наличие минорного аллеля у детей может обуславливать предрасположенность к возникновению нарушений процесса биотрансформации формальдегида. Для исключения наследственного характера нарушения биотрансформации изучаемого соединения данная группа детей в дальнейших исследованиях не принимала участие.

Таблица 4.33
Распределение частот генов цитохрома P-450 CYP1A1 у детей

Показатель	Генотип	Исследуемая группа, % (абс.) N = 50	Контрольная группа, % (абс.) N = 37
Ген цитохрома P-450 CYP1A1	A/A*	4 % (2)	0 (0)
	A/G**	17 % (8,5)	23 % (8,5)
	G/G***	81 % (40,5)	77 % (28,5)
	G****	90%	89%
	A*****	10%	6%

Примечание: * — патологическая гомозигота; ** — гетерозигота; *** — нормальная гомозигота; **** — нормальный аллель; ***** — патологический аллель (минорный, мутантный).

Существует очевидная потребность в поиске дополнительных биомаркеров в сыворотке и/или моче, которые можно измерять в сочетании с общераспространенными неспецифическими биомаркерами негативных эффектов со стороны гепатобилиарной системы и обладающими желаемой специфичностью и чувствительностью, потенциально указывающих на повреждения в гепатоцитах в более ранние сроки, чем существующие сывороточные биомаркеры (табл. 4.34) [Giffen P. S. et al., 2002; Ding H., Huang J. A.

et al., 2003; Ding H., Peng R. et al., 2003; Lacour S. et al., 2005; Glückmann M. et al., 2007; Cummings J. et al., 2008; Ozer J. et al., 2008; Scaffidi P. et al., 2008; Andersson U. et al., 2009; Coen M., 2010; Want E. J. et al., 2010; Geenen S. et al., 2011; Starkey Lewis P. J. et al., 2011; Zhang L. et al., 2011; Bell L. N. et al., 2012; Ding X. et al., 2012; Harrill A. H. et al., 2012; Kumar B. S. et al., 2012; Yang X. et al., 2012, 2012a; Schomaker S. et al., 2013; Kaur G. et al., 2015].

Таблица 4.34

**Некоторые потенциальные биомаркеры негативных эффектов
со стороны гепатобилиарной системы**

Биомаркер эффекта	Определение в биосреде	Локализация и синтез	Негативный эффект	Источник
1	2	3	4	5
Цитокины	Плазма крови	Гепатоциты, клетки Купфера	Нарушение активности гепатоцитов, воспалительные реакции	[Lacour S. et al., 2005]
Интерлейкин-1 (IL-1)	Плазма крови	Клетки организма (активированные макрофаги и кератиноциты)	Активация клеточного иммунитета	[Lacour S. et al., 2005]
Глутатион-S-трансфераза Р-форма (GSTP)	Сыворотка крови	Гепатоциты	Нарушение целостности гепатоцитов	[Glückmann M. et al., 2007]
Цитокератин-18 (KRT18)	Сыворотка крови	Эпителиальные клетки	Апоптоз, некроз	[Cummings J. et al., 2008]
Белки высокоподвижной группы	Сыворотка крови	Ткани организма	Некроз, воспалительные реакции	[Scaffidi P. et al., 2008]
Глутаматдегидрогеназа (GLDH)	Сыворотка крови	Печень, почки, скелетные мышцы	Гепатоцеллюлярный некроз	[Harrill A. H. et al., 2012; Schomaker S. et al., 2013]
Малатдегидрогеназа (MDH)	Сыворотка крови	Преимущественно в печени (в митохондриях и внемитохондриальном компартменте), в скелетных мышцах, сердце, головном мозге	Гепатоцеллюлярный некроз	[Schomaker S. et al., 2013]
Пуриннуклеозидфосфоорилаза (PNP)	Сыворотка крови	Печень, сердечная мышца и головной мозг	Гепатоцеллюлярный некроз	[Schomaker S. et al., 2013]

Окончание таблицы 4.34

1	2	3	4	5
Параоксаназа 1 (PON1)	Сыворотка крови	Печень, почки, головной мозг, легкие	Гепатоцеллюлярный некроз	[Schomaker S. et al., 2013]
Глутатион-S-трансфераза (GST)	Сыворотка крови	Печень	Гепатоцеллюлярный некроз	[Giffen P. S. et al., 2002]
Аполипопротеин E (APOE)	Сыворотка крови	Печень, почки, головной мозг	Гепатоцеллюлярный некроз	[Ozer J. et al., 2008; Andersson U. et al., 2009; Bell L. N. et al., 2012]
Желчные кислоты	Моча, сыворотка крови	Печень	Внутрипеченочный холестаз, дисфункция печени	[Coen M., 2010; Want E. J. et al., 2010; Yang X. et al., 2012]
Офтальмологическая кислота (OA)	Сыворотка крови	Печень	Окислительный стресс, истощение глутатиона	[Geenen S. et al., 2011; Kaur G. et al., 2015]
5-оксопролин (5-OP)	Моча, сыворотка крови	Звено в синтезе глутатиона	Окислительный стресс	[Kumar B. S. et al., 2012]
Стероиды	Моча	Метаболиты холестерина	Окислительный стресс, повреждение гепатоцитов	[Kumar B. S. et al., 2012]
Ацилкарнитин-овый профиль	Моча, сыворотка крови	Сердце, мышцы, головной мозг, печень, почки	Нарушение расщепления жирных кислот	[Zhang L. et al., 2011]
Жирные кислоты	Сыворотка крови	Нетканеспецифические	Нарушение расщепления жирных кислот	[Zhang L. et al., 2011]
miPНК-122	Плазма и сыворотка крови	Печень	Поражение клеток печени	[Starkey Lewis P. J. et al., 2011; Ding X. et al., 2012]
miPНК-192				[Wang K. et al., 2009]
miPНК-291a-5p				[Yang X. et al., 2012a]

За последнее десятилетие использование геномного подхода для выявления паттернов изменений в транскриптах мРНК (токсикогеномика) приобрело популярность для идентификации биомаркеров гепатотоксичности [Mendrick D. L., Schnackenberg L., 2009; Shi Q. et al., 2010]. В большинстве исследований использовался микрочиповый анализ печени грызунов для

выявления уникальных профилей экспрессии генов в качестве биомаркеров и для выяснения молекулярных механизмов действия химических веществ. Эти наборы данных геномики можно использовать для создания сигнатур экспрессии генов, связанных с различными химическими веществами, вызывающими повреждение клеток печени. Однако использование геномных биомаркеров на основе ткани печени не является оптимальным, поскольку биомаркеры, требующие биопсии, имеют ограниченную ценность в исследованиях, особенно для мониторинга прогрессирования гепатотоксичности у человека.

В аннотируемых источниках представлено достаточно информации о потенциальных классах белковых биомаркеров гепатотоксичности. Один класс белковых биомаркеров включает цитокины. Цитокины обычно связаны с воспалением, иммунной реактивностью, повреждением или восстановлением тканей и дисфункцией органов и включают интерлейкины, факторы роста, интерфероны, факторы некроза опухоли и хемокины [Cameron M. J., Kelvin D. J., 2003; Pfeffer K., 2003; Lionetto M. G. et al., 2012].

Клетки печени способны продуцировать цитокины, и их уровни в плазме могут свидетельствовать о клеточном ответе [Ding H., Huang J. A. et al., 2003; Ding H., Peng R. et al., 2003]. Их продукция может быть связана с первоначальным токсическим повреждением, которое активирует клетки Купфера, являющиеся основным источником продукции цитокинов в печени. Показано, что цитокиновые сети опосредуют реакцию печени на различные токсиканты, включая ацетаминофен и лиганды рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR). Однако повышение уровня цитокинов носит временный характер и быстро снижается, поэтому необходимо установить временной график, в течение которого их следует оценивать после введения дозы [Lacour S. et al., 2005]. Интерлейкин-1 является провоспалительным цитокином, который может индуцировать апоптоз, пролиферацию и воспалительные процессы. Активация таких провоспалительных цитокинов может, в конечном итоге, привести к активации других процессов, ведущих к генерализованному поражению печени.

В качестве протеомных биомаркеров, связанных с клеточной реакцией на стресс или воздействием химических веществ, рассматривают белки семейства аннексинов, участвующие в анаболических и катаболических функциях, а также в метаболизме химических веществ [Fella K. et al., 2005]. Белки семейства аннексинов действуют как Ca-сенсоры и способствуют восстановлению плазматической мембраны [Draeger A. et al., 2011]. Другие потенциальные белковые маркеры гепатоцеллюлярного стресса включают кератины и высокоподвижный групповой белок 1 (HMGB-1). Кератины отвечают за структуру и целостность клеток, уровень цитокератина-18 (СК18) в крови

использовался для мониторинга апоптоза и некроза [Cummings J. et al., 2008]. Предполагается, что HMGB-1 является маркером воспаления, а также некроза [Scaffidi P. et al., 2008].

Глутаматдегидрогеназа (GLDH) представляет собой митохондриальный фермент, обнаруживаемый главным образом в центролобулярной области печени [Scaffidi P. et al., 2008; Harrill A. H. et al., 2012]. Играет роль в окислении аминокислот, и ее активность в сыворотке увеличивается при повреждении гепатоцеллюлярной ткани [Fujii H. et al., 2020]. Активность GLDH более специфична для печени, чем АЛАТ и АСАТ [Mastorodemos V. et al., 2005].

Малатдегидрогеназа (MDH) катализирует обратимое превращение малата в оксалоацетат и является конститутивным ферментом цикла лимонной кислоты [Ozer J. et al., 2008; Harrill A. H. et al., 2012]. MDH представляет собой перипортальный фермент, высвобождение которого в сыворотку указывает на повреждение тканей. Уровни как GLDH, так и MDH постоянны у здоровых людей и тесно связаны с повышенным уровнем АЛТ при широком спектре поражений печени [Schomaker S. et al., 2013].

Пуриннуклеозидфосфорилаза (PNP) представляет собой фермент, участвующий в метаболизме пуринов. Он расположен в основном в цитоплазме эндотелиальных клеток, клеток Купфера и гепатоцитов. В экспериментальных исследованиях показано, что PNP высвобождается в синусоиды печени при повреждении печени у грызунов. Однако значение PNP как биомаркера повреждения печени у человека не подтверждено [Schomaker S. et al., 2013].

Параоксаназа 1 (PON1) в основном вырабатывается в печени и высвобождается в кровоток в связанном виде с липопротеином высокой плотности. В отличие от других сывороточных маркеров, содержание которых повышается в сыворотке крови, отмечается снижение PON1 в сыворотке после повреждения клеток печени. Следовательно, вполне вероятно, что повреждение печени снижает синтез и секрецию PON1. В отдельном исследовании, посвященном оценке исходного уровня новых сывороточных биомаркеров, обнаружено, что уровни PON1 выше у афроамериканцев, по сравнению с европеоидами [Schomaker S. et al., 2013].

Глутатион S-трансфераза (GST) преимущественно локализуется в цитоплазме и митохондриях печени, почек и семенных пузырьков и является маркером острого гепатоцеллюлярного повреждения у грызунов. Показано, что сывороточный белок F является чувствительным и специфичным маркером повреждения клеток печени. Установлена высокая степень корреляции показателя с гистопатологией у людей. Тем не менее он не полностью исследован в доклинических моделях на животных. Экспрессия GST ограничена печенью и почками и может служить региональным маркером повреждения

печени с высокой концентрацией в центрилобулярных клетках [Giffen P. S. et al., 2002; Ozer J. et al., 2008]. Эти предлагаемые биомаркеры повреждения печени должны быть тщательно протестированы для доказательства их специфичности в отношении повреждения печени. Дополнительный белок, сывороточная аргиназа I, очень специфичен для печени и, как было показано, имеет сильную корреляцию с активностью ACAT и АПАТ [Ashamiss F. et al., 2004].

Экспрессия аполипопротеина Е (АПОЕ) связана с гепатотоксичностью. АПОЕ представляет собой белок, синтезируемый и секретируемый гепатоцитами, основная функция которого заключается в транспортировке и распределении липидов и холестерина в клетках. Следовательно, он играет важную роль в определении метаболизма липидов и белков [Kolovou G. et al., 2009].

Синтез, секреция и рециркуляция желчных кислот являются критическими функциями печени. Желчные кислоты являются важными сигнальными молекулами в гепатоцитах и энтероцитах. Однако их накопление из-за нарушения секреции или обструкции желчевыводящих путей может, в свою очередь, вызвать клеточное повреждение гепатоцитов [Coen M., 2010; Bell L. N. et al., 2012].

Гепатотоксиканты, которые образуют реактивные метаболиты, обычно вызывают реакцию окислительного стресса, что в конечном итоге может способствовать гибели клеток. Глутатион (GSH) представляет собой защитную молекулу, которая расходуется при поглощении активных форм кислорода, чтобы предотвратить повреждение клеток. Продукция GSH протекает по фоллат-зависимым путям транسمетилирования и транссульфурации, и посредники в этих и аналогичных путях могут служить биомаркерами окислительного стресса, вызванного гепатотоксикантами. Одной из таких молекул является офтальмологическая кислота (OA), аналог GSH, в котором остаток цистеина заменен 2-аминобутиратом (2-AB). OA синтезируется аналогично GSH ферментами γ -глутамилцистеинсинтетазой (Gcl) и глутатионсинтетазой (Gss). Истощение GSH может активировать Gcl и, соответственно, увеличить синтез OA [Geenen S. et al., 2011; Kaur G. et al., 2015].

5-оксопролин (5-OP, пироглутамат) является промежуточным звеном в пути биосинтеза GSH и может иметь более непосредственное отношение к содержанию GSH и состоянию клеток, чем OA. В эксперименте некоторые гепатотоксиканты (например, бромбензол) способны вызывать повышение уровня 5-OP в биологических жидкостях и тканях, вызывая окислительный стресс и истощение глутатиона [Kumar B. S. et al., 2012]. Желчные кислоты, 5-OP и OA, жирные кислоты, аминокислоты и стероиды являются многообещающими потенциальными маркерами гепатотоксичности, которые требуют

дальнейшего изучения, чтобы определить, являются ли они общими маркерами или маркерами, специфичными для характеристики негативных эффектов со стороны гепатоцеллюлярной системы.

МикроРНК (miРНК) – одноцепочечные некодирующие РНК длиной 22 нуклеотида, недавно признанные новыми агентами, осуществляющими пост-транскрипционный контроль над большинством эукариотических геномов [Filipowicz W. et al., 2008]. Подобно мРНК, некоторые miРНК продуцируются клеточно- или тканеспецифическим образом [Ding X. et al., 2012]. Благодаря своей минимально инвазивной природе и стабильности miRNA в биологических жидкостях занимает уникальное положение для использования в качестве донозологического биомаркера гепатотоксичности. Показано, что, в отличие от мРНК, микроРНК удивительно стабильна во многих различных жидкостях организма, включая кровь и мочу [Chen X. et al., 2008; Mitchell P. S. et al., 2008]. Эта стабильность значительно облегчает ее использование в качестве клинического биомаркера заболеваний и повреждений, поскольку обращение с образцами и их обработка гораздо менее проблематичны, по сравнению с мРНК. В экспериментальных исследованиях показано, что повреждение печени вызывает высвобождение miRNAs в кровь, в частности, miRNA-122 и miRNA-192, которые преимущественно экспрессируются в печени, увеличиваются в плазме с одновременным снижением в печени. Увеличение обеих микроРНК регистрируется в более ранние сроки, чем увеличение АЛАТ [Wang K. et al., 2009; Starkey Lewis P. J. et al., 2011; Ding X. et al., 2012].

Таким образом, в условиях воздействия химических факторов риска, обладающих токсическим действием на гепатобилиарную систему, необходимым является применение молекулярных, клеточных органоспецифических маркеров негативных эффектов для раннего выявления, мониторинга и обоснования специализированных медико-профилактических мер для снижения или устранения негативных эффектов со стороны печени и желчевыводящей системы, этиопатогенетически связанных с негативным воздействием токсикантов.

4.2.8. Гастродуоденальная система

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) обеспечивает поступление и всасывание пищевых компонентов в организме человека, что делает его подверженным прямому воздействию токсикантов при их пероральном поступлении с продуктами питания, в том числе питьевой водой. Этот орган представляет собой высокую степень структурной сложности с различными типами тканей,

выполняющими различные функции, что, по сути, делает его постоянно чувствительным к множеству химических воздействий [Gupta R. C., 2019].

Традиционно эффекты токсического действия на органы желудочно-кишечного тракта контролировали с помощью гистопатологического исследования, наличия скрытой крови в кале, оценки содержимого ЖКТ и прогнозирования влияния на всасывание и сократимость ЖКТ с использованием *in vitro/ex vivo* системы. Ведется постоянный поиск значимых минимально инвазивных/неинвазивных биомаркеров для более точного раннего выявления и прогнозирования развития негативных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [Gupta R. C., 2019].

Для исследования и оценки негативных эффектов применяют диагностические инструменты и маркеры, которые обычно доступны в повседневной клинической практике (например, эндоскопия, гистологическое исследование образцов тканей, антитела к трансклутаминазе) [Magro F. et al., 2013; Ludidi S. et al., 2014]. Однако объективные биологические маркеры, которые помогают диагностическому процессу и облегчают последующее наблюдение и оценку эффективности лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, отсутствуют [Corsetti M. et al., 2014; Camilleri M. et al., 2015]. В настоящее время исследования сосредоточены на панелях биомаркеров [Sood R., Ford A. C., 2015], специфичность и чувствительность которых будет составлять до 88 % и 64 % соответственно. Существует сочетание довольно тонких патофизиологических изменений, таких как вялотекущая слизистая оболочка и системные изменения, иммунная активация, дисфункция кишечного барьера, нарушение регуляции нервной и нейрогормональной передачи сигналов, измененная микробиота [Camilleri M., 2012].

Примером панели биомаркеров, отражающих негативные эффекты со стороны ЖКТ, является комплекс из восьми показателей: цитруллин плазмы крови, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, фекальный кальпротектин и человеческий β -дефенсин 2 (HBD2), фекальные короткоцепочечные жирные кислоты (капроат) [Mujagic Z. et al., 2016].

Цитруллин плазмы крови – маркер функциональной массы энтероцитов тонкой кишки, индикатор абсорбционной [Lutgens L. C. et al., 2005; Bashashati M. et al., 2014] и барьерной функции тонкого кишечника [Butler R. N., 2008; Crenn P. et al., 2008; Sood R., Ford A. C., 2015]. Уровни нестимулированных плазменных цитокинов, т.е. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70 выбраны в качестве маркеров системной иммунной активации [O'Mahony L. et al., 2005; Butler R. N., 2008]. Фекальный кальпротектин применяется в качестве индикатора воспаления кишечника, пропорционального миграции нейтрофилов в сторону кишечного тракта [Ohman L. et al., 2012]. Кальпротектин представляет собой кальций-связывающий белок, в избытке присутствующий в нейтрофилах,

где на его долю приходится 60 % растворимых белков в цитозоле. Более низкие концентрации обнаруживаются в моноцитах и реактивных макрофагах. Кальпротектин является чувствительным, стабильным маркером, на который не влияют лекарства, пищевые добавки или ферментативное расщепление. Этот нейтрофильный белок отражает поток лейкоцитов в просвет кишечника. Исследования показывают, что повышенный уровень фекального кальпротектина обнаруживается при воспалительных заболеваниях кишечника [Bunn S. K. et al., 2001]. Однако присутствие кальпротектина в фекалиях, по-видимому, напрямую связано с нейтрофильной инфильтрацией, а не с повреждением ЖКТ. Высвобождение кальпротектина, скорее всего, является следствием разрушения и гибели клеток [Voganatsi A. et al., 2001]. Фекальный человеческий β -дефенсин 2 (HBD2) – человеческий противомикробный пептид, продуцируемый эпителиальными клетками кишечника в ответ на (патогенные) бактерии [Langhorst J. et al., 2009]. Фекальные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в первую очередь капроат, являются продуктами микробной ферментации непереваренных олигосахаридов в толстой кишке. Их применяют в качестве индикаторов внутрипросветной метаболической активности кишечника. Повышенный уровень кальпротектина в фекалиях указывает на миграцию нейтрофилов в слизистую оболочку кишечника, что происходит во время воспаления кишечника [Vaos G. et al., 2013].

Кроме перечисленных показателей, в качестве неспецифических маркеров негативных эффектов со стороны ЖКТ применяют диаминооксидазу, нейтрофильный CD64, гастрин, СРБ, матриксные металлопротеиназы, пепсиноген I и II [Gupta R. C., 2019]. Диаминооксидаза (DAO) представляет собой фермент, который катаболизирует различные субстраты, включая гистамин и диамины. Это деградирующий фермент катаболического пути полиаминов, обнаруженный в высокой активности в зрелых верхних клетках ворсинок слизистой оболочки кишечника крысы [Wolvekamp M. C., de Bruin R. W., 1994]. Активность DAO в крови хорошо коррелирует с активностью DAO в ворсинках слизистой оболочки тонкой кишки. Однако измерение DAO в крови является сложной аналитической задачей из-за крайне низких измеримых уровней в крови, поскольку ее содержание легко искажается в плазме при стимуляции гепарином [Wolvekamp M. C., de Bruin R. W., 1994; Manzotti G. et al., 2016]. В связи с этим использование уровня DAO в крови в качестве биомаркера нецелесообразно при скрининговых исследованиях токсического действия химических веществ на желудочно-кишечный тракт.

Предложено проточно-цитометрическое измерение нейтрофильного CD64 в качестве эффективного биомаркера воспалительных и функцио-

нальных заболеваний кишечника [Tillinger W. et al., 2009]. CD64, высокоаффинный рецептор FcRI для IgG, служит лигандом для реагентов острой фазы С-реактивного белка и амилоида Р. Следовательно, он применяется в качестве биомаркера для дифференциации гастроэнтерологических расстройств.

Гастрин-гормон, участвующий в регуляции пищеварения, вырабатывается G-клетками, относящимися к диффузной эндокринной системе желудочно-кишечного тракта, которые располагаются в слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), поджелудочной железе [Gupta R. C., 2019]. В организме человека гастрин представлен тремя формами. Условия для выработки гастрина – понижение кислотности желудка, потребление белковой пищи, растяжение стенок желудка. G-клетки также отвечают за активность блуждающего нерва. Действие гастрина направлено на париетальные клетки слизистой оболочки желудка, вырабатывающие соляную кислоту. Кроме того, он влияет на выработку желчи, секрета поджелудочной железы и на моторику желудочно-кишечного тракта, рост эпителия и эндокринных клеток. Нормальным является усиление выработки соляной кислоты при приеме пищи и снижение ее уровня по окончании переваривания. Повышение уровня соляной кислоты по механизму обратной связи уменьшает выработку гастрина. Гастрин увеличивает секрецию секретина, холецистокинина, соматостатина и ряда других гормонально активных кишечных и панкреатических пептидов, а также секрецию кишечных и панкреатических ферментов. Тем самым гастрин создает условия для осуществления следующей, кишечной, фазы пищеварения. Замечено, что кислотность просвета желудка снижает секрецию гастрина за счет высвобождения соматостатина из D-клеток [Alvarez A. et al., 2007]. Обнаружено, что уровень гастрина в плазме увеличился у крыс, получавших уксусную кислоту, которая, как известно, вызывает язву желудка [Sun F. P. et al., 2002]. Следовательно, существует множество данных, позволяющих определить гастрин как биомаркер модификации желудочно-кишечного тракта, хотя четкого понимания механизма в настоящее время нет.

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой печеночный белок, вырабатываемый в ответ на различные острые и хронические воспалительные состояния, и часто используется в качестве косвенного биомаркера воспаления ЖКТ. Цитокины, например ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и ИЛ-1 β , стимулируют повышенную продукцию СРБ гепатоцитами по сравнению с исходными уровнями. СРБ служит надежным биомаркером, поскольку он легко и надежно контролируется и имеет короткий период полувыведения из плазмы [Vigushin D. M. et al., 1993; Pepys M. B., Hirschfield G. M., 2003].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу цинк-зависимых эндопептидаз, которые участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса [Al-Dasooqi N. et al., 2010]. Исследования показали, что эти протеазы являются важными медиаторами повреждения кишечника, вызванного химиотерапией у крыс [Page-McCaw A. et al., 2007]. Следовательно, ММП могут использоваться в качестве тканеспецифических маркеров повреждения кишечника, вызванного химическими веществами. Однако в настоящее время изменения в MMPs еще не отслеживались в достаточной степени, чтобы их системное присутствие можно было использовать в качестве биомаркеров токсичности.

Пепсиноген, предшественник пепсина, существует в двух вариантах: пепсиноген I (PG 1) и пепсиноген II (PG 2). Пепсиноген I синтезируется клетками желез тела желудка, пепсиноген II секретируется клетками желез тела, кардиального и пилорического отделов, а также в бруннеровых железах двенадцатиперстной кишки. В норме в крови присутствует небольшое количество пепсиногена I и II. PG 2 является индикатором H. Pylori-ассоциированного гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Индекс PGI/PGII (соотношение концентраций пепсиногена I и II) используют для раннего выявления атрофического гастрита и его осложнений. Атрофия слизистой оболочки приводит к низкому синтезу пепсиногена I и, следовательно, к низкому его выделению в сыворотку. Выраженная атрофия желудка и гипо- или ахлоргидрия вызывают очень низкие уровни пепсиногена I в отличие от пепсиногена II, который остается повышенным в сыворотке крови.

Как правило, атрофический гастрит развивается медленно, без выраженных симптомов. Соляная кислота необходима для нормального переваривания белка, высвобождения связанного с пищевым белком витамина B12, а также для окисления соединений кальция, железа, цинка и магния в формы, доступные для всасывания в двенадцатиперстной кишке. Ахлоргидрия приводит к нехватке витамина B12, которая может проявляться изменениями со стороны крови, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Возникающая при этом макроцитарная анемия сопровождается слабостью, головокружением и учащенным сердцебиением [Рапопорт С. И., 2008]. Изменения желудочно-кишечного тракта вызывают нарушение переваривания. Особо опасны нарушения нервной системы: демиелинизация аксонов трактов спинного мозга необратима и может привести к параличу и нарушениям чувствительности. Выраженная деструкция обкладочных клеток и ахлоргидрия наиболее характерны для аутоиммунного атрофического гастрита. При атрофическом гастрите тела желудка, а также при пангастрите вместе с обкладочными клетками гибнут и главные, что отражается в понижении концентрации пепсиногена I в кро-

ви, поэтому он является клинико-лабораторным индикатором повреждения тела желудка и используется в диагностике атрофического гастрита тела желудка и пангастрита. К тому же существует взаимосвязь между тяжестью атрофического гастрита и степенью снижения концентрации пепсиногена I в крови. Благодаря этому тест на пепсиноген I может быть полезен на этапе контроля эффективности медико-профилактических схем. Пепсиноген II является эффективным маркером для выявления любого типа гастрита [Най-Шейхholeslami A. et al., 2008].

В условиях конкретного наблюдения в крови детей 7-10 лет, подвергающихся аэрогенной экспозиции фенолом, формальдегидом, никелем и хромом, сформированной концентрациями веществ на уровне 1,3-2,0 ПДКсс, и имеющих в качестве основного диагноза заболевание ЖКТ (МКБ-10: K29.3-29.9), в том числе хронический гастрит, дуоденит, гастродуоденит (ХГД), выявлено нарушение секреции протеолитических пищеварительных ферментов [Кольдибекова Ю. В. и др., 2020а]. Установлено повышение в 1,2 раза пепсиногена I в сыворотке крови относительно данного показателя в группе сравнения ($p = 0,049$). Частота регистрации проб с повышенным уровнем пепсиногена составила 22,5 % случаев при отсутствии таковых в группе сравнения ($p = 0,010$). Установлена причинно-следственная связь между повышенным уровнем пепсиногена I в сыворотке крови и повышенным содержанием фенола в крови ($R^2 = 0,89$; $b_0 = -0,64$; $b_1 = 184,73$; $p = 0,0001$). Обращает на себя внимание сниженный в 1,5 раза уровень пепсиногена II в сыворотке крови у детей группы наблюдения относительно группы сравнения ($p = 0,047$). При этом в 13,6 % случаев выявлена тенденция титра *Helicobacter Pylori* 1:20, что встречается в 2,3 раза чаще относительно показателя в группе сравнения. Установлено снижение в 1,2 раза, относительно группы сравнения, уровня гастрина в сыворотке крови ($p = 0,019$). Доказана зависимость снижения уровня гастрина в сыворотке крови от повышения уровня никеля и формальдегида в крови ($R^2 = 0,20-0,53$; $-3,34 \leq b_0 \leq -4,27$; $64,60 \leq b_1 \leq 75,66$; $p = 0,010-0,036$).

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 позволили установить, что некоторые звенья этиопатогенеза развития заболеваний со стороны органов ЖКТ обусловлены не только прямым воздействием повышенной контаминации, но и широким спектром опосредованных негативных процессов, в реализации которых участвуют исследуемые соединения.

На примере экспонированных детей, страдающих хроническим гастродуоденитом, выявлены существенные различия в содержании металлов

(свинца, хрома, никеля, марганца, меди — до 7,1 раза выше) и некоторых органических соединений в крови (бензола, этилбензола, фенола, метанола, ацетальдегида — до 3,7 раза выше) относительно детей группы сравнения (аналогичного возраста и диагноза, проживающих в условиях с отсутствием экспозиции данными веществами) (табл. 4.35) [Сафонова М. А. и др., 2008].

Таблица 4.35
Содержание токсикантов и микроэлементов в крови детей с гастроудоденитом

Вещество	Группа наблюдения		Группа сравнения	Статистическая значимость различий средних значений между группами ($p \leq 0,05$)
	Среднее значение $\pm$ ошибка ($M \pm m$), мг/дм ³	Количество проб с уровнем показателя выше показателя в группе сравнения, %	Среднее значение $\pm$ ошибка ($M \pm m$), мг/дм ³	
Марганец	0,029 $\pm$ 0,005	79,0	0,013 $\pm$ 0,0002	0,0001
Никель	0,236 $\pm$ 0,019	55,8	0,164 $\pm$ 0,028	0,0001
Свинец	0,158 $\pm$ 0,009	59,9	0,097 $\pm$ 0,009	0,0001
Хром	0,057 $\pm$ 0,017	76,2	0,008 $\pm$ 0,002	0,0001
Цинк	5,450 $\pm$ 0,132	55,3	4,814 $\pm$ 0,493	0,009
Ацетальдегид	0,043 $\pm$ 0,008	36,0	0,029 $\pm$ 0,006	0,004
Бензол	0,0012 $\pm$ 0,0002	12,4	0,0 $\pm$ 0,0	0,0001
Этилбензол	0,0003 $\pm$ 0,0001	8,5	0,0 $\pm$ 0,0	0,030
Толуол	0,0006 $\pm$ 0,0002	11,6	0,0 $\pm$ 0,0	0,040
Метиловый спирт	0,999 $\pm$ 0,201	59,9	0,285 $\pm$ 0,099	0,0001
Фенол (в моче)	0,567 $\pm$ 0,109	72,8	0,148 $\pm$ 0,126	0,012
Фторид-ион (в моче)	0,614 $\pm$ 0,239	55,3	0,352	0,031

Большинство представленных веществ относятся к группе высокоопасных токсикантов (1 и 2 класс опасности). При избыточном содержании в организме негативно воздействуют на жизненно важные органы и системы, в том числе на желудочно-кишечный тракт [Rasquin A. et al., 2006]. Сочетание токсичных металлов с органическими соединениями является прогностически неблагоприятным, так как последние способствуют большим изменениям в барьерных тканях, органах-мишенях, в регуляторно-адаптивных системах, а также оказывают негативное воздействие на детоксикационную, ферментативную, экскреторную и другие функции желудочно-кишечного тракта.

Установленные и параметризированные модели адекватно описывают зависимость ($F \geq 3,96$, $p \leq 0,05$) концентрации фенола, ацетальдегида, этилбензола, бензола, метанола в крови/моче детей с ХГД группы наблюдения от суточной дозы аэрогенной экспозиции данными загрязнителями.

Модели зависимости уровня контаминации крови от суточной дозы загрязнений, поступающих одновременно с атмосферным воздухом и питьевой водой, установлены для марганца ($R^2 = 0,76-0,89$) и свинца ($R^2 = 0,99$). Пример графического отображения зависимостей представлен на рисунках 4.23, 4.24.

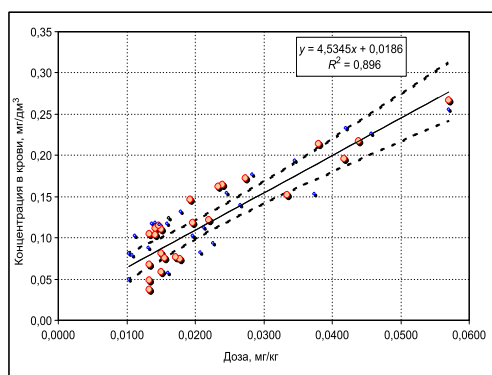


Рис. 4.23. Зависимость уровня марганца в крови от дозы марганца, поступающего с атмосферным воздухом в организм детей с ХГД

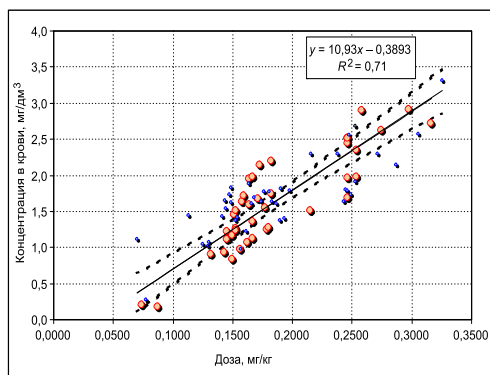


Рис. 4.24. Зависимость уровня бензола в крови от дозы бензола, поступающего с атмосферным воздухом в организм детей с ХГД

Уравнения, описывающие модели зависимостей «доза экспозиции металлами и органическими соединениями – концентрация металлов и органических соединений в биосредах», у детей группы наблюдения представлены в таблице 4.36.

С увеличением дозы токсикантов в организме на $1 \cdot 10^{-3}$ мг/кг возможно увеличение концентрации загрязнителей в крови на $4 \cdot 10^{-4} - 7,6 \cdot 10^{-2}$ мг/дм³, что является прогностически опасным для развития неблагоприятных эффектов со стороны органов желудочно-кишечной сферы у детей.

Изменения биохимических и иммунологических показателей у детей с ХГД при повышенной контаминации биосред характеризовались особенностями, отличающими их от классических проявлений. Об этом свидетельствует более выраженная активность местной воспалительной реакции, цитолиза, дефицит активности фагоцитарного звена иммунитета.

Таблица 4.36

Модели зависимости содержания металлов и органических соединений в биологических средах от дозы загрязнений, поступающих из объектов среды обитания в организм детей с ХГД ($p \leq 0,05$)

Экспозиция вещества	Контаминант в биосреде	Уравнение зависимости	Коэффициент детерминации (R^2)
Марганец с атмосферным воздухом и питьевой водой	Марганец в крови	$y = 0,369x + 0,012$	0,758
Свинец с атмосферным воздухом и питьевой водой	Свинец в крови	$y = 76,368x + 0,013$	0,985
Бензол с атмосферным воздухом	Бензол в крови	$y = 10,93x + 0,389$	0,710
Ацетальдегид с атмосферным воздухом	Ацетальдегид в крови	$y = 89,163x + 0,103$	0,243
Фенол с атмосферным воздухом	Фенол в моче	$y = 8,576x + 0,015$	0,997
Этилбензол с атмосферным воздухом	Этилбензол в крови	$y = 1,990x + 0,0001$	0,564
Метиловый спирт с атмосферным воздухом	Метиловый спирт в крови	$y = 6,191x + 0,019$	0,831

Концентрация СРБ в желудочном соке и сыворотке крови составила $29,2 \pm 4,6$ мг/дм³ и $18,0 \pm 1,5$ мг/дм³ соответственно, что в 1,5 раза выше показателя в группе сравнения ($p \leq 0,02$) (OR = 2,51–3,01). Гиперпродукция секреторного sIgA в желудочном соке достигла $475,6 \pm 61,1$ мкг/дм³, в слюне — $548,6 \pm 20,0$ мкг/дм³, что в 2,1–2,8 раза выше сравниваемых показателей (OR = 1,98–3,25). Содержание МДА в сыворотке крови и в желудочном соке в 1,4 раза превышало показатель группы сравнения ($p = 0,01$ – $0,05$, OR = 2,56–2,85). При этом уровень АОА в сыворотке крови превысил аналогичный показатель в 1,2 раза ($p \leq 0,01$, OR = 1,82). Установлена прямая корреляционная зависимость между показателями «sIgA – МДА» ($r = 0,69$, $p = 0,026$) и обратная связь «sIgA – АОА» ($r = 0,73$, $p = 0,007$).

Содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови в среднем в обеих группах соответствовало физиологической норме, однако у экспонированных детей уровень общего белка зарегистрирован значимо ниже показателя в группе сравнения ($p = 0,048$). Вероятность снижения содержания общего белка и альбумина по отношению шансов составила 2,8 и 1,27 соответственно.

О более выраженном синдроме цитолиза свидетельствует увеличение активности АСАТ, креатинкиназы, щелочной фосфатазы относительно показателей группы сравнения ($p \leq 0,05$, OR = 1,75–3,43). Развитие воспаления и нарушение концентрационной и моторно-эвакуационной функций желчного

пузыря и желчевыводящих путей подтверждается повышением уровня билирубина общего и прямого, холестерина общего, дефиниламина ($p \leq 0,05$, $OR = 2,88$). Установлена прямая корреляционная связь — «холестерин общий — МДА» ($r = 0,95$, $p = 0,044$).

Одновременно установлено развитие дефицита активности фагоцитарного звена иммунитета (снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса относительно показателей группы сравнения, $p \leq 0,05$, $OR = 1,11-2,27$). Установлена обратная корреляционная зависимость показателей «АОА — фагоцитарный индекс» ($r = 0,19$, $p = 0,0001$) и «slgA — АОА, IgG» ($r = 0,43-0,73$, $p = 0,007-0,026$), прямая связь «МДА — фагоцитарный индекс» ($r = 0,19$, $p = 0,006-0,03$) и «slgA — МДА» ($r = 0,69$, $p = 0,026$). Ранжированные по тесноте вероятностные связи между содержанием токсикантов в организме и маркерами ответных реакций показал, что выявленные закономерности проявляются при идентификации в крови бензола на уровне $0,0012 \text{ мг/дм}^3$, исследуемых металлов (марганца, свинца, хрома, никеля) — на уровне, превышающем показатели сравнения в 1,4–7,1 раза, ацетальдегида — в 1,5 раза; в моче — фенола и фторид-иона — в 1,7–3,8 раза.

Доказано на основе анализа установленных математических моделей, что некоторые звенья патоморфоза ХГД обусловлены не только прямым воздействием повышенной контаминации, но и широким спектром опосредованных негативных процессов, в реализации которых участвуют исследуемые соединения. Выявлено, что бензол, свинец, хром, марганец могут оказывать прямое цитотоксическое действие на слизистую желудка и ДПК, усиливая процессы с вовлечением воспалительных механизмов (повышение содержания СРБ, СОЭ, $r = 0,34-0,73$, $R^2 = 0,16-0,81$). Их опосредованное действие сопряжено с деструкцией белковых компонентов крови и последующим развитием диспротеинемии (снижение альбумина и общего белка, $R^2 = 0,20-0,3$). Следствием данных процессов могут являться дегенеративные и атрофические изменения слизистой оболочки (рис. 4.25). Вовлечение иммунных механизмов воспаления обусловлено прямым воздействием марганца, хрома, никеля, свинца, фенола, фтора, метанола, ацетальдегида (повышение содержания slgA, снижение IgG и IgA, снижение активности фагоцитоза, $r = 0,84$, $R^2 = 0,21-0,92$). Тканевые механизмы воспаления связаны с прямым воздействием марганца, никеля, хрома, свинца, бензола (повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов, плазматических клеток, эозинофилов, лейкоцитов, $r = 0,40-0,72$, $R^2 = 0,32-0,91$). Активное цитотоксическое действие данных контаминантов достоверно способствует усилению окислительно-восстановительных процессов (повышение содержания МДА, снижение АОА, $r = 0,69-0,96$, $R^2 = 0,25-0,63$) и нарушению фагоцитарной реакции ($r = 0,72-0,81$, $R^2 = 0,38-0,46$).

Под воздействием никеля, марганца, свинца достоверно усиливается синдром цитолиза (повышение активности АСАТ, щелочной фосфатазы, $r = 0,22-0,62$, $R^2 = 0,22-0,96$), следствием чего является интенсификация перекисного окисления липидов клеточных мембран (повышение содержания МДА, $R^2 = 0,46$) и формирование ответной воспалительной реакции с дефицитом неспецифической защиты организма (угнетение фагоцитоза, $r = 0,72-0,81$, $R^2 = 0,26-0,30$). Содержание в крови марганца и ряда органических соединений (фтора, бензола, фенола, метанола) может обуславливать развитие синдрома холестаза и снижение концентрационной и моторно-эвакуационной функции желчевыводящих путей (достоверное повышение общего билирубина в крови и снижение его в желчи, повышение общего холестерина в крови и желчи, $r = 0,22-0,62$, $R^2 = 0,39-0,82$).

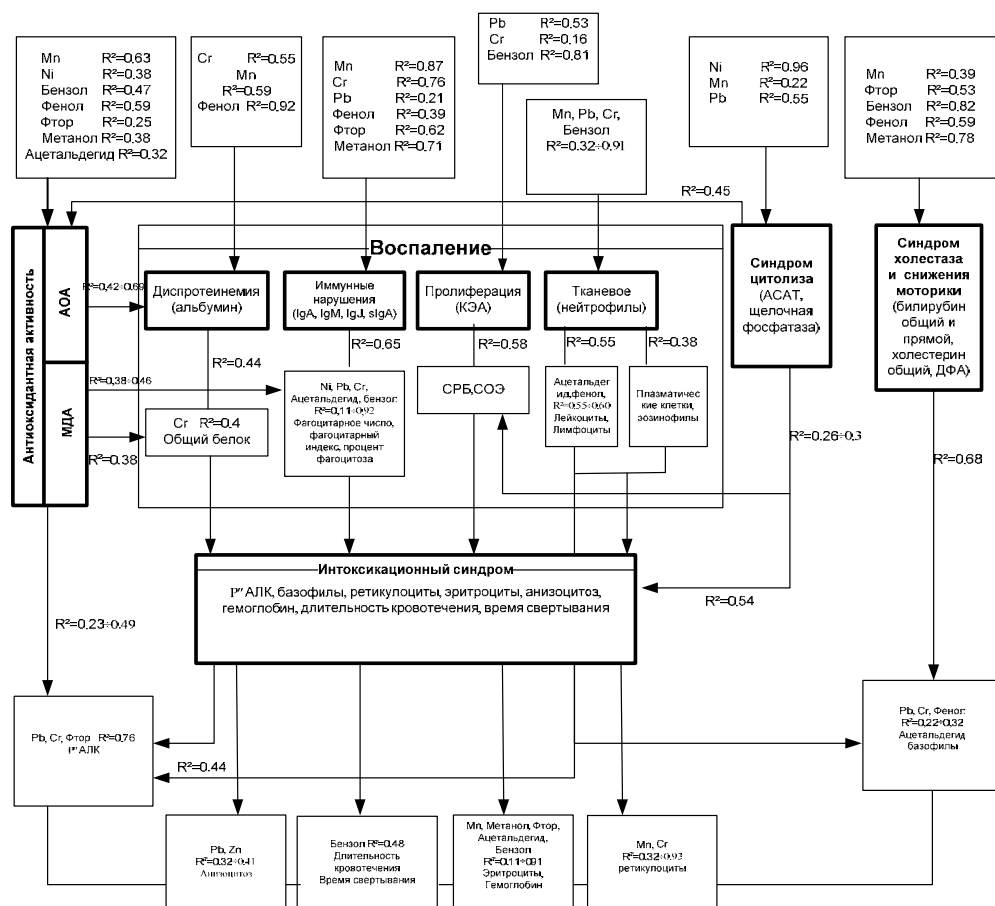


Рис. 4.25. Межсистемные связи маркеров экспозиции с маркерами негативного ответа (клинико-лабораторные и биохимические показатели) у детей с ХГД

Нарушение нормобластического типа эритропоэза (снижение содержания гемоглобина, эритроцитов, увеличение анизоцитоза эритроцитов) достоверно связано с прямым воздействием свинца, марганца, бензола, метанола, ацетальдегида на фоне дефицита цинка ($r = 0,10-0,20$, $R^2 = 0,11-0,91$). Об усилении интоксикационного синдрома свидетельствует увеличение содержания δ -АЛК, базофилов и ретикулоцитов при контаминации свинцом, фтором, хромом, ацетальдегидом, фенолом ($r = 0,10-0,76$, $R^2 = 0,22-0,52$, $p \leq 0,05$). Исследование связи лабораторных показателей и морфо-функциональных изменений, выявленных в ходе эндоскопического исследования, показало наличие прямой взаимосвязи показателей интоксикационного синдрома (анизоцитоз, ретикулоцитоз, δ -АЛК) с морфо-функциональными расстройствами гастродуоденальной сферы с коэффициентами детерминации $R^2 = 0,31-0,62$ ($p \leq 0,05$). Аналогичная взаимосвязь установлена между лабораторными показателями гепатобилиарного синдрома (АСАТ, щелочная фосфатаза и общий билирубин) и морфо-функциональными расстройствами гастродуоденальной сферы, $R^2 = 0,33-0,81$ ($p \leq 0,05$). Выявлены прямые взаимосвязи между показателями иммунных воспалительных реакций (фагоцитоз, КЭА, IgG и IgA) и данными эндоскопического исследования, $R^2 = 0,38-0,53$ ($p \leq 0,05$).

На основании результатов исследования установлены звенья патогенетических нарушений при хронических гастродуоденитах, в основе которых лежит повышенная контаминация биосред, обусловленная многосредовым поступлением загрязнений среды обитания в организм. Результатом этого процесса является срыв систем поддержания гомеостаза — антиоксидантной и иммунной, что влечет за собой развитие взаимосвязанных и взаимоотягощающих синдромов — воспалительного, интоксикационного и гепатобилиарного с последующим формированием морфо-функциональных изменений гастродуоденальной сферы.

Результаты исследований позволили сформулировать принципы построения программ вторичной профилактики ХГД у детей, проживающих в условиях многосредового воздействия химических факторов, направленные на целевое сочетание элиминационных, противовоспалительных, иммунокорректирующих, восполнительных и заместительных технологий, предусматривающих:

- а) снижение уровня избыточного содержания токсикантов в организме;
- б) восстановление физиологического уровня активности процессов антиокислительной защиты и подавление процессов перекисидации;
- в) снижение напряженности интоксикационного, гепатобилиарного и воспалительного синдромов;

- г) восстановление баланса жизненно важных элементов и витаминов;
- д) повышение активности факторов местной защиты гастродуоденального отдела желудочно-кишечного тракта.

Реализация предлагаемых медико-профилактических мероприятий позволяет снизить количество дополнительных случаев развития хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны, частоту их обострений и профилактировать формирование осложненных форм.

В ходе углубленных исследований обоснованы основные звенья патогенеза гастродуоденальных заболеваний у детей, ассоциированных с марганцем и хлороформом, поступающих с питьевой водой [Патент № 124950, 2021]. В качестве негативных эффектов со стороны печени при повышенном содержании хлороформа в крови установлены реактивные изменения ткани печени, увеличение ее размеров, а также повышение активности АСАТ в сыворотке крови. При повышенном содержании марганца в крови детей выявлены функциональные расстройства желудка и двенадцатиперстной кишки с гипотрофическими изменениями слизистой и последующим развитием хронического гастродуоденита по гипотрофическому типу (снижение пепсиногена I и повышение пепсиногена II). Перечисленные негативные эффекты установлены на фоне активации свободно-радикального окисления и истощения антиоксидантной защиты организма и развития вариабельного иммунодефицита (рис. 4.26).

В настоящее время применение метаболомного подхода, то есть **оценка гомеостаза низкомолекулярных соединений, являющихся результатом совокупности метаболических процессов в организме**, может выявить новые биохимические последствия поступления токсичных соединений в организм человека. Это позволяет расширить понимание механизмов и идентификации биомаркеров причины и/или следствия [Robertson D. G. et al., 2011]. Метаболомный фингерпринтинг можно проводить на минимально подготовленных периферических биологических жидкостях, а дифференциация образцов является результатом спектроскопических или хроматографических данных. Эти «аналитические отпечатки пальцев» включают тысячи отдельных точек данных, относящихся к составу образца, что может указывать на их молекулярное происхождение.

Такой набор данных используется в качестве входных для многомерных статистических инструментов, таких как анализ основных компонентов (PCA). Этот подход позволяет избежать трудоемкого этапа аннотирования данных и, следовательно, может быть быстро применен для установления различий между отдельными лицами или группами [Robertson D. G. et al., 2011; Ghosh S. P. et al., 2013].

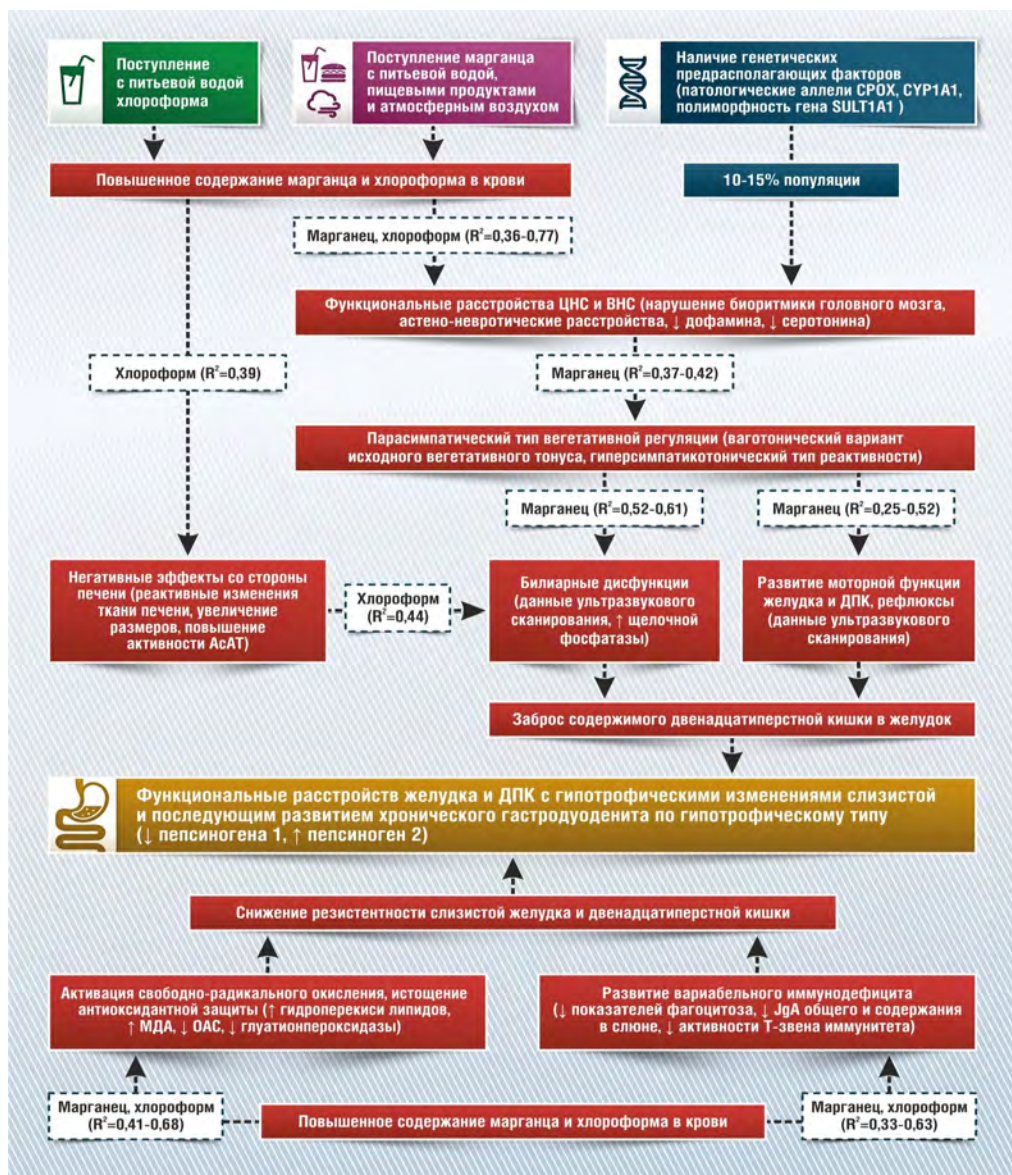


Рис. 4.26. Основные звенья патогенеза функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с марганцем и хлороформом, поступающих с питьевой водой в организм детей

Таким образом, выявленные причинно-следственные связи между концентрацией в биосредах токсичных веществ (марганца, свинца, фенола, ацетальдегида, метанола, этилбензола, хлороформа) и дозой данных веществ, поступающих в организм с атмосферным воздухом и питьевой водой, свиде-

тельствуют о высокой зависимости уровней содержания загрязнителей в биосредах (крови и моче) детей от показателей качества среды обитания, что является прогностически неблагоприятным при одностороннем воздействии на органы желудочно-кишечного тракта. Патогенетическими звеньями развития хронического гастродуоденита у детей в условиях повышенной контаминации биосред являются нарушения гомеостаза окислительно-восстановительных процессов, развитие интоксикационного ($R^2 = 0,22-0,52$), гепатобилиарного синдромов и иммунного воспаления, детерминирующих морфо-функциональные изменения гастродуоденальной зоны.

4.2.9. Мочевыделительная система

В настоящее время на территориях интенсивного промышленного освоения сохраняется проблема распространения хронических неинфекционных заболеваний органов и систем, выполняющих основные барьерные функции в организме, к числу которых относится мочевыделительная система [Гичев Ю. П., 2002].

Согласно современным тенденциям, все большее внимание в патогенезе заболеваний уделяют модифицирующим химическим факторам, в том числе металлоэлементам [Peake M., Whiting M., 2006; Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., 2023]. Под воздействием металлов, в первую очередь свинца, хрома, кадмия, развивается феномен сенситизации слизистых к химическим веществам и нарушение функций тубулоинтерстициального аппарата почки. Кроме того, данные соединения индуцируют перекисное окисление липидов и ингибируют клеточные ферменты [Коровина Н. А., Захарова И. Н., 2007; Штина И. Е. и др., 2011; Shugalei I. V. et al., 2013].

Структурная и функциональная сложность почек представляет многочисленные проблемы при оценке почечного статуса. Почки чувствительны как к негативному воздействию токсичных химических веществ, так и к низкой перфузии, активности иммунной системы, наличию сопутствующих патологических состояний, таких как диабет, каждое из которых может по-разному влиять на структуру и функцию почек [Gupta R. C., 2019].

Почечные биомаркеры подразделяются на «традиционные» и «новые», хотя некоторые из «новых» биомаркеров используются уже более десяти лет. Как правило, традиционные маркеры являются показателями функции, в то время как более новые обнаруживают повреждение, служащее сигналами для специфического повреждения, такого как канальцевый некроз или повреждение клубочка. Почечные биомаркеры можно использовать для оценки текущего состояния, мониторинга функции с течением вре-

мени или для прогнозирования риска снижения почечной функции [Achmad R. et al., 2017; Землянова М. А. и др., 2022с].

Традиционными и доступными биомаркерами, отражающими функциональные параметры почечного кровотока, остаются азот мочевины крови и креатинин в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации, проходимость клубочков — альбуминурия, канальцевая функция или концентрирующая способность — β -микроглобулинурия. Однако изменения некоторых из них могут быть связаны с внепочечными событиями [Peake M., Whiting M., 2006; Gupta R. C., 2019]. Например, изменение уровня азота мочевины в крови связано с диетой, выработка креатинина изменяется при усилении мышечного обмена, а диурез зависит от состояния гидратации и возможных эндокринных заболеваний. Традиционные биомаркеры имеют ряд недостатков, к числу которых относится их способность обнаруживать структурные и функциональные изменения при значительном воздействии факторов риска.

В научной литературе представлено достаточно исследований по содержанию традиционных биомаркеров, отражающих негативное внешнее воздействие химических веществ на функциональное состояние почек. Например, у горнорабочих хромового производства при соответствии содержания хрома (VI) в воздухе рабочей зоны гигиеническим нормативам⁷ в крови и моче установлен повышенный до 1,5 раза уровень хрома относительно значений у работников, не имеющих профессионального контакта с хромом (группа сравнения) ($p = 0,002-0,043$) (табл. 4.37) [Мамбеталин Е. С. и др., 1981].

При этом выявлены изменения в показателях, характеризующих состояние функции почек (повышение уровней β -2-микроглобулина в сыворотке крови и моче, креатинина в сыворотке крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), связанные с повышенными концентрациями хрома в крови и моче, что подтверждается и в других научных исследованиях [Устинова О. Ю. и др., 2015]. Доказана зависимость повышения уровня креатинина в сыворотке крови при повышении концентрации хрома в крови ($R^2 = 0,16$; $b_0 = -4,82$; $b_1 = 0,04$; $p = 0,004$).

На основании результатов проведенных химико-аналитических и медико-биологических исследований детей 4–15 лет с установленными ранее гломерулярными или тубулоинтерстициальными заболеваниями почек (диагноз по МКБ-10: N14.3; N15.8), подвергающихся аэрогенной экспозиции кадмием ($0,00001-0,00005$ мг/м³), свинцом ($0,000015-0,000043$ мг/м³), хро-

⁷ СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» раздел II «Химические и биологические факторы производственной среды».

мом (0,000015–0,000047 мг/м³) и фенолом (0,0012–0,0073 мг/м³) от источников предприятий многопрофильного промышленного производства, сформирован комплекс диагностически значимых клинико-функциональных⁸ и лабораторных маркеров нефропатологии, ассоциированных с воздействием металлов (кадмия, хрома, свинца) и кислородсодержащих органических соединений (фенола) (табл. 4.38) [Устинова О. Ю. и др., 2015].

Таблица 4.37

Изменения биохимических показателей функционального состояния почек у работников подземной добычи хрома

Показатель	Референтный уровень/физиологическая норма	Работники хромового производства					
		в условиях воздействия факторов риска			без воздействия факторов риска		
		Среднее значение показателя, М(м)	Частота регистрации проб с отклонением от реф. уровня/физ. нормы, %		Среднее значение показателя, М(м)	Частота регистрации проб с отклонением от реф. уровня/физ. нормы, %	
			выше	ниже		выше	ниже
Хром в крови, мг/дм ³	0,001	0,0054 (0,001)*	45,6	0,0	0,0042 (0,001)	5,0	00
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/дм ³	53–97	92,91 (2,46)*	30,7**	0,0	83,89 (4.14)	14,9	4,3
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	90–150	102,10 (4,52)*	0,0	19,0	114,15 (5.39)	3,7	0,0
β-2-микроглобулин в сыворотке крови, мкг/см ³	0–3	1,06 (0,13)*	0,0	0,0	0,84 (0,05)	0,0	0,0
β-2-микроглобулин в крови, мкг/см ³	0–0,3	0,11 (0,04)*	0,0	0,0	0,07 (0,01)	0,0	0,0

Примечание: * — статистическая значимость различий среднего значения между группами ($p \leq 0,05$).

Гломерулярные и тубулоинтерстициальные заболевания почек, ассоциированные с аэрогенным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, развиваются у детей с наличием генетической предрасположенности к нарушению процессов биотрансформации химических токсикантов — полиморфизмом генов CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C18 по гомозиготному и гетерозиготному варианту. Комплексное клинико-функциональное и лабораторное

⁸ Клинико-функциональные маркеры разработаны в ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (отдел гигиены детей и подростков).

обследование экспонированных детей с использованием критериев маркерных показателей негативных эффектов позволило установить у 21 % детей группы наблюдения диагноз гломерулонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированные с воздействием кадмия, хрома, свинца и фенола.

Таблица 4.38

Клинико-функциональные и лабораторные маркеры гломерулярных и тубулоинтерстициальных болезней почек, ассоциированных с воздействием металлов (кадмия, хрома, свинца) и кислородсодержащих органических соединений (фенола)

Показатели	Критерии маркеров заболеваний почек (МКБ-10: N14.3, N15.8)	
	в условиях воздействия металлов и кислородсодержащих органических соединений	в условиях воздействия других этиологических факторов
1	2	3
<i>Данные анамнеза</i>		
Возраст	старше 7 лет	старше 10 лет
Генетический фактор	полиморфизм генов: CYP2D6, RYU2 450, SULTA1	редко
Наследственный фактор риска	отягощенность по нефропатологии	отягощенность по нефропатологии
Перинатальные факторы риска	+	+
Аномалии развития мочевой системы	+	+
Частота рецидивов	более 3 раз в год	1–2 раза в год
Длительность рецидивов заболевания	до 1,5-2,0 месяцев	1–2 недели
<i>Химико-аналитические исследования</i>		
Содержание химических веществ в крови	выше референтного: кадмий — в 2,0 и более раза; свинец — в 1,5 и более раза; хром — в 1,7 и более раза; фенол — в 4,0 и более раза	на уровне референтных значений
<i>Клинические исследования почек</i>		
Дизурические явления	нарушение циркадного ритма выделения мочи (1,0/2,0–2,5)	нарушение циркадного ритма выделения мочи (1,0/1,0–1,5)
Полиурия	в раннем периоде	в позднем периоде
Тяжесть в пояснице	постоянно	в период обострения
Температурная реакция	отсутствует	присутствует

Окончание таблицы 4.38

1		2	3
Симптомы интоксикации		присутствует	в период обострения
Артериальная гипертензия		до 10 % пациентов	может быть
<i>Функциональные исследования почек</i>			
Реабсорбционная функция почек	снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток	менее 0,006 у.е., манифестирует в раннем периоде	менее 0,006 у.е., манифестирует в позднем периоде
	снижение показателя канальцевой реабсорбции	менее 90%, манифестирует в раннем периоде	менее 90%, манифестирует в позднем периоде
	β2-микроглобулин в моче	есть	+/-
Фильтрационная функция почек	микрогематурия	есть	есть
	протеинурия	0,033-0,066‰	0,033-0,066‰
	абактериальная лейкоцитурия	есть	есть
	глюкозурия	+/-	+/-
	гиперурикурия	+/-	+/-
	оксалатурия	есть	+/-
	фосфатурия	есть	+/-
	кальциевая кристаллурия	+/-	+/-
Ультразвуковое исследование почек		в раннем периоде — обеднение кровотока в подкапсульной зоне почек; повышение экзогенности паренхимы почек	в позднем периоде — обеднение кровотока в подкапсульной зоне почек; повышение экзогенности паренхимы почек
<i>Биохимическое и иммунологическое исследование</i>			
Окислительно-антиоксидантные процессы		значительное снижение АОА крови, Cu/Zn-СОД, ГлПО; повышение каталазы, гидроперекисей липидов, МДА	повышение АОА, каталазы, гидроперекисей липидов и МДА; медленное снижение Cu/Zn-СОД, ГлПО
Факторы неспецифической резистентности		снижение фагоцитарной активности крови	повышение фагоцитарной активности крови
Специфический IgE к хрому, IgG к кадмию, свинцу, фенолу		есть	нет

В настоящее время существует более 40 маркеров нефротоксичности, которые могут быть разделены по механизму повреждения и иммуно-воспалительного ответа (табл. 4.39).

Таблица 4.39

Биомаркеры эффекта, отражающие нефротоксическое воздействие на почки химических факторов риска [Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., 2023]

Наименование биомаркера	Негативный эффект
Креатинин в сыворотке крови	Нарушение функции почек
Клиренс креатинина	
Цистатин С в сыворотке крови/моче	
Мочевина в сыворотке	
Фракционная экскреция магния	
β_2 -микроглобулины в моче/сыворотке крови	
Факторы экзосомальной транскрипции (АТФ-3, WT-1)	Структурное и клеточное повреждение тубулоинтерстиция
NGAL, KIM-1, L-FABP	
Альбумин в моче	
Продукты перекисного окисления липидов (8(A2a)-изопростан, 4-OH-2-ноненал)	Повреждение клеток в результате окисления
Продукты деградации поврежденной ДНК (8-гидрокси-2-деоксигуанозин — окисленное производное дезоксигуанозина в моче)	
Метаболиты неферментативного гликозилирования (пентозидин)	
Медиаторы альтерации и экссудации (молекула адгезии-1, ИЛ-18, TNFR-1)	Иммуно-воспалительный ответ
Иммуноглобулины (G, A, M) в моче	
Компоненты комплемента (3d, 4d, H)	
Хемокины (MCP-1, IP-10, трансмембранный хемокин CXCL16, MIF)	

Примечание: NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM-1 — молекула повреждения почек 1; L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты; ИЛ — интерлейкин; TNFR — рецептор фактора некроза опухоли; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1; IP-10 — интерферон- γ индуцибельный протеин 10; MIF — фактор ингибирования миграции макрофагов.

Целесообразно использовать несколько маркеров одновременно (панель маркеров) [Waring W. S., Moonie A., 2011; Уразаева Л. И., Максудова А. Н., 2014].

Маркеры нефротоксичности можно классифицировать по возможности проведения топической диагностики почечного повреждения с учетом его патофизиологических механизмов. Топическая классификация, указывающая на локализацию повреждения:

1) клубочек (альбумин, цистатин С сыворотки, α_1 -микроглобулин, β_2 -микроглобулин и др.);

2) проксимальный каналец (NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С мочи, IL-18 и др.);

- 3) дистальный каналец (GST, NGAL);
- 4) собирательная трубочка (калибиндин D28);
- 5) петля Генле (остеопонтин, натриево-водородный антипортер 3 (NHE-3)).

Патофизиологическая классификация отражает роль биомаркера в том или ином патологическом процессе:

- 1) маркеры нарушения функции почек (креатинин, цистатин С сыворотки и др.);
- 2) биомаркеры оксидативного стресса (8(A2a)-изопростан, 4-ОН-2-ноненал и др.);
- 3) маркеры структурного и клеточного повреждения подоцитов (подокаликсин, нефрин), тубулоинтерстиция (NGAL, KIM-1, L-FABP, аденозинтрифосфат-3); факторы экзосомальной транскрипции;
- 4) маркеры иммунного ответа (иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента);
- 5) маркеры фиброза (трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор роста соединительной ткани (CTGF), Big-H3, коллаген IV типа);
- 6) маркеры апоптоза (аннексин-5, TIMP-2, IGFBP7);
- 7) маркеры ареста клеточного цикла (TIMP-2, IGFBP7) [Муслимова О. В. и др., 2021].

Современные рекомендации предлагают оценивать функцию почек по уровню и объему выделяемой мочи. Скорость клубочковой фильтрации — общепризнанный и наилучший показатель для оценки функции почек [Смирнов А. В. и др., 2014] при условии отсутствия первичных болезней почек. Химические вещества должны свободно фильтроваться в клубочках, не реабсорбироваться и не секретироваться в канальцах [Bellomo R. et al., 2004]. Выработка мочевины достаточно постоянна, чтобы обеспечить разумный показатель почечной функции, при этом ее уровень в сыворотке обратно пропорционален СКФ. Мочевина реабсорбируется в нефроне обратно в кровоток, что снижает ее ценность как биомаркера; тем не менее его легко измерить и данный показатель хорошо зарекомендовал себя [Куценко С. А., 2004].

Креатинин, другое эндогенное соединение, является основой для клинической оценки почечной функции и СКФ. Преимущество креатинина в том, что он вырабатывается с постоянной скоростью, свободно фильтруется и не реабсорбируется. Тем не менее есть несколько проблем с креатинином, в том числе то, что его производство и концентрация в плазме могут увеличиваться при чрезмерном разрушении мышц или снижаться после продолжительной болезни и потери мышечной массы. Креатинин секретируется проксимальными канальцами. Тем не менее креатинин сыворотки обычно используется

в качестве теста функции почек. Более надежным значением является клиренс креатинина (Clcr), который можно использовать для расчета СКФ (рСКФ), требующей значения креатинина в сыворотке и образца мочи за определенный период времени. Уравнения, корректирующие секрецию, возраст и пол, были разработаны таким образом, что Clcr и рСКФ являются рекомендуемыми параметрами для критической оценки клубочковой фильтрации [Gupta R. C., 2019; Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., 2023].

Другой эндогенной молекулой, которая оценивается как индикатор СКФ, является цистатин С (Cys C). Цистатин С используют как в качестве показателя индекса функции (СКФ), так и в отношении повреждения канальцев. Он вырабатывается всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью и выводится только почками. Это низкомолекулярный (13,3 кДа) основной белок, который свободно фильтруется в клубочках. Он не секретируется и, хотя реабсорбируется эпителием проксимальных канальцев, полностью катаболизируется внутри клеток и не поступает повторно в плазму [Filler G. et al., 2005; Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., 2023]. Уровни цистатина С в плазме обратно пропорциональны СКФ, так что сниженная СКФ отражается в повышенных уровнях цистатина С в плазме или сыворотке. Несколько исследований показали, что сывороточный цистатин С лучше коррелирует с СКФ, чем сывороточный креатинин. Существует также ряд состояний, характеризующихся увеличением концентрации Cys C. Значительное количество публикаций результатов исследований свидетельствует об увеличении концентрации sCys C при патологии сердечно-сосудистой системы [Ronco C. et al., 2008]. Кроме этого, показано, что на цистатин С влияют большие дозы глюкокортикоидов и дисфункция щитовидной железы. В отличие от креатинина, который можно измерить как в сыворотке, так и в моче, цистатин С не появляется в моче при отсутствии заболеваний почек [Stevens L. A. et al., 2009].

Фракционная экскреция магния с мочой (FEMg) отражает функцию канальцев как в отношении способности канальцев к реабсорбции отфильтрованного магния, так и в отношении удержания внутриклеточного магния. Данный показатель используют в качестве маркера для выявления ранних стадий хронического повреждения почек [Gheissari A. et al., 2011].

Капилляры клубочков являются барьером для распределения крупных белков плазмы с мочой. Крупные белки, такие как альбумин, задерживаются капиллярами, тогда как более мелкие белки проходят через фильтрационный барьер в канальцевую жидкость. В норме в почках фильтруются лишь небольшие количества крупных белков, таких как альбумин, большая часть которого расщепляется эпителием проксимальных канальцев. Более мелкие белки и пептиды фильтруются через гломерулярный барьер в зависимости

от размера, заряда и конфигурации, а затем разлагаются в канальцах. В результате фильтрующего барьера и канальцевой обработки отфильтрованных белков в моче у людей со здоровыми почками обычно обнаруживается мало белка. Белок может появиться в моче вследствие патологии барьера клубочковой фильтрации как в случае нефротического синдрома, так и в случае повреждения проксимальных канальцев. Тип белка в моче может указывать на место повреждения. Повреждение клубочков может привести к появлению в моче крупных белков, что подавляет скромную способность проксимальных канальцев удалять их, в то время как повреждение проксимальных канальцев ухудшает способность удалять более мелкие белки, такие как β -2-микроглобулин или ретинол-связывающий белок. Концентрация таких белков в сыворотке будет обратно пропорциональна СКФ. Например, небольшой сывороточный белок β -2-микроглобулин, который попадает в канальцы путем фильтрации, реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных канальцев, так что в нормальной моче обнаруживаются незначительные количества. Если клубочковая фильтрация снижена, в крови будет увеличиваться уровень β -2-микроглобулина, тогда как при повреждении клеток проксимальных канальцев β -2-микроглобулин будет обнаружен в моче [Пролетов Я. Ю. и др., 2014; Barton K. T. et al., 2018; Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., 2023].

Экзосомы в моче выделяются из всех сегментов нефрона и представляют собой богатый источник биомаркеров внутриклеточного повреждения почек. Экзосомы выделяют методом дифференциального центрифугирования. Обычно содержат активирующий фактор транскрипции 3 (ATF3) и белки опухоли Вильмса 1 (WT-1), обнаруженные методом вестерн-блоттинга. Эти факторы были обнаружены в концентрированной экзосомной фракции, но не в цельной моче. ATF3 присутствовал в экзосомах мочи биологических моделей (мелких грызунов) после острого повреждения в периоды, предшествующие повышению уровня креатинина в сыворотке крови [Zhou H. et al., 2008].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), синтезируется не только нейтрофилами, но и разными другими клетками, особенно при воспалительном ответе на бактериальную инфекцию, являясь важным компонентом иммунного ответа. Продукенты NGAL — клетки иммунной, дыхательной и пищеварительной систем, жировая ткань, а также клетки предстательной железы и почечных канальцев [Nasioudis D., Witkin S. S., 2015; Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., 2023]. NGAL является участником многих физиологических и патологических процессов: в эмбриональном периоде развития плода активирует дифференцировку почечного эпителия и тем самым создает предпосылки для формирования структур нефрона [Schmidt-

Ott K. M. et al., 2007], индуцирует жизнеспособность и регенерацию клеток дистального сегмента канальцевой системы почек путем регулирования пост-ишемического апоптоза [Mishra J., 2004; Singer E. et al., 2013], действует бактериостатически — связывается с бактериальными сидерофорами и ингибирует перенос Fe^{3+} внутрь клетки [Goetz D. H. et al., 2002], защищает от окислительного стресса [Roudkenar M. H. et al., 2011]. Из числа биомаркеров нового поколения NGAL наиболее изученный. В физиологических условиях синтезируемый в организме NGAL свободно фильтруется в клубочках нефронов с дальнейшей реабсорбцией в проксимальных отделах канальцевой системы посредством мегалин-опосредованного эндоцитоза [Mori K. et al., 2005]. NGAL можно обнаружить всего в 1 мкл мочи [Mishra J. et al., 2003]. При интерпретации данных NGAL существуют усложняющие факторы, которые необходимо учитывать. Например, инфекции мочевыводящих путей с лейкоцитурией могут в некоторых случаях способствовать его концентрации [Куценко С. А., 2004].

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1) — трансмембранный белок, в физиологических условиях KIM-1 содержится в почках в умеренном количестве. Воздействие химических веществ провоцирует массивную экспрессию KIM-1 в эпителиальных клетках проксимальных отделов канальцевой системы. KIM-1 — фосфатидилсериновый рецептор, идентифицирующий клеточные структуры, подвергшиеся некрозу или апоптозу, с целью их последующего направления в лизосомы, оставшиеся жизнеспособными в канальцевых эпителиальных клетках, с дальнейшим их фагоцитированием [Ichimura T. et al., 2008]. KIM-1 — возможный регулятор вышеуказанных тончайших механизмов, регулирующий регенерацию канальцевой системы почек [Bonventre J. V., 2003; Zhang P. L. et al., 2008]. KIM-1 является биомаркером нефротоксичности, свидетельствующим о повреждении проксимальных отделов канальцевой системы почек [Shao X. et al., 2014], различные его концентрационные уровни соответствуют разным степеням повреждения почек [Xie Y. et al., 2016].

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), относится к семейству внутриклеточных липид-связывающих белков. Помимо печени, FABP экспрессируется в желудке, кишечнике и почках, а именно, в извитой и прямой частях почечной канальцевой системы. Основной функцией L-FABP является связывание, транспорт в митохондрии или пероксисомы жирных кислот, фильтрующихся в клубочках, и включение их в процессы бета-окисления липидов. Помимо этого, участвует во многих внутриклеточных биохимических реакциях, в регуляции метаболизма, является субстратом для энергии мембран и по своему предназначению multifunctional [McArthur M. J. et al., 1999; Furuhashi M., Hotamisligil G. S., 2008].

Определение 8-изопростана, образование которого происходит при неферментативном (свободнорадикальном) окислении фосфолипидов клеточных мембран, может являться маркером повреждения клеток в результате окислительного стресса, инициированного, в том числе, прямым цитотоксическим действием химических факторов риска. Изопростаны появляются в тканях и плазме как следствие окислительной дегградации мембран, отражая изменение целостности и текучести мембран под действием окислительного процесса. Они присутствуют в плазме и моче в нормальных условиях и повышаются при окислительном стрессе [Signorini C. et al., 2013]. Еще один продукт перекисного окисления липидов — 4-ОН-2-ноненал (4-HNE) — запускает хорошо известные патологические метаболические процессы, такие как индукция ферментов каспаз, лестничное перемещение геномной ДНК, высвобождение цитохрома С из митохондрий с конечным результатом гибели клеток через апоптоз и некроз (в зависимости от концентрации) [Negre-Salvayre A. et al., 2010]. HNE связан с такими заболеваниями, как болезнь Альцгеймера, катаракта, атеросклероз, диабет и рак. Данный продукт имеет две реакционноспособные группы: сопряженный альдегид и двойную связь C=C, а также гидроксильную группу, присоединяя тиолы с образованием тиоэфирных аддуктов. Для его детоксикации и удаления существует небольшая группа ферментов глутатион-S-трансферазы (hGSTA4-4 и hGST5.8, альдозоредуктаза и альдегиддегидрогеназа). Эти ферменты в комплексе эффективно контролируют внутриклеточную концентрацию 4-HNE вплоть до критического порогового значения, при котором активность этих ферментов подавляется и гибель клеток неизбежна [Chen C.-H. et al., 2008].

Представлены данные о других перспективных маркерах нефротоксичности, отражающих иммуно-воспалительные реакции: медиаторы альтерации и экссудации, иммуноглобулины (G, A, M) в сыворотке крови/моче, компоненты комплемента и хемокины [Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., 2023].

Применение биомаркеров нефротоксичности является высоко актуальным в гигиенических исследованиях при установлении и оценке причинно-следственных связей между воздействием химических факторов риска и показателями развития негативных эффектов.

В ходе исследований у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции соединениями свинца, хрома и никеля, содержание этих компонентов в крови превышает референтные пределы в 1,4–2,0 раза ($p = 0,0001–0,002$). У детей с повышенным содержанием исследуемых металлов в крови отклонения показателей иммунного ответа на воспаление установлены более выраженные относи-

тельно аналогичных показателей группы сравнения. Изменение количественных и качественных показателей иммунограммы в виде лейкопении, снижения уровня IgM, процента фагоцитоза свидетельствует об ослаблении естественной иммунорезистентности организма к воздействию инфекционных агентов, что способствует усугублению токсического действия химического фактора, проявляющегося прогрессированием и хронизацией воспалительного процесса в почках [Штина И. Е. и др., 2011].

Для повышения эффективности выявления негативных эффектов со стороны функций почек, ассоциированных с воздействием химических факторов риска, необходимо расширение методов анализа биологических жидкостей (далее — БЖ), в первую очередь неинвазивных. Помимо известных методов исследований нарушений гомеостаза [Клиническая биохимия, 2008] по состоянию и составу биологической жидкости (мочи, крови), одним из способов экспресс-диагностики, не требующим дорогостоящего оборудования и реактивов, является метод клиновидной дегидратации БЖ и последующего анализа ее структурного макропортрета (фации). Фация представляет собой осадочную структуру, образующуюся при высыхании БЖ на твердой, не впитывающей гидрофильной или гидрофобной поверхности, инертной по отношению к исследуемой жидкости. Среди биологических жидкостей, отбираемых неинвазивными методами, моча является одним из наиболее адекватных биосубстратов. Это объясняется ее доступностью, возможностью многократного и большого объема сбора, а также отсутствием побочных эффектов и осложнений.

Методом анализа изображений ImageJ-FiJi (программное обеспечение с открытым кодом, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA) выявлены связи между физическими параметрами фаций мочи, а именно, степенью кристаллизации, минерализации и шероховатости и воздействием факторов риска среды обитания [Зайцева Н. В. и др., 2022].

Примеры структуры фаций мочи, зафиксированной в проходящем свете и с помощью использования призмы Николи, представлены на рисунке 4.27.

Коэффициент корреляции между степенью кристаллизации и минерализации составляет 0,12 и свидетельствует, что они являются показательными для разных состояний и не зависят друг от друга.

Значения коэффициентов корреляции между биохимическими и общеклиническими показателями и характеристиками фаций мочи представлены в таблице 4.40.

Согласно полученным данным, степень кристаллизации коррелирует с содержанием мочевины (коэффициент корреляции 0,85), креатинина (0,86) и удельным весом (0,73). Степень минерализации коррелирует с содержанием

лейкоцитов ($-0,60$); отношение C_{Cr}/M_{Cr} — с содержанием лейкоцитов ($0,55$). Содержание мочевины и креатинина в моче, ее удельный вес являются информативными показателями при оценке функции почек [Зайцева Н. В. и др., 2014а]. Их устойчивая корреляция со степенью кристаллизации фазы мочи указывает на то, что данный параметр является чувствительным индикатором нарушения фильтрационной функции почек. Содержание лейкоцитов является индикатором воспалительных процессов, их устойчивая обратная корреляция указывает на то, что поверхностно-активные вещества, входящие в состав лейкоцитов, способствуют дезорганизации строения фазы относительно физиологической нормы.

Таким образом, степень кристаллизации фазы мочи является интегральной характеристикой фильтрационной функции почек, а степень минерализации — характеристикой воспалительной реакции, при этом степень кристаллизации и минерализации фаз мочи не взаимосвязаны между собой.

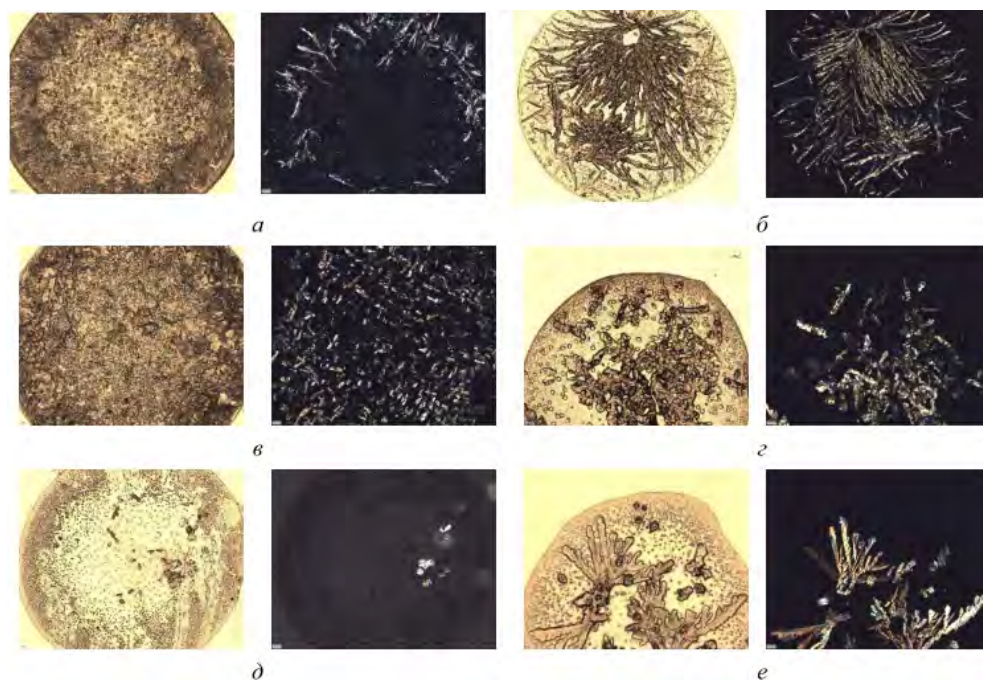


Рис. 4.27. Фазы мочи в прямом (изображения на светлом фоне) и преломленном свете с помощью призм Николи (изображения на темном фоне), $\times 100$:
а — близкая к нормальным показателям; б — после приема иммуномодулирующих препаратов; в — высокощелочная; г — при высоком содержании мочевины в моче; д — при высоком содержании креатинина в моче; е — при высоком содержании лейкоцитов в моче

Таблица 4.40

**Корреляция между физическими характеристиками фаций мочи
и биохимическими и общеклиническими показателями**

Физические характеристики фаций мочи	Биохимические и общеклинические показатели мочи				
	Мочевая кислота, ммоль/сут	Мочевина, ммоль/сут	Креатинин, ммоль/сут	Удельный вес, г/см ³	Количество лейкоцитов, ед в п. зр.
Степень кристаллизации (Cr _u), %	–0,08	0,85	0,86	0,73	0,15
Степень минерализации (Mu), %	–0,03	0,29	0,23	0,11	–0,60
Cr _u /Mu	0,11	–0,25	–0,16	–0,13	0,55

4.2.10. Иммунная система

Иммунная система обладает функциональной способностью, используя различные типы клеток (например, гранулоциты, макрофаги, лимфоциты) и растворимые медиаторы (например, интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли), идентифицировать, обрабатывать и уничтожать чужеродные агенты (например, токсичные вещества, бактерии, вирусы, грибки), а также эндогенные новообразования [Gupta R. C., 2019]. Сложное взаимодействие между различными компонентами иммунной системы обеспечивает в нормальных условиях тонкий баланс физиологических реакций, поддерживающих гомеостаз организма человека. Нарушение этого баланса может привести к общесистемному сбою и, как следствие, иметь негативные последствия [Descotes J. et al., 1995]. Любой неадекватный ответ иммунной системы на чужеродный агент, в том числе химические вещества, может обуславливать возникновение и развитие патологического состояния: реакции сенсибилизации, гиперчувствительности, аутоиммунного процесса, иммуносупрессии [Зайцева Н. В. и др., 2020]. Снижение защитной функции организма (подавление иммунитета) способствует учащению развития негативных эффектов, в том числе ослаблению механизмов противоопухолевой защиты [Снеговой А. В., Манзюк Л. В., 2011; Zhou W., Yuan J., 2014].

Тропность ряда химических токсикантов к иммунной системе, выражающаяся неадекватными иммунными реакциями, позволяет говорить об их иммунотоксичности. В условиях внешнесредового воздействия возникает ответная реакция на сам поллютант и на его метаболиты. Гиперчувствительность к химическим веществам техногенного происхождения при их различных путях поступления в организм является достаточно распространенным нарушением в работе иммунной системы [Ohsawa M., Yakugaku Z., 2009; Долгих О. В., Дианова Д. Г., 2020].

К химическим веществам с установленным иммунотоксическим эффектом можно отнести ряд металлоэлементов и органических соединений. Данные многолетних исследований свидетельствуют, что различные низкомолекулярные соединения как природного (например, стабильный стронций), так и техногенного (например, галогенорганические соединения) происхождения играют важную роль в механизмах развития апоптоза [Prussin C., Metcalfe D. D., 2003; Патент № 2651038, 2018; Skalny A. V. et al., 2018; Зайцева Н. В. и др., 2020].

Способы, с помощью которых токсиканты могут изменить иммунную целостность, многочисленны и разнообразны и могут включать в себя прямые и косвенные механизмы [Galloway T., Handy R., 2003]. Токсично-индуцированное повреждение отдельной линии иммунных клеток может снизить их количество и жизнеспособность. В результате сложной межклеточной коммуникации потеря одного типа клеток отрицательно влияет на другие клетки (например, потеря антиген-презентирующих клеток может снизить ответ Т-клеток). Токсичные вещества могут ингибировать синтез белка, изменяя структуру или функцию ДНК, РНК или синтетических ферментов, что приводит к снижению пролиферации и созревания иммунных клеток, продукции антител и растворимых медиаторов. В этом случае, как конечный результат, формируется иммуносупрессия.

Некоторые токсиканты ингибируют ферменты или ферментные системы, нарушают нормальную клеточную функцию. Например, фосфорорганические инсектициды вызывают дисфункцию мембран лимфоцитов за счет ингибирования мембранных эстераз [Lill-Elghanian D. et al., 2002].

Соединения, которые изменяют мембраны иммунных клеток и структуры рецепторов, могут нарушать передачу сигнала, межклеточную коммуникацию, дегрануляцию, реакцию на цитокины и секрецию антител. Токсичные вещества могут связываться с рецепторами мембраны иммунных клеток, что приводит к aberrантной передаче сигналов клетками и может чрезмерно или недостаточно стимулировать клеточные ответы. Вещества способны косвенно изменять иммунную функцию посредством запуска стрессовых реакций, которые стимулируют высвобождение кортизола, что может привести к глюкокортикоид-индуцированному апоптозу лимфоцитов [Duramad P. et al., 2007]. Взаимодействие токсикантов с клеточными макромолекулами может приводить к образованию гаптена, запускающего реакции гиперчувствительности. Повреждение тканей, вызванное токсикантом, может изменить белки организма, что приведет к развитию аутоантител и аутоиммунных заболеваний [[Куценко С. А., 2004]. Повышение уровня нейтрофилов может возникать после воздействия экзогенных глюкокортикоидов и лития [Duramad P. et al., 2007]. Вызванное токсикантами снижение общего числа лейкоцитов или

нейтрофилов может наблюдаться при применении супрессантов костного мозга, таких как хлорамфеникол, сульфаниламиды, а также соединений, вызывающих разрушение зрелых гранулоцитов, таких как фенотиазины [Mali B. et al., 2009; Luebke R., 2012].

К сожалению, идеальная панель биомаркеров, которая надежно обеспечивает определение иммунотоксичности различных соединений, в настоящее время практически отсутствует, что снижает информативность существующих методических подходов, например, к выявлению и оценке иммуноопосредованных заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов риска здоровью отдельных лиц и групп населения [Aster J. C., 2005; Kawabata T. T., Evans E. W., 2012; Luebke R., 2012; Lu S. et al., 2015].

Общая стратегия оценки иммунотоксичности заключается в применении многоуровневого подхода, включающего скрининговые тесты (уровень 1) и комплексное тестирование (уровень 2) для количественной оценки и идентификации причины несостоятельности иммунного ответа [Galloway T., Handy R., 2003]. Этот подход адекватен для донозологической и клинической оценки иммунотоксичности, хотя отсутствие валидации некоторых тестов может ограничивать их использование в период манифестации заболеваний.

В таблице 4.41 представлены отдельные биомаркеры, используемые при оценке иммунотоксичности.

Таблица 4.41

Биомаркеры негативных эффектов для оценки воздействия химических веществ на состояние иммунной системы

Биомаркер эффекта	Биосреда	Критерий изменения биомаркера эффекта	Биомаркеры экспозиции	Источник
1	2	3	4	5
Лейкоциты	Кровь	Повышение	Литий	[Lu S. et al., 2015]
IgA	Сыворотка крови, секреты, экссудаты	Снижение	Поливинилхлорированные бифенилы, бензол, бенз(а)пирен, пыль силвинита	[Mali B. et al., 2009; Kawahara M., Kato-Negishi M., 2011; Долгих О. В. и др., 2016; Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022]
		Повышение	Бензол, бенз(а)пирен, фенол, хром ртуть, формальдегид, марганец, кобальт, вольфрам	[Choi C. J. et al., 2010; Kawahara M., Kato-Negishi M., 2011; Долгих О. В. и др., 2016; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022]

Продолжение таблицы 4.41

1	2	3	4	5
IgM	Сыворотка крови, секреты, экссудаты	Снижение	Поливинилхлорированные бифенилы, бензол, бенз(а)пирен, пыль сильвинита, формальдегид, марганец, хром, нитриты и их производные	[Mali B. et al., 2009; Kawahara M., Kato-Negishi M., 2011; Долгих О. В. и др., 2016; Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022]
IgG		Снижение	Поливинилхлорированные бифенилы, бензол, бенз(а)пирен, пыль сильвинита, нитриты и их производные	[Mali B. et al., 2009; Kawahara M., Kato-Negishi M., 2011; Долгих О. В. и др., 2016; Старкова К. Г. и др., 2017; Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022]
		Повышение	N-нитрозодиметил-амин, фталевый ангидрид, бенз(а)пирен, фенол, ртуть, кобальт, вольфрам	[Choi C. J. et al., 2010; Bolognin S. et al., 2011; Zaitseva N. V. et al., 2018]
IgG специфический		Повышение	Бензол, фенол, алюминий, медь, свинец, ванадий, мышьяк, вольфрам, стронций, ртуть, кобальт, бенз(а)пирен, N-нитрозодиметиламин, лантаноиды	[Choi C. J. et al., 2010; Bolognin S. et al., 2011; Kawahara M., Kato-Negishi M., 2011; Долгих, О. В. и др., 2017, 2019; Отавина Е. А. и др., 2018; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2020; Vindenes H. K. et al., 2021; Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022; Зайцева, Н. В. и др., 2023]
IgE специфический		Повышение	Марганец, хром, никель, фталевый ангидрид, формальдегид	[Долгих, О. В. и др., 2017; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022]
IgE общий	Сыворотка крови, секреты, экссудаты	Снижение	Поливинилхлорированные бифенилы	[Mali B. et al., 2009]
		Повышение	Бензол, фенол, фталевый ангидрид, алюминий, формальдегид, хром, никель, марганец, ванадий	[Kawahara M., Kato-Negishi M., 2011; Долгих О. В. и др., 2019; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022; Долгих О. В., Дианова Д. Г., 2022; Зайцева Н. В. и др., 2023]
Т-зависимые антигены (TDR)	Сенсибилизированные клетки селезенки	Снижение	Дибензо[def,p]хризен, полициклические ароматические углеводороды	[Lauer F. T. et al., 2013]

Продолжение таблицы 4.41

1	2	3	4	5
CD3 ⁺ Т-лимфоциты	Кровь	Снижение	Свинец, бенз(а)пирен	[Garcia-Leston J. et al., 2012; Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022]
CD4 ⁺ Т-лимфоциты		Снижение	Свинец	[Garcia-Leston J. et al., 2012]
		Повышение	Формальдегид, марганец, хром	[Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022]
CD19 ⁺ Т-лимфоциты		Повышение	Бенз(а)пирен	[Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022]
CD95 ⁺ Т-лимфоциты	Кровь	Повышение	Фталевый ангидрид, ванадий, алюминий, формальдегид, марганец, хром	[Kaur T. et al., 2009; Hu C. et al., 2011; Gauthier T. et al., 2013; Долгих О. В. и др., 2019]
		Снижение	PM2.5, PM10 хлористого калия	[Hu C. et al., 2011]
CD25 ⁺ Т-лимфоциты		Повышение	Ванадий, формальдегид, марганец, хром	[Долгих О. В. и др., 2017]
CD3 ⁺ CD25 ⁺ Т-лимфоциты		Повышение	Формальдегид, марганец, хром	[Zaitseva N. V. et al., 2018]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-лимфоциты		Снижение	Бенз(а)пирен, фенол, мышьяк, ртуть	[Choi C. J. et al., 2010; Lauer F. T. et al., 2013]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-лимфоциты				
Фагоцитарная активность (абсолютный фагоцитоз, процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс)		Снижение	Алюминий, дезоксиниваленол, PM2.5, PM10 хлористого калия, пыль сельвинита, бенз(а)пирен, фенол, мышьяк, ртуть	[Choi C. J. et al., 2010; Bolognin S. et al., 2011; Hu C. et al., 2011; Morzadec C. et al., 2012; Долгих О. В. и др., 2016, 2019]
Тест на пролиферацию Т-клеток	Изолированные лимфоциты	Снижение	Мышьяка триоксид, трибутиловый эфир	[Frouin H. et al., 2008]
		Повышение	Бериллий	[Martin A. K. et al., 2011]
Цитокиновый профиль	Сыворотка крови, клеточный супернатант, слюна, мокрота	Повышение Th2	Летучие органические соединения, формальдегид, марганец, хром	[Bankoti J. et al., 2010; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022]
		Повышение IL-17, IL-6 и IL-4	Фталевый ангидрид	[Choi C. J. et al., 2010]

Окончание таблицы 4.41

Цитокиновый профиль	Сыворотка крови, клеточный супернатант, слюна, мокрота	Повышение IL-17	Марганец, ванадий, хром	[Crittenden P. L., Filipov N. M., 2008; Долгих О. В. и др., 2017]
		Снижение IL-17	Пыль сильвинита, стронций	[Отавина Е. А. и др., 2018]
		Снижение IL-1 β , IL-8, IL-10	Формальдегид, марганец, хром	[Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022]
		Повышение ИФН- γ	Формальдегид, марганец, хром	[Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022]
		Повышение IL-5, IL-13 и IL-17	Бенз(а)пирен	[Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022]
Лейкотриен E(4)	Моча	Повышение	Табачный дым, формальдегид, марганец, хром, нитриты и их производные	[Renzetti G. et al., 2009; Старкова К. Г. и др., 2017; Zaitseva N. V. et al., 2018; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022]

Уровни иммуноглобулинов в сыворотке часто используются в эпидемиологических исследованиях для оценки связи с экспозицией химических веществ [Galloway T., Handy R., 2003; Bolognin S. et al., 2011]. Анализ и оценка общего уровня IgE-антител в сыворотке могут быть использованы в качестве основного теста в ходе скрининга аллергических реакций, хотя тесты на IgE-ответ против группы аллергенов в мультиаллергенном скрининге считаются основным биомаркером, позволяющим охарактеризовать аллергический статус человека [Bankoti J. et al., 2010].

Разработаны и внедрены диагностические тест-системы для 30 показателей специфической сенсибилизации (идентификация специфических иммуноглобулинов IgG и IgE к формальдегиду, хрому, никелю, марганцу, ванадию, свинцу, стронцию, бензолу, фенолу и др.), целесообразных при скрининговых и углубленных исследованиях, мониторинговых наблюдениях экспонированного населения [Долгих О. В. и др., 2017, 2019; Отавина Е. А. и др., 2018; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2020; Vindenes H. K. et al., 2021; Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022; Зайцева, Н. В. и др., 2023]. Так, например, хроническое аэрогенное воздействие металлов-аллергенов (марганца, хрома, никеля) в концентрациях, превышающих гигиенические нормативы качества атмосферного воздуха, вызывает развитие токсического эффекта, следствием которого является формирование каскада иммунопатологических реакций и

развитие аллергических заболеваний органов дыхания, что усиливает их выраженное системное иммунотоксическое действие. Данные соединения подавляют Т-зависимый гуморальный иммунный ответ, более чем в 2 раза угнетают продукцию альвеолярными макрофагами фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов, повышают активность В-лимфоцитов, интерлейкинов и естественных киллеров, снижают абсолютное содержание и функциональную активность фагоцитов, тем самым поддерживают высокую активность воспалительно-аллергических реакций немедленного и замедленного типов.

Одновременно металлы снижают иммунологическую резистентность к вирусным и бактериальным респираторным инфекциям. Ионы металлов являются гаптенами и в соединении с белками, видоизменяя их конформацию, достигают надлежащей молекулярной массы для развития реакций адаптивного иммунитета. Антитела продуцируются к антигенным детерминантам всего комплекса «гаптен – носитель», что способствует развитию аллергических реакций замедленного типа. Кроме того, являясь низкомолекулярными антигенами, металлы потенцируют развитие аутоиммунных процессов в слизистой оболочке бронхов.

Установлены причинно-следственные связи частоты развития аллергических заболеваний органов дыхания и показателей развития процессов сенсибилизации (снижение секреторного IgA, повышение уровня общего и специфических IgE к хрому, марганцу, никелю, формальдегиду); нарушений неспецифической резистентности и показателей иммунного ответа (снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, пула CD4+, уровня гамма-интерферона на фоне повышения CD8+, CD19+-лимфоцитов, IL-4, IL-6, IL-10, лейкотриенов) (рис. 4.28). [Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022; Никоношина Н. А., Долгих О. В., 2022].

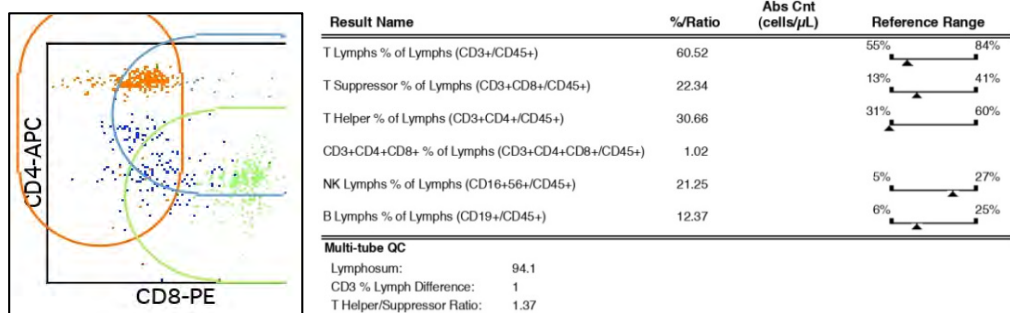


Рис. 4.28. Цитофлуориметрия по критериям приоритетных кластеров клеточной дифференцировки (CD4+и CD8+) с оценкой ИРИ (иммунорегуляторного индекса)

Показано гаптен-ассоциированное повышение концентрации антител класса G, например, к фенолсодержащим аддуктам у детей дошкольного и школьного возраста, ассоциированное с избыточным содержанием фенола в крови [Долгих О. В., Дианова Д. Г., 2020; Vindenes H. K. et al., 2021; Долгих О. В., Дианова Д. Г., 2022; Зайцева Н. В. и др., 2023]. В условиях аэрогенной экспозиции фенолом и формальдегидом обнаруживаются IgE специфические к формальдегиду [Долгих О. В., Дианова Д. Г., 2022]. Однако выявлена прямая зависимость между повышением концентрации бисфенола С (BPS) в организме и специфическим IgE к BPS у женщин с бронхиальной астмой [Engeroff P. et al., 2020; Vindenes H. K. et al., 2021].

Показана способность фенола вызывать девиацию иммунного ответа в сторону Th2, установлена тропность к арилуглевородородным и эстрогеновым рецепторам [Szeffler S. J. et al., 2012]. Фенол с высокой степенью вероятности способен откладываться в жировой ткани, которая запускает процесс воспаления через гиперпродукцию цитокинов, в итоге совокупность данных эффектов увеличивает риск развития повышенной чувствительности. Показано, что частота высокопозитивного IgE-ответа на гаптены в 3 раза выше у лиц с ожирением [Vindenes H. K. et al., 2021]. Независимо от способа поступления, максимальные значения многих фенольных соединений обнаруживают в моче, более низкие концентрации — в сыворотке крови, грудном молоке, что объясняется максимальным выведением фенолов через почки [Vindenes H. K. et al., 2021].

Анализ Т-зависимого ответа антител (TDAR) оценивает способность продуцировать антитела IgM после воздействия потенциально иммунотоксичных соединений. Это чувствительный анализ для измерения воздействия токсикантов на гуморальную иммунную систему [White K. L. et al., 2010]. Осаждение маркеров клеточной поверхности (CD) на иммунных клетках с помощью проточной цитометрии значительно расширило возможности изучения развития, активации и функции лимфоцитов [Li C. H. et al., 2022]. У человека В-клетки идентифицируются по CD19⁺, а Т-клетки обладают CD3⁺. Использование нескольких флуорохромов для окрашивания иммунных клеток привело к идентификации различных подтипов клеток и позволило изучить реакцию различных подтипов на избыточное поступление токсичных веществ. Проточная цитометрия позволяет одновременно изучать множество цитокинов, что дает более информативную картину взаимодействия между иммунными клетками и растворимыми медиаторами. С помощью проточной цитометрии можно обнаружить изменения количества субпопуляций иммунных клеток в ответ на контаминацию, а также изменения количества и типов цитокинов, вырабатываемых в ответ на иммунотоксикант [Мамедов М. К. и др., 2022].

Например, у лиц, подвергавшихся профессиональному воздействию свинца, наблюдалось снижение CD3⁺ и CD4⁺ клеток [Garcia-Leston J. et al., 2012].

Измерение хемотаксиса иммунными клетками обычно включает инкубацию рассматриваемых клеток в диффузионной камере или на пористом субстрате с градиентом хемоаттрактанта, используемым для управления хемотаксисом. Можно измерить растворимые медиаторы, вырабатываемые клетками, и оценить адгезию и хемотаксис. Неспособность клеток прикрепляться, надлежащим образом мигрировать или вырабатывать соответствующие растворимые медиаторы предполагает нарушение иммунной функции. Измеряют фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов в пробирке путем выделения перитонеальных макрофагов или нейтрофилов периферической крови и инкубации их с чужеродным антигеном (обычно меченным радиоактивным изотопом) с последующим исследованием их на наличие маркерного антигена. Дефекты адгезии, хемотаксиса и фагоцитоза были зарегистрированы в макрофагах, подвергшихся воздействию алюминия, и нейтрофилах, подвергшихся воздействию дезоксиниваленола [Li C. H. et al., 2022].

Тесты на пролиферацию измеряют способность В- или Т-клеток к пролиферации в ответ на стимуляцию антигеном. В-клетки стимулируют анти-CD19-антителом в присутствии IL-4 или липополисахарида, митогена В-клеток. Т-клетки инкубируют с анти-CD3-антителом в присутствии IL-2 или либо с конканавалином А, либо с фитогемагглютинином, митогенами Т-клеток. Ответ измеряется поглощением 3 Н-тимидин в ДНК культивируемых клеток. Небольшой ответ лимфоцитов на антигенную стимуляцию или его отсутствие свидетельствует о подавлении иммунного ответа. Показано, что мышьяк и трибутилол вызывают снижение пролиферации Т-клеток, в то время как простагландин Е связан с подавлением пролиферации В-клеток [Старкова К. Г. и др., 2019; Engeroff P. et al., 2020; Li C. H. et al., 2022].

Цитокины являются значимыми молекулами, способствующими пролиферации, созреванию и функционированию иммунных клеток, особенно Т-клеток. Уровни цитокинов можно измерить с помощью ELISA или проточной цитометрии в сыворотке, плазме, бронхоальвеолярной жидкости или в супернатанте культивируемых клеток. Профилирование цитокинов влечет за собой одновременное измерение уровней цитокинов, чтобы получить представление о том, как иммунотоксиканты оказывают свое влияние на иммунную функцию [Куценко С. А., 2004].

При изучении профилей цитокинов установлено, что цитокины Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- β) связаны с контактной сенсibilизацией, тогда как цитокины Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) связаны с респираторной сенсibilизацией [Prussin C., Metcalfe D. D., 2003]. У новорожденных людей цитокиновый профиль преимущественно Th2, который постепенно приближается к сбалансиро-

рованному соотношению Th1/Th2. Воздействие токсикантов, которые задерживают или препятствуют достижению этого баланса, может предрасполагать к иммунной дисфункции, например, устойчивые профили цитокинов Th2 повышают риск аллергических заболеваний. Примеры загрязнений среды обитания, которые могут увеличить выработку цитокинов Th2, являются летучие органические соединения в воздухе внутри помещения [Gupta R. C., 2019]. Профилирование цитокинов имеет некоторые ограничения в качестве иммунотоксикологического биомаркера. Исходные данные могут отсутствовать для конкретной популяции (например, здоровых детей), и существует множество генетических, физиологических факторов и факторов окружающей среды, которые могут способствовать значительной индивидуальной изменчивости реакции [Bankoti J. et al., 2010]. Отсутствие стандартизации методов может затруднить прямое сравнение между исследованиями. Например, в одном исследовании использовался супернатант ELISA и в пробирке стимулировали клетки периферической крови, в то время как в другом использовалась проточная цитометрическая оценка внутриклеточных цитокинов, а в третьем исследовании — полимеразная цепная реакция для измерения РНК цитокинов, а не самих белков. Наконец, из-за преходящей природы цитокинов отдельный профиль представляет собой не более чем моментальный снимок во времени, который может отражать или не отражать реакцию, происходящую в органе-мишени [Куценко С. А., 2004].

Повышение в биосредах (сыворотке крови, бронхиальном секрете) концентрации IL-6, IFN- γ и TNF- α , IL-2 отмечено в условиях контаминации никелем [Crittenden P. L., Filipov N. M., 2008]. Проникновение никеля в организм через кожу или дыхательную систему вызывает развитие аллергической реакции I типа и IV типа, опосредованной реакинами и аллерген-специфическими Т-лимфоцитами.

Никель и марганец могут входить в состав взвешенных частиц, последние имеют пористую поверхность и электростатические свойства, вследствие чего происходит их взаимодействие с аэроаллергенами и развитие специфической иммунной реакции [Aster J. C., 2005; Yang J, Ma Z., 2021]. В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* установлено, что марганец и никель повышают экспрессию HLA-молекулы II класса, CD86-антигена, CD23-антигена и продукцию Th2-цитокинов, обуславливающих интенсификацию процесса сенсибилизации и аллергического воспаления.

В группах наблюдения диапазон среднесуточных доз аэрогенной экспозиции никеля и фенола составил для детей $0,7 \cdot 10^{-6}$ – $9,3 \cdot 10^{-6}$, для взрослых — $3,5 \cdot 10^{-6}$ – $5,0 \cdot 10^{-5}$ мг/(кг·день), что превышает аналогичные значения, выявленные в группах сравнения, в 1,5–3,0 раза. Сравнительная характеристика профиля сенсибилизации детского и взрослого населения, проживающего в

условиях экспозиции никелем и фенолом в малых дозах, продемонстрировала особенности развития повышенной чувствительности к гаптенам, характеризующейся формированием IgE-опосредованной реакции на никель и IgG-опосредованной реакции на фенол [Зайцева Н. В. и др., 2023].

По результатам выполненного исследования особенностей иммунных показателей у детей с повышенным, относительно группы сравнения, содержанием в моче алюминия в 1,5 раза и в крови хрома в 1,2 раза выявлено нарушение клеточного звена иммунитета со снижением фагоцитарно активных клеток по критерию относительных фагоцитарно активных клеток и фагоцитарного числа. Отмечается развитие гиперчувствительности с возрастом уровня специфических антител к факторам контаминантного воздействия (IgG к алюминию, IgE к хрому), включение иммунного медиаторного механизма с активацией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β) [Патент № 2629597, 2017; Долгих О. В. и др., 2017].

Установлено, что детское население, проживающее на обследуемой территории, подвергается воздействию отходов переработки обогащательными фабриками комбината цветной металлургии, которые характеризуются наличием в них металлов I–III классов опасности (хрома, никеля, кадмия, свинца, вольфрама, меди, мышьяка, марганца и др.) [Долгих О. В. и др., 2017]. Выявлен достоверно повышенный, по сравнению с референтными значениями, уровень специфической сенсибилизации по критерию IgG к вольфраму у 34,1 % обследованных, к свинцу у 39,2 % обследованных с кратностью превышения по средним показателям в 1,8 и 1,2 раза соответственно ($p \leq 0,05$). При этом, относительно аналогичных показателей группы сравнения, установлено возрастание специфических антител к вольфраму у детей группы наблюдения в 2 раза, а специфических антител к свинцу в 1,8 раза. Увеличиваются шансы повышения IgG к свинцу при возрастании концентрации свинца в крови ($R^2 = 0,24$; $p \leq 0,05$).

При исследовании цитокиновых маркеров межклеточной иммунной регуляции у 21,6 % обследованных детей установлено достоверное возрастание, по сравнению с референтным диапазоном, продукции ИЛ-17 ($p \leq 0,05$). Повышение содержания ИЛ-17 и фактора некроза опухолей ($p \leq 0,05$) отмечено, относительно показателей группы сравнения, в 1,7 и 1,2 раза соответственно. Повышается вероятность возрастания ИЛ-17 при увеличении уровня марганца, ванадия и хрома в крови ($R^2 = 0,35$ – $0,62$; $p \leq 0,05$), фактора некроза опухолей при увеличении концентрации хрома, свинца и марганца в крови ($R^2 = 0,14$ – $0,45$; $p \leq 0,05$). Результаты оценки иммунологического статуса населения, проживающего в зоне аэрогенной экспозиции металлами, позволили идентифицировать комплекс показателей, отвечающих за изменения функциональных параметров иммунной реактивности, связанных с повышением

уровня специфической сенсибилизации организма к металлам и медиаторов межклеточной цитокиновой регуляции [Долгих О. В. и др., 2014].

Многочисленные эндогенные соединения исследуются в качестве потенциальных маркеров иммунных нарушений. Например, эозинофильный нейротоксин — продукт дегрануляции эозинофилов — предложен в качестве нового маркера для прогноза, диагностики и мониторинга аллергических заболеваний [Rabinovitch N., 2012; Kim, C. K., 2013]. Лейкотриен E(4) в моче исследуется как биомаркер воздействия табачного дыма и загрязнения воздуха окружающей среды, а также как предиктор риска обострения астмы, связанной с табачным дымом].

Результаты проведенного исследования детей школьного возраста, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов (до 1,3 ПДК) [Патент № 2626516, 2017], позволили установить присутствие N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в крови с кратностью превышения, относительно группы сравнения, в 2,6 раза и 3,7 раза соответственно ($p \leq 0,05$). Исследование участия неспецифических медиаторов эйкозаноидов в развитии иммунных нарушений у детей, экспонированных нитратами, показало возрастание продукции лейкотриенов C4/D4/E4 в 2,1 раза ($p \leq 0,05$) относительно показателей в группе сравнения (табл. 4.42) [Патент № 2626516, 2017], которые, однако, находились в пределах референтного диапазона в обеих группах.

Содержание провоспалительных факторов — простогландинов E2 и F2 α в крови детей группы наблюдения достоверно выше (в 2,6 и 1,5 раза соответственно, $p \leq 0,05$).

Таблица 4.42
Изменения некоторых показателей иммунной регуляции у детей в условиях воздействия нитратов и их производных

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения
IgG, г/дм ³	10,154 $\pm$ 0,451*	10,927 $\pm$ 0,531
IgM, г/дм ³	1,125 $\pm$ 0,102*	1,347 $\pm$ 0,08
IgA, г/дм ³	1,339 $\pm$ 0,097	1,352 $\pm$ 0,116
Лейкотриены C4/D4/E4, пг/см	92,92 $\pm$ 15,87*	38,49 $\pm$ 12,23
Простогландин E2, пг/см ³	1283,34 $\pm$ 302,411*	502,55 $\pm$ 15,631
Простогландин F2 α , пг/см ³	1073,71 $\pm$ 103,027*	713,45 $\pm$ 94,957
Интерлейкин-10, пг/см ³	1,513 $\pm$ 0,362*	3,378 $\pm$ 0,946
Интерлейкин-17, пг/см ³	2,696 $\pm$ 0,808*	1,406 $\pm$ 0,881
IgG специфический к N-нитрозодиметилламину, усл. ед.	0,176 $\pm$ 0,073*	0,115 $\pm$ 0,052

Примечание: * — разница достоверна относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Маркеры межклеточной иммунной регуляции у обследованных детей соответствовали референтному диапазону, однако отмечено достоверное снижение концентрации интерлейкина-10, относительно группы сравнения, в среднем в 2,2 раза ($p \leq 0,05$). В то же время при увеличении концентрации N-нитрозодиэтиламина в крови и нитратов в моче повышаются шансы увеличения уровня интерлейкина-17 ($R^2 = 0,43-0,74$, $p \leq 0,05$). Содержание сывороточных Ig A, M и G соответствовало возрастной норме, однако у 51,2 % детей наблюдалось достоверное снижение содержания IgG, а у 58,1 % — повышение содержания IgM по отношению к уровню в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

На фоне повышения шансов изменения показателей гуморального иммунитета при возрастании уровня контаминантов в биологических средах, снижение содержания IgG и IgM связано с возрастанием концентрации N-нитрозодиметиламина в крови и нитратов в моче ($R^2 = 0,33-0,94$; $p \leq 0,05$). Показано возрастание уровня специфической сенсибилизации к N-нитрозодиметиламину по критерию IgG, относительно референтного диапазона, у 47,6 % обследованных ($p \leq 0,05$). Содержание специфических антител превышало показатели в группе сравнения в 1,5 раза, хотя достоверных различий не выявлено [Патент № 2626516, 2017; Старкова. К. Г. и др., 2017].

В настоящее время усилия по использованию биомаркеров иммунотоксичности при экспозиции химических факторов риска сосредоточены на белках-мишенях, которые отражают аутоиммунный процесс, а именно, на продуктах деградации, возникающих при разрушении пораженных тканей, ферментах, участвующих в деградации тканей, цитокинах или других белках, связанных с иммунной активацией [Kroll M. et al., 1986; Gibson D. S. et al., 2010].

Таким образом, результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют, что в условиях контаминации биосред техногенными химическими веществами, связанной с их экспозицией, формируются изменения аллергического и иммунного статуса с разнонаправленным изменением фагоцитарной активности, экспрессии цитокинов, повышением специфических иммуноглобулинов, активацией лейкотриенового механизма аллергии.

4.2.11. Кожа и ее придатки

Кожа, сложная по своему строению ткань, играет сложную функциональную роль в организме человека. Выступает в качестве физического, химического, микробного, иммунологического барьера, защищающего организм от негативного воздействия вредных химических веществ, биологических

агентов, физических факторов. Активно поддерживает гидратацию, регулирует pH эпидермиса [Tsakok T. et al., 2019; Dijkhoff I. M. et al., 2020]. Механизм физического барьера «снаружи внутрь» проявляется в том, что десквамированный эпителий способен длительное время кумулировать на себе микро-частицы металлов (например, свинца), защищая тем самым нижние слои эпителия от контаминации [Кашуба, Н. А., 2015].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о связи между индуцированным повреждением кожи и аберрантными изменениями при воздействии химических токсичных веществ среды обитания на фоне генетических, эпигенетических особенностей организма человека [Radespiel-Tröger M. et al., 2018].

Токсическое действие на кожу ряда химических веществ обусловлено их способностью при ингаляционном, интраназальном, трансдермальном и других путях поступления оказывать раздражающее, сенсибилизирующее, цитотоксическое и общетоксическое действие (табл. 4.43).

Построение моделей для обоснования маркеров токсического действия на кожу представляет определенные трудности [Latchoumycandane C. et al., 2005; Тарасова Т. В. и др., 2016]. Это обусловлено тем, что негативные эффекты со стороны кожи проявляются в виде непрерывной реакции, характеризующейся изменениями тканей в зависимости от стадии повреждения. Хотя структурные и отчетливые физиологические изменения, вызванные многочисленными кожными токсинами, хорошо описаны, многие биохимические явления, сопровождающие прогрессирование кожной токсичности, еще предстоит охарактеризовать. В настоящее время в исследованиях по изучению негативного воздействия химических веществ уделяют большое внимание идентификации молекулярных маркеров, высвобождаемых из поврежденной ткани [Hamadeh H. K. et al., 2010; Afshari C. A. et al., 2011; Gray R. D. et al., 2013]. При этом молекулярные биомаркеры способны отражать биохимические события, лежащие в основе континуума от повреждения до заживления, включая эффекты начального клеточного повреждения, реакцию на потерю воды и нарушение pH, воспаление, регенерацию тканей [Gupta R. C., 2019]. Биомаркеры используются для определения прогрессирования повреждения кожи и в качестве индикаторов чувствительности, но основное применение кожных биомаркеров – это оценка потенциальной токсичности вещества и анализ риска, связанного с его воздействием [Gupta R. C., 2019].

В зависимости от применяемых методов маркеры условно можно подразделить на биохимические, иммунологические, молекулярные или молекулярно-генетические, протеомные и др.

Таблица 4.43

**Ключевые элементы патогенетического механизма действия на кожу
и ее придатки химических веществ при внешнесредовом поступлении**

Вещество	Токсический эффект	Ключевые элементы патогенетического механизма	Проявления токсического действия	Заболевание	Источник
1	2	3	4	5	6
Азота оксид, серы диоксид, хлор, бром, ацетон, акролеин	Раздражающий, прижигающий	Раздражение рецепторов поверхностного слоя дермы	Сухость, трещины, изъязвления	Дерматит	[Вредные вещества в промышленности, 1977; Исаев Л. К., 1997]
Фтор и его соединения, сероуглерод, бериллия фторид, бериллия гидроксид, водорода хлорид, свинец, алюминий	Цитотоксический	Нарушение дифференцировки и миграции кератиноцитов; развитие воспалительной реакции с активизацией апоптоза	Зуд, жжение сыпь, буллезные пузыри, изъязвления	Акне, дерматит, экзема	[Зайцева Н. В. и др., 2015; Radespiel-Tröger M. et al., 2018; Rajagopalan P. et al., 2018]
Хром, никель, кобальт, бериллий, ванадий, вольфрам, молибден, медь, мышьяк, рубидий, платина и платиноиды, динитрохлорбензол, скипидар	Раздражающий, сенситизирующий, цитотоксический	Разрушение белковых и липидных слоев мембран и внутриклеточных структур эпидермиса; нарушение деления и созревания клеток базального слоя эпидермиса; развитие иммуноаллергической воспалительной реакции; нарушение микроциркуляции	Эритема, отек, везикулезные высыпания, зуд, мокнутие, эрозия, серозные корки. Гипергидроз. Пигментация	Аллергический дерматит, экзема	[Вредные вещества в промышленности, 1977; Исаев Л. К., 1997]
Взвешенные вещества, взвешенные частицы PM _{2.5} , PM ₁₀	Цитотоксический	Изменение экспрессии белков дифференцировки эпидермиса (филаггрин, инволюкрин, лорикрин и кератины), пролиферации, нарушение метаболизма холестерина в матриксе корнеоцитов, индуцирование образования активных форм кислорода, активация апоптоза и аутофагии, развитие каскада воспалительных реакций		Атопическая экзема, немеланомный рак кожи	[Brown S. J., McLean W. H., 2012; Dijkhoff I. M. et al., 2020]

Окончание таблицы 4.43

1	2	3	4	5	6
Соли марганца, железа, урана, ртуть, креозотовое масло, карболовое масло	Цитотоксический	Разрушение белков и липопротеидов эпидермального и дермального слоев, нарушение процессов деления клеток базального слоя, созревания клеток эпидермиса, изменение кровоснабжения, воспаление, апоптоз	Высыпания, зуд, жжение, эритема, буллезные элементы, инфильтрация	Фото-дерматит	[Brown S. J., McLean W. H., 2012]
Бензол, толуол, бензин, керосин, нефть, возгоны каменноугольной смолы и пека (ксилол, этилбензол, нафталин, фенол, 2-метилнафталин, антрацен, 9-метил-антрацен, пирен, бенз(а)-пирен)	Цитотоксическое	Разрушение белков и липопротеиды эпидермального и дермального слоев, нарушает процессы деления клеток базального слоя, созревания клеток эпидермиса, изменяя кровоснабжение кожи, воспаление, апоптоз	Камедоны, узелки, воспалительный венчик с пустулой в центре	Дерматит, роговые акне, масляный фолликулит	[Вредные вещества в промышленности, 1977; Исаев Л. К., 1997]
Мышьяк, каустическая сода, хлорная известь, формалин	Цитотоксический	Аллостерическое ингибирование важного метаболического фермента комплекса пируватдегидрогеназы, который катализирует окисление пирувата до ацетил-КоА посредством NAD ⁺ . При ингибировании фермента нарушается энергетическая система клетки, что приводит к апоптозу	Ногти тусклые, выраженной истерченностью, деформированы, гиперкератоз, отслоение пластины, гиперпигментация. Околоногтевые валики воспалены, гипертрофированы, отекают	Онихии, паронихии	[Brown S. J., McLean W. H., 2012]

К биохимическим маркерам относят ферменты мышечного распада, в том числе креатинфосфокиназу, протеинкиназу С, лактатдегидрогеназу, аланин- и аспартатаминотрансферазу, альдолазу [Кашуба Н. А., 2015; Dijkhoff I. M. et al., 2020].

Иммунологическими методами выявляют:

- 1) IgE общий;
- 2) IgE-антитела специфические к антигенам химического происхождения – хрому, никелю, марганцу формальдегиду и др.;
- 3) IgG-антитела чувствительности к меди, алюминию, фтору, свинцу, мышьяку, фенолу, бензолу, бенз(а)пирену, лантаноидам и др.

В зависимости от негативного эффекта, который возникает при воздействии химических веществ, выделяют биомаркеры повреждения рогового слоя и потери целостности эпидермального барьера, маркеры воспаления, апоптоза, восстановления и заживления [Куценко С. А., 2004].

Биохимические маркеры потери барьера действуют как индикаторы последствий нарушения физического барьера, защищающего организм, и включают маркеры, отражающие потерю воды, изменения pH и микробную инвазию (табл. 4.44).

Таблица 4.44

**Биомаркеры биохимических событий со стороны кожи,
индуцированных воздействием химических веществ**

Биохимическое событие, индуцированное химическими веществами	Наименование биомаркера	Источник литературы
Повреждение рогового слоя	Кератин 1, кератин 10, кратин 11, ксмоглеин-1, дсмоколлин-1, корнеодесмозин, общий белок, адгезионный соединительный белок, экспрессия генов IL-1 β /IL-1 γ	[Zatta P. et al., 1999; Mendrick D. L., Schnackenberg L., 2009; Radespiel-Tröger M. et al., 2018]
Потеря влаги	Церамиды с длинной цепью, пирролидонкарбоновая кислота	[Pfeffer K., 2003; Mendrick D. L., Schnackenberg L., 2009; Ghosh S. P. et al., 2013]
Ноцицептивная реакция: раздражение кожи	Гистамин, ИЛ-1 β /ИЛ-1 γ	[Mendrick D. L., Schnackenberg L., 2009]
Ноцицептивная реакция: изменение внутрикожного pH	mPHK карбоангидразы	[Kouskoumvekaki I., Panagiotou G., 2011]
Воспалительные реакции, апоптоз	Белки, регулирующие транскрипцию HMG, провоспалительные цитокины (TNF- α и IL-1 β)	[Prussin C., Metcalfe D. D., 2003; Kouskoumvekaki I., Panagiotou G., 2011; Gallo R. L., Hooper L. V., 2012]
Восстановление эпидермиса	HMGB1, Ki67 и расщепленную каспазу 3	[Radespiel-Tröger M. et al., 2018]

Среди биомаркеров повреждения рогового слоя и потери эпидермального барьера наиболее ключевыми являются молекулы, которые изменяют уровни экспрессии белков и кодирующих их генов, включая профилаггрин, филаггрин – главный компонент кератогиалиновых гранул, регулятор уплотнения кератиноцитов для формирования барьера и важный регулятор гомеостаза кальция во время дифференцировки клеток; гигроскопичные аминокислоты, высвобождаемые при деградации белка, являющиеся значимыми компонентами влагоудерживающего эпидермального барьера (кератины 1, 10 и 11), пирролидонкарбоновая кислота, белки адгезии и адгезионного соединения, включая десмоглеин-1, десмоколлин-1, а также корнеодесмозин и длинноцепочечные церамиды [Zatta P. et al., 1999; Куценко С. А., 2004; Mendrick D. L., Schnackenberg L., 2009].

Распространенной реакцией, вызванной воздействием на кожу химических веществ, является активация каскадов, опосредованных другими факторами (теплом, холодом, болью и механорецепторами). Эти процессы регулируются семейством сенсорных рецепторов переходного рецепторного потенциала (TRP), из которых TRP1, рецептор капсаицина, является наиболее характерным членом дермальных рецепторов. Активация рецепторов TRP инициирует высвобождение внутриклеточного и поглощение внеклеточного кальция, высвобождение субстанции P, пептида, активируемого геном кальцитонина (CGRP), и нейрокина А из периферических нервных окончаний, белковых маркеров, которые часто можно идентифицировать в раневой жидкости. Гистамин, высвобождаемый тучными клетками в ответ на токсические раздражители и аллергены, вызывает зуд и болевые ощущения. Зуд, вызванный гистамином, сопровождается наличием волдыря из-за повышенной проницаемости кровеносных сосудов и покраснением кожи или «нейрогенной вспышкой», возникающей в результате аксональной рефлекторной реакции [Kouskoumvekaki I., Panagiotou G., 2011].

Окислительный стресс играет значительную роль в аллергических и воспалительных заболеваниях кожи [Okayama Y., 2005; Cannavò S. P., 2020]. Кожа, обладая наибольшей площадью поверхности из всех органов тела, играет решающую роль в защите организма от внешних негативных воздействий. Однако она подвержена окислительному стрессу, вызванному АФК, генерируемыми в ответ на экспозиции химических веществ, особенно при нарушении структуры кожи, например, при атопическом дерматите [Roan F. et al., 2019]. Дисфункциональные иммунные реакции на триггеры приводят к перепроизводству провоспалительных цитокинов и АФК, что обуславливает повреждение тканей [Bertino L. et al., 2020].

Негативное влияние химических веществ техногенного происхождения приводит к развитию иммуноаллергических реакций, являющихся основой

аллергического заболевания кожи — атопического дерматита, приобретающего хроническое течение. Атопический дерматит, как правило, развивается у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеет рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений. Заболевание характеризуется экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня IgE и гиперчувствительностью к специфическим и неспецифическим аллергенам [Шабалов Н. П., 2011]. На возникновение атопического дерматита в детском возрасте оказывают влияние химические факторы среды обитания. Широкое использование токсикантов в различных отраслях промышленности, выделение их с выбросами и сбросами в объекты окружающей среды формируют риск негативного воздействия на здоровье, в том числе на развитие заболеваний кожи. В углубленном исследовании доказана достоверная связь повышения уровня заболеваемости атопическим дерматитом у школьников с повышением содержания формальдегида, бенз(а)пирена в крови ($0,36 \leq R^2 \leq 0,41$; $169,40 \leq F \leq 195,63$; $p \leq 0,0001$) [Патент № 2784352, 2022]. Формальдегид при экзогенном поступлении в организм характеризуется общетоксическим действием с развитием, среди прочих, сенсибилизирующего и иммуностропного эффектов с антигенной стимуляцией иммунной системы, образованием специфических антител, увеличением содержания Т-клеток памяти. При хроническом воздействии бенз(а)пирена происходят существенные изменения функциональных показателей иммунной системы, которые проявляются в повышенной специфической чувствительности организма к компонентам факторной нагрузки, увеличении уровня показателя эндотелиальной дисфункции и ряда медиаторов иммунной регуляции. Выявлена достоверная связь повышения уровня заболеваемости атопическим дерматитом с повышением содержания в крови альфа 1-глобулинов, моноцитов, интерлейкина-4 (ИЛ-4), сывороточного IgA, CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов относительное число ($0,10 \leq R^2 \leq 0,47$; $32,83 \leq F \leq 261,39$; $p \leq 0,0001$).

Для прогноза и раннего выявления у детей школьного возраста атопического дерматита, ассоциированного с воздействием техногенных химических факторов (например, формальдегида и бенз(а)пирена), предложено использовать совокупность диагностических биомаркеров экспозиции и эффекта: содержание в крови формальдегида и бенз(а)пирена; содержание альфа-1-глобулина, моноцитов, ИЛ-4, IgA, CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов относительное число. Комплекс биомаркеров обоснован доказанными причинно-следственными связями между воздействием факторов экспозиции и показателями негативных эффектов [Патент № 2784352, 2022].

Прогноз развития атопического дерматита у детей, подвергающихся аэрогенной экспозиции формальдегидом и бенз(а)пиреном, базируется на системе показателей и критериев:

- в крови формальдегид в 8 раз и более, бенз(а)пирен от 0,008 мг/дм³ и более превышают региональный фоновый уровень (например, для Пермского края фоновый уровень формальдегида составляет 0,0050±0,0014 мг/дм³; бенз(а)пирена — 0,0 мг/дм³);
- альфа 1-глобулин в сыворотке крови в пределах 2,8–3,2 г/дм³;
- моноциты в крови в пределах 6,0–9,0 %;
- ИЛ-4 в крови в пределах 1,02–1,99 пг/мл;
- IgA в сыворотке крови в пределах 1,18–1,78 г/дм³;
- CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов относительное число в крови в пределах 22,2–26,4 %.

Прогноз риска развития нарушений со стороны кожных покровов в виде меланоза или дисхромии у населения при экспозиции мышьяком осуществляется на основе комплекса показателей и критериев [Патент № 2714325, 2020]:

- содержание мышьяка в моче более 0,3 мг/дм³;
- содержание IgG специфического к мышьяку более 0,1 мг/дм³.

При токсических повреждениях кожи разрушение клеточных мембран приводит к пассивному высвобождению внутриклеточных белков во внеклеточное окружение, где эти молекулы действуют как мощные иммуномодуляторы и хемоаттрактанты, активируя резидентные иммунные клетки и рекрутируя циркулирующие иммунные клетки в поврежденную ткань. Решающее значение для ответа на повреждение играют белки и пептиды — алармины, регулирующие транскрипцию HMG, провоспалительные цитокины, в том числе TNF-α и IL-1β, которые используются для идентификации и характеристики опосредованных токсикантами воспалительных реакций со стороны кожи. В неповрежденной коже после воздействия токсичных веществ за первоначальными воспалительными реакциями следует накопление моноцитов и макрофагов, которые фагоцитируют мертвые клетки и дебрис, индуцируют апоптоз поврежденных клеток [Chan J. K. et al., 2012; Gallo R. L., Hooper L. V., 2012]. Во время этого процесса высвобождение микровезикул из кератиноцитов и резидентных клеток служит для переноса материалов нуклеиновых кислот, включая мРНК и микроРНК, во внеклеточное пространство и, в случае микроРНК, даже в системный кровоток. Идентификация стабильных малых молекул, высвобождаемых в ответ на токсическое повреждение, обеспечивает богатый источник биомаркеров, включая специфические подмножества молекул мРНК, которые обозначают не только токсические реакции, но также отражают прогрессирование повреждения [Etheridge A. et al., 2011; Valencak J. et al., 2011]. Эти небольшие некодирующие молекулы РНК регулируют уровни мРНК специфичным для последовательности образом; miRNAs необычайно стабильны в жидкостях организма, легко амплифицируются с помощью методов ПЦР [Valencak J. et al., 2011; Friedman E. B. et al., 2012].

В коже воспаление и заживление характеризуются экспрессией и высвобождением белков-регуляторов роста. Поскольку эти регуляторы редко экспрессируют на высоких уровнях в коже, некоторые из этих гомеостатических медиаторов являются эффективными биомаркерами токсичности. Молекулы, включая HMGB1, Ki67 и расщепленную каспазу 3, идентифицированы в коже, поврежденной токсическими веществами, и их уровни хорошо коррелируют с заживлением кожных покровов [Ji H., Li X.-K., 2016]. Специфические субпопуляции инфильтрирующих Т-клеток, включая CD681 и CD31, также тесно связаны с разрешением воспаления и заживлением кожи. Маркер повреждения ДНК phosph-H2A.X оказался неоценимым в качестве гистохимического биомаркера кожи, поврежденной токсическими веществами. Вместе с тем, провоспалительные молекулы и цитокины, как биомаркеры кожной токсичности, имеют ряд проблем, включая короткий период их полувыведения, низкие или слабо определяемые базовые уровни, отсутствие ткане- или токсикоспецифической экспрессии, индивидуальные различия в исходном уровне и в уровне ответной реакции на воздействие токсиканта.

Для оценки негативных эффектов при воздействии химических веществ на кожу используют методы ультраструктурного и гистологического анализа срезов тканей. Например, при микроскопическом исследовании очевидны грубые последствия воздействия везикантов, отделение базальных кератиноцитов кожи от базальной мембраны и образование заполненных водой волдырей. Микроскопический анализ, указывающий на токсическое повреждение, может быть подтвержден с помощью иммунного окрашивания белков, указывающих на токсинопосредованное повреждение, таких как воспалительные биомаркеры миелопероксидаза, циклооксигеназа-2. К ультраструктурным изменениям кожи, вызванным воздействием химических веществ, относят шелушение и разрывы в роговом слое, потерю границы между дермой и эпидермисом, повреждение ретикулярной дермы, дезорганизацию кубовидных и столбчатых клеток в базальном слое, кариолизис и призрачные остатки клеток мембраны, а также бесклеточные участки в базальном слое с уменьшенным количеством эпидермальных нисходящих разрастаний или сетчатых гребней плюс отек, кровоизлияние, воспалительная клеточная инфильтрация и повышенное отложение коллагена в дерме [Bartsch H., Nair J., 2000; Radespiel-Tröger M et al., 2018].

Имеются разработки в области высокочувствительной детекции белков с использованием протеомного анализа кожи, сыворотки крови и интерстициальной жидкости, которые позволили выявить до 21 кандидатного белка при псориазе (в том числе антиген-2 плоскоклеточного рака, цитokerатин 14, 17, глутатион-S-трансфераза, белок теплового шока 27, RhoGDP-ингибитор диссоциации 1 и др.) [Carlén L. M. et al., 2005], до 46 кандидатных белков при

атопическом дерматите (в том числе NCC27) [Park Y. D. et al., 2006], до 185 кандидатных белков при хронической экземе кожи рук, относящихся в основном к барьерным белкам — филаггрин (FLG) [Brown S. J., McLean W. H., 2012], FLG-2, хонерин; антимикробные пептиды S100A7 и S100A8/A9, малый пролиновый белок 2B и S100A11 и др. [Molin S. et al., 2015].

Благодаря GWAS-исследованиям (Genome-Wide Association Studies — полногеномный поиск ассоциаций), а также более локальным исследованиям с применением методологий секвенирования к настоящему времени частично расшифрована структура генетических рисков развития: псориаза (локусы PSORS, ген TNF-A, RAGE-ген, ген IL-10; rs1800871, ген IL-12B, rs7709212, ген RUNX3, rs7536201, rs1886734, гены апоптоза и медиаторов воспаления (DR4 Glu228Ala, Casp10 Ile479Leu, rs 12188300, IL-12 B A/T и TRAF3IP2 Trp74Arg; псориатического артрита (ген IL-23R, rs7530511, rs11209026, ген IL-12B rs3212227; rs6887695, аллель G (Arg) гена DR4 Lys441Arg и аллель T полиморфизма rs12188300 гена IL-12 B A/T), атопического дерматита (ген филаггрин, rs1800795 ген IL-6, ген DEFB1), системной красной волчанки (гены TNFSF4, CD44, IRF8, MIR-146A, TMEM39A) [Wong H. K. et al., 2006; Nedoszytko B. et al., 2007; Filer C. et al., 2008; Максимова Ю. В. и др., 2015; Zhang J. et al., 2015].

Таким образом, существующая научно-методическая база биомаркеров, оцениваемых традиционными и инновационными методами исследований, позволяет с достаточной эффективностью осуществлять прогноз, раннее выявление и профилактику негативных эффектов со стороны кожи и кожных придатков, ассоциированных с воздействием факторов риска среды обитания.

Список литературы к главе 4

Аглетдинов, Э. Ф. Влияние полиметаллической пыли медно-цинковых колчеданных руд на состояние минерального обмена и костной ткани / Э. Ф. Аглетдинов, Н. В. Нургалеев, Е. Р. Фаршатова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. 2011; 15(134): 15–18.

Александров, А. Г. Сердечные тропонины: Биохимические и клинические особенности / А. Г. Александров, А. Ю. Мазаев, А. М. Чаулин, О. С. Александрова // Дневник науки. 2019; 8 (32): 8.

Аликина И. Н. Аллергическая и специфическая чувствительность у детского населения, ассоциированная с воздействием химических факторов среды обитания / И. Н. Аликина, О. В. Долгих // Гигиена, экология и риски здо-

ровью в современных условиях: материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. — Саратов, 2020. — С. 25–27.

Аликина, И. Н. Иммунологические маркеры формирования бронхиальной астмы у детей в условиях контаминации биосред техногенными химическими факторами / И. Н. Аликина, О. В. Долгих // Гигиена и санитария. 2022; 101(6): 670–674. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-670-674.

Артеменков, А. А. Проблема профилактики эндемических заболеваний и микроэлементозов у человека / А. А. Артеменков. Профилактическая медицина. 2019; 22(3): 92–100. DOI: 10.17116/profmed20192203192.

Астахин, А. В. Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике / А. В. Астахин, О. О. Евлашева, Б. Н. Левитан // Астраханский медицинский журнал. 2016; 11(4): 9–13.

Афанасьева, Т. А. Токсическое действие хрома и его соединений на организм человека и способы снижения концентрации хромсодержащих соединений в окружающей среде / Т. А. Афанасьева // Вестник Уральской государственной медицинской академии, посвящен 10-летию выпуска первого номера журнала. — Екатеринбург: УГМА, 2005; 13. — С. 155–156.

Бастраков, С. И. Оценка риска качества питьевой воды для здоровья населения / С. И. Бастраков, А. П. Николаев // Санитарный врач. 2013; 3: 9–10.

Бондаренко, В. М. Воспаление и нейродегенеративные изменения в развитии хронической патологии центральной нервной системы / В. М. Бондаренко // Медицинский вестник Юга России, 2010; 4: 3–7.

Борзов Е. В. Аденоиды. Детская оториноларингология; под ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. 2005; Т.1: 296–298.

Валина, С. Л. Роль техногенных химических факторов риска в развитии когнитивных дисфункций у детей в зоне влияния предприятий цветной металлургии / С. Л. Валина, О. Ю. Устинова, М. А. Савинков [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(11): 1354–1361. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1354-1361.

Вандышева, А. Ю. Темпы биологического созревания и особенности нарушений костно-мышечной системы у детей в условиях пероральной экспозиции стронция с питьевой водой / А. Ю. Вандышева, К. П. Лужецкий, О. Ю. Устинова, А. А. Щербаков // Здоровье населения и среда обитания. 2015; 12(273): 45–47.

Васенина, Е. Е. Окислительный стресс в патогенезе нейрогенеративных заболеваний: возможности терапии / Е. Е. Васенина, О. С. Левина // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 3-4: 39–46.

Великий, Д. А. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения / Д. А. Великий, О. Е. Гичкун, А. О. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(7): 403–409. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-7-403-409.

ВОЗ, 2015. Биомониторинг человека: факты и цифры [Электронный ресурс]. Копенгаген: ВОЗ, 2015. — URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040> (дата обращения 05.02.2024).

Волкова, М. В. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа / М. В. Волкова, Ю. И. Рагино // Атеросклероз. 2021; 17(4): 79–92. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92.

Вредные вещества в промышленности: справочник для химиков, инженеров и врачей; под ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. — Л.: Химия, 1977. — 593 с.

Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп; под ред. В. А. Филова. — Л.: Химия, 1989. — 593 с. ISBN 5-7245-0264-X.

Гичев, Ю. П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека: учебное пособие / Ю. П. Гичев. — Новосибирск: СО РАН, 2002. — 230 с. ISBN 5-93239-040-9.

Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с.

Демьянцева, Е. А. Механизм образования и негативное влияние выбросов, содержащих оксиды азота / Е. А. Демьянцева, Е. А. Шваб, Е. О. Реховская // Молодой ученый. 2017; 2: 231–234

Долгих, О. В. Анализ показателей иммунного статуса у детей в условиях аэрогенной экспозиции металлами / О. В. Долгих, А. В. Кривцов, О. А. Бубнова [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(1): 26–29. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-26-29.

Долгих, О. В. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды / О. В. Долгих, К. Г. Старкова, А. В. Кривцов, О. А. Бубнова // Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 45–48. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48.

Долгих, О. В. Иммунологические маркеры нарушения здоровья детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха алюминием /

О. В. Долгих, Е. А. Отавина, А. В. Кривцов [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 2(311): 15–18. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-311-2-15-18.

Долгих, О. В. Особенности генетического полиморфизма и иммунного статуса у детей, экспонированных бенз(а)пиреном / О. В. Долгих, А. В. Кривцов, О. А. Бубнова [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия биология. 2014; 4: 97–100.

Долгих, О. В. Особенности специфической сенсибилизации к гаптенам и иммунный статус у обучающихся различных возрастных групп / О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Российский иммунологический журнал. 2020; 23(2): 209–216. DOI: 10.46235/1028-7221-266-ФОН.

Долгих, О. В. Особенности формирования специфической гаптенной сенсибилизации к фенолу у детей / О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Анализ риска здоровью. 2022; 1: 133–139. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.

Донских, И. В. Влияние фтора и его соединений на здоровье населения (обзор данных литературы) / И. В. Донских // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 3(91): 179–185.

Дроздов, А. А. Заболевания крови. Полный справочник / А. А. Дроздов, М. В. Дроздова. М.: Эксмо, 2008. 606 с. ISBN 978-5-699-29525-8.

Дубинина, Е. Е. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера / Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина, Н. Г. Незнанов [и др.] // Биомедицинская химия. 2015; 61(1): 57–69. DOI: 10.18097/PBMC20156101057.

Енисеева, Е. С. Ассоциированные с эозинофилией заболевания и расстройства / Е. С. Енисеева, Г. М. Орлова, Н. О. Сараева, Л. Г. Смолькова // Сибирский медицинский журнал. 2006; 6: 14–19.

Жданова-Заплесвичко, И. Г. Биомаркеры неканцерогенных негативных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства / И. Г. Жданова-Заплесвичко, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Гигиена и санитария. 2018; 97(5): 461–469. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-5-461-469.

Жданова-Заплесвичко, И. Г. Оценка нарушений биохимических показателей состояния костной ткани у детей в условиях аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов в зоне влияния предприятия по производству алюминия / И. Г. Жданова-Заплесвичко, М. А. Землянова, Е. В. Пескова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2017; 2: 216–221.

Жигулева, Л. Ю. Организация специализированной медицинской помощи лицам с заболеваниями системы крови в Санкт-Петербурге / Л. Ю. Жигулева, К. М. Абдулкадыров // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014; 7(1): 1–8.

Журавская, Н. С. Интоксикация фтором и его соединениями / Н. С. Журавская, Н. А. Рущенко, Б. В. Окунь [и др.]. — Владивосток: Медицина ДВ, 2014. — 54 с.

Забродский, П. Ф. Иммунотоксикология ксенобиотиков / П. Ф. Забродский, В. Г. Мандыч. — Саратов: Изд-во СВИБХБ, 2007. — 420 с. ISBN 978-5-91272-254-7.

Заднипрный, И. В. Морфологические маркеры нитритного повреждения миокарда в эксперименте / И. В. Заднипрный, Т. П. Сатаева, О. С. Третьякова // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). 2017; 1(2): 7–12. DOI: 10.17116/operhirurg2017127-12.

Зайцева, Н. В. Аэрогенная экспозиция никелем и фенолом и особенности иммунного ответа, опосредованного иммуноглобулинами класса Е и G / Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Анализ риска здоровью. 2023; 2: 160–167. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.16.

Зайцева, Н. В. Гаптены природного и техногенного происхождения и клеточная гибель: монография / Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, Д. Г. Дианова. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. — 301 с. ISBN 978-5-398-02461-6.

Зайцева, Н. В. Использование физических параметров фаций мочи для диагностики начальных реакций на негативные факторы внешней среды / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, А. М. Игнатова [и др.] // Анализ риска здоровью – 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. Т. 2. — С. 210–214.

Зайцева, Н. В. Исследование острой токсичности аэрозоля наноразмерного оксида марганца при ингаляционном поступлении / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, В. Н. Звездин [и др.] // Российские нанотехнологии. 2015; 10(5-6): 117–122.

Зайцева, Н. В. Маркеры дисбаланса нейромедиаторов ЦНС у детей при потреблении питьевой воды с повышенным содержанием марганца / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова // Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития: сборник научных трудов; под ред. академика РАН, РАЕН Ю. А. Рахманина. — М.: РАЕН, 2016. — С. 116–120.

Зайцева, Н. В. Научные основы оценки воздействия химических факторов риска на сердечно-сосудистую систему и организация профилактической модели амбулаторно-поликлинической помощи: монография / Н. В. Зайцева,

М. Я. Подлужная, А. Ю. Зубарев, М. А. Землянова. — Пермь: Книжный формат, 2009. — 281 с. ISBN 978-5-91754-031-3.

Зайцева, Н. В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии химических веществ / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Е. В. Пескова // Экология человека. 2020а; 3: 47–53. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-3-47-53.

Зайцева, Н. В. Особенности изменений биохимических и гематологических показателей у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием марганца / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Д. Л. Мазунина // Здоровье населения и среда обитания. 2014; 2: 41–44.

Зайцева, Н. В. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия / Н. В. Зайцева, Т. И. Жданова-Заплесвичко, С. В. Клейн // Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения: сборник материалов Международного Форума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды. — М., 2017. — С. 168–171.

Зайцева, Н. В. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на детское население в зоне влияния предприятий по производству алюминия / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(1): 68–75. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-68-75.

Зайцева, Н. В. Распределение твердых частиц микроразмерного диапазона в дыхательных путях человека: натурный эксперимент / Н. В. Зайцева, Д. А. Кирьянов, С. В. Клейн [и др.] // Гигиена и санитария. 2023а; 102(5): 412–420. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-412-420.

Зайцева, Н. В. Роль химических факторов риска в развитии сосудистых нарушений у взрослого населения селитебных территорий в зоне влияния предприятий алюминиевого производства / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2017а; 11: 8–13.

Зайцева, Н. В. Техногенно-обусловленная патология человека: учебное пособие / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова [и др.]. — Пермь: ПГНИУ, 2014а. — 167 с. ISBN 978-5-7944-2340-2.

Зайцева, Н. В. Токсиколого-гигиеническая характеристика некоторых металлсодержащих наночастиц при различных способах экспозиции: бионакопление и морфофункциональные особенности воздействия / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, В. Н. Звездин, А. А. Довбыш // Актуальные гигиенические аспекты нанотоксикологии: теоретические основы, идентификация опасности

для здоровья и пути её снижения: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. д-ра мед. наук В. Б. Гурвича. — Екатеринбург: Изд-во ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2016. — С. 26–30.

Захаров, И. С. Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Г. В. Вавин // Вестник Авиценны. 2013; 4: 120–123.

Землянова, М. А. Ассоциативные связи показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, крови и иммунной системы с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Д. В. Горяев, В. М. Ухабов // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2022; 30(11): 54–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-11-54-61.

Землянова, М. А. Биохимические маркеры нарушения здоровья детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлороорганических соединений / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, О. В. Пустовалова // Здоровоохранение Российской Федерации. 2011; 5: 58–59.

Землянова, М. А. Биохимические маркеры негативных эффектов у детей при воздействии хлорорганических соединений, поступающих в организм с питьевой водой / М. А. Землянова, Н. Е. Федорова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания. 2011а; 9(222): 33–37.

Землянова, М. А. Изменения биохимических показателей нейротрансдачи у детей с повышенной концентрацией алюминия в моче / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2018; 3: 308–312.

Землянова, М. А. Изменения биохимических показателей у детей, подвергающихся воздействию объектов накопленного вреда окружающей среде / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, О. В. Пустовалова // Гигиена и санитария. 2022а; 101(6): 675–682. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-675-682.

Землянова, М. А. Исследование и оценка токсичности нанодисперсного оксида алюминия при многократной ингаляционной экспозиции / М. А. Землянова, М. С. Степанков, А. М. Игнатова // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2019; 4: 482–487. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-4-482-487.

Землянова, М. А. Научное обоснование и применение биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, А. Н. Пережогин // Анализ риска здоровью – 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты. Совместно с международной встречей по окружающей среде и

здоровью RISE-2021: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2021. Т. 1. — С. 100–105.

Землянова, М. А. Обоснование ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови и иммунной системы у детей с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2022b; 101(11): 1347–1353. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1347-1353.

Землянова, М. А. Оценка изменений содержания биохимических показателей и белковых фракций в сыворотке крови у работников, занятых на предприятии по подземной добыче хромовых руд / М. А. Землянова, Е. В. Пескова, Ю. В. Кольдибекова, О. В. Пустовалова // Медицина труда и промышленная экология. 2022с; 62(3): 201–206. DOI: 10.1096/fj.11-192484.

Землянова, М. А. Оценка нарушения биотрансформации формальдегида в организме детей при внешнесредовом аэротехногенном воздействии / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, С. Г. Щербина // Здоровье семьи — 21 век. 2013; 1(1): 77–90.

Землянова, М. А. Оценка реакции дыхательных путей на однократное интратрахеальное введение нано- и микроразмерных частиц оксида алюминия / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, А. М. Игнатова, М. С. Степанков // Гигиена и санитария. 2019a; 98(2): 196–202. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-196-202.

Землянова, М. А. Реализация рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических факторов экспозиции, связанной с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема / М. А. Землянова, И. В. Тихонова // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 11(320): 42–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47.

Землянова, М. А. Тенденции состояния здоровья детского населения и их связь с основными аэрогенными факторами риска в условиях специфического загрязнения атмосферного воздуха предприятиями металлургического и деревообрабатывающего профиля / М. А. Землянова, А. Н. Пережогин, Ю. В. Кольдибекова // Анализ риска здоровью. 2020; 4: 46–54. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.05.

Зобнин, Ю. В. Токсическое повреждение печени у детей / Ю. В. Зобнин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017; 151(4): 37–53.

Зубарев, А. Ю. Анализ структурно-динамических и прогнозных тенденций преждевременной смертности населения г. Перми для задач социально-

гигиенического мониторинга / А. Ю. Зубарев // Здоровье населения и среда обитания. 2009; 6: 34–37.

Иванов, А. В. Роль факторов окружающей среды в формировании патологии пищеварительного тракта у детей / А. В. Иванов, Н. В. Рылова, Г. Н. Хафизова // Казанский медицинский журнал. 2009; 90 (4): 590–592.

Исаев, Л. К. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: в 2 т.; под ред. Л. К. Исаева. М.: ПАИМС, 1997. 1008 с.

Кадомцева, Л. В. Аполипопротеины В и А1 — как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Л. В. Кадомцева, А. А. Зуфаров, Н. В. Поликарпова // Вестник экстренной медицины. 2019; 12(5): 67–70.

Камилов, Ф. Х. Особенности обмена костной ткани при хронической интоксикации элементами, содержащимися в медно-цинковых колчеданных рудах / Ф. Х. Камилов, Е. Р. Фаршатова, Н. В. Нургалеев [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2013; 14(1): 76–79.

Камилов, Ф. Х. Остеопороз: влияние хлорорганических производных алифатических углеводов на метаболизм костной ткани / Ф. Х. Камилов // Вестник Академии наук РБ. 2011; 16(2): 50–56.

Камилов, Ф. Х. Ремоделирование костной ткани при действии хлорпроизводных низкомолекулярных алифатических углеводов / Ф. Х. Камилов, Т. И. Ганеев, Е. Р. Фаршатова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6(2): 305–309.

Кашуба, Н. А. Особенности взаимодействия свинца с кожей человека / Н. А. Кашуба // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2015; 34(1516): 194–201.

Клиническая биохимия; под ред. акад. В. А. Ткачука. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 454 с. ISBN 978-5-9704-0733-2.

Кольдибекова, Ю. В. Биохимические маркеры негативных эффектов у детей при хронической внешнесредовой экспозиции ароматических углеводов / Ю. В. Кольдибекова // Уральский медицинский журнал. 2011; 7(85): 43–46.

Кольдибекова, Ю. В. Влияние повышенного содержания мышьяка в питьевой воде на изменения биохимических показателей негативных эффектов у детей, проживающих на территории природной геохимической провинции / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, О. В. Пустовалова, Е. В. Пескова // Гигиена и санитария. 2020; 99(8): 834–840. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-834-840.

Кольдибекова, Ю. В. Выявление причинно-следственных связей негативных эффектов со стороны центральной нервной и костной систем у детей в зоне влияния выбросов алюминиевого производства / Ю. В. Кольдибекова,

О. В. Пустовалова // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2018: 359–364.

Кольдибекова, Ю. В. Изменения биохимических показателей нейротоксических эффектов у детей при повышенном содержании алюминия и марганца в биосредах / Ю. В. Кольдибекова, О. В. Пустовалова // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. — С. 610–617.

Кольдибекова, Ю. В. Исследование и оценка некоторых биохимических показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых, проживающих в зоне влияния выбросов целлюлозно-бумажного предприятия / Ю. В. Кольдибекова // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2018: 256–261.

Кольдибекова, Ю. В. Обоснование биохимических маркеров эффектов у детей при хронической внешнесредовой экспозиции ароматических углеводов / Ю. В. Кольдибекова // Уральский медицинский журнал. 2011а; 7(85): 43–46.

Кольдибекова, Ю. В. Обоснование профиля биомаркеров негативных эффектов у детей в условиях сочетанного воздействия факторов внешней и образовательной сред / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Н. В. Зайцева // Гигиена и санитария. 2020а; 99(11): 1236–1245. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-11-1236-1245.

Кольдибекова, Ю. В. Оценка риска нарушений состояния здоровья у детей, проживающих в зоне влияния производства металлургического глинозема / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, А. М. Игнатова [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(2): 135–141. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-135-141.

Концевая, А. В. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I / А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова,

О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 219–226. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2584.

Корабельников, Д. И. Современные биомаркеры острого повреждения почек / Д. И. Корабельников, М. О. Магомедалиев // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16(1): 87–104. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171.

Коровина, Н. А. Дисметаболические нефропатии у детей: диагностика и лечение: Руководство для врачей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова. — М., 2007. 80 с.

Кравченко, С. Д. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП [Электронный ресурс] / С. Д. Кравченко, Н. М. Козлова, О. В. Тирикова // Международный научно-исследовательский журнал. 2022; 8(122). — URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49468402> (дата обращения 27.02.2024). DOI: 10.23670/IRJ.2022.122.86.

Крохалева, С. И. Содержание нитратов в растительных продуктах и их влияние на здоровье человека / С. И. Крохалева, П. В. Черепанова // Вестник Приамурского государственного университета им. Шолом-Алейхема 2016; 3(24): 27–36.

Кудаева, И. В. Особенности и закономерности изменений нейрохимических показателей на разных этапах хронической интоксикации ртутью / И. В. Кудаева, В. С. Рукавишников, О. Л. Лахман // Гигиена и санитария. 2021; 100(12): 1462–1466. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1462-1466.

Куценко, С. А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание / С. А. Куценко. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 720 с. ISBN: 5-93929-092-2.

Ланин, Д. В. Характеристика регуляторных систем у детей при воздействии химических факторов среды обитания / Д. В. Ланин, Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Гигиена и санитария. 2014; 93(2): 23–26.

Лисицын, Ю. П. Концепция факторов риска и образа жизни / Ю. П. Лисицын // Здравоохранение РФ. 1998; 3: 49–52.

Магомадова, С. Р. Ноотропы как лекарственные средства, влияющие на высшие интегративные функции мозга детей, у которых выявлены неврологические заболевания / С. Р. Магомадова // Молодой ученый. 2014; 16: 118–121.

Маклакова, О. А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения (когортное исследование) / О. А. Маклакова // Анализ риска здоровью. 2019; 2: 56–63. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.06.

Максимова, Ю. В. Полиморфизм некоторых генов иммунного ответа при atopическом дерматите / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. 2015; 14(5): 24–27. DOI: 10.17116/klinderma201514524-27.

Мамбеталин, Е. С. Клиническое значение бета-2-микроглобулина в диагностике хромовой интоксикации / Е. С. Мамбеталин, А. С. Ахметов, Л. К. Торицина, О. М. Курмангалиев // Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. — Актобинск, 1981: 77–80.

Мамедов, М. К. Клеточная цитотоксичность иммунцитов и методические подходы к ее оценке // М. К. Мамедов, А. А. Кадырова, Н. О. Гудратов, Г. М. Мамедов // Биомедицина (Баку). 2022; 20(1): 14–22. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-14-23.

Мамырбаев, А. А. Токсикология хрома и его соединений / А. А. Мамырбаев. — Актобе, 2012. — 284 с. ISBN 9965-02-362-X.

Мартинovich, Г. Г. Активные формы кислорода в регуляции функций и свойств клеток: явления и механизмы / Г. Г. Мартинovich. — Минск: БГУ, 2021. — 239 с. ISBN: 978-985-881-022-1.

Муслимова, О. В. Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек / О. В. Муслимова, В. А. Евтеев, И. А. Мазеркина [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2021; 9(4): 173–184. DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-4-173-18.

Мышкин, В. А. Гепатотоксические вещества и современные направления коррекции гепатотоксического действия / В. А. Мышкин, А. Б. Бакиров, Э. Ф. Репина // Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6(6): 131–136.

Мышкин, В. А. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор / В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев, Д. В. Срубилина [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; 3: 88–89.

Николенко, В. Н. Роль оксидативного стресса в развитии болезни Альцгеймера / В. Н. Николенко, Н. А. Рязанова, К. В. Булыгин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14(4): 68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-68-74.

Никоношина, Н. А. Иммунный и нейрогуморальный профиль детского населения, проживающего в условиях экспозиции бенз(а)пиреном / Н. А. Никоношина, О. В. Долгих // Гигиена и санитария. 2022; 101(12): 1542–1547. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1542-1547.

Носов, А. Е. Аэрополлютанты как факторы риска развития кардиометаболической патологии: аналитический обзор / А. Е. Носов, А. С. Байдина, О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. 2021; 4: 181–194. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.20.

Носов, А. Е. Эластический модуль жесткости общей сонной артерии у женщин, проживающих в условиях аэрогенного влияния хрома и меди / А. Е. Носов, О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью – 2023: Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2023. Десятилетие науки и технологий в России посвящается: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2023. Т. 2. — С. 377–380.

Остеопороз: Клинические рекомендации [Электронный ресурс], 2021. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/остеопороз-кп-рф-2021/16662> (дата обращения 07.05.2024).

Отавина, Е. А. Изменение иммунорегуляторных показателей у детей, экспонированных стронцием / Е. А. Отавина, О. В. Долгих, К. Г. Старкова [и др.] // Медицинская иммунология. 2018; 20(6): 899–904. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-899-904.

Патент № 124950. Схема «Основные звенья патогенеза гастродуоденальных заболеваний у детей, ассоциированных с марганцем и хлороформом, поступающим с питьевой водой»: Патент РФ на промышленный образец; № 2020505952; заявл. 04.12.2020; опубл. 22.04.2021 / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, С. Л. Валина, И. Е. Штина, А. М. Ямбулатов, К. П. Лужецкий, Е. А. Столярчук.

Патент № 2473907. Способ оценки негативного воздействия бензола и фенола, поступающих с атмосферным воздухом, на нарушение функций глутатионовой системы детского организма: Патент РФ на изобретение; № 2011154752/15; заявл. 30.12.2011; опубл. 27.01.2013 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 2629597. Способ оценки влияния алюминия на иммунный статус: Патент РФ на изобретение; № 2016126799; заявл. 04.07.2016; опубл. 30.08.2017 / Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, А. В. Кривцов, Е. А. Отавина, О. А. Бубнова, Д. Г. Дианова, Н. В. Безрученко, И. В. Перминова.

Патент № 2651038. Способ выявления нарушений у детей иммунологической реактивности в условиях избыточной экспозиции стронцием: Патент РФ на изобретение; № 2017126444; заявл. 21.07.2017; опубл. 18.04.2018 / О. В. Долгих, Н. В. Зайцева, А. В. Кривцов, О. А. Казакова, Д. Г. Дианова, Е. А. Отавина, Н. В. Безрученко, М. А. Гусельников, И. В. Перминова, А. А. Мазунина, Н. А. Никоношина, Т. А. Легостаева.

Патент № 2666924. Способ обоснования возникновения у детей негативного эффекта в виде заболевания, связанного с центральной или вегетативной нервной системой, ассоциированного с аэрогенной экспозицией алюминия: Патент РФ на изобретение; № 2017132803; заявл. 19.09.2017; опубл.

13.09.2018 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, В. М. Чигвинцев, О. В. Пустовалова.

Патент № 2670769. Способ обоснования возникновения у детей негативного эффекта в виде заболевания костной системы, ассоциированного с аэрогенным воздействием соединений фтора: Патент РФ на промышленный образец; № 2017140929; заявл. 23.11.2017; опубл. 25.10.2018; / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, И. Г. Жданова-Заплесвичко, О. В. Пустовалова.

Патент № 2714325. Способ прогнозирования риска возникновения кожной патологии в виде меланоза или дисхромии у человека, ассоциированной с избыточной контаминацией мышьяком: Патент РФ на изобретение; № 2019127589; заявл. 30.08.2019; опубл. 14.02.2020 / О. В. Долгих, И. Н. Аликина, А. В. Кривцов, М. А. Гусельников, А. В. Кривцов, А. А. Мазунина, Н. А. Никоношина, Ю. А. Челакова, О. А. Казакова, Н. А. Вдовина, Е. А. Мухачева.

Патент № 2784352. Способ диагностики у школьников атопического дерматита, ассоциированного с комплексным воздействием техногенных химических соединений: формальдегида и бенз(а)пирена, негативных факторов образовательной среды и образа жизни, нарушений структуры питания: Патент РФ на промышленный образец; № 2022111167; заявл. 22.04.2022; опубл. 23.11.2022; / С. Л. Валина, И. Е. Штина, В. Г. Макарова, О. А. Кобякова, О. А. Маклакова, О. Ю. Устинова.

Патент № 2626516. Способ оценки влияния нитрозаминов на апоптоз у детей, проживающих в неблагоприятных условиях среды обитания: Патент РФ на изобретение; № 2016134264; заявл. 22.08.2016; опубл. 31.07.2017 / О. В. Долгих, Н. В. Зайцева, А. В. Кривцов, О. А. Бубнова, Д. Г. Дианова, Е. А. Отавина, Н. В. Безрученко, И. В. Перминова.

Патент № 2725045. Способ формирования группы риска по развитию аллергопатологии у детей-дошкольников, проживающих на территории с повышенным содержанием марганца и никеля: Патент РФ на изобретение; № 2019119955; заявл. 25.06.2019; опубл. 29.06.2020 / О. Ю. Устинова, С. Л. Валина, И. Е. Штина, К. П. Лужецкий, О. А. Маклакова, Д. А. Эйсфельд, В. Г. Макарова.

Пережогин, А. Н. Оценка нарушений со стороны критических органов и систем у детей с повышенной концентрацией хрома в крови / А. Н. Пережогин, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, О. В. Пустовалова // Гигиена и санитария. 2021; 100(10): 1128–1132. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1128-1132.

Полякова, Е. В. Стронций в источниках водоснабжения Архангельской области и его влияние на организм человека / Е. В. Полякова // Экология человека. 2012; 2: 9–14.

Попова, А. Ю. Здоровье населения как целевая функция и критерий эффективности мероприятий федерального проекта «Чистый воздух» / А. Ю. Попова, Н. В. Зайцева, И. В. Май // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.01.

МУ 2.1.10.3165-14. Порядок применения результатов медико-биологических исследований для доказательства причинения вреда здоровью населения негативным воздействием химических факторов среды обитания: Методические указания МУ 2.1.10.3165-14. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. — 66 с.

Пролетов, Я. Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II // Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, А. В. Смирнов, Р. В. Зверьков // Нефрология. 2014; 18(6): 51–58.

Просвирыков, И. А. Гигиеническая оценка содержания твердых частиц PM10 и PM2.5 в атмосферном воздухе и риска для здоровья жителей в зоне влияния выбросов стационарных источников промышленных предприятий / И. А. Просвирыков, Л. М. Шевчук // Анализ риска здоровью. 2018; 2: 14–22. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.02.

Раимкулова, Ч. А. Биомаркеры и оценка рисков [Электронный ресурс] / Ч. А. Раимкулова, С. Д. Аронбаев, Д. М. Аронбаев // Universum: химия и биология. 2022; 1(91). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/12774> (дата обращения 30.01.2024). DOI: 10.32743/UniChem.2022.91.1.12774.

Ракитский, В. Н. Развитие современных проблем гигиенической диагностики: антиоксидантный и микроэлементный статус организма: Современные проблемы диагностики / В. Н. Ракитский, Т. В. Юдина // Вестник РАМН. 2005; 3: 33–36.

Рапопорт, С. И. Г. Ф. Коротько. Желудочное пищеварение: рецензия / С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. 2008; 86(4): 74.

Реутов, В. П. Оксид азота и цикл оксида азота в системе нейронов, глии и кровеносных сосудов мозга в норме и при инсультах / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Н. В. Самосудова // Евразийское Научное Объединение. 2017; 1(4): 73–81.

Рукавицын, О. А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции / О. А. Рукавицын // Онкогематология. 2016; 11(1): 37–46. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.

Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Руководство Р 2.1.10.3968-23. — М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2023. — 221 с.

Савлуков, А. И. Метаболические процессы в организме при воздействии химических загрязнителей / А. И. Савлуков, Р. Ф. Камилов, В. М. Самсонов, Д. Ф. Шакиров // Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 7: 33–39.

Сазонова, Т. Л. Исследование свободнорадикальных модификаций биомолекул как механизм генотоксичности ксенобиотиков / Т. Л. Сазонова, Е. С. Косова, В. А. Трофимов, Е. Н. Лопухова // Вестник Мордовского университета. 2013; 3-4: 129–132.

Сакиев, К. З. Влияние факторов окружающей среды на состояние гепатобилиарной системы населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах / К. З. Сакиев, Л. С. Батырбекова // Медицина и экология. 2015; 4(77): 8–15.

Сальков, В. Н. Роль алюминия и свинца в развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона / В. Н. Салько, Р. М. Худоев // Архив патологии. 2021; 83(3): 56–61. DOI: 10.17116/patol20218303156.

Сафонова, М. А. Гигиеническая оценка особенностей хронической гастродуоденальной патологии у детей промышленно-развитых территорий Пермского края / М. А. Сафонова, Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова // Здоровье населения и среда обитания. 2008; 11(188): 39–45.

Скупневский, С. В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) / С. В. Скупневский, Д. В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023; 1: 110–124. DOI:10.24412/2075-4094-2023-1-3-7.

Смирнов, А. В. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. 2014; 18(2): 8–24.

Снеговой, А. В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей / А. В. Снеговой, Л. В. Манзюк // Практическая онкология. 2011; 12(4): 166–170.

Соловьева, А. Г. Роль оксида азота в процессах свободно-радикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 1(53): 228–233.

Старкова, К. Г. Индикаторные показатели особенностей иммунной регуляции у детей в условиях загрязнения среды обитания металлами / К. Г. Старкова, О. В. Долгих, Д. А. Эйфельд [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(2): 178–182. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-178-182.

Старкова, К. Г. Особенности изменения маркерных показателей иммунной регуляции у детей в условиях воздействия нитратов / К. Г. Старкова, О. В. Долгих, А. В. Кривцов [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(1): 44–47. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-44-47.

Степанков, М. С. Оценка особенностей бионакопления и токсического действия наночастиц оксида меди (II) на органы дыхания при ингаляционном поступлении в организм в сравнении с микроразмерным химическим аналогом для задач профилактики / М. С. Степанков // Анализ риска здоровью. 2023; 4: 124–133. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.12.

Тарасова, Т. В. Роль альфа-синуклеина в развитии дофаминергических нейронов черной субстанции и области вентральной покрышки среднего мозга / Т. В. Тарасова, О. А. Лыткина, А. Ю. Роман [и др.] // Доклады Академии наук. 2016; 466(5): 620–623. DOI: 10.7868/S0869565216050285.

Тарнавская, Т. С. Остеопороз: патогенез, диагностика, клиника, лечение / Т. С. Тарнавская, Э. Н. Отиева // Здравоохранение Дальнего Востока, 2016; 4: 104–108.

Титов, А. Ф. Влияние свинца на живые организмы / А. Ф. Титов, Н. М. Казнина, Т. А. Карапетян, Н. В. Доршакова // Журнал общей биологии. 2020; 81(2): 147–160. DOI: 10.31857/S0044459620020086.

Тихонова, И. В. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния источников выбросов металлургического производства / И. В. Тихонова, М. А. Землянова, Н. В. Зайцева [и др.] // Анализ риска здоровью. 2020; 3: 61–69. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.07.

Тиц, Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам; под ред. проф. Норберта У. Тица: пер. с англ. — М.: ЮНИМЕД–пресс, 2003. — 960 с. ISBN 5-89429-004-X.

Толмачева, О. Г. Особенности гепатобилиарной патологии у детей с герпетической инфекцией, проживающих в условиях воздействия химических веществ техногенного происхождения / О. Г. Толмачева, О. А. Маклакова, А. Ю. Вандышева, Ю. А. Ивашова // Анализ риска здоровью – 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. Т. 2. — С. 339–344.

Толмачева, О. Г. Особенности формирования билиарных дисфункций у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / О. Г. Толмачева, О. Ю. Устинова, О. А. Маклакова [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2019; 36(5): 65–70. DOI: 10.17816/pmj36565-70.

Трушков, С. Т. Токсичность хрома [Электронный ресурс] / С. Т. Трушков, 2020. — URL: <https://laboratoria.by/stati/toksichnost-hroma> (дата обращения 08.10.2024).

Уразаева, Л. И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л. И. Уразаева, А. Н. Максудова // Практическая медицина. 2014; 4-1(80): 125–130.

Урясьев, О. М. Токсические поражения органов дыхания / О. М. Урясьев, Е. Г. Чунтыжева, Ю. А. Панфилов. — М., 2015. — 97 с. ISBN 978-5-9973-3585-4.

Устинова, О. Ю. Влияние марганца на костный метаболизм у детей, проживающих в условиях воздействия химических факторов среды обитания / О. Ю. Устинова, Н. В. Зайцева, И. А. Пермьяков [и др.] // Фундаментальные исследования. 2011. 9-2: 314–317.

Устинова, О. Ю. Клинико-лабораторные критерии диагностики у детей хронических гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний почек, ассоциированных с воздействием металлов и кислородсодержащих органических соединений техногенного происхождения / О. Ю. Устинова, О. А. Маклакова, Ю. А. Ивашова, В. Э. Белицкая // Медицина труда и промышленная экология. 2015; 8: 33–38.

Устинова, О. Ю. Санитарно-гигиеническая характеристика риска и клиническая оценка причиненного вреда здоровью населения геохимической провинции при длительном поступлении мышьяка с питьевой водой / О. Ю. Устинова, П. З. Шур, А. Е. Носов // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 148–157. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.16.

Федорова, Н. Е. Биохимические маркеры негативных эффектов у детей при воздействии хлорорганических соединений, поступающих в организм с питьевой водой / Н. Е. Федорова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания. 2011; 9 (222): 30–33.

Фоменко, А. Н. Факторы и уровни риска здоровью населения при воздействии компонентов питьевых вод в границах природных гидрогеохимических провинций Пермского края // А. Н. Фоменко, В. А. Аристов, О. А. Маклакова, В. А. Хорошавин // Анализ риска здоровью. 2018; (3): 54–62. DOI: 10.21668/health.risk/2018.3.06.

Харламова, О. С. Сурфактантные белки А и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы / О. С. Харламова, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Терапевтический архив. 2020; 92(3): 109–115. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000275.

Хисамов, Э. Н. Влияние химического загрязнения среды на состояние эритроцитов [Электронный ресурс] / Э. Н. Хисамов, Д. А. Еникеев, О. А. Еникеев, Л. Т. Идрисова // Современные проблемы науки и образования. 2017; 4. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26677> (дата обращения 08.05.2024).

Цветкова, О. А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии / О. А. Цветкова // Русский медицинский журнал. 2009; 5: 387–390.

Чаулин, А. М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы / А. М. Чаулин // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7(3): 37–45. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-13004.

Чаулин, А. М. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Д. В. Дупляков // Клиническая практика. 2020а; 11(1): 112–121. DOI: 10.17816/clinpract21218.

Чаулин, А. М. Метаболизм кардиальных тропонинов в нормальных и патологических условиях / А. М. Чаулин, Л. С. Карслян, Д. А. Нурбалтаева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. 2019; 6: 5–14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14.

Чаулин, А. М. Некоторые современные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний: высокочувствительные тропонины, катестатин, PCSK-9 / А. М. Чаулин // Оригинальные исследования. 2020; 10(8): 20–27.

Чаулин, А. М. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 / А. М. Чаулин // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7(2(21)): 13–23. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12002.

Чаулин, А. М. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 1. / А. М. Чаулин, Л. С. Карслян, А. Г. Александров, Д. В. Дупляков // Врач. 2020; 31(3): 22–27. DOI: 10.29296/25877305-2020-03-04.

Чаулин, А. М. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 2 / А. М. Чаулин, Л. С. Карслян, А. Г. Александров, Д. В. Дупляков // Врач. 2020; 31(4): 38–45. DOI: 10.29296/25877305-2020-04-07.

Чаулин, А. М. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Д. В. Дупляков // Медицина в Кузбассе. 2020; 19(1): 11–18. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10003.

Черняев, А. Л. Патологическая анатомия легких: Атлас / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова; под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2004. — 108 с. ISBN 5-902123-13-5.

Черняк, Б. А. Клиническое значение эозинофилии при бронхиальной астме / Б. А. Черняк, И. И. Воржева // Астма и аллергия. 2016; 1: 2–5.

Шабалов, Н. П. Детские болезни: Учебник для вузов. 6-е издание: в 2 т. / Н. П. Шабалов. — СПб: Питер, 2011. Т. 1. — 928 с. ISBN 978-5-459-00609-4.

Шальнова, С. А. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль / С. А. Шальнова, А. Д. Деев,

О. В. Вихирева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.

Шапиро, Н. А. Цитологическая диагностика заболеваний легких: цветной атлас / Н. А. Шапиро. — М.: Репроцентр М, 2005. Т. 2. — 205 с. ISBN 5-94939-038-5.

Шешунова, Р. А. Организация гематологической помощи взрослому населению: некоторые организационные аспекты / Р. А. Шешунова, С. А. Суслин // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2017; 4: 75–81.

Штина, И. Е. Заболеваемость остеопатиями у детей и подростков, потребляющих питьевую воду с повышенным природным содержанием стронция / И. Е. Штина, О. А. Маклакова, С. Л. Валина, О. Ю. Устинова // Гигиена и санитария. 2021; 100(10): 1123–1127. DOI 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1123-1127.

Штина, И. Е. Клинико-анамнестические особенности и состояние иммунитета при хроническом пиелонефрите у детей в условиях внешнесредового воздействия тяжелых металлов / И. Е. Штина, М. А. Землянова, О. Ю. Устинова [и др.] // Фундаментальные исследования. 2011; 7: 180–183.

Шугалей, И. В. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы / И. В. Шугалей, А. В. Гарабаджиу, М. А. Илюшин [и др.] // Экологическая химия. 2012; 21(3): 172–186.

Achmad, R. Effects of Chromium on Human Body / R. Achmad, R. Budiawan, E. Auerkari // Annual Research & Review in Biology. 2017; 13(2): 1–8. DOI: 10.9734/ARRB/2017/33462.

Afshari, C. A. The evolution of bioinformatics in toxicology: Advancing toxicogenomics / C. A. Afshari, H. K. Hamadeh, P. R. Bushel // Toxicol Sci. 2011; 120(1): 225–237. DOI: 10.1093/toxsci/kfq373.

Aldakheel, F. M. Relationships between Adult Asthma and Oxidative Stress Markers and PH in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review / F. M. Aldakheel, P. S. Thomas, J. E. Bourke [et al.] // Allergy. 2016; 71(6): 741–757. DOI: 10.1111/all.12865.

Al-Dasooqi, N. Matrix metalloproteinases are possible mediators for the development of alimentary tract mucositis in the dark agouti rat / N. Al-Dasooqi, R. J. Gibson, J. M. Bowen [et al.] // Exp. Biol. Med. 2010; 235(10): 1244–1256. DOI: 10.1258/ebm.2010.010082.

Al-Nafie, A. T. A novel association between hemoglobin subunit beta gene and reproductive performance in Awassi ewes / A. T. Al-Nafie, T. M. Al-Thuwaini, M. B.S. Al-Shuhaib // Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences. 2021; 21(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jssas.2021.06.018.

Alvarez, A. Gastric antisecretory drugs induce leukocyte-endothelial cell interactions through gastrin release and activation of CCK-2 receptors / A. Alvarez, M. S. Ibiza, M. M. Andrade [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 323(1): 406–413. DOI: 10.1124/jpet.107.122754.

Andersson, U. A systems biology approach to understanding elevated serum alanine transaminase levels in a clinical trial with ximelagatran / U. Andersson, J. Lindberg, S. Wang [et al.] // *Biomarkers.* 2009; 14(8): 572–586. DOI: 10.3109/13547500903261354.

Andrade, R. J. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry / R. J. Andrade, M. I. Lucena, N. Kaplowitz [et al.] // *Hepatology.* 2006; 44(6): 1581–1588. DOI: 10.1002/hep.21424.

Ankley, G. T. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment / G. T. Ankley, R. S. Bennett, R. J. Erickson [et al.] // *Environmental Toxicology and Chemistry.* 2010; 29: 730–741. DOI: 10.1002/etc.34.

Arutjunyan, A. V. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amines contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effects of enterotropic carcinogen 1,2-dimethylhydrazine / A. V. Arutjunyan, L. O. Kerkeshko, V. N. Anisimov [et al.] // *Neuro Endocrinol Lett.* 2001; 22(4): 229–237.

Ashamiss, F. Clinical significance of arginase after liver transplantation / F. Ashamiss, Z. Wierzbicki, A. Chrzanowska [et al.] // *Ann Transplant.* 2004; 9(3): 58–60. PMID: 15759550.

Assem, L. Chromium. Toxicological overview / L. Assem, H. Zhu. Institute of Environment and Health Cranfield University, 2007. 14 p.

Aster, J. C. Diseases of white blood cells, lymph nodes, spleen and thymus / J. C. Aster // *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th ed.; V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, eds. — Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2005. P. 661–710.

Aster, J. C. Red blood cell and bleeding disorders / J. C. Aster // *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th ed. / V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, eds. — Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2005. — P. 619–659.

Atchison, W. D. The neuromuscular junction as a target for toxicity / W. D. Atchison, J. M. Spitsbergen // *Principles of Neurotoxicology*; L. W. Chang, ed. — New York: Marcel Dekker Inc., 1994. — P. 265–307.

ATSDR, 1999. Toxicological profile for formaldehyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. — Atlanta, GA, 1999. — 468 p.

ATSDR, 2000. Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. — Atlanta, GA, 2000. — 404 p.

ATSDR, 2004. Toxicological profile for Copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. — Atlanta, GA, 2004. — 314 p.

ATSDR, 2005. Toxicological profile for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. — Atlanta, GA, 2005. — 351 p.

ATSDR, 2008. Toxicological profile for aluminum. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. — Atlanta, GA, 2008. — 357 p.

ATSDR, 2012. Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. — Atlanta, GA, 2012. — 556 p.

ATSDR, 2020. Toxicological Profile for Lead / fluorine. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U. S. Department of Health and Human Services. — Atlanta, GA: Public Health Service, 2020. — 583 p.

Ayala, A. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal / A. Ayala, M. F. Muñoz, S. Argüelles // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 360438. DOI: 10.1155/2014/360438.

Bader, B. Single particle analysis of tau oligomer formation induced by metal ions and organic solvents / B. Bader, G. Nübling, A. Mehle [et al.] // *Biochem Biophys Res. Commun.* 2011; 411(1): 190–196. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.135.

Bajraktarova-Valjakova, E. Hydrofluoric Acid: Burns and systemic toxicity, protective measures, immediate and hospital medical treatment / E. Bajraktarova-Valjakova, V. Korunoska-Stevkovska, S. Georgieva [et al.] // *Maced. J. Med. Sci.* 2018; 6(11): 2257–2269. DOI: 10.3889/oamjms.2018.429.

Bankoti, J. Functional and phenotypic effects of AhR activation in inflammatory dendritic cells / J. Bankoti, B. Rase, T. Simones, D. M. Shepherd // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010; 246(1-2): 18–28. DOI: 10.1016/j.taap.2010.03.013.

Bansal, N. Toxic effect of formaldehyde on the respiratory organs of rabbits: A light and electron microscopic study / N. Bansal, V. Uppal, D. Pathak // *Toxicology and Industrial Health.* 2011; 27(6): 563–569. DOI: 10.1177/0748233710393398.

Barres, B. A. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease / B. A. Barres // *Neuron.* 2008; 60(3): 430–440. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.10.013.

Barton, K. T. Using the newer Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria, beta-2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury / K. T. Barton, A. Kakajiwal, D. J. Dietzen [et al.] // Clin Kidney J. 2018; 11(6): 797–802. DOI: 10.1093/ckj/sfy056.

Bartsch, H. Ultrasensitive and specific detection methods for exocyclic DNA adducts: markers for lipid peroxidation and oxidative stress (Review) / H. Bartsch, J. Nair // Toxicology. 2000; 153(1-3): 105–114. DOI: 10.1016/s0300-483x(00)00307-3.

Baruthio, F. Toxic effects of chromium and its compounds / F. Baruthio // Biological Trace Element Research. 1992; 32: 145–153. DOI: 10.1007/BF02784599.

Bashashati, M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis / M. Bashashati, N. Rezaei, A. Shafieyoun [et al.] // Neurogastroenterol Motil. 2014; 26(7): 1036–1048. DOI: 10.1111/nmo.12358.

Baumgrass, R. Identification of peptide fragments generated by digestion of bovine and human osteocalcin with the lysosomal proteinases cathepsin B, D, L, h, and S. / R. Baumgrass, M. K. Williamson, P. A. Price // J. Bone Miner. Res. 1997; 12(3): 447–455. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.3.447.

Becaria, A. Aluminum as a toxicant / A. Becaria, A. Campbell, S. C. Bondy // Toxicology and Industrial Health. 2002; 18(7): 309–320. DOI: 10.1191/0748233702th157oa.

Behndig, A. F. Antioxidant responses to acute ozone challenge in the healthy human airway / A. F. Behndig, A. Blomberg, R. Helleday [et al.] // Inhal Toxicol. 2009; 21(11): 933–942. DOI: 10.1080/08958370802603789.

Bell, L. N. Serum proteomic profiling in patients with drug-induced liver injury / L. N. Bell, R. Vuppalanchi, P. B. Watkins [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35(5): 600–612. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04982.x.

Bellomo, R. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum [et al.] // Crit Care. 2004; 8(4): 204–212. DOI: 10.1186/cc2872.

Bergamaschi, E. Peripheral markers of neurochemical effects among styrene-exposed workers / E. Bergamaschi, A. Mutti, S. Cavazzini [et al.] // Neurotoxicology. 1996; 17(3-4): 753–759.

Berkowitz, C. M. Different hepatocytes express the cholesterol 7 α -hydroxylase gene during its circadian modulation in vivo / C. M. Berkowitz, C. S. Shen, B. M. Bilir [et al.] // Hepatology. 1995; 21(6): 1658–1667. DOI: 10.1016/0270-9139(95)90472-7.

Bertino, L. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis / L. Bertino, F. Guarneri, S. P. Cannavò [et al.] // *Antioxidants*. 2020; 9(3): 196. DOI: 10.3390/ANTOX9030196.

Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 69(3): 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.

Bloom, J. C. Toxic responses of the blood / J. C. Bloom, J. T. Brandt // *Casarett & Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons*, 7th edn; C. D. Klaassen, ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, 2008: 455–484.

Bolognin, S. Aluminum, copper, iron and zinc differentially alter amyloid-A β (1-42) aggregation and toxicity / S. Bolognin, L. Messori, D. Drago [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43(6): 877–885. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.02.009.

Bonventre, J. V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure / J. V. Bonventre // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(1): S55–61. DOI: 10.1097/01.asn.0000067652.51441.21.

Bowler, R. P. Oxidative Stress in Allergic Respiratory Diseases / R. P. Bowler, J. D. Crapo // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110(3): 349–356. DOI: 10.1067/mai.2002.126780.

Brown, S. J. One remarkable molecule: Filaggrin / S. J. Brown, W. H. McLean // *J Invest Dermatol.* 2012; 132(3 Pt 2): 751–762. DOI: 10.1038/jid.2011.393.

Bunn, S. K. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease / S. K. Bunn, W. M. Bisset, M. J.C. Main, B. E. Golden // *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 2001; 32(2): 171–177. DOI: 10.1097/00005176-200102000-00015.

Burnier, L. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascularmedicine / L. Burnier, P. Fontana, B. R. Kwak, A. Angelillo-Scherrer // *Thromb Haemos.* 2009; 101(3): 439–451.

Busch, C. J. Malondialdehyde Epitopes as Mediators of Sterile Inflammation / C. J. Busch, C. J. Binder // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017; 1862(4): 398–406. DOI: 10.1016/j.bba-lip.2016.06.016.

Butler, R. N. Measuring tools for gastrointestinal toxicity / R. N. Butler // *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008; 2(1): 35–39. DOI: 10.1097/SPC.0b013e3282f41b71.

Cameron, M. J. Cytokines and chemokines their receptors and their genes: an overview / M. J. Cameron, D. J. Kelvin // *Adv Exp Med Biol*. 2003; 520: 8–32. DOI: 10.1007/978-1-4615-0171-8_2.

Camilleri, M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome / M. Camilleri // *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(17): 1626–1635. DOI: 10.1056/NEJMra1207068.

Camilleri, M. Review article: biomarkers and personalised therapy in functional lower gastrointestinal disorders / M. Camilleri // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(7): 818–828. DOI: 10.1111/apt.13351.

Cannavò, S. P. Oxidative Stress Involvement in Urticaria / S. P. Cannavò // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34(2): 675–678. DOI: 10.23812/19-483-12-L.

Cantor, J. O. How a test for elastic fiber breakdown products in sputum could speed development of a treatment for pulmonary emphysema / J. O. Cantor, B. Shteyngart // *Med Sci Monit.* 2004; 10(1): RA1–RA4.

Cardiac Biomarkers in Clinical Practice; J. L. Januzzi: Jones & Bartlett Learning, 2009. 900 p.

Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians; A. S. Maisel, ed. — New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 2012. — 256 p.

Carlén, L. M. Proteome analysis of skin distinguishes acute guttate from chronic plaque psoriasis / L. M. Carlén, F. Sánchez, A. C. Bergman [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124(1): 63–69. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23501.x.

Cerklewski, F. L. Fluoride bioavailability — nutritional and clinical aspects / F. L. Cerklewski // *Nutr. Res.* 1997; 17(5): 907–929. DOI: 10.1016/S0271-5317(97)00057-2.

Chan, J. K. Alarmins: awaiting a clinical response / J. K. Chan, J. Roth, J. J. Oppenheim [et al.] // *J Clin Invest.* 2012; 122(8): 2711–2719. DOI: 10.1172/JCI62423.

Chaulin, A. M. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Fluids / A. M. Chaulin, L. S. Karslyan, E. V. Bazyuk [et al.] // *Kardiologiya.* 2019; 59(11): 66–75. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414.

Che´rot-Kornobis, N. Induced sputum, exhaled NO, and breath condensate in occupational medicine / N. Che´rot-Kornobis, S. Hulo, V. de Broucker [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* 2012; 54(8): 922–927. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31825a34b3.

Chen, C.-H. An Activator of Mutant and Wildtype Aldehyde Dehydrogenase Reduces Ischemic Damage to the Heart / C.-H. Chen, G. R. Budas, E. N. Churchill [et al.] // *Science.* 2008; 321(5895): 1493–1495. DOI: 10.1126/science.1158554.

Chen, X. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases / X. Chen, Y. Ba, L. Ma [et al.] // *Cell Res.* 2008; 18(10): 997–1006. DOI: 10.1038/cr.2008.282.

Cheng, I. W. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury / I. W. Cheng, L. B. Ware, K. E. Greene [et al.] // *Crit. Care Med.* 2003; 31(1): 20–27. DOI: 10.1097/00003246-200301000-00003.

Chiu, I. M. Neurogenic inflammation - the peripheral nervous system's role in host defense and immunopathology / I. M. Chiu, C. W. Von Hehn, C. J. Woolf // *Nat. Neurosci.* 2013; 15(8): 1063–1067. DOI: 10.1038/nn.3144.

Choi, C. J. Manganese upregulates cellular prion protein and contributes to altered stabilization and proteolysis: relevance to role of metals in pathogenesis of prion disease / C. J. Choi, V. Anantharam, D. P. Martin [et al.] // *Toxicol. Sci.* 2010; 115(2): 535–546. DOI: 10.1093/toxsci/kfq049.

Choi, H. S. Rapid translocation of nanoparticles from the lung airspaces to the body / H. S. Choi, Y. Ashitate, J. H. Lee [et al.] // *Nat. Biotechnol.* 2010; 28(12): 1300–1303. DOI: 10.1038/nbt.1696.

Christenson, R. H. Biochemical markers of bone metabolism: an overview / R. H. Christenson // *Clin. Biochem.* 1997; 30(8): 573–593. DOI: 10.1016/s0009-9120(97)00113-6.

Chroneos, Z. C. Pulmonary surfactant: an immunological perspective / Z. C. Chroneos, Z. Sever-Chroneos, V. L. Shepherd // *Cell Physiol. Biochem.* 2010; 25(1): 13–26. DOI: 10.1159/000272047.

Chung, K. F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung // *Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy.* 2005; 4(6): 619–625. DOI: 10.2174/156801005774912806.

Clarke, B. L. Androgens and bone / B. L. Clarke, S. Khosla // *Steroids.* 2009; 74(3): 296–305. DOI: 10.1016/j.steroids.2008.10.003.

Coen, M. A metabonomic approach for mechanistic exploration of pre-clinical toxicology / M. Coen // *Toxicology.* 2010; 278(3): 326–340. DOI: 10.1016/j.tox.2010.07.022.

Colwell, A. Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium cross-links of collagen as markers of bone resorption / A. Colwell, R. Russell, R. Eastell // *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23(6): 341–349. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1993.tb02034.x.

Cook, D. N. Innate immune control of pulmonary dendritic cell trafficking / D. N. Cook, K. Bottomly // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4(3): 234–239. DOI: 10.1513/PATS.200701-026AW.

Cordiano, R. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update / R. Cordiano, M. Di Gioacchino, R. Mangifesta [et al.] // *Molecules.* 2023; 28(16): 5979. DOI: 10.3390/molecules28165979.

Corsetti, M. The quest for biomarkers in IBS-where should it lead us? / M. Corsetti, L. Van Oudenhove, J. Tack // *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(12): 1669–1676. DOI: 10.1111/nmo.12475.

Cosselman, K. E. Environmental factors in cardiovascular disease / K. E. Cosselman, A. Navas-Acien, J. D. Kaufman // *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12(11): 627–642. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.152.

Costa, L. G. Effect of neurotoxicants on brain neurochemistry / L. G. Costa // *Neurotoxicology* / H. Tilson, H. Mitchell, eds. — New York: Raven Press, 1992. — P. 101–123.

Costa, L. G. Neurotoxicity testing: a discussion of in vitro alternatives / L. G. Costa // *Environ. Health Perspect.* 1998; 106(2): 505–510. DOI: 10.1289/ehp.98106505.

Costa, L. G. Predictive models for neurotoxicity assessment / L. G. Costa, G. Giordano, M. Guizzetti // *Predictive Toxicology in Drug Safety*; J. J. Xu, L. Urban, eds. Cambridge University Press, 2011: 135–152.

Craft, G. E. Recent advances in quantitative neuroproteomics / G. E. Craft, A. Chen, A. C. Nairn // *Methods*. 2013; 61(3): 186–218. DOI: 10.1016/j.ymeth.2013.04.008.

Crenn, P. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction / P. Crenn, B. Messing, L. Cynober // *Clin Nutr.* 2008; 27(3): 328–339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005.

Cristani, M. Circulating Advanced Oxidation Protein Products as Oxidative Stress Biomarkers and Progression Mediators in Pathological Conditions Related to Inflammation and Immune Dysregulation / M. Cristani, A. Speciale, A. Saija [et al.] // *Curr. Med. Chem.* 2016; 23(34): 3862–3882. DOI: 10.2174/0929867323666160902154748.

Crittenden, P. L. Manganese-induced potentiation of in vitro proinflammatory cytokine production by activated microglial cells is associated with persistent activation of p38 MAPK / P. L. Crittenden, N. M. Filipov // *Toxicol In Vitro*. 2008; 22(1): 18–27. DOI: 10.1016/j.tiv.2007.07.004.

Cullen, A. Urine bombesin-like peptide elevation precedes clinical evidence of bronchopulmonary dysplasia / A. Cullen, L. J. Van Marter, E. N. Allred [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002; 165(8): 1093–1097. DOI: 10.1164/ajrccm.165.8.2108044.

Cullen, M. R. Invited commentary: the search for preventable causes of cardiovascular disease – whither work? / M. R. Cullen // *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(12): 1422–1425. DOI: 10.1093/aje/kwp078.

Cummings, J. Biomarker method validation in anticancer drug development / J. Cummings, T. H. Ward, A. Greystoke [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(4): 646–656. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707441.

Danielson, P. B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans / P. B. Danielson // *Curr Drug Metab.* 2002; 3(6): 561–597. DOI: 10.2174/1389200023337054.

Delmas, P. D. The use of biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis / P. D. Delmas, R. Eastell, P. Garnero [et al.] // *Osteoporosis International*. 2000; 11(6): 2–17. DOI: 10.1007/s001980070002.

Deloncle, R. Aluminum transfer as glutamate complex through blood-brain barrier. Possible implication in dialysis encephalopathy / R. Deloncle, O. Guillard, F. Clanet [et al.] // *Biological Trace Element Research*. 1990; 25(1): 39–45. DOI: 10.1007/BF02990262.

Demirci-Çekiç, S. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense / S. Demirci-Çekiç, G. Özkan, A. N. Avan [et al.] // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2020; 209: 114477. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114477.

Derelanko, M. J. Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate / M. J. Derelanko, W. E. Rinehart, R. J. Hilaski [et al.] // *Toxicological Sciences*. 1999; 52(2): 278–288. DOI: 10.1093/toxsci/52.2.278.

Derynck, R. Differentiation plasticity regulated by TGF-beta family proteins in development and disease / R. Derynck, R. J. Akhurst // *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(9): 1000–1004. DOI: 10.1038/ncb434.

Descotes, J. Assessment of immunotoxic effects in humans / J. Descotes, B. Nicolas, T. Vial // *Clin. Chem.* 1995; 41(12 Pt 2): 1870–1873.

Dijkhoff, I. M. Impact of airborne particulate matter on skin: a systematic review from epidemiology to in vitro studies / I. M. Dijkhoff, B. Drasler, B. B. Karakocak [et al.] // *Part Fibre Toxicol.* 2020; 17(1): 35. DOI.org/10.1186/s12989-020-00366-y.

Ding, H. Effects of Kupffer cell inhibition on liver function and hepatocellular activity in mice / H. Ding, R. Peng, E. Reed, Q. Q. Li // *Int. J. Mol. Med.* 2003; 12(4): 549–557.

Ding, H. Influence of Kupffer cells on hepatic signal transduction as demonstrated by second messengers and nuclear transcription factors / H. Ding, J. A. Huang, J. Tong [et al.] // *World J. Gastroenterol.* 2003; 9(11): 2519–2522. DOI: 10.3748/wjg.v9.i11.2519.

Ding, X. Circulating microRNA-122 as a potential biomarker for liver injury / X. Ding, J. Ding, J. Ning [et al.] // *Mol. Med. Report.* 2012; 5(6): 1428–1432. DOI: 10.3892/mmr.2012.838.

Domazetovic, V. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants / V. Domazetovic, G. Marcucci, T. Iantomasi [et al.] // *Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2017; 14(2): 209–216. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209.

Draeger, A. Plasma membrane repair and cellular damage control: the annexin survival kit / A. Draeger, K. Monastyrskaya, E. B. Babiychuk // *Biochem. Pharmacol.* 2011; 81(6): 703–712. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.12.027.

Duramad, P. Cytokines and other immunological biomarkers in children's environmental health studies / P. Duramad, I. B. Tager, N. T. Holland // *Toxicol. Lett.* 2007; 172(1–2): 48–59. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.05.017.

Eder, E. Lipid peroxidation-related 1,N2-propanodeoxyguanosine-DNA adducts induced by endogenously formed 4-hydroxy-2-nonenal in organs of female rats fed diets supplemented with sunflower, rapeseed, olive or coconut oil / E. Eder, M. Wacker, P. Wanek // *Mutat. Res.* 2008; 654(2): 101–107. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2008.04.010.

Emad, A. The value of BAL fluid LDH level in differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules / A. Emad, V. Emad // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2008; 134(4): 489–493. DOI: 10.1007/s00432-007-0311-0.

Emin, O. Total Antioxidant Status and Oxidative Stress and Their Relationship to Total IgE Levels and Eosinophil Counts in Children with Allergic Rhinitis / O. Emin, A. Hasan, D. Aysegul, D. Rusen // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22(3): 188–192.

Engeroff, P. CD23 provides a noninflammatory pathway for IgE-allergen complexes / P. Engeroff, F. Caviezel, D. Mueller [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(1): 301–311. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.07.045.

Epstein, S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover / S. Epstein // *Endocrine Reviews.* 1998; 9(4): 437–448. DOI: 10.1210/edrv-9-4-437.

Ernst, A. Bronchoalveolar Lavage / A. Ernst, F. J.F. Herth // *Principles and Practice of Interventional Pulmonology.* 2012: 165–176. DOI: 10.1007/978-1-4614-4292-9_16.

Etheridge, A. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers / A. Etheridge, I. Lee, L. Hood [et al.] // *Mutat Res.* 2011; 717(1-2): 85–90. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.004.

Fang, S. C. A systematic review of occupational exposure to particulate matter and cardiovascular disease / S. C. Fang, A. Cassidy, D. C. Christiani // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010; 7(4): 1773–1806. DOI: 10.3390/ijerph7041773.

Felix, P. M. Biomarkers of exposure to metal dust in exhaled breath condensate: methodology optimization / P. M. Felix, C. Franco, M. A. Barreiros [et al.] // *Arch Environ Occup Health.* 2013; 68(2): 72–79. DOI: 10.1080/19338244.2011.638951.

Fella, K. Use of twodimensional gel electrophoresis in predictive toxicology: identification of potential early protein biomarkers in chemically induced hepatocarcinogenesis / K. Fella, M. Gluckmann, J. Hellmann [et al.] // *Proteomics.* 2005; 5(7): 1914–1927. DOI: 10.1002/pmic.200401067.

Feska, L. R. Pyruvate kinase activity and δ -aminolevulinic acid dehydratase activity as biomarkers of toxicity in workers exposed to lead / L. R. Feska, E. Oliveira, T. Trombini [et al.] // *Arch Environ Contam Toxicol.* 2012; 63(3): 453–460. DOI: 10.1007/s00244-012-9786-z.

Filer, C. Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis / C. Filer, P. Ho, R. L. Smith [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2008; 58(12): 3705–3709. DOI: 10.1002/art.24128.

Filipowicz, W. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? / W. Filipowicz, S. N. Bhattacharyya, N. Sonenberg // *Nat Rev Genet.* 2008; 9(2): 102–114. DOI: 10.1038/nrg2290.

Filler, G. Cystatin C as a marker of GFR history, indications, and future research / G. Filler, A. Bokenkamp, W. Hofmann [et al.] // *Clin Biochem.* 2005; 38(1): 1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025.

Finkelstein, Y. Modulation of cholinergic systems by manganese / Y. Finkelstein, D. Milatovic, M. Aschner // *Neurotoxicology.* 2007; 28(5): 1003–1014. DOI: 10.1016/j.neuro.2007.08.006.

Fitsanakis, V. A. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation / V. A. Fitsanakis, C. Au, K. M. Erikson, M. Aschner // *Neurochem Int.* 2006; 48(6-7): 426–433. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.10.012.

Flachsenberger, W. Sphero-echinocytosis of human red blood cells caused by snake, red-back spider, bee and blue-ringed octopus venoms and its inhibition by snake sera / W. Flachsenberger, C. M. Leigh, P. J. Mirtschin // *Mirtschin Toxicol.* 1995; 33(6): 791–797. DOI: 10.1016/0041-0101(95)00014-d.

Flatters, S. J.L. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction / S. J. L. Flatters, G. J. Bennett // *Pain.* 2006; 122(3): 245–257. DOI: 10.1016/j.pain.2006.01.037.

Foley, K. F. Urine calcium: laboratory measurement and clinical utility / K. F. Foley, L. Boccuzzi // *Laboratory Medicine.* 2010; 41(11): 683–686. DOI: 10.1309/LM9SO94ZNBHEDNTM.

Francis, G. S. Neurohormonal control of heart failure / G. S. Francis // *Cleve Clin. J. Med.* 2011; 78(1): 75–78. DOI: 10.3949/ccjm.78.s1.13.

Franklin, B. A. Air pollution and cardiovascular disease / B. A. Franklin, R. Brook, C. A. Pope 3rd. // *Curr. Probl. Cardiol.* 2015; 40(5): 207–238. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.003.

Frick, R. Comparison of manganese oxide nanoparticles and manganese sulfate with regard to oxidative stress, uptake and apoptosis in alveolar epithelial cells / R. Frick, B. Müller-Edenborn, A. Schlicker, B. Rothen-Rutishauser // *Toxicol. Lett.* 2011; 205(2): 163–172. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1037.

Friedman, E. B. Serum microRNAs as biomarkers for recurrence in melanoma / E. B. Friedman, S. Shang, E. V. de Miera [et al.] // *J. Transl. Med.* 2012; 10: 155. DOI: 10.1186/1479-5876-10-155.

Fromigué, O. Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for fibroblast growth factor and transforming growth factor beta / O. Fromigué, D. Modrowski, P. J. Marie // *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10(21): 2593–2603. DOI: 10.2174/1381612043383773.

Frouin, H. Toxic effects of tributyltin and its metabolites on harbor seal (*Phoca vitulina*) immune cells in vitro / H. Frouin, M. Lebeuf, R. Saint-Louis [et al.] // *Aquat. Toxicol.* 2008; 90(3): 243–251. DOI: 10.1016/j.aquatox.2008.09.005.

Fujii, H. Frequently abnormal serum gamma-glutamyl transferase activity is associated with future development of fatty liver: a retrospective cohort study / H. Fujii, T. Ko, T. Fukuma [et al.] // *BMC Gastroenterol.* 2020; (20): 217. DOI: 10.1186/s12876-020-01369-x.

Furuhashi, M. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets / M. Furuhashi, G. S. Hotamisligil // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008; 7(6): 489–503. DOI: 10.1038/nrd2589.

Galambos, C. Regulation of alveologenesis: clinical implications of impaired growth / C. Galambos, D. E. Demello // *Pathology.* 2008; 40(2): 124–140. DOI: 10.1080/00313020701818981.

Galli, S. J. The Development of Allergic Inflammation / S. J. Galli, M. Tsai, A. M. Piliponsky // *Nature.* 2008; 454(7203): 445–454. DOI: 10.1038/nature07204.

Gallo, R. L. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine / R. L. Gallo, L. V. Hooper // *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12(7): 503–516. DOI: 10.1038/NRI3228.

Galloway, T. Immunotoxicity of organophosphorus pesticides / T. Galloway, R. Handy // *Ecotoxicology.* 2003; 12(1-4): 345–363. DOI: 10.1023/a:1022579416322.

Galvao, R. P. Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats / R. P. Galvao, J. M. Garcia-Verdugo, A. Alvarez-Buylla // *J. Neurosci.* 2008; 28(50): 13368–13383. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2918-08.2008.

Garabedian, M. Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in thyroparathyroidectomized rats / M. Garabedian, Y. Tanaka, M. F. Holick, H. F. Deluca // *Endocrinology.* 1974; 94(4): 1022–1027. DOI: 10.1210/endo-94-4-1022.

Garcia-Leston, J. Assessment of immunotoxicity parameters in individuals occupationally exposed to lead / J. García-Lestón, J. Roma-Torres, O. Mayan [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2012; 75(13-15): 807–818. DOI: 10.1080/15287394.2012.690327.

Garnero, P. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women / P. Garnero, P. D. Delmas // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004; 4(1): 50–63.

Gauthier, T. Deoxynivalenol impairs the immune functions of neutrophils / T. Gauthier, Y. Waché, J. Laffitte [et al.] // *Mol. Nutr. Food. Res.* 2013; 57(6): 1026–1036. DOI: 10.1002/mnfr.201200755.

GBD 2016, 2017. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Risk Factors Collaborators. *Lancet.* 2017; 390(10100): 1345–1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

Geenen, S. HPLC-MS/MS methods for the quantitative analysis of ophthalmic acid in rodent plasma and hepatic cell line culture medium / S. Geenen, F. Michopoulos, J. G. Kenna [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011; 54(5): 1128–1135. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.11.038.

Gerber, G. F. Overview of Hemolytic Anemia [Электронный ресурс] / G. F. Gerber, 2024. — URL: <https://www.msmanuals.com/ru/professional/обзор-гемолитической-анемии-overview> (дата обращения 07.10.2024).

Gerszten, R. E. Status and prospects for discovery and verification of new biomarkers of cardiovascular disease by proteomics / R. E. Gerszten, A. Asnani, S. A. Carr // *Circ. Res.* 2011; 109(4): 463–474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225003.

Gheissari, A. Fractional excretion of magnesium (FEMg), a marker for tubular dysfunction in children with clinically recovered ischemic acute tubular necrosis / A. Gheissari, A. Andalib, N. Labibzadeh [et al.] // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2011; 22(3): 476–481.

Ghio, A. J. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect / A. J. Ghio, E. D. Hilborn, J. G. Stonehuerner // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008; 178(11): 1130–1138. DOI: 10.1164/rccm.200802-334OC.

Ghosh, S. P. Metabolomic changes in gastrointestinal tissues after whole body radiation in a murine model / S. P. Ghosh, R. Singh, K. Chakraborty [et al.] // *Mol. Biosyst.* 2013; 9(4): 723–731. DOI: 10.1039/c3mb25454b.

Gibson, D. S. Diagnostic and prognostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders / D. S. Gibson, J. Banha, D. Penque [et al.] // *J. Proteomics.* 2010; 73(6): 1045–1060. DOI: 10.1016/j.jprot.2009.11.013.

Giffen, P. S. Alpha-glutathione S-transferase in the assessment of hepatotoxicity its diagnostic utility in comparison with other recognized markers in the Wistar Han rat / P. S. Giffen, C. R. Pick, M. A. Price [et al.] // *Toxicol. Pathol.* 2002; 30(3): 365–372. DOI: 10.1080/01926230252929945.

Gimenex-Gallego, G. Human brain-derived acidic and basic fibroblast growth factors: amino terminal sequences and specific mitogenic activities / G. Gimenez-

Gallego, G. Conn, V. B. Hatcher, K. A. Thomas // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986; 135(2): 541–548. DOI: 10.1016/0006-291x(86)90028-8.

Glaser, R. Placental growth factor and B-type natriuretic peptide as independent predictors of risk from a multibiomarker panel in suspected acute coronary syndrome (Acute Risk and Related Outcomes Assessed With Cardiac Biomarkers [ARROW]) study / R. Glaser, W. F. Peacock, A. H. Wu [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(6): 821–826. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.003.

Glaser, U. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats / U. Glaser, D. Hochrainer, H. Klöppel, H. Oldiges // *Toxicology.* 1986; 42(2-3): 219–232. DOI: 10.1016/0300-483x(86)90011-9.

Glückmann, M. Prevalidation of potential protein biomarkers in toxicology using iTRAQ reagent technology / M. Glückmann, K. Fella, D. Waidelich [et al.] // *Proteomics.* 2007; 7(10): 1564–1574. DOI: 10.1002/pmic.200600836.

Goetz, D. H. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition / D. H. Goetz, M. A. Holmes, N. Borregaard [et al.] // *Mol. Cell.* 2002; 10(5): 1033–1043. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00708-6.

Gold, D. R. New insights into pollution and the cardiovascular system 2010 to 2012 / D. R. Gold, M. A. Mittleman // *Circulation.* 2013; 127(18): 1903–1913. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064337.

Goyer, R. A. Chapter 23. Toxic effects of metals. Casarett and Doull's Toxicology / R. A. Goyer, T. W. Clarkson // *The Basic Science of Poisons.* New York: McGraw-Hill, 2001: 811–867.

Grandjean, P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals / P. Grandjean, P. J. Landrigan // *Lancet.* 2006; 368(9553): 2167–2178. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69665-7.

Gray, R. D. Activated of conventional protein kinase C (PKC) is critical in the generation of human neutrophil extracellular traps / R. D. Gray, C. D. Lucas, A. MacKellar [et al.] // *J. Inflamm (Lond).* 2013; 10(1): 12. DOI: 10.1186/1476-9255-10-12.

Greene, K. E. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis / K. E. Greene, J. T.E. King, Y. Kuroki [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 439–446. DOI: 10.1183/09031936.02.00081102.

Groot, L. E.S. Do Eosinophils Contribute to Oxidative Stress in Mild Asthma? / L. E.S. Groot, Y. S. Sabogal Piñeros, S. M. Bal [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49(6): 929–931. DOI: 10.1111/cea.13389.

Guengerich, F. P. Twenty years of biochemistry of human P450s: purification, expression, mechanism, and relevance to drugs / F. P. Guengerich, N. A. Hosea, A. Parikh [et al.] // *Drug. Metab. Dispos.* 1998; 26(12): 1175–1178.

Guo, G. Characteristics of heavy metals in size-fractionated atmospheric particulate matters and associated health risk assessment based on the respiratory deposition / G. Guo, D. Zhang, Y. Wang // *Environ. Geochem. Health*. 2021; 43(1): 285–99.

Guo, L. Genome-wide analysis of aberrantly expressed circulating miRNAs in patients with coal workers' pneumoconiosis / L. Guo, X. Ji, S. Yang [et al.] // *Molecular Biology Reports*. 2013; 40(5): 3739–3747. DOI: 10.1007/s11033-012-2450-x.

Gupta, R. C. Biomarkers in Toxicology. 2nd Edition./ R. C. Gupta. — Academic Press, 2019. — 1246 p. ISBN: 9780128146552.

Guzman, J. A. Carbon monoxide poisoning / J. A. Guzman // *Crit Care Clin*. 2012; 28(4): 537–548. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.007.

Hadley, M. B. Developing a Clinical Approach to Mitigating Risks of Air Pollution and Protecting Cardiovascular Health / M. B. Hadley, J. Baumgartner, R. Vedanthan // *Circulation*. 2018; 137(7): 725–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030377.

Haj-Sheykholeslami, A. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis / A. Haj-Sheykholeslami, N. Rakhshani, A. Amirzargar [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008; 6(2): 174–179. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.11.016.

Hale, L. V. PINP: a serum biomarker of bone formation in the rat / L. V. Hale, R. J. Galvin, J. Risteli [et al.] // *J. Bone. Miner. Res*. 2007; 40(4): 1103–1109. DOI: 10.1016/j.bone.2006.11.027.

Hamadeh, H. K. Application of genomics for identification of systemic toxicity triggers associated with VEGF-R inhibitors / H. K. Hamadeh, M. Todd, L. Healy [et al.] // *Chem Res Toxicol*. 2010; 23(6): 1025–1033. DOI: 10.1021/tx1000333.

Han, M. Oxidative Stress and Antioxidant Pathway in Allergic Rhinitis / M. Han, D. Lee, S. H. Lee, T. H. Kim // *Antioxidants*. 2021; 10(8): 1266. DOI: 10.3390/antiox10081266.

Han, M. Support vector machines coupled with proteomics approaches for detecting biomarkers predicting chemotherapy resistance in small cell lung cancer / M. Han, J. Dai, Y. Zhang [et al.] // *Oncol. Rep*. 2012; 28: 2233–2238. DOI: 10.3892/or.2012.203.

Harrill, A. H. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers / A. H. Harrill, J. Roach, I. Fier [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2012; 92(2): 214–220. DOI: 10.1038/clpt.2012.40.

Hartl, D. Novel biomarkers in asthma: chemokines and chitinase-like proteins / D. Hartl, C. G. Lee, C. A. Da Silva [et al.] // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol*. 2009; 9(1): 60–66. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32831f8ee0.

Hazawa, M. Vitronectin improves cell survival after radiation injury in human umbilical vein endothelial cells / M. Hazawa, T. Yasuda, K. Noshiro [et al.] // *FEBS Open Bio*. 2012; 2: 334–338. DOI: 10.1016/j.fob.2012.10.002.

Heeschen, C. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization / C. Heeschen, A. Aicher, R. Lehmann [et al.] // *Blood*. 2003; 102(4): 1340–1346. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0223.

Juanisti, J. A. Hematotoxicity induced by paclitaxel: in vitro and in vivo assays during normal murine hematopoietic recovery / J. A. Juanisti, M. V. Aguirre, R. J. Carmuega [et al.] // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001; 23(4): 161–167. DOI: 10.1358/mf.2001.23.4.634639.

Henderson, R. F. Use of bronchoalveolar lavage to detect respiratory tract toxicity of inhaled material / R. F. Henderson // *Exp. Toxicol. Pathol*. 2005; 57(1): 155–159. DOI: 10.1016/j.etp.2005.05.004.

Hoffman, A. M. Bronchoalveolar lavage: sampling technique and guidelines for cytologic preparation and interpretation / A. M. Hoffman // *Vet. Clin. North. Am. Equine. Pract*. 2008; 24(2): 423–435. DOI: 10.1016/j.cveq.2008.04.003.

Hoke, A. Challenges in developing novel therapies for peripheral neuropathies: a summary of the Foundation for Peripheral Neuropathy Scientific Symposium 2012 / A. Hoke, D. M. Simpson, R. Freeman // *J. Peripher. Nerv. Syst*. 2013; 18(1): 1–6. DOI: 10.1111/jns5.12000.

Horvath, E. General and electrophysiological toxic effects of manganese in rats following subacute administration in dissolved and nanoparticle form / E. Horvath, Z. Mile, S. Takacs, P. Pusztai // *The Scientific World Journal*. 2012; 1–7. DOI: 10.1002/100/2012/520632.

Hourieh, A. A Review on Free Radicals and Antioxidants / A. Hourieh // *Infect Disord Drug Targets*. 2020; 20(1): 16–26. DOI: 10.2174/1871526518666180628124323.

Hu, C. Effects of aluminum exposure on the adherence, chemotaxis and phagocytosis capacity of peritoneal macrophages in rats / C. Hu, J. Li, Y. Zhu [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1-3): 1032–1038. DOI: 10.1007/s12011-011-9088-8.

Hu, C. A. Human D1-pyrroline-5-carboxylate synthase: function and regulation / C. A. Hu, S. Khalil, S. Zhaorigetu [et al.] // *Amino Acids*. 2008; 35(4): 665–672. DOI: 10.1007/s00726-008-0075-0.

Hu, H. Associations between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and glucose homeostasis as well as metabolic syndrome in nondiabetic adults / H. Hu, H. Kan, G. D. Kearney, X. Xu // *Sci. Total Environ*. 2015; 505: 56–64. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.09.085.

Hu, H. Exposure to metals / H. Hu // *Prim Care*. 2000; 27(4): 983–996. DOI: 10.1016/s0095-4543(05)70185-8.

Hussain, S. M. The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion / S. M. Hussain, A. K. Javorina, A. M. Schrand [et al.] // *Toxicol Sci.* 2006; 92(2): 456–463. DOI: 10.1093/toxsci/kfl020.

Ichimura, T. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells / T. Ichimura, E. J. Asseldonk, B. D. Humphreys [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2008; 118(5): 1657–1668. DOI: 10.1172/JCI34487.

Indumati, V. Biochemical markers of bone remodelling in osteoporosis – Current concepts / V. Indumati, V. S. Patil // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2010; 4(1): 2089–2097. DOI: 10.7860/JCDR/2010/644.

Ivaska, K. K. Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro / K. K. Ivaska, T. A. Hentunen, J. Vaaranen [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2004; 279(18): 18361–18369. DOI: 10.1074/jbc.M314324200.

Izbicka, E. Plasma biomarkers distinguish non-small cell lung cancer from asthma and differ in men and women / E. Izbicka, R. T. Streeper, J. E. Michalek [et al.] // *Cancer Genomics Proteomics.* 2012; 9(1): 27–35.

Jangid, A. B. Impact of chronic lead exposure on selected biological markers / A. B. Jangid, P. J. John, D. Yadav [et al.] // *Indian. J. Clin. Biochem.* 2012; 27(1): 83–89. DOI: 10.1007/s12291-011-0163-x.

Januzzi, J. L. Jr. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J. L. Januzzi Jr., W. F. Peacock, A. S. Maisel [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7): 607–613. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.

Jasmin, L. Can satellite glial cells be therapeutic targets for pain control? / L. Jasmin, J. P. Vit, A. Bhargava, P. T. Ohara // *Neuron Glia Biol.* 2010; 6(1): 63–71. DOI: 10.1017/S1740925X10000098.

Javorac, D. Oxidative stress, metallomics and blood toxicity after subacute low-level lead exposure in Wistar rats: Benchmark dose analyses / D. Javorac, B. Antonijević, M. Anđelković [et al.] // *Environmental Pollution.* 2021; 291: 118103. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118103.

Jean, J. C. The importance of gamma-glutamyl transferase in lung glutathione homeostasis and antioxidant defense / J. C. Jean, Y. Liu, M. Joyce-Brady // *Biofactors.* 2003; 17(1-4): 161–173. DOI: 10.1002/biof.5520170116.

Ji, H. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis / H. Ji, X.-K. Li // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 2721469. DOI: 10.1155/2016/2721469.

Joung, K. E. Correlation of urinary inflammatory and oxidative stress markers in very low birth weight infants with subsequent development of bronchopulmonary

dysplasia / K. E. Joung, H. S. Kim, J. Lee [et al.] // *Free Radic. Res.* 2011; 45(9): 1024–1032. DOI: 10.3109/10715762.2011.588229.

Juan, C. A. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies / C. A. Juan, J. M. Pérez de la Lastra, F. J. Plou, E. Pérez-Lebeña // *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 4642. DOI: 10.3390/ijms22094642.

Kaplowitz, N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity / N. Kaplowitz // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005; 4(6): 489–499. DOI: 10.1038/nrd1750.

Kaul, S. Free radical scavenging potential of L-proline: evidence from in vitro assays / S. Kaul, S. S. Sharma, I. K. Mehta / *Amino Acids.* 2008; 34(2): 315–320. DOI: 10.1007/s00726-006-0407-x.

Kaur, G. Detection of Ophthalmic Acid in Serum from Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure Patients Is More Frequent in Non-Survivors / G. Kaur, E. M. Leslie, H. Tillman [et al.] // *PLOS ONE.* 2015; 10(9): e0139299. DOI: 10.1371/journal.pone.0139299.

Kaur, T. Effect of concurrent chronic exposure of fluoride and aluminum on rat brain / T. Kaur, R. K. Bijarnia, B. Nehru // *Drug Chem Toxicol.* 2009; 32(3): 215–221. DOI: 10.1080/01480540902862251.

Kawabata, T. T. Development of immunotoxicity testing strategies for immunomodulatory drugs / T. T. Kawabata, E. W. Evans // *Toxicol Pathol.* 2012; 40(2): 288–293. DOI: 10.1177/0192623311430238.

Kawahara, M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses / M. Kawahara, M. Kato-Negishi // *Int J. Alzheimers Dis.* 2011; 2011: 276393. DOI: 10.4061/2011/276393.

Kehl, D. W. Biomarkers in acute myocardial injury / D. W. Kehl, N. Iqbal, A. Fard [et al.] // *Transl Res.* 2012; 159(4): 252–264. DOI: 10.1016/j.trsl.2011.11.002.

Kelly, F. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution / F. Kelly, J. C. Fussel // *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 110: 345–367. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019.

Kempen, E. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary / E. Kempen, M. Casas, G. Pershagen, M. Foraster // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018; 15(2): 379. DOI: 10.3390/ijerph15020379.

Kenny, A. M. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels / A. M. Kenny, K. M. Prestwood, C. A. Gruman [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56(5): 266–272. DOI: 10.1093/gerona/56.5.m266.

Kerschensteiner, M. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuro-protective role of inflammation? / M. Kerschensteiner, E. Gallmeier, L. Behrens [et al.] // J. Exp. Med. 1999; 189(5): 865–870. DOI: 10.1084/jem.189.5.865.

Khan, R. Toxicological effects of toxic metals (cadmium and mercury) on blood and the thyroid gland and pharmacological intervention by vitamin C in rabbits / R. Khan, S. Ali, S. Mumtaz [et al.] // Environ. Sci. Pollut. Res. 2019; 26: 16727–16741. DOI: 10.1007/s11356-019-04886-9.

Kim, C. K. Eosinophilderived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma / C. K. Kim // Korean J. Pediatr. 2013; 56(1): 8–12. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.1.8.

Kim, H.-Y. Subchronic inhalation toxicity hexavalent chromium trioxide in rats / H. Y. Kim, S. B. Lee, B. S. Jang // Archives of Toxicology. 2004; 78(7): 363–368. DOI: 10.1007/s00204-004-0553-4.

Kim, Y. J. Pulmonary alveolar proteinosis induced by hydrofluoric acid exposure during fire extinguisher testing / Y. J. Kim, J. Y. Shin, S. M. Kang [et al.] // J. Occup. Med. Toxicol. 2015; 10: 6. DOI: 10.1186/S12995-015-0048-7.

Kishore, U. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors / U. Kishore, T. J. Greenhough, P. Waters [et al.] // Mol Immunol. 2006; 43(9): 1293–1315. DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2005.08.004.

Klaassen, C. D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons / C. D. Klaassen. — New York: McGraw Hill Professional, 2007. — 1280 p. ISBN 9780071470513.

Kolovou, G. Apolipoprotein E gene polymorphism and gender / G. Kolovou, D. Damaskos, K. Anagnostopoulou, D. V. Cokkinos // Ann. Clin. Lab. Sci. 2009; 39(2): 120–133. PMID: 19429797.

Kong, X. N. Lps-induced down-regulation of signal regulatory protein- α contributes to innate immune activation in macrophages / X. N. Kong, H. X. Yan, L. Chen [et al.] // J. Exp. Med. 2007, 204(11): 2719–2731. DOI: 10.1084/jem.20062611.

Kouskoumvekaki, I. Navigating the human metabolome for biomarker identification and design of pharmaceutical molecules / I. Kouskoumvekaki, G. Panagiotou // J. Biomed. Biotechnol, 2011; 2011: 525497. DOI: 10.1155/2011/525497.

Krewski, D. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide / D. Krewski, R. A. Yokel, E. Nieboer [et al.] // Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B. 2007; 10: 1–269. DOI: 10.1080/10937400701597766.

Kroll, M. Serum enzyme, myoglobin and muscle strength relationships in polymyositis and dermatomyositis / M. Kroll, J. Otis, L. Kagen // J. Rheumatol. 1986; 13(2): 349–355.

Kumar, B. S. Discovery of common urinary biomarkers for hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride, acetaminophen and methotrexate by mass spectrometry-based metabolomics / B. S. Kumar, B. C. Chung, O. S. Kwon, B. H. Jung // *J. Appl. Toxicol.* 2012; 32(7): 505–520. DOI: 10.1002/jat.1746.

Kurata, M. Antioxidant systems and erythrocyte life-span in mammals / M. Kurata, M. Suzuki, N. S. Agar // *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1993; 106(3): 477–487. DOI: 10.1016/0305-0491(93)90121-k.

Kuykendall, J. R. Measurement of DNA-protein cross-links in human leukocytes following acute ingestion of chromium in drinking water / J. R. Kuykendall, B. D. Kerger, E. J. Jarvi [et al.] // *Carcinogenesis.* 1996; 17(9): 1971–1977. DOI: 10.1093/carcin/17.9.1971.

Kwakye, G. F. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features / G. F. Kwakye, M. M. Paoliello, S. Mukhopadhyay [et al.] // *International journal of environmental research and public health.* 2015; 12(7): 7519–7540. DOI: 10.3390/ijerph120707519.

Kwan Tat, S. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology / S. Kwan Tat, M. Padrines, S. Théoleyre [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15(1): 49–60. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2003.10.005.

Lacour, S. Cytokines as potential biomarkers of liver toxicity / S. Lacour, J. C. Gautier, M. Pallardy, R. Roberts // *Cancer Biomark.* 2005; 1(1): 29–39. DOI: 10.3233/cbm-2005-1105.

Laguna, T. A. Urinary desmosine: a biomarker of structural lung injury during CF pulmonary exacerbation / T. A. Laguna, B. D. Wagner, B. Starcher [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47(9): 856–863. DOI: 10.1002/ppul.22525.

Lalo, U. NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes / U. Lalo, Y. Pankratov, F. Kirchhoff [et al.] // *J. Neurosci.* 2006; 26(10): 2673–2683. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4689-05.2006.

Langhorst, J. Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome / J. Langhorst, A. Junge, A. Rueffer [et al.] // *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(2): 404–410. DOI: 10.1038/ajg.2008.86.

Latchoumycandane, C. Protein kinase Cdelta is a key downstream mediator of manganese-induced apoptosis in dopaminergic neuronal cells / C. Latchoumycandane, V. Anantharam, M. Kitazawa [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 313(1): 46–55. DOI: 10.1124/jpet.104.078469.

Lauer, F. T. Dibenzo[def,p]chrysene (DBC) suppresses antibody formation in spleen cells following oral exposures of mice / F. T. Lauer, M. K. Walker, S. W. Burchiel // *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2013; 76(1): 16–24. DOI: 10.1080/15287394.2012.722521.

Lee, Y. M. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions / Y. M. Lee, N. Fujikado, H. Manaka [et al.] // *Int. Immunol.* 2010; 22(10): 805–816. DOI: 10.1093/intimm/dxq431.

Leeming, D. J. Serological investigation of the collagen degradation profile of patients with chronic obstructive pulmonary disease or idiopathic pulmonary fibrosis / D. J. Leeming, J. M. Sand, M. J. Nielsen [et al.] // *Biomark Insights.* 2012; 7: 119–126. DOI: 10.4137/BMI.S9415.

Levesque, L. Ligand specific effects on aluminum incorporation and toxicity in neurons and astrocytes / L. Levesque, C. A. Mizzen, D. R. McLachlan, P. E. Fraser // *Brain Research.* 2000; 877(2): 191–202. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02637-8.

Lhert, F. Effects of hydrophobic surfactant proteins on collapse of pulmonary surfactant monolayers / F. Lhert, W. Yan, S. C. Biswas, S. B. Hall // *Biophys. J.* 2007; 93(12): 4237–4243. DOI: 10.1529/biophysj.107.111823.

Li, C. H. Role of macrophages in air pollution exposure related asthma / C. H. Li, M. L. Tsai, H. C. Chiou [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(20): 12337. DOI: 10.3390/ijms232012337.

Li, T. Effects of Nano-MnO₂ on dopaminergic neurons and the spatial learning capability of rats / T. Li, T. Shi, X. Li [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2014; 11: 7918–7930. DOI: 10.3390/ijerph 110807918.

Li, Y. Oxidative Stress in Asthma: A Distinct Clinical and Pathologic Feature? / Y. Li, G. P. Li // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2016; 30(4): 1053–1057.

Lill-Elghanian, D. Glucocorticoid-induced apoptosis in early B cells from human bone marrow / D. Lill-Elghanian, K. Schwartz, L. King, P. Fraker // *Exp. Biol. Med.* 2002; 227(9): 763–770. DOI: 10.1177/153537020222700907.

Lionetto, M. G. Carbonic anhydrase as pollution biomarker: an ancient enzyme with a new use / M. G. Lionetto, R. Caricato, M. E. Giordano [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2012; 9(11): 3965–3977. DOI: 10.3390/ijerph9113965.

Liu, J. Toxic effects of metals: Chapter 23 / J. Liu, R. A. Goyer, M. P. Waalkes // *Casarett & Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons*, 7th ed.; C. D. Klaassen, ed. — New York, NY: McGraw-Hill Companies, 2008: — P. 931–979.

Lopachin, R. M. Mechanism of calcium entry during axon injury and degeneration / R. M. Lopachin, E. J. Lehnig // *Toxicol. App. Pharmacol.* 1997; 143(2): 233–244. DOI: 10.1006/taap.1997.8106.

Lotti, M. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy / M. Lotti, A. Moretto // *Toxicol Rev.* 2005; 24(1): 37–49. DOI: 10.2165/00139709-200524010-00003.

Lu, S. Comparison of cellular toxicity caused by ambient ultrafine particles and engineered metal oxide nanoparticles / S. Lu, W. Zhang, R. Zhang [et al.] // *Part Fibre*

Toxicol. 2015; 12: 5. DOI: 10.1186/s12989-015-0082-8.

Ludidi, S. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome / S. Ludidi, Z. Mujagic, D. Jonkers [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(8): 1104–1111. DOI: 10.1111/nmo.12365.

Luebke, R. Immunotoxicant screening and prioritization in the twenty-first century / R. Luebke // *Toxicol Pathol.* 2012; 40(2): 294–299. DOI: 10.1177/0192623311427572.

Lukiw, W. J. Aluminum in neurological disease — a 36 year multicenter study / W. J. Lukiw, T. P.A. Kruck, M. E. Percy [et al.] // *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2019; 8(6): 457. DOI: 10.4172/2161-0460.1000457.

Lutgens, L. C. Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests / L. C. Lutgens, N. M. Blijlevens, N. E. Deutz [et al.] // *Cancer.* 2005; 103(1): 191–199. DOI: 10.1002/cncr.20733.

Magro, F. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease / F. Magro, C. Langner, A. Driessen [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* 2013; 7(10): 827–851. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.001.

Majima, T. Efficacy of combined treatment with raloxifene and alfacalcidol on bone density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis / T. Majima, Y. Komatsu, A. Shimatsu [et al.] // *Endocr. J.* 2008; 55(1): 127–134. DOI: 10.1507/endocrj.k07e-027.

Makani, J. Hematology in Africa / J. Makani, D. J. Roberts // *Hematology Oncology Clinics of North America.* 2016; 30(2): 457–475. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.12.002.

Mali, B. Comparison of immunoturbidimetric and immunonephelometric assays for specific proteins / B. Mali, D. Arbruster, E. Serediak, T. Ottenbreit // *Clin Biochem.* 2009; 42(15): 1568–1571. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.016.

Mann, D. L. Mechanisms and models in heart failure: Acombinatorial approach / D. L. Mann // *Circulation.* 1999; 100(9): 999–1008. DOI: 10.1161/01.cir.100.9.999.

Manzotti, G. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance / G. Manzotti, D. Breda, M. Di Gioacchino, S. E. Burastero // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29(1): 105–111. DOI: 10.1177/0394632015617170.

Marchi, N. Peripheral markers of blood-barrier damage / N. Marchi, M. Cavaglia, V. Fazio [et al.] // *Clin Chim Acta.* 2004; 342(1-2): 1–12. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.12.008.

Marnett, L. J. Lipid Peroxidation–DNA Damage by Malondialdehyde / L. J. Marnett // *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 1999; 424: 83–95. DOI: 10.1016/s0027-5107(99)00010-x.

Marrocco, I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans [Электронный ресурс] / I. Marrocco, F. Altieri, I. Peluso // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698768/> (дата обращения 30.01.2024). DOI: 10.1155/2017/6501046.

Martin, A. K. Beryllium-specific CD4+ T cells in blood as a biomarker of disease progression / A. K. Martin, D. G. Mack, M. T. Falta [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128(5): 1100–1106. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.022.

Martin, I. Recent advances in the genetics of Parkinson's disease / I. Martin, V. L. Dawson, T. M. Dawson // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011; 12: 301–325. DOI: 10.1146/annurev-genom-082410-101440.

Mas-Oliva, J. Effect of lead on the erythrocyte (Ca²⁺, Mg²⁺)-ATPase activity Calmodulin involvement / J. Mas-Oliva // *Mol. Cell. Biochem.* 1989; 89(1): 87–93. DOI: 10.1007/BF00228283.

Mastorodemos, V. Molecular basis of human glutamate dehydrogenase regulation under changing energy demands / V. Mastorodemos, I. Zaganas, C. Spanaki [et al.] // *J. Neurosci. Res.* 2005; 79(1-2): 65–73. DOI: 10.1002/jnr.20353.

Mayeux, R. Biomarkers: potential uses and limitations / R. Mayeux // *NeuroRx*. 2004. 1(2): 182–188. DOI: 10.1602/neurorx.1.2.182.

McArthur, M. J. Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids / M. J. McArthur, B. P. Atshaves, A. Frolov [et al.] // *J. Lipid. Res.* 1999; 40(8): 1371–1383.

McCann, C. J. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain / C. J. McCann, B. M. Glover, I. B. Menown [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2009; 103(1): 22–28. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.026.

McGwin, J. G. Formaldehyde exposure and asthma in children: A systematic review / J. G. McGwin, J. I. Kennedy // *Environ. Health Perspect.* 2010; 118(3): 313–317. DOI: 10.1289/EHP.0901143.

McKee, D. A review of hydrofluoric acid burn management / D. McKee, A. Thoma, K. Bailey, J. Fish // *Plast. Surg. (Oakv)*. 2014; 22(2): 95–98.

Mehan, M. R. Highly multiplexed proteomic platform for biomarker discovery, diagnostics, and therapeutics / M. R. Mehan, R. Ostroff, S. K. Wilcox [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* 2013; 735: 283–300. DOI: 10.1007/978-1-4614-4118-2_20.

Mendrick, D. L. Genomic and metabolomic advances in the identification of disease and adverse event biomarkers / D. L. Mendrick, L. Schnackenberg // *Biomark Med.* 2009; 3(5): 605–615. DOI: 10.2217/bmm.09.43.

Michiels, J. J. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management / J. J. Michiels, U. Budde, M. van der Planken [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2001; 14(2): 401–436. DOI: 10.1053/beh.2001.0141.

Mishra, J. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin / J. Mishra // J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15(12): 3073–3082. DOI: 10.1097/01.ASN.0000145013.44578.45.

Mishra, J. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 14(10): 2534–2543. DOI: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6.

Mitchell, P. S. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection / P. S. Mitchell, R. K. Parkin, E. M. Kroh [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008; 105(30): 10513–10518. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.

Mocanu, C. S. Aluminium binding to modified amyloid- β peptides: implications for Alzheimer's disease / C. S. Mocanu, M. Jureschi, G. Drochioiu // Molecules. 2020; 25(19): 4536. DOI: 10.3390/molecules25194536.

Mohan, S. Role of insulin-like growth factor-1 in the regulation of skeletal growth / S. Mohan, C. Kesavan // Curr. Osteoporos. Rep. 2012; 10(2): 178–186. DOI: 10.1007/s11914-012-0100-9.

Molin, S. The hand eczema proteome: imbalance of epidermal barrier proteins / S. Molin, J. Merl, K. A. Dietrich [et al.] // Br. J. Dermatol. 2015; 172(4): 994–1001. DOI: 10.1111/bjd.13418.

Mori, K. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori, H. T. Lee, D. Rapoport [et al.] // J. Clin. Invest. 2005; 115(3): 610–621. DOI: 10.1172/JCI23056.

Morzadec, C. Inorganic arsenic impairs proliferation and cytokine expression in human primary T lymphocytes / C. Morzadec, F. Bouezzedine, M. Macoch [et al.] // Toxicology. 2012; 300(1-2): 45–56. DOI: 10.1016/j.tox.2012.05.025.

Mueller, T. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure / T. Mueller, B. Dieplinger, A. Gegenhuber [et al.] // Clin Chem. 2008; 54(4): 752–756. DOI: 10.1373/clinchem.2007.096560.

Mujagic, Z. A novel biomarker panel for irritable bowel syndrome and the application in the general population / Z. Mujagic, E. F. Tigchelaar, A. Zhernakova [et al.] // Sci. Rep. 2016; 6: 26420. DOI: 10.1038/SREP26420.

Nadeem, A. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma / A. Nadeem, S. K. Chhabra, A. Masood, H. G. Raj // J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111(1): 72–78. DOI: 10.1067/mai.2003.17.

Nasioudis, D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections / D. Nasioudis, S. S. Witkin // Med. Microbiol. Immunol. 2015; 204(4): 471–479. DOI: 10.1007/s00430-015-0394-1.

Nedoszytko, B. Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish

population / B. Nedoszytko, A. Szczerkowska-Dobosz, M. Zablotna [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 2007; 157(1): 165–167. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07993.x.

Negre-Salvayre, A. Pathological aspects of lipid peroxidation / A. Negre-Salvayre, N. Auge, V. Ayala [et al.] // *Free Radical Research.* 2010; 44(10): 1125–1171. DOI: 10.3109/10715762.2010.498478.

Neuberger, M. Suspended particulates and lung health / M. Neuberger, H. Moshhammer // *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116(1): 8–12.

Nicholls, S. J. Myeloperoxidase and cardiovascular disease / S. J. Nicholls, S. L. Hazen // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25(6): 1102–1111. DOI: 10.1161/01.ATV.0000163262.83456.6d.

Nicoll, D. C. Appendix: therapeutic drug monitoring and laboratory reference ranges / D. C. Nicoll // *Current medical diagnosis and treatment.* 46th ed.; J. M. Stephen, A. P. Maxine, eds. New York: Mc GrawHill, 2007: 1767.

Nootens, M. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels / M. Nootens, E. Kaufmann, T. Rector [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26(7): 1581–1585. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00399-1.

Nyunoya, T. Antioxidant diet protects against emphysema, but increases mortality in cigarette smoke-exposed mice / T. Nyunoya, T. H. March, Y. Tesfaigzi, J. Seagrave // *COPD.* 2011; 8(5): 362–368. DOI: 10.3109/15412555.2011.600361.

O'Callaghan, J. P. Glial fibrillary acidic protein and related glial proteins as biomarkers of neurotoxicity / J. P. O'Callaghan, K. Sriram // *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2005; 4(3): 433–442. DOI: 10.1517/14740338.4.3.433.

Ogino, K. Biomarkers of oxidative/nitrosative stress: an approach to disease prevention: Review / K. Ogino, D. H. Wang // *Acta Med. Okayama.* 2007; 61(4): 181–189. DOI: 10.18926/AMO/32871.

Ohlmeier, S. Proteomics of human lung tissue identifies surfactant protein A as a marker of chronic obstructive pulmonary disease / S. Ohlmeier, M. Vuolanto, T. Toljamo [et al.] // *J. Proteome. Res.* 2008; 7(12): 5125–5132. DOI: 10.1021/pr800423x.

Ohman, L. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? / L. Ohman, M. Stridsberg, S. Isaksson [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(3): 440–447. DOI: 10.1038/ajg.2011.458.

Ohsawa, M. Heavy metal-induced immunotoxicity and its mechanisms / M. Ohsawa, Z. Yakugaku // *Eur. J. Biochem.* 2009; 129(3): 305–319. DOI: 10.1248/yakushi.129.305.

Okayama, Y. Oxidative Stress in Allergic and Inflammatory Skin Diseases / Y. Okayama // *Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy*. 2005; 4(4): 517–519. DOI: 10.2174/1568010054526386.

Oliveira, H. M. Elevation of gamma-glutamyl transferase in adult: Should we think about progressive familial intrahepatic cholestasis? / H. M. Oliveira, C. Pereira, E. Santos Silva [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48(2): 203–205. DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.002.

O'Mahony, L. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles / L. O'Mahony, J. McCarthy, P. Kelly [et al.] // *Gastroenterology*. 2005; 128(3): 541–551. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.

Ozer, J. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity / J. Ozer, M. Ratner, M. Shaw [et al.] // *Toxicology*. 2008; 245(3): 194–205. DOI: 10.1016/j.tox.2007.11.021.

Page-McCaw, A. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling / A. Page-McCaw, A. J. Ewald, Z. Werb // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8(3): 221–233. DOI: 10.1038/nrm2125.

Park, K. K. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway / K. K. Park, K. Liu, Y. Hu [et al.] // *Science*. 2008; 322(5903): 963–966. DOI: 10.1126/science.1161566.

Park, Y. D. Two-dimensional electrophoretic profiling of atopic dermatitis in primary cultured keratinocytes from patients / Y. D. Park, H. S. Jang, S. Y. Kim [et al.] // *Proteomics*. 2006; 6(4): 1362–1370. DOI: 10.1002/pmic.200500277.

Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // *Circulation*. 2000; 102(18): 2165–2168. DOI: 10.1161/01.cir.102.18.2165.

Patel, V. B. Biomarkers in Bone Disease / V. B. Patel, V. R. Preedy. — Springer Science+Business Media Dordrecht, 2017. — 1185 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-94-007-7693-7>. ISBN 978-94-007-7692-0.

Pavlovic, J. Genetic variants of surfactant proteins a, b, c, and d in bronchopulmonary dysplasia / J. Pavlovic, C. Papagaroufalos, M. Xanthou [et al.] // *Dis Markers*. 2006; 22(5-6): 277–291. DOI: 10.1155/2006/817805.

Peake, M. Measurement of serum creatinine — current status and future goals / M. Peake, M. Whiting // *Clin. Biochem. Rev*. 2006; 27(4): 173–184.

Pedersen, B. J. Changes in the carboxyl-terminal propeptide of type I procollagen and other markers of bone formation upon five days of bed rest / B. J. Pedersen, A. Schlemmer, C. Hassager, C. Christiansen // *Bone*. 1995; 17(1): 91–95. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00149-8.

Pepys, M. B. C-reactive protein: a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // *J. Clin. Invest*. 2003; 111(12): 1805–1812. DOI: 10.1172/JCI18921.

Peters, S. A. Biomarkers. Screening for C-reactive protein in CVD prediction / S. A. Peters, F. L. Visseren, D. E. Grobbee // *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 10(1): 12–14. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.164.

Petrarca, C. Engineered metal based nanoparticles and innate immunity / C. Petrarca, E. Clemente, V. Amato [et al.] // *Clinical and Molecular Allergy.* 2015; 13(1): 13. DOI: 10.1186/s12948-015-0020-1.

Petzold, A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss / A. Petzold // *J. Neurol. Sci.* 2005; 233(1-2): 183–198. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.015.

Pezet, S. Neurotrophins: mediators and modulators of pain / S. Pezet, S. B. McMahon // *Ann. Rev. Neurosci.* 2006; 29: 507–538. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929.

Pfeffer, K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors / K. Pfeffer // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14(3-4): 185–191. DOI: 10.1016/s1359-6101(03)00022-4.

Pisi, G. The airway neurogenic inflammation: clinical and pharmacological implications. *Inflamm* / G. Pisi, D. Olivieri, A. Chetta // *Allergy Drug Targets.* 2009; 8(3): 176–181. DOI: 10.2174/187152809788681047.

Popov, T. A. Human exhaled breath analysis / T. A. Popov // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(6): 451–456. DOI: 10.1016/j.anai.2011.02.016.

Predicting Human Health Effects from Environmental Exposures: Applying Translatable and Accessible Biomarkers of Effect: Proceedings of a Workshop—in Brief [Электронный ресурс]. Washington, DC: The National Academies Press, 2020. URL: <https://DOI.org/10.17226/25962> (дата обращения 30.01.2024).

Prussin, C. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils / C. Prussin, D. D. Metcalfe // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2003; 111(2): 486–494. DOI: 10.1067/mai.2003.120.

QIAGEN Subsidiary SABiosciences Expands RT2 Profiler PCR Arrays [Электронный ресурс]. Technology Network. Genomics Research, 2010. — URL: <https://www.technologynetworks.com/genomics/product-news/qiagen-subsidiary-sabiosciences-expands-rt2-profiler-pcr-arrays-222212> (дата обращения 17.04.2025).

Qu, J. Recent Developments in the Role of Reactive Oxygen Species in Allergic Asthma / J. Qu, Y. Li, W. Zhong [et al.] // *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(1): E32–E43. DOI: 10.21037/jtd.2017.01.05.

Rabinovitch, N. Urinary leukotriene E4 as a biomarker of exposure, susceptibility and risk in asthma / N. Rabinovitch // *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* 2012; 32(3): 433–445. DOI: 10.1016/j.iac.2012.06.012.

Racette, B. A. Depression and anxiety in a manganese-exposed community / B. A. Racette, G. Nelson, W. W. Dlamini [et al.] // *Neurotoxicology*. 2021; 85: 222–233. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.05.017.

Radespiel-Tröger, M. Cancer incidence in urban, rural, and densely populated districts close to core cities in Bavaria, Germany / M. Radespiel-Tröger, K. Geiss, D. Twardella [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health*. 2018; 91(2): 155–174. DOI: 10.1007/s00420-017-1266-3.

Radicheva, M. P. Serum Markers of Iron Metabolism in Chronic Liver Diseases / M. P. Radicheva, A. N. Andonova, H. T. Milcheva [et al.] // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018; 6(6): 1010–1016. DOI: 10.3889/oamjms.2018.251.

Rajagopalan, P. Proteome-wide changes in primary skin keratinocytes exposed to diesel particulate extract-A role for antioxidants in skin health / P. Rajagopalan, A. P. Jain, V. Nanjappa [et al.] // *J Dermatol Sci*. 2018; 91(3): 239–249. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.05.003.

Rajdev, S. Stress proteins as molecular markers of neurotoxicity / S. Rajdev, F. R. Sharp // *Toxicol Pathol*. 2000; 28(1): 105–112. DOI: 10.1177/019262330002800113.

Rasquin, A. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent / A. Rasquin, C. Di Lorenzo, D. Forbes [et al.] // *Adolescent Gastroenterology*. 2006; 130(5): 1527–1537. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.

Rehman, K. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences / K. Rehman, F. Fatima, I. Waheed, M. S.H. Akash // *J. Cell. Biochem*. 2018; 119(1): 157–184. DOI: 10.1002/jcb.26234.

Renzetti, G. Less air pollution leads to rapid reduction of airway inflammation and improved airway function in asthmatic children / G. Renzetti, G. Silvestre, C. D'Amario [et al.] // *Pediatrics*. 2009; 123(3): 1051–1058. DOI: 10.1542/peds.2008-1153.

Review of fluoride: Benefits and risks, report of the ad hoc subcommittee on fluoride of the committee to coordinate environmental health and related programs. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. — Washington, DC. 1991. — 233 p.

Ricci, G. Astrocyte-neuron interactions in neurological disorders / G. Ricci, L. Volpi, L. Pasquali [et al.] // *J. Biol. Phys.* 2009; 35(4): 317–336. DOI: 10.1007/s10867-009-9157-9.

Richter, R. J. Determination of paraoxonase 1 status and genotypes at specific polymorphic sites. In *Current Protocols in Toxicology* / R. J. Richter, R. L. Jampsa, G. P. Jarvik [et al.] / M. Maines, L. G. Costa, D. J. Reed, E. Hodgson, eds. New York: John Wiley & Sons, 2004: 4.12.1–4.12.19.

Risteli, L. Biochemical markers of bone metabolism // L. Risteli, J. Risteli // *Ann. Med*. 1993; 25(4): 385–393. DOI: 10.3109/07853899309147301.

Roan, F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm / F. Roan, K. Obata-Ninomiya, S. F. Ziegler // *J. Clin. Invest.* 2019; 129(4): 1441–1451. DOI: 10.1172/JCI124606.

Robberecht, H. Biomarkers of metabolic syndrome: biochemical background and clinical significance / H. Robberecht, N. Hermans // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016; 14(2): 47–93. DOI: 10.1089/met.2015.0113.

Robertson, D. G. Metabolomics in toxicology: Preclinical and clinical applications / D. G. Robertson, P. B. Watkins, M. D. Reily // *Toxicol. Sci.* 2011; 120(1): 146–170. DOI: 10.1093/toxsci/kfq358.

Rock, R. B. Microglia as a pharmacological target in infectious and inflammatory diseases of the brain / R. B. Rock, P. K. Peterson // *J. Neuroimmun. Pharmacol.* 2006; 1(2): 117–126. DOI: 10.1007/s11481-006-9012-8.

Rodríguez-Carrillo, A. Effect Biomarkers in Human Biomonitoring Programs / A. Rodríguez-Carrillo. Granada, 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.32224.97287.

Ronco, C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(19): 1527–1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.

Roszbach, B. Biological monitoring of welders exposed to aluminium / B. Roszbach, M. Buchta, G. A. Csanády [et al.] // *Toxicology Letters.* 2006; 162: 239–245. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.09.018.

Rothermundt, M. S100B in brain damage and neurodegeneration / M. Rothermundt, M. Peters, J. H. M. Prehn, V. Arolt // *Microsc Res Tech.* 2003; 60(6): 614–632. DOI: 10.1002/jemt.10303.

Roudier, J. How RA Associated HLA-DR Molecules Contribute to the Development of Antibodies to Citrullinated Proteins: The Hapten Carrier Model / J. Roudier, N. Balandraud, I. Auger // *Frontiers in Immunology.* 2022; 13: 930112. DOI: 10.3389/fimmu.2022.930112.

Roudkenar, M. H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on Heme Oxygenase-1 / M. H. Roudkenar, R. Halabian, P. Bahmani [et al.] // *Free Radic Res.* 2011; 45(7): 810–819. DOI: 10.3109/10715762.2011.581279.

Sakai, T. Reviews on biochemical markers of lead exposure with special emphasis on heme and nucleotide metabolisms / T. Sakai // *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* 1995; 37(2): 99–112. DOI: 10.1539/sangyoeisei.37.2_99.

Salari, P. Coronary Artery Calcium Score and Bone Metabolism: A Pilot Study in Postmenopausal Women / P. Salari, A. Keshtkar, S. Shirani, L. Mounesan // *J. Bone. Metab.* 2017; 24(1): 15–21. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.1.15.

Salmina, A. B. Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: molecular biomarkers and therapeutic strategy / A. B. Salmina, M. M. Petrova, T. E.

Taranushenko [et al.] // Neurodegenerative diseases: processes, prevention, protection and monitoring; R. C.-C. Chang, ed. Rijeka: InTech, 2011: 273–300. DOI: 10.5772/29157.

Salnikow, K. Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism / K. Salnikow, W. Su, M. V. Blagosklonny, M. Costa // Cancer Research. 2000; 60(13): 3375–3378.

Sanidas, E. J. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air / E. J. Sanidas, P. D. Papadopoulos, H. Grassos [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. 2017; 11(11): 709–715. DOI: 10.1016/j.jash.2017.09.008.

Sárközi, L. Subacute intratracheal exposure of rats to manganese nanoparticles: behavioral, electrophysiological, and general toxicological effects / L. Sárközi, E. Horváth, Z. Kónya, I. Kiricsi // Inhal Toxicol. 2009; 1: 83–91. DOI: 10.1080/08958370902939406.

Savidge, T. C. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain / T. C. Savidge, M. V. Sofroniew, M. N. Brain // Labor. Investig. 2007; 87(8): 731–736. DOI: 10.1038/labinvest.3700600.

Scaffidi, P. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation / P. Scaffidi, T. Misteli, M. E. Bianchi // Nature. 2008; 418(6894): 191–195. DOI: 10.1038/nature00858.

Schiavoni, G. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy / G. Schiavoni, G. D'Amato, C. Afferni // Ann. Allergy. Asthma Immunol. 2017; 118(3): 269–275. DOI: 10.1016/j.anai.2016.12.019.

Schmidt, R. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration / R. Schmidt, P. Markart, C. Ruppert [et al.] // Respir. Res. 2007; 8(1): 55. DOI: 10.1186/1465-9921-8-55.

Schmidt-Ott, K. M. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin / K. M. Schmidt-Ott, K. Mori, J. Y. Li [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18(2): 407–413. DOI: 10.1681/ASN.2006080882.

Schomaker, S. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects / S. Schomaker, R. Warner, J. Bock [et al.] // Toxicol. Sci. 2013; 132: 276–283. DOI: 10.1093/toxsci/kft009.

Schomaker, S. Serum glutamate dehydrogenase activity enables early detection of liver injury in subjects with underlying muscle impairments / S. Schomaker, D. Potter, R. Warner [et al.] // PLoS One, 2020; 15(5): e0229753 DOI: 10.1371/journal.pone.0229753.

Scott, J. B. Restrictive dermopathy: Three new patients with ZMPSTE24 mutations and a review of the literature / J. B. Scott, A. F. Yanes, K. L. Vivar [et al.] // Pediatric dermatology. 2021; 38(6): 1535–1540. DOI: 10.1111/pde.14822.

Seco, M. Serum biomarkers of neurologic injury in cardiac operations / M. Seco, J. J.B. Edelman, M. K. Wilson [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94(3): 1026–1033. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.142.

Secrest, M. H. Particulate matter chemical component concentrations and sources in settings of household solid fuel use / M. H. Secrest, J. J. Schauer, E. M. Carter, J. Baumgartner // *Indoor Air.* 2017; 27(6): 1052–1066. DOI: 10.1111/ina.12389.

Seibel, M. J. The use of molecular markers of bone turnover in the management of patients with metastatic bone disease / M. J. Seibel // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2008; 68(6): 839–849. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03112.x.

Shah, F. Environmental exposure of lead and iron deficit anemia in children age ranged 1-5 years: a cross sectional study / F. Shah, T. G. Kazi, H. I. Afridi [et al.] // *Sci. Total Environ.* 2010; 408(22): 5325–5330. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.091.

Shao, X. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis / X. Shao, L. Tian, W. Xu [et al.] // *PLoS One.* 2014; 9(1): e84131. DOI: 10.1371/journal.pone.0084131.

Shi, Q. Biomarkers for drug-induced liver injury / Q. Shi, H. Hong, J. Senior, W. Tong // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 4(2): 225–234. DOI: 10.1586/egh.10.8.

Shintani, Y. TLR9 mediates cellular protection by modulating energy metabolism in cardiomyocytes and neurons / Y. Shintani, A. Kapoor, M. Kaneko [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013; 110(13): 5109–5114. DOI: 10.1073/pnas.1219243110.

Shugalei, I. V. Some aspects of the effect of aluminum and its compounds on living organisms / I. V. Shugalei, A. V. Garabadzhiu, M. A. Ilyushin, A. M. Sudarikov // *Russ. J. Gen. Chem.* 2013; 83(13): 2633–2646. DOI: 10.1134/S1070363213130082.

Sies, H. Oxidative Stress / H. Sies, C. Berndt, D. P. Jones // *Annu Rev Biochem.* 2017; 86: 715–748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.

Signorini, C. Isoprostanes and 4-hydroxy-2-nonenal: markers or mediators of disease? Focus on Rett syndrome as a model of autism spectrum disorder / C. Signorini, C. De Felice, T. Durand [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2013; 2013: 343824. DOI: 10.1155/2013/343824.

Simonsen, L. O. Cobalt metabolism and toxicology a brief update / L. O. Simonsen, H. Harbak, P. Bennekou // *Sci Total Environ.* 2012; 432: 210–215. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009.

Singer, E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications / E. Singer, L. Markó, N. Paragas [et al.] // *Acta Physiol.* 2013; 207(4): 663–672. DOI: 10.1111/apha.12054.

Skalny, A. V. Whole blood and hair trace elements and minerals in children living in metal-polluted area near copper smelter in Karabash, Chelyabinsk Region, Russi / A. V. Skalny, E. V. Zhukovskaya, G. N. Kireeva [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res Int.* 2018; 25(3): 2014–2020. DOI: 10.1007/s11356-016-7876-6.

Sood, R. Combining biomarkers in irritable bowel syndrome: A forward step towards making a positive diagnosis and directing therapy? / R. Sood, A. C. Ford // *Gastroenterology.* 2015; 148(7): 1471–1473. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.032.

Spencer, P. S. *Experimental and Clinical Neurotoxicology* / P. S. Spencer, H. H. Schaumburg, A. C. Ludolph, 2nd Edition. — Oxford: Oxford University Press, 2000. — 1310 p. ISBN 978-0195084771.

Starkey Lewis, P. J. Circulating micro-RNAs as potential markers of human drug-induced liver injury / P. J. Starkey Lewis, J. Dear, V. Platt [et al.] // *Hepatology.* 2011; 54(5): 1767–1776. DOI: 10.1002/hep.24538.

Stefanescu, D. Neurotoxicity of manganese oxide nanomaterials / D. Stefanescu, A. Khoshnan, P. Patterson, J. Hering // *Journal of Nanoparticle Research.* 2009; 11(8): 1957–1969. DOI: 10.1007/s11051-008-9554-1.

Stevens, L. A. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels / L. A. Stevens, C. H. Schmid, T. Greene [et al.] // *Kidney Int.* 2009; 75(6): 652–660. DOI: 10.1038/ki.2008.638.

Suda, T. Vitamin D and bone / T. Suda, Y. Ueno, K. Fujii, T. Shinki // *J. Cell. Biochem.* 2002; 88: 259–266. DOI: 10.1002/jcb.10331.

Sun, F. P. Gastrin, somatostatin, G and D cells of gastric ulcer in rats / F. P. Sun, Y. G. Song, W. Cheng [et al.] // *World J. Gastroenterol.* 2002; 8(2): 375–378. DOI: 10.3748/wjg.v8.i2.375.

Sunjic, S. B. The influence of 4-hydroxy-2-nonenal on proliferation, differentiation and apoptosis of human osteosarcoma cells / S. B. Sunjic, A. Cipak, F. Rabuzin [et al.] // *Biofactors.* 2005; 24(1-4): 141–148. DOI: 10.1002/biof.5520240117.

Suwalsky, M. Aluminum fluoride affects the structure and functions of cell membranes / M. Suwalsky, B. Norris, F. Villena [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* 2004; 42(6): 925–933. DOI: 10.1016/j.fct.2004.01.016.

Szczepankiewicz, A. Neurotrophin serum concentrations and polymorphisms of neurotrophins and their receptors in children with asthma / A. Szczepankiewicz, M. Rachel, P. Sobkowiak [et al.] // *Respiratory Medicine.* 2013; 107(1): 30–36. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.024.

Szeffler, S. J. Asthma outcomes: biomarkers / S. J. Szeffler, S. Wenzel, R. Brown [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2012; 129(3): 9–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.979.

Taichman, R. S. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem cell niche / R. S. Taichman // *Blood.* 2005; 105(7): 2631–2639. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2480.

Tan, L. B. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II / L. B. Tan, J. E. Jalil, R. Pick [et al.] // *Circ Res.* 1991; 69(5): 1185–1195. DOI: 10.1161/01.res.69.5.1185.

Tarantino, G. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance / G. Tarantino, S. Savastano, A. Colao // *World J Gastroenterol.* 2010; 16(38): 4773–4783. DOI: 10.3748/wjg.v16.i38.4773.

Teklay, A. Physiological Effect of Chromium Exposure: A Review / A. Teklay // *International Journal of Food Sciences, Nutrition and Dietetics.* 2016; 7(1): 1–11. DOI: 10.19070/2326-3350-SI07001.

Thakur, S. Biomarkers of Hepatic Toxicity: An Overview / S. Thakur, V. Kumar, R. Das [et al.] // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2024; 100: 100737. DOI: 10.1016/j.curtheres.2024.100737.

Tillinger, W. Expression of the high-affinity IgG receptor FcRI (CD64) in patients with inflammatory bowel disease: a new biomarker for gastroenterologic diagnostics / W. Tillinger, R. Jilch, B. Jilma [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104(1): 102–109. DOI: 10.1038/ajg.2008.6.

Tomomi, G. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress / G. Tomomi, M. Masataka // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2006; 26(7): 1439–1446. DOI: 10.1161/01.ATV.0000223900.67024.15.

Tóth, M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome / M. Tóth, A. Grossman // *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2013; 79(1): 1–11. DOI: 10.1111/cen.12189.

Tsakok, T. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond / T. Tsakok, R. Woolf, C. H. Smith [et al.] // *J. Dermatol.* 2019; 180(3): 464–474. DOI: 10.1111/bjd.16934.

US EPA, 1998. Health Effects Test Guidelines. OPPTS 870.6200. Neurotoxicity Screening Battery. United States Environmental Protection Agency (US EPA), Washington DC, 1998.

Uversky, V. N. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure / V. N. Uversky, J. Li, A. L. Fink // *J. Biol. Chem.* 2001; 276(47): 44284–44296. DOI: 10.1074/jbc.M105343200.

Uydu, H. A. Comparison of inflammatory biomarkers for detection of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease / H. A. Uydu, M. Bostan, A. Yilmaz [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(1): 112–118.

Väänänen, H. K. Estrogen and bone metabolism / H. K. Väänänen, P. L. Härkönen // *Maturitas.* 1996; 23: 65–69. DOI: 10.1016/0378-5122(96)01015-8.

Valencak, J. High expression of Dicer reveals a negative prognostic influence in certain subtypes of primary cutaneous T cell lymphomas / J. Valencak, K. Schmid, F. Trautinger [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* 2011; 64(3): 185–190. DOI: 10.1016/J.JDERMSCI.2011.08.011.

Vaos, G. The role of calprotectin in pediatric disease / G. Vaos, I. D. Kostakis, N. Zavras, A. Chatzemichael // *BioMed research international*. 2013; 2013: 542363. DOI: 10.1155/2013/542363.

Vidale, S. Ambient air pollution and cardiovascular diseases: from bench to bedside / S. Vidale, C. Campana // *European Journal of preventive cardiology*. 2018; 25(8): 818–825. DOI: 10.1177/2047487318766638.

Vieira, F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins / F. Vieira, J. Kung, F. Bhatti // *Annals of Anatomy — Anatomischer Anzeiger*. 2017; 211: 184–201. DOI: 10.1016/j.aanat.2017.03.002.

Viglio, S. Progress in the methodological strategies for the detection in real samples of desmosine and isodesmosine, two biological markers of elastin degradation / S. Viglio, L. Annovazzi, M. Luisetti [et al.] // *J Sep Sci*. 2007; 30(2): 202–213. DOI: 10.1002/jssc.200600260.

Vigushin, D. M. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease / D. M. Vigushin, M. B. Pepys, P. N. Hawkins // *J Clin Invest*. 1993; 91(4): 1351–1357. DOI: 10.1172/JCI116336.

Vindenes, H. K. Exposure to environmental phenols and parabens, and relation to body mass index, eczema and respiratory outcomes in the Norwegian RHINESSA study / H. K. Vindenes, C. Svanes, S. H.L. Lygre [et al.] // *Environ. Health*. 2021; 20(1): 81. DOI: 10.1186/s12940-021-00767-2.

Voganatsi, A. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex / A. Voganatsi, A. Panyutich, K. T. Miyasaki, R. K. Murthy // *J. Leukocyte Biol*. 2001; 70(1): 130–134. PMID: 11435495.

Voynow, J. A. Mucins, mucus, and sputum / J. A. Voynow, B. K. Rubin // *Chest*. 2009; 135: 505–512. DOI: 10.1378/chest.08-0412.

Wang, J. Expression changes of dopaminergic system-related genes in PC12 cells induced by manganese, silver, or copper nanoparticles / J. Wang, M. F. Rahman, H. M. Duhart [et al.] // *NeuroToxicology*. 2009; 30(6): 926–933. DOI: 10.1016/j.neuro.2009.09.005.

Wang, K. Circulating microRNAs: potential biomarkers for drug-induced liver injury / K. Wang, S. Zhang, B. Marzolf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106(11): 4402–4407. DOI: 10.1073/pnas.0813371106.

Want, E. J. Ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry profiling of bile acid metabolites in biofluids: application to experimental toxicology studies / E. J. Want, M. Coen, P. Masson [et al.] // *Anal. Chem*. 2010; 82(12): 5282–5289. DOI: 10.1021/ac1007078.

Waring, W. S. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury / W. S. Waring, A. Moonie // *Clin Toxicol*. 2011; 49(8): 720–728. DOI: 10.3109/15563650.2011.615319.

Weinberg, E. O. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E. O. Weinberg, M. Shimp, G. W. De Keulenaer [et al.] // *Circulation*. 2002; 106(23): 2961–2966. DOI: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.

White, K. L. The sheep erythrocyte T-dependent antibody response (TDAR) / K. L. White, D. L. Musgrove, R. D. Brown // *Methods Mol Biol*. 2010; 598: 173–184. DOI: 10.1007/978-1-60761-401-2_12.

WHO, 1993. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles: International programme on chemical safety [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 1993. — URL: <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm> (дата обращения 22.01.2024).

WHO, 2016. Dementia Fact Sheet. World Health Organization Media Centre [Электронный ресурс]. World Health Organization, 2016. — URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения 01.09.2023).

WHO, 2018. Exposure to ambient air pollution from particulate matter for 2016. Version 2 April 2018: Summary of results [Электронный ресурс]. Geneva: WHO, 2018. — URL: <http://www.who.int/airpollution/data/cities/en/> (дата обращения 22.08.2023).

WHO, 2023. WHO Global Database on Anemia [Электронный ресурс]. Geneva: WHO, 2023. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia> (дата обращения 30.08.2024).

Wierzbicki, A. S. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence / A. S. Wierzbicki // *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4(2): 143–150. DOI: 10.3132/dvdr.2007.033.

Wilbur, S. Toxicological Profile for Chromium [Электронный ресурс] / S. Wilbur, H. Abadin, M. Fay [et al.]. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), 2012. Health Effects. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049864/> (дата обращения 02.02.2024).

Wolvekamp, M. C.J. Diamine oxidase an overview of historical, biochemical and functional aspects / M. C. Wolvekamp, R. W. de Bruin // *Digest Dis*. 1994; 12(1): 2–14. DOI: 10.1159/000171432.

Wong, H. K. Increased expression of CTLA-4 in malignant T-cells from patients with mycosis fungoides — cutaneous T cell lymphoma / H. K. Wong, A. J. Wilson, H. M. Gibson [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. 2006; 126(1): 212–219. DOI: 10.1038/sj.jid.5700029.

Xie, Y. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 predicts adverse outcomes in acute kidney injury: a case control study / Y. Xie, Q. Wang, C. Wang [et al.] // *Crit. Care*. 2016; 20(1): 286. DOI: 10.1186/s13054-016-1455-6.

Xu, C. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics / C. Xu, C. Y. Li, A. N. Kong // Arch. Pharm. Res. 2005; 28(3): 249–268. DOI: 10.1007/BF02977789.

Yamamoto, M. Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat / M. Yamamoto, Y. Kawanobe, H. Takahashi [et al.] // J. Clin. Invest. 1984; 74(2): 507–513. DOI: 10.1172/JCI111448.

Yan, G. Toxicity mechanisms and remediation strategies for chromium exposure in the environment / G. Yan, Y. Gao, K. Xue [et al.] // Front. Environ Sci. 2023; 11: 1131204. DOI: 10.3389/fenvs.2023.1131204.

Yang, J. Research progress on the effects of nickel on hormone secretion in the endocrine axis and on target organs / J. Yang, Z. Ma // Ecotoxicol Environ Saf. 2021; 213: 112034. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112034.

Yang, X. Current and emerging biomarkers of hepatotoxicity / X. Yang, W. Salminen, L. Schnackenberg // Curr. Biomarker Find. 2012; 2: 43–55. DOI: 10.2147/CBF.S27901.

Yang, X. Identification of urinary microRNA profiles in rats that may diagnose hepatotoxicity / X. Yang, J. Greenhaw, Q. Shi [et al.] // Toxicol. Sci. 2012a; 125(2): 335–344. DOI: 10.1093/toxsci/kfr321.

Yokel, R. A. The toxicology of aluminum in the brain: a review / R. A. Yokel // Neurotoxicology. 2000; 21(5): 813–828.

Yuan, G. Toxicological assessment of combined lead and cadmium: acute and sub-chronic toxicity study in rats / G. Yuan, S. Dai, Z. Yin [et al.] // Food Chem. Toxicol. 2014; 65: 260–268. DOI: 10.1016/j.fct.2013.12.041.

Yumoto, S. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease / S. Yumoto, S. Kakimi, A. Ohsaki, A. Ishikawa // J. Inorg. Biochem. 2009; 103(11): 1579–1584. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2009.07.023.

Zaitseva, N. V. Diagnostics of Early Changes in the Immune System Due to Low Concentration of N-Nitrosamines in the Blood / N. V. Zaitseva, T. S. Ulanova, O. V. Dolgikh [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018; 164(3): 334–338. DOI: 10.1007/s10517-018-3984-2.

Zatta, P. Activation of monoamine oxidase type-B by aluminum in rat brain homogenate / P. Zatta, P. Zambenedetti, M. Milanese // Neuroreport. 1999; 10(17): 3645–3648. DOI: 10.1097/00001756-199911260-00033.

Zeng, X. Heavy metal exposure has adverse effects on the growth and development of preschool children // X. Zeng, X. Xu, Q. Qin [et al.] // Environ. Geochem. Health. 2019; 41(1): 309–321. DOI: 10.1007/s10653-018-0114-z.

Zhang, J. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function / J. Zhang, S. Li, L. Li [et al.] // Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015; 13(1): 17–24. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.

Zhang, L. Systems responses of rats to aflatoxin B1 exposure revealed with metabonomic changes in multiple biological matrices / L. Zhang, Y. Ye, Y. An [et al.] // J. Proteome Res. 2011; 10(2): 614–623. DOI: 10.1021/pr100792q.

Zhang, P. L. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury / P. L. Zhang, L. I. Rothblum, W. K. Han [et al.] // Kidney Int. 2008; 73(5): 608–614. DOI: 10.1038/sj.ki.5002697.

Zhao, Y. Regulation of neurotropic signaling by the inducible, NF- κ B-sensitive miRNA-125b in Alzheimer's disease (AD) and in primary human neuronal-glia (HNG) cells / Y. Zhao, S. Bhattacharjee, B. M. Jones [et al.] // Mol. Neurobiol. 2014; 50(1): 97–106. DOI: 10.1007/s12035-013-8595-3.

Zhou, H. Role of endothelial TLR4 for neutrophil recruitment into central nervous system microvessels in systemic inflammation / H. Zhou, G. Andonegui, C. H.Y. Wong, P. Kubes // J. Immunol. 2009; 183(8): 5244–5250. DOI: 10.4049/jimmunol.0901309.

Zhou, H. Urinary exosomal transcription factors, a new class of biomarkers for renal disease / H. Zhou, A. Cheruvanky, X. Hu [et al.] // Kidney international. 2008; 74(5): 613–621. DOI: 10.1038/ki.2008.206.

Zhou, W. Necroptosis in health and diseases / W. Zhou, J. Yuan // Semin Cell. Dev. Biol. 2014; 35: 4–23. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.07.013.

Zipes, D. P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th Edition / D. P. Zipes, P. Libby, R. O. Bonow [et al.]. — Elsevier, 2018. — 1944 p. ISBN 9780323463423.

Глава 5

БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ

5.1. Протеомика: перспективы нового этапа молекулярной биологии

Понятие протеома как продолжение «белкового эквивалента генома» появилось в 1994 году [Wilkins M. R. et al., 1996], но сам термин «протеомика» предложен в 1995 году [Wasinger V. C. et al., 1995]. Протеомика (англ. *proteomics*) – область молекулярной биологии, посвященная идентификации и количественному анализу белков в клетке. Ее задача состоит в определении совокупных индивидуальных белков, которые содержатся в биологических образцах организма (сыворотке/плазме крови, спинномозговой жидкости, моче, биоптатах тканей) [James P., 1997; Сучков С. В. и др., 2013]. Значимость белков определяется их ключевым участием во всех физиологических процессах на уровне клетки — от каталитических биохимических реакций метаболизма до обработки и интеграции молекулярных сигналов. Белки синтезируются посредством трансляции информации, кодируемой молекулой РНК в полипептидную цепь, которая принимает определенную трехмерную структуру. Белки вовлечены в метаболические пулы, составляющие белковый гомеостаз [Карташова Е. А. и др., 2017].

Протеомный анализ направлен на одновременное изучение многих индивидуальных белков, совокупность которых составляет определенную систему, что характеризует исследуемый объект в целом. Но более существенной задачей является определение принципов взаимодействия между белками, установление закономерностей регуляции их функционирования при пост-трансляционной модификации (изменении) белков в клетке, происходящей в ответ на внешнее воздействие. В результате свойства белков могут достаточно быстро изменяться, что влияет на скорость их синтеза и деградации, и, как следствие, происходит трансформация белкового профиля [Wilkins M., 2009; Федорова О. С., Коваль В. В., 2010]. Исследование и сравнительный анализ карты «протеомного полотна», отражающей динамику биохимических процессов в рамках конкретных временных и пространственных условий [Lamond A. I. et al., 2012], позволяют выделить белки, отли-

чающиеся от «нормы» при нарушении гомеостаза. Такие белки могут использоваться в качестве биомаркеров в прогностических и диагностических целях.

После расшифровки генома человека и многих других организмов появились исчерпывающие базы данных о структуре, а также о молекулярной массе их протеолитических фрагментов, полученных в стандартных условиях, что позволяет идентифицировать белки. Развитие протеомики обусловлено использованием высокотехнологичных методов, позволяющих квантифицировать тот или иной белок в образце, идентифицировать белок, его первичную структуру и посттрансляционные модификации [Conrotto P., Souchelnytskyi S., 2008].

Развитию методов протеомики предшествовал период прорывного развития геномики, посвящённой изучению генома и генов живых организмов или значительной их части. В 2001 году успешно завершился международный проект «Геном человека», что стало переломным моментом в молекулярной биологии XXI века и послужило началом «омикс»-эры [Weinstein J. N., 2001]. Началась эра интенсивного освоения областей молекулярной биологии, использующих высокопроизводительные методы исследований (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Основные разделы молекулярной биологии

Раздел молекулярной биологии	Цели исследований
Геномика	Оценка изменений в нуклеотидной последовательности ДНК (геном и гены)
Транскриптомика	Оценка уровня экспрессии и количественного содержания транскриптов (молекул РНК)
Протеомика	Анализ состава и количественного содержания белков
Метабомика	Изучение процессов, происходящих с метаболитами
Липидомика	Исследование путей и сетей клеточных липидов в биологических системах
Интерактомика	Исследования белок-белковых взаимодействий и последствий этих взаимодействий между белками и другими молекулами внутри клетки
Эпигеномика	Изучение совокупности эпигенетических модификаций генетического материала клетки

Проект «Геном человека» способствовал развитию методических подходов к исследованию генетической информации и позволил разобраться в эволюционных отношениях между человеком и другими организмами. В ходе секвенирования генома идентифицированы тысячи нуклеотидных последовательностей белок-кодирующих генов [Finishing the euchromatic sequence of the human genome, 2004], у человека 28 тысяч генов. Данный

проект предоставил знания о структуре генома человека, в то время как состав протеома человека до сих пор остается практически малоизученным [Legrain P. et al., 2011].

Логическим продолжением завершенного проекта «Геном человека» стал международный проект «Протеом человека», стартовавший в сентябре 2010 года [Legrain P. et al., 2011]. Основной целью проекта, первоначально названного «Количественное определение белков человека», являлось обнаружение как минимум одного мастерного белка из множества кодируемых одним геном протеоформ, содержащего по меньшей мере один протеотипический пептид для каждого из белок-кодирующих генов генома человека [Anderson N. L. et al., 2009].

Практическая значимость проекта «Протеом человека» связана с развитием методов постгеномного профилирования и, как следствие, с использованием результатов для прогнозирования рисков, профилактики развития и раннего выявления заболеваний [Лисица А. В. и др., 2016]. Протеомные исследования в настоящее время играют ведущую роль среди омиксных технологий. Для понимания физиологических и патологических процессов на молекулярно-клеточном уровне исследуются изменения экспрессии белков и пептидов [Зайцева Н. В. и др., 2020]. Выявленная трансформация белковой композиции биосред (плазмы, сыворотки, мочи и т. д.) позволяет изучить молекулярно-динамическое равновесие организма в существующих условиях среды обитания, что дает возможность прогнозирования негативных последствий на начальных этапах их формирования до развития признаков и симптомов повреждения на уровне клетки или органа [Corzett T. H. et al., 2010]. В отличие от существующих диагностических подходов классической медицины, постгеномная медицина позволяет определить переходную точку между нормальным (здоровым) состоянием организма и болезнью, т. е. определить биоинформационные сигналы о значимых изменениях на постгеномном уровне. Это позволит в будущем детектировать отклонения в молекулярном образе человека, что существенно повысит эффективность профилактической медицины.

Абсолютное большинство патологических изменений в функционировании клеток, тканей и органов сопровождается отклонением от физиологического белкового профиля нормального здорового организма. В современных условиях анализ и прогноз подобных изменений выходят на первый план при создании протоколов донозологического скрининга, целью которых является определение скрытых и латентных белковых «предвестников» заболевания, а также оценка эффективности применяемых методов профилактики и коррекции выявленных изменений. Поиск, определение, разделение, количественное и качественное определение белковых молекул, играющих роль в развитии повышенной чувствительности, либо непосредст-

венно в формировании заболевания, являются основными задачами протеомики [Сучков С. В. и др., 2013].

В отличие от генома, протеом является контекстно-зависимым [Archakov A. et al., 2012]. Состав протеома не стабилен во времени и изменяется в зависимости от внешних факторов и функций тканей. Из этого следует, что исследование протеома должно проводиться в двух направлениях. Одним из них является определение количества различных типов протеоформ, вторым — измерение концентрации (количества копий) каждой протеоформы в биологическом материале. Представляя протеом человека как совокупность всех белков (более 1 млн типов белков и их вариантов) тканей и органов, можно рассматривать многообразие протеоформ как «ширину» протеома, а количественное содержание каждой протеоформы — как его «глубину». В результате исследование протеома человека включает определение «ширины» и «глубины», то есть его размер для разных типов биологических материалов [Ponomarenko E. A. et al., 2016].

При оценке белкового состава протеома возникают фундаментальные препятствия. Аналитическая чувствительность протеомных технологий не позволяет обнаруживать редкие протеоформы, количество копий молекул которых в образце недостаточно для достоверного детектирования. Это ограничение является следствием фундаментальных различий между геномикой и протеомикой: методы исследования генома базируются на полимеразной цепной реакции (ПЦР), предназначенной для амплификации молекул ДНК или РНК в биологическом образце до достаточных для детекции концентраций. В области протеомики не существует аналогичной технологии для обнаружения белков, присутствующих в образце в количестве нескольких копий молекул [Archakov A. et al., 2012].

Расшифровка состава протеома человека с учетом всех протеоформ («ширины» протеома) затруднена вследствие методических особенностей масс-спектрометрических экспериментов. Основным является так называемый подход «снизу-вверх», при котором детектируются отдельные пептиды (фрагменты аминокислотной последовательности белка), а полученный масс-спектрометрический сигнал сравнивается с пептидной библиотекой. Применяемые исследования не позволяют достигать полного покрытия аминокислотной последовательности. Следовательно, нет аналитических средств, чтобы достоверно различать экспрессируемые с одного гена протеоформы, которые различаются на нераспознанных масс-детектором участках аминокислотных последовательностей [Smith L. M. et al., 2013; Zhang Y. et al., 2013; Полунина Т. А. и др., 2014].

Переход на протеомный уровень исследований требует использования принципиально новых методических подходов. Во многом это обуслов-

лено сложностью объекта исследования и биологическими причинами: многообразием форм белков, их нестабильностью во времени и изменчивостью протеома в зависимости от внешних факторов [Сазонова Н. Г. и др., 2019]. С другой стороны, несовершенен и методический арсенал для протеомных исследований. Так, в протеомике отсутствует решение, позволяющее увеличивать количество копий белковых молекул до уровня, достаточного для срабатывания детектора, поэтому множество белковых форм остаются вне фокуса исследователя. Анализ протеома биологических объектов препятствует и широкий диапазон концентраций аналитов, из-за которого масс-спектрометрический сигнал от конкретного белка может теряться среди «шумов» от других молекул. В то же время разработка методических подходов к обнаружению белков в составе протеома человека необходима как для понимания фундаментальных процессов функционирования живых систем, так и для создания наработок практического использования результатов в целях здоровьесбережения человека [Larina I. M. et al., 2014; Оловяникова Р. Я. и др., 2015; Зайцева Н. В. и др., 2020].

При обнаружении в крови белков, являющихся потенциальными биомаркерами, необходимо знать, какая концентрация данных белков является нормой, а также границы внутри- и межиндивидуальных различий⁹. В 2002 году Anderson & Anderson согласно опубликованным данным о вариабельности ряда белков, таких как протромбин, миоглобин, гаптоглобин, интерлейкин, С-реактивный белок, липопротеины, выдвинули гипотезу, что индивидуальные изменения уровня белков во времени должны быть как минимум вдвое ниже, чем вариабельность внутри популяции [Anderson N. L., Anderson N. G., 2002]. Другие исследователи [Corzett T. H. et al., 2010] провели статистический анализ внутрииндивидуальной вариабельности протеома плазмы крови с помощью дифференциального гель-электрофореза. Их результаты показали, что групповая вариабельность значительно превышает индивидуальные изменения протеома во времени, которые, в свою очередь, сравнимы с технической погрешностью метода. Однако авторы не принимали во внимание ни состояние здоровья, ни образ жизни, ни пол обследуемых. Очевидно, что протеом здорового человека в состоянии сохранения организмом его функциональных резервов чрезвычайно пластичен [Anderson N. L., Anderson N. G., 2002; Nelsestuen G. L. et al., 2005]. Текущее состояние различных систем организма, тканей, клеток после экспрессии определенных генов зависит от широких вариаций сплайсинга, посттрансляционных модификаций, особенностей белковой композиции сложных бел-

⁹Внутрииндивидуальная вариабельность — индивидуальные изменения уровня белков в течение времени. Межиндивидуальная вариабельность — различия протеома между разными индивидуумами в группе.

ковых комплексов и характера белок-белковых взаимодействий [Nelsestuen G. L. et al., 2005; Nielsen M. L. et al., 2006]. Кроме того, помимо значительных различий протеомного профиля у разных индивидуумов и естественных колебаний индивидуального протеома во времени, существуют вариации количественного содержания и качественного состава белков, связанные с адаптивным ответом на изменение внешних условий. Границы физиологической нормы у большинства белков и пептидов к настоящему времени неизвестны, несмотря на то, что изучение данной проблемы имеет большое значение как для фундаментальной, так и для прикладной протеомики.

В связи с интенсивным развитием технологии протеомного анализа в настоящее время исследователи возлагают на протеомику большие надежды в области поиска специфичных для заболевания биологических маркеров, т.е. белков для прогноза, профилактики и ранней диагностики нарушений здоровья [Ahn S-M., Simpson R. J., 2007; Moshkovskii S., 2017; Ozgenturk N. O. et al., 2017]. За прошедший период развития постгеномных методов практических результатов в области медицины и диагностики не так много. Сам подход поиска биологических маркеров заболеваний в протеомном поле служит предметом множества дискуссий [Anderson N. L., 2010; Kondo T., 2014; Veenstra T. D., 2011]. Несмотря на то, что показана взаимосвязь между развитием заболеваний и генами [Hall P. A. et al., 2010], ввиду отсутствия функциональной информации о кодируемых белках практическое применение получаемых данных о протеоме человека остается ограниченным [Lewis K. L. et al., 2015; Lek M. et al., 2016] и требует дальнейшего развития. Для повышения объективности и точности поиска биомаркеров необходимым является стандартизация биобанкинга и валидация материалов исследования. Это направление нуждается в разработке стандартизированных подходов и расширении информации о влиянии сопутствующих анализу факторов [Paul A. et al., 2018; Mofrad R. B. et al., 2022]. Разработка протеомных исследований, дополняемая контрольными энзимо-, иммунохимическими и другими тестами, и существенное прогностическое значение результатов утверждают перспективность этих работ.

5.2. Технологии и методы протеомного анализа

Еще в пятидесятые годы 20-го века появился метод определения аминокислотной последовательности пептидов, который в настоящее время принято называть методом деградации Эдмана [Edman P. et al., 1950]. В начале 70-х годов появился метод разделения белков при помощи электрофореза в полиакриламидном геле (SDS-PAGE по Лэммли). Данный метод по-

зволяет разделить белки в зависимости от молекулярной массы, что обеспечивает визуализацию самого протеома [Laemmli U. K., 1970]. Практически сразу после этого появился метод двумерного электрофореза (2-DE) — разделение белков на геле по изоэлектрической точке и по молекулярной массе [O'Farrell P. H., 1975]. 2-D электрофорез позволяет не только увидеть протеом, но и сравнивать протеомы между собой, что является сутью исследований, вырезать из геля и анализировать отдельные белки. В настоящее время электрофорез как метод разделения белков широко используется в фундаментальных и прикладных биомедицинских исследованиях, так как конечной целью является генерация белковых профилей, их сравнение и выявление различия между ними.

Разновидностью 2-D электрофореза является метод дифференциальной окраски разных белковых образцов флуоресцентными красителями (Cy3, Cy5, Cy2) с последующим разделением их на одном геле [Unlü M. et al., 1997]. По сравнению со стандартным 2-D электрофорезом этот метод позволяет избежать вариативности внутри гелей и значительно упрощает их анализ. К недостаткам метода следует отнести то, что он достаточно сложно воспроизводим [Демидов Е. А., Пельтек С. Е., 2014]. Двумерный гель-электрофорез является первым подходом, который позволил оценить сложность измененных паттернов экспрессии белков в ответ на химические и физические стимулы в результате воздействия агентов в зависимости от дозы и времени [Fowler B. A. et al., 2005, 2008]. Например, протеомика мочи применяется в качестве биомаркерного подхода для оценки хронического заболевания почек, а также для отслеживания прогрессирования почечной недостаточности [Schanstra J. P., Mischak H., 2015]. Сравнительные геномные и протеомные исследования продемонстрировали ценность в описании специфических паттернов лекарственного поражения печени [Nicolini C., Pechkova E., 2010; Goff D. J. et al., 2013; Eun J. W. et al., 2015].

Развитие методов масс-спектрометрии (МС) белков и пептидов, в том числе появление мягкой ионизации соединений, например ионизации электрораспылением, в сочетании с использованием для идентификации белков поиска по геномным последовательностям, дало толчок к развитию так называемой панорамной (shotgun) протеомики [Washburn M. P. et al., 2001; Fenn J. B., 2003]. Смесь белков для этого анализа расщепляют на пептиды специфичной протеазой, например трипсином, а потом получившиеся пептиды анализируют с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, совмещенной с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС или LC-MS/MS) [Pitt J. J., 2009; Bouatra S. et al., 2013]. В связи с этим необходимость разделять белки в геле электрофорезом перед анализом отошла на второй план. В настоящее время стало возможным готовить ли-

заты из биологических образцов, проводить в них ферментативный гидролиз белков с образованием пептидов и сразу начинать хромато-масс-спектрометрический анализ.

В целом, область протеомики охватывает инструменты, технологии и подходы, направленные на изучение вариаций внутри протеома данной биосистемы. Протеомные платформы с участием хроматографии (гелевой, аффинной, адсорбционной, жидкостной и др.) в сочетании с масс-спектрометрией детально рассмотрены в ряде источников [Righetti P. G. et al., 2004; Yates, J. R. 3rd, 2004; Aebersold R. et al., 2018]. В настоящее время 2-D электрофорез и МС являются наиболее распространенными методами исследования и оценки протеома. Благодаря высокой воспроизводимости и разрешению с помощью одного геля можно анализировать до 10 000 видов белков [Wittmann-Liebold B. et al., 2006; Полунина Т. А. и др., 2014; Burke A. M. et al., 2015; Zhang H. et al., 2015; Zhao Y.-Y. et al., 2015]. Растворенные белки визуализируются цветными красителями, включая коллоидный синий кумаси, серебро и золото, или, в последнее время, чувствительными флуоресцентными красителями [Lauber W. M. et al., 2001; Stessl M. et al., 2009; Minden J. S., 2012].

Конечным этапом многоступенчатого процесса протеомного анализа является идентификация белка. Эта процедура осуществляется с помощью биоинформационных баз данных, что существенно повышает качество анализируемых молекулярных единиц. Биоинформатика с позиции прикладной науки позволяет не только хранить, анализировать и обрабатывать масштабные объемы данных, необходимые для проведения научных и диагностических процедур, но также способна обеспечивать получение информации о функциональных свойствах определенных белковых молекул на основании отдельных данных о структуре генома. В результате, не имея практически никакой информации о взаимодействии групп молекул между собой, их функциях и свойствах, можно достоверно, с высокой степенью вероятности определить характеристики изучаемого объекта [Сучков С. В. и др., 2013].

Протеомный анализ биологического образца включает в себя ряд последовательно реализуемых этапов: сбор материала, пробоподготовку образцов, разделение белковых фрагментов (пептидов) изучаемого объекта, их детекцию, квантификацию и идентификацию белков [Пескова Е. В., 2021].

При отборе биологического материала учитывается малая инвазивность, простота сбора и обработки образцов [Сучков С. В. и др., 2013; Оловяникова Р. Я. и др., 2015].

Среди биосубстратов, потенциально предназначенных для протеомного анализа, сыворотка крови является распространенным, но в то же время сложным объектом для исследования методами масс-спектрометрии, так как

содержит значительное количество высокомолекулярных белков, солей и липидов, масс-спектры которых могут складываться со спектрами анализируемых пептидов и искажать протеомный анализ. Поэтому предъявляются особые требования к пробоподготовке биологического образца [Сорокина А. В. и др., 2011; Оловянная Р. Я. и др., 2015; Сазонова Н. Г. и др., 2019].

В настоящее время широко распространенным биосубстратом для выявления негативных эффектов и патогенетически обусловленных заболеваний человека является плазма крови. Это связано главным образом с тем обстоятельством, что она наиболее полно представляет фенотип человека, состояние его организма в конкретный момент времени. Еще одно немаловажное достоинство плазмы крови — ее доступность, поскольку она является наиболее распространенным в медицинской практике первичным биологическим образцом. Предполагается, что изменения пептидно-белковых комплексов в исследуемых образцах крови могут отражать реальные колебания концентраций белков и пептидов, напрямую ассоциированных с конкретным патологическим процессом [Сазонова Н. Г. и др., 2019]. Однако широкий динамический диапазон концентраций белков и преобладание в плазме высокопредставленных белков создают практические трудности для анализа и идентификации низкопредставленных белков. При изучении изменений протеома плазмы сначала необходимо найти способ отделить незначимые белки, что может представлять определенную трудность.

Моча как биосубстрат широко применяется для протеомного анализа [Fliser D. et al., 2007; Good D. M. et al., 2010; Захарова Н. Б. и др., 2017]. В настоящее время в моче обнаруживают более 3 тысяч различных белков. Однако существуют определенные трудности в интерпретации полученных белковых маркеров, к которым относится высокая индивидуальная вариабельность протеома мочи. По данным авторов [Захарова Н. Б. и др., 2017] при исследовании здоровых пациентов без патологии мочевого выделительной системы в анамнезе в контролируемых условиях потребления основных нутриентов, жидкости, двигательной активности даже численный состав белков в моче может сильно варьировать при сравнении двух последовательных недель наблюдения. В связи с этим перед проведением протеомного анализа необходима стандартизация сбора образцов мочи для количественного исследования белкового профиля при решении задач «продольного» или группового сравнения.

В качестве альтернативы для поиска белковых маркеров применяют образцы ткани. Считается, что биоптат ткани может более точно отражать процесс заболевания. Однако, несмотря на относительно простой способ получения, биомаркеры, найденные в ткани, в отличие от маркеров биологических жидкостей, трудно использовать в скрининговых исследованиях.

Кроме этого, в протеомах тканей преобладают структурные клеточные белки, которые должны быть удалены еще до анализа. Следовательно, для результативного протеомного анализа тканей требуются тщательный выбор типа образца и соответствующая пробоподготовка [Таипов М. А. и др., 2015; Khan G. H. et al., 2015].

Этап разделения белковых фрагментов (пептидов) изучаемого биологического образца осуществляется, как правило, по технологии 2D-электрофореза в полиакриламидном геле в два этапа: первый — изоэлектрофокусирование, разделяющее белки по показателю изоэлектрической точки на полиакриламидных гелях-полосках с иммобилизованным градиентом pH; второй — электрофорез в полиакриламидном геле, разделяющий белки под действием электрического поля по показателю молекулярной массы.

Детекцию полученных электрофоретических диаграмм пептидных образцов осуществляют специальными методами окрашивания [Blum H. et al., 1987].

Для квантификации белков компьютерной денситометрией получают цифровые изображения гелей и далее проводят количественный анализ интенсивности белковых пятен с помощью гель-документирующей системы. Значимо отличающиеся белковые пятна вырезают из гелей и подвергают расщеплению трипсином для последующего анализа [Shevchenko A. et al., 1996].

На этапе идентификации определение масс фрагментов исследуемого белка проводят масс-спектрометрическим методом в сочетании с методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ и МС/МС).

Идентификацию белков проводят по специальным базам данных, в которых полученные спектры аминокислотной последовательности пептида сравнивают с библиотечными масс-спектрами [Зайцева Н. В. и др., 2024].

После этого уточняется строение идентифицированных белков, их функции, возможные белок-белковые взаимодействия, функционально-важные модификации в молекуле и другие существенные характеристики, позволяющие прогнозировать развитие негативных процессов в тканях, органах, системах [Карташова Е. А. и др., 2017; Самохина Н. И. и др., 2017; Wilson R. S., Nairn A. C., 2018; Гомазков О. А., 2020].

Изучение протеома в настоящее время является достаточно успешным благодаря применению различного аналитического оборудования высокого разрешения и методов биоинформатики [Westermeyer R. et al., 2008]. Исследование изменений гомеостаза организма человека с помощью современной технологии протеомного анализа позволило расширить фундаментальные представления о механизмах развития негативных эффектов и способов его поддержания при негативном воздействии факторов риска среды обитания, в том числе химических [Hilton I. B., Gersbach C. A., 2015].

5.3. Методология обоснования белковых маркеров, ассоциированных с воздействием факторов риска среды обитания

В настоящее время число известных химических соединений составляет почти 10 млн и ежегодно возрастает примерно на 10 %. Около 15 % из числа вновь синтезированных веществ находит то или иное применение в различных областях деятельности человека [Семиченко Е. С., Косицына А. С., 2022]. Следствием этого является возрастание антропогенных нагрузок на окружающую среду и связанный с этим рост существующих и формирование новых рисков для жизни и здоровья граждан.

Воздействие химических факторов риска среды обитания, обладающих потенциальной опасностью повреждающего действия на органы-мишени (вещества I–III классов опасности), может индуцировать развитие широкого спектра нарушений здоровья, патогенетических связанных с развитием токсических эффектов. К их числу относится иммунотоксическое действие, характерное, например, для оксидов никеля, хрома, свинца, формальдегида, бензола, пыли с содержанием SiO_2 20–70 %, кардиотоксическое — для бензола, фенола, оксида углерода, мышьяка. Нейротоксическим действием обладают оксиды марганца, алюминия, соединения свинца, ртути, гематотоксическим — анилин и его производные, азота оксид и азота диоксид, хлорбензол, свинец, цинк. Гепатотоксический эффект способны вызывать стирол, этилбензол, хлорорганические соединения, нефротоксический — кадмий, ртуть, ксилол, толуол, хлорорганические соединения [Farzan S. F. et al., 2016; Chowdhury R. et al., 2018; Wyman A. E., Hines S. E., 2018; Richardson, J. R. et al., 2019; Shields H. J. et al., 2021]. Длительное воздействие токсикантов с канцерогенной и коканцерогенной активностью (оксиды никеля, хрома, кадмий, бенз(а)пирен, формальдегид, бензол, этилбензол, хлорорганические соединения) может вызывать окислительный стресс, хроническое воспаление, что способствует повышению риска развития таких заболеваний, как рак [Federico A. et al., 2007].

Исследование негативных последствий токсического действия химических веществ на организм человека в виде повышенной чувствительности, нарушения гомеостаза на молекулярном уровне, индуцирующих развитие негативных эффектов, может осуществляться с помощью технологии протеомного профилирования. Современные аналитические инструменты способны обнаруживать измененные протеомные паттерны, и при расшифровке связанных с ними патофизиологических изменений можно выполнить оценку риска и прогнозирование негативных исходов, ассоциированных с воздействием токсических веществ. Конечной целью протеомики при изуче-

нии воздействия химических факторов среды обитания является понимание механизма модулирования экспрессии или модификации белков.

Омические биомаркеры, в том числе протеомные, представляют собой современные и высокоинформативные классы биомаркеров, которым уделяется большое внимание, отчасти благодаря тому, что они могут дать представление об основных процессах клеточного повреждения и гибели клеток. Данные биомаркеры имеют повышенную чувствительность, что обеспечивает возможность раннего обнаружения клеточных ответов на химическое повреждение. Основной остающейся проблемой является интерпретация их прогностической значимости [Fowler B. A., 2016].

В рамках исследований влияния химического фактора на состояние здоровья человека особое значение приобретают экспериментальные данные, позволяющие моделировать «чистую» экспозицию с исключением мешающих условий. В ходе токсикологического эксперимента можно смоделировать оптимальные параметры для изучения патогенетических механизмов формирования исследуемых процессов в условиях, адекватных реальным [Соседова Л. М., Филиппова Т. М., 2017]. Выявленные нарушения метаболических процессов модельных организмов в дальнейшем можно экстраполировать на человека [Koonin E. V., Galperin M. Y., 2003; Sun R. et al., 2012]. Верификация полученных изменений белкового профиля в эксперименте результатами натурных исследований позволяет повысить точность и объективность обоснованных молекулярных белковых маркеров. Исследования каскада событий на разных уровнях их биологической организации с верификацией в эксперименте позволяют дать характеристику ранних ответных реакций токсического действия химических веществ, которые могут приводить к негативным эффектам у человека [Halappanavar S. et al., 2020]. Результаты протеомных исследований разных таксономических групп используются для подтверждения действия химических веществ на молекулярном уровне. Белки, как биологически конечные точки, имеют высокую чувствительность и быструю реакцию на воздействие для раннего обнаружения клеточных ответов на химическое повреждение. Они позволяют более точно определить молекулярные иницирующие события и выбрать биомаркеры, необходимые для оценки эффектов воздействия для прогнозирования химической восприимчивости организма [Brockmeier E. K. et al., 2017]. При этом исследование сигнально-транспортных путей на разных уровнях иерархической организации позволяет связать изменения, происходящие на молекулярном уровне, с возможными неблагоприятными эффектами на организменном уровне [Halappanavar S. et al., 2020]. Это обеспечивает построение прогнозных моделей при воздействии химического стрессора для оценки рисков для здоровья человека [Madeira C., Costa P. M., 2021]. Основ-

ной проблемой молекулярных биомаркеров является интерпретация их прогностической значимости: являются ли изменения в этих конечных точках предвестниками возможной гибели клеток или это просто обратимый процесс, который корректируется другими клеточными механизмами.

Появление таких чувствительных методов, как электрофорез и масс-спектрометрия, позволило выделить и оценить ряд белков в качестве возможных биомаркеров для раннего обнаружения дестабилизации клеточного гомеостаза в результате воздействия химических веществ. Так, технологией протеомного анализа у экспонированных лиц выявлена трансформация белково-пептидного профиля плазмы крови. Активация экспрессии от 1 до 6 белков и пептидов, ассоциированная с воздействием распространенных маркеров экспозиции (Mn, Al, Cu, Ni, Va, фтор, бенз(а)пирен), установлена в различных возрастных группах. Подтвержден полиморфизм генов экспрессированных белков.

На рисунке 5.1 представлен фрагмент двумерной электрофореграммы для сравнительного анализа интенсивности белкового пятна, включающего белок Катепсин L1 (ген: CTSL), в плазме крови.

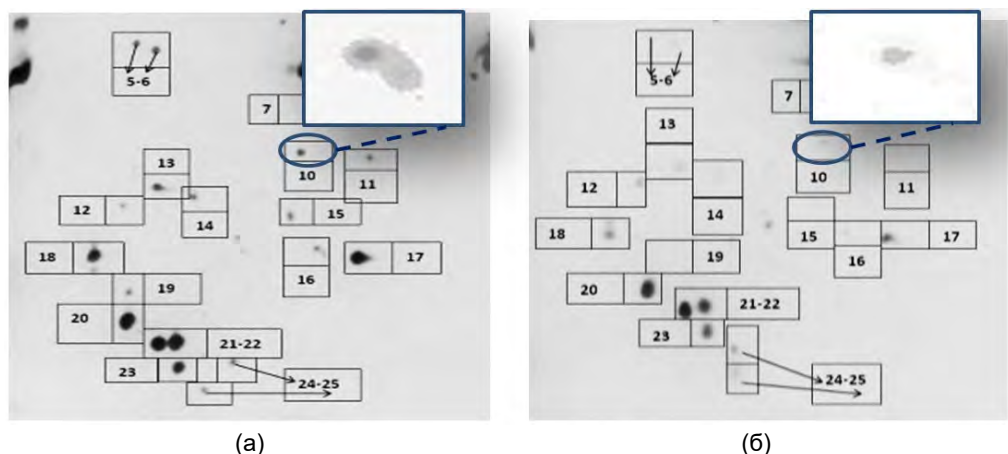


Рис. 5.1. Фрагмент двумерной электрофореграммы плазмы крови детей:
а — индивид группы наблюдения; б — индивид группы сравнения (в области увеличения представлено белковое пятно, включающее белок Катепсин L1)

Биообразцы отобраны у детей, подвергающихся длительной аэрогенной экспозиции фтористыми газообразными и твердыми соединениями в дозе 0,002 мг/(кг·день), сформированной концентрацией фтора в атмосферном воздухе на уровне 0,0015 мг/м³ (3 ПДКс.г.) [Землянова М. А. и др., 2022a]. Интенсивность достоверно отличающегося белкового пятна у экспо-

нированных детей в среднем в 3,3 раза выше ($1712,0 \pm 123,7$ у.е.) относительно неэкспонированных ($518,5 \pm 125,5$ у.е.).

Установлена зависимость активации экспрессии белка Катепсин L1, определяющего начальную стадию апоптоза и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, с повышенным содержанием фтора в моче. На практике это позволяет прогнозировать модификацию заболеваний костной системы в виде развития сколиоза. Кроме этого, Катепсин опосредует процессинг расщепления субъединицы спайкового белка S1 SARS-CoV-2. При активации его экспрессии повышается вероятность проникновения в клетку и последующей репликации вируса.

Углубленными исследованиями установлено, что у детей с повышенным относительно референтного уровня в 1,2 и 7,0 раза содержанием в крови меди ($1,04 \pm 0,09$ мг/дм³) и никеля ($0,007 \pm 0,002$ мг/дм³) соответственно выявлено порядка двадцати белковых пятен, интенсивность которых в 8,0–12,2 раза выше относительно интенсивности аналогичных пятен у детей группы контроля ($p = 0,0001$) [Землянова М. А. и др., 2022a]. Примеры квантифицированных и идентифицированных белков и кодирующих их генов представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2

**Белки и кодирующие их гены, имеющие связь
с повышенным содержанием меди и никеля в крови**

Номер бел- кового пятна	Направле- ние измене- ния интен- сивности белкового пятна	Наименование белка	Интенсивность белкового пятна ($M \pm m$), int*		Ген, коди- рующий белок	Код гена, кодирую- щего белок (база дан- ных Swiss Prot)
			группа наблюде- ния	группа контроля		
12	Повышение	Аполипопротеин А-I	$2099 \pm 135^{**}$	171 ± 46	APOA1	P02647
		Якорный белок А-киназы 9			AKAP9	Q99996
9	Повышение	Витронектин	$2731 \pm 337^{**}$	340 ± 101	VTN	P04004
19	Снижение	Транстиретин	$498 \pm 143^{**}$	2687 ± 746	TTR	P02766

Примечание: int* — интенсивность белкового пятна; ** — статистическая значимость различий средних значений, $p \leq 0,05$.

С помощью многофакторного моделирования установлены прямые причинно-следственные связи между повышенным содержанием в крови меди, никеля и увеличением относительного объема только для двух белковых пятен: № 12, включающего последовательность белка аполипопротеина А-I и якорного белка А-киназы 9 ($R^2 = 0,30$; $b_0 = -656,8$; $b_1 = 1801,1$; $b_2 = 63518,1$; $p = 0,008$), и № 9, включающего витронектин ($R^2 = 0,44$; $b_0 = -1372,0$;

$b_1 = 2743,3$; $b_2 = 112937,0$; $p = 0,0001$). Выявлена обратная зависимость уменьшения интенсивности белкового пятна № 19, включающего транстиретин, от повышения концентрации меди и никеля в крови ($R^2 = 0,35$; $b_0 = 4870,1$; $b_1 = -3266,9$; $b_2 = -79946,5$; $p = 0,003$).

Пример спектра одного из пептидов, имеющего связь с повышенным содержанием одновременно меди и никеля в крови, представлен на рисунке 5.2.

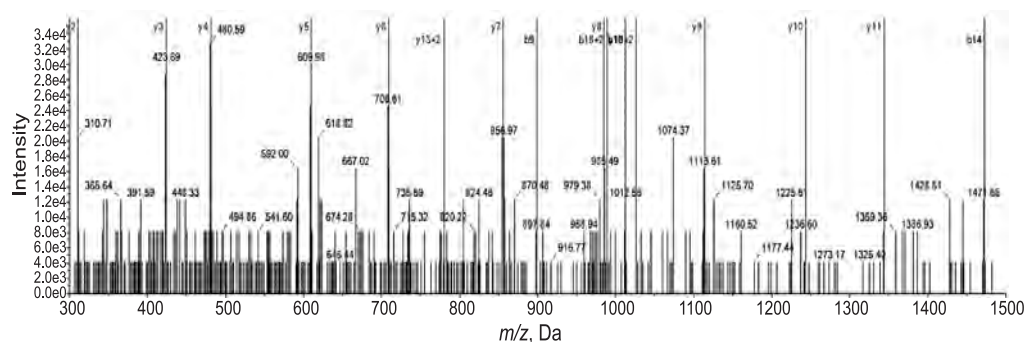


Рис. 5.2. Спектр пептида TSESGELHGLTTEEEFVEGIYK (Транстиретин) (база данных SwissProt) плазмы крови экспонированного ребенка в пятне № 19

Изменения интенсивности представленных белковых пятен являются прогностически значимыми для развития негативных эффектов, связанных с когнитивными нарушениями и поведенческими отклонениями, а также с эндотелиальной дисфункцией.

В другом исследовании установлена связь между сочетанным воздействием факторов окружающей и внутришкольной среды (фенола в атмосферном воздухе на уровне 1,3 ПДКс.с. и в воздухе учебных помещений на уровне 1,1 ПДКс.с.) и факторов образовательного процесса (неравномерное распределение учебной нагрузки в течение дня и недели, сокращение длительности перерыва между основными и факультативными занятиями, увеличение интеллектуальных нагрузок и режима учебной работы в 1,2–1,5 раза) и увеличением интенсивности белкового пятна, включающего белок ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 5 (ген SPINK5) ($R^2 = 0,79$; $b_0 = -4155,49$; $b_1 = 1386,34$; $b_2 = 21096,68$; $b_3 = 76,71$; $b_4 = 76,71$; $b_5 = 389,28$; $b_6 = 155,68$; $p = 0,0001$) [Зайцева Н. В. и др., 2021]. Роль данного белка заключается как в процессах защиты и пластичности нейронов, так и в дегенерации синаптических связей в мозге человека [Almonte A. G., Sweatt J. D., 2011]. Экспрессия ингибитора сериновой протеазы Kazal-типа 5, ассоциированная с сочетанным действием разнородных факторов, у детей в возрасте

7–10 лет является молекулярным маркером прогностически неблагоприятного процесса функциональных нарушений нервной системы в виде вегетососудистой дистонии с последующим переходом в старшей возрастной группе в астено-невротический синдром.

Таким образом, протеомные биомаркеры исследуют изменения в продуктах транскрибируемых генов, которые фактически синтезируются или вырабатываются в ответ на воздействие негативных факторов среды обитания.

Накопленный опыт исследований, анализа и оценки трансформации протеомного профиля в условиях воздействия факторов риска среды обитания, в том числе комбинированным [Патент № 137550, 2023], позволил обосновать алгоритм исследований для выявления и обоснования индикаторных белков-мишеней и генов, кодирующих их экспрессию, представленный на рисунке 5.3.

Алгоритм исследований на примере комбинированной экспозиции химических факторов риска среды обитания включает:

Этап 1 — Оценка экспозиции в реальных и экспериментальных условиях.

1.1. Гигиеническая оценка химических факторов экспозиции, сформированной ненадлежащим качеством объектов среды обитания.

Концентрация химических веществ в объекте среды обитания (атмосферном воздухе, питьевой воде, продуктах питания) оценивается относительно предельных допустимых концентраций (для атмосферного воздуха — годовой и/или среднесуточный период осреднения) в соответствии с действующими санитарными нормами и правилами, регламентирующими гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания¹⁰.

1.2. Гигиеническая оценка реальной экспозиции. Расчет и оценка относительно референтных уровней доз с учетом приоритетного пути поступления, установленных для хронического воздействия, проводятся в соответствии с действующим Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих объекты среды обитания [Руководство, 2023].

1.3. Оценка экспериментальной экспозиции.

Расчет дозы вещества, вводимой биологической модели, эквивалентной установленной реальной экспозиции при хроническом воздействии, проводится с учетом возраста, массы тела, видовой чувствительности и времени экспозиции.

¹⁰ САНПИН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (срок действия 01.03.2021–01.03.2027 гг.).

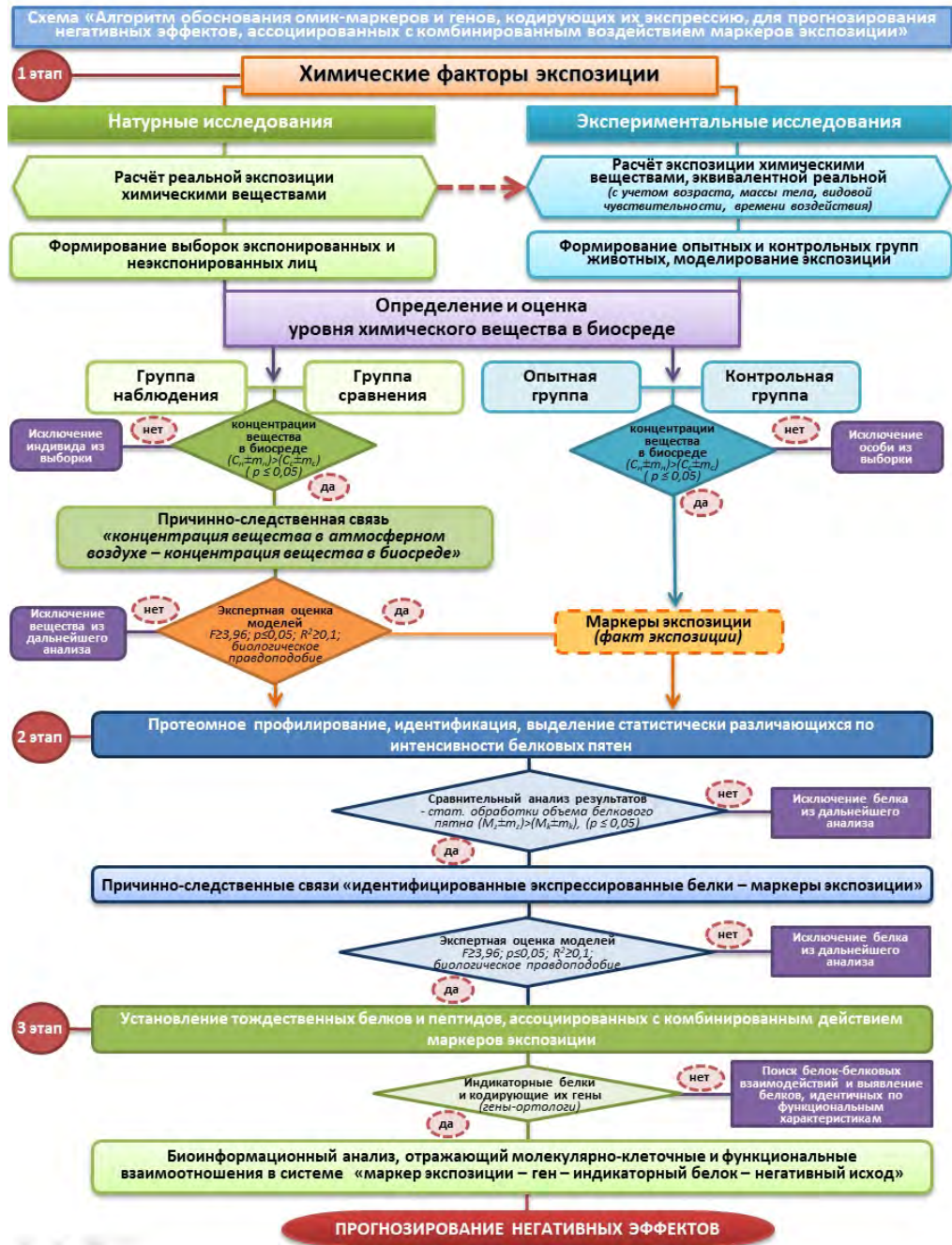


Рис. 5.3. Алгоритм обоснования белковых маркеров и кодирующих их генов для прогнозирования негативных эффектов, ассоциированных с воздействием факторов риска среды обитания

1.4. Исследование и количественная оценка содержания веществ в индикаторных биосредах (крови и/или моче).

Химико-аналитическое исследование биосубстратов осуществляется в соответствии с действующими методическими указаниями по количественному определению химических веществ в биологических средах.

1.4.1. Формирование групп экспериментальных животных.

В опытные группы включают животных, подверженных экспозиции изучаемого химического вещества при изолированном и комбинированном поступлении. В группы контроля включают животных, содержащихся в аналогичных условиях, но не подвергающихся экспозиции. Экспериментальные исследования выполняются с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123)¹¹.

1.4.2. Подтверждение факта экспозиции экспериментальных животных.

Осуществляется на основании результатов количественной оценки содержания изучаемых химических веществ в биосреде каждой группы. Если концентрация вещества в биосреде животного опытной группы ниже среднего значения концентрации данного вещества в контрольной группе, то эта особь исключается из выборки: $(C_n \pm m_n) > (C_c \pm m_c)$ ($p \leq 0,05$).

1.4.3. Формирование выборок из числа экспонированных и неэкспонированных лиц, относящихся к наиболее чувствительным контингентам к воздействию изучаемых химических веществ (группа наблюдения и группа сравнения).

Основанием включения в выборку являются результаты определения и оценки уровня химического вещества в биосреде. Критерием включения в выборку индивида группы наблюдения является повышенное содержание изучаемого химического вещества в биосреде относительно референтного значения. Условием включения индивида в группу сравнения является содержание изучаемого химического вещества в биосреде, не превышающее минимальное или референтное значение. Если концентрация вещества в биосреде индивида группы наблюдения ниже среднего значения концентрации данного вещества в группе сравнения, то этот индивид исключается из выборки: $(C_n \pm m_n) > (C_c \pm m_c)$ ($p \leq 0,05$). Выборки индивидов группы наблюдения и сравнения должны быть сопоставимы по половозрастному составу, социально-бытовым условиям проживания,

¹¹ Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123). Страсбург, 1986. 13 с. (в ред. Протокола CED № 170 от 02.12.2005) [Электронный ресурс]. URL: <https://rm.coe.int/168007a6a8> (дата обращения 19.08.2024).

среднему уровню материального обеспечения, по частоте и характеру вредных привычек и профессиональных вредностей у родителей (для детей), по психологическому климату в семье и в общеобразовательных организациях (для детей). На момент обследования индивиды не должны иметь острых инфекционных заболеваний менее чем в течение 4 недель до начала исследования, не должны принимать лекарственные препараты, оказывающие влияние на предполагаемые органы-мишени, менее чем за 30 дней до начала исследования. Обследование выполняется с соблюдением этических принципов Хельсинской декларации (WMA. Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013¹²). Проведенные исследования не должны ущемлять права, подвергать опасности благополучие субъектов исследования и причинять вред их здоровью.

1.5. Подтверждение факта экспозиции экспонированных лиц (идентификация маркеров экспозиции).

Осуществляется на основании результатов моделирования зависимостей концентрации вещества в биосреде от его концентрации или дозы в исследуемом объекте среды обитания (атмосферном воздухе, питьевой воде, продуктах питания, почве) для годового периода осреднения, описываемых, например, линейным уравнением регрессии вида:

$$y = a_0 + a_1x, \quad (5.1)$$

где y — концентрация вещества в биосреде (крови или моче), мг/дм³;

x — концентрация или доза вещества в объекте среды обитания (приоритетном), мг/м³ или мг/(кг·сут);

a_0, a_1 — коэффициенты уравнения регрессии.

1.6. Экспертная оценка моделей.

Установленная и параметризованная причинно-следственная связь «концентрация вещества в объекте среды обитания — концентрация вещества в биосреде» должна удовлетворять следующим критериям: F -критерию Фишера ($F \geq 3,96$), критерию статистической значимости ($p \leq 0,05$), коэффициенту детерминации ($R^2 \leq 0,1$) и биологическому правдоподобию. Если полученная причинно-следственная связь удовлетворяет вышеописанным критериям, то изучаемое химическое вещество в концентрации выше референтного уровня или показателя сравнения обосновывают в качестве мар-

¹² WMA. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (дата обращения 02.12.2024).

кера экспозиции, если не удовлетворяет, то вещество исключается из дальнейшего анализа.

Этап 2 – Протеомное профилирование, квантификация, выделение статистически различающихся по интенсивности белковых пятен, оценка причинно-следственных связей с фактором экспозиции.

2.1. Протеомное профилирование плазмы крови.

Оценка полученных значений показателей интенсивности белковых пятен у индивидов группы наблюдения выполняется относительно группы сравнения, у экспериментальных животных опытных групп – относительно показателей в группе контроля. Результаты проведенных исследований предоставляются в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m). Статистическую значимость различий переменных между группами определяют по критерию Манна – Уитни ($U \leq U_{кр}$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$. Если белковое пятно, сравниваемое между группами, не удовлетворяет принятым выше условиям, то оно исключается из дальнейшего анализа. Анализ функциональных характеристик идентифицированных белков и пептидов проводится по данным отечественных и зарубежных аннотируемых научных источников.

2.2. Выявление и оценка причинно-следственных связей статистически различающихся белковых пятен с экспозицией (в качестве экспозиции используют маркеры экспозиции).

Осуществляется на основании моделирования зависимости интенсивности каждого идентифицированного статистически значимого экспрессированного белка от содержания всех маркеров экспозиции, описываемой уравнением множественной линейной регрессии:

$$y_j = b_{0j} + \sum_i b_{ij} x_i, \quad (5.2)$$

где y_j — показатель интенсивности j -го белкового пятна, int;

x_i — i -й влияющий фактор (концентрация вещества в биосреде), мг/дм³ или мг/г;

b_{0j} , b_{ij} — коэффициенты уравнения регрессии.

2.3. Экспертная оценка моделей.

Установленная и параметризованная причинно-следственная связь должна удовлетворять следующим критериям: F-критерию Фишера ($F \geq 3,96$), критерию статистической значимости ($p \leq 0,05$), коэффициенту детерминации ($R^2 \geq 0,1$) и биологическому правдоподобию. Если причинно-следственная связь не удовлетворяет вышеописанным требованиям, то белок исключается из дальнейшего анализа.

Этап 3 — Прогнозирование негативных эффектов.

3.1. Выявление тождественных белков и пептидов, ассоциированных с действием маркеров экспозиции, в том числе, комбинированным.

Из перечня статистически различающихся белков, экспрессия которых доказанно связана с изолированной и комбинированной экспозицией изучаемым веществом, идентифицируют белок-ортолог и кодирующий его ген-ортолог, установленный как в экспериментальных, так и в реальных условиях. Такой белок обосновывают в качестве тождественного. Если тождественные белки найти не удалось, то необходимо провести дополнительный анализ полученных белков.

3.2. Прогноз негативных эффектов (исходов).

3.2.1. Идентификация тождественных белков, осуществляемая масс-спектрометрическим методом в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией. Сопоставление полученной аминокислотной последовательности пептида с библиотечным масс-спектром.

3.2.2. Биоинформационный анализ для построения гипотез о молекулярных функциях, бинарных белок-белковых взаимодействиях, сигнально-транспортных путях, экспрессии в тканях каждого идентифицированного тождественного белка осуществляется с помощью информационных ресурсов.

Описание биологических функций белков может проводиться, например, с помощью ресурса The Gene Ontology¹³. Для установления экспрессии белков в тканях организма можно использовать информацию, содержащуюся на платформах Tissue expression database¹⁴ и The Human Protein Atlas¹⁵.

3.2.3. Прогноз нарушений здоровья осуществляется на основании *качественного синтеза и построения филогенетического древа (биоинформационной матрицы)*, отражающего молекулярно-клеточные и функциональные взаимоотношения, сигнально-транспортные пути. Для анализа отношений в системе «фактор экспозиции (маркер экспозиции) – белок – ген – негативный эффект – негативный исход (заболевание)» можно использовать биоинформационные ресурсы (Comparative Toxicogenomics¹⁶ и DisGeNET¹⁷). Верификация результатов прогноза целесообразна данными экспериментальных и/или эпидемиологических исследований.

¹³ Gene Ontology Resource [Электронный ресурс]. — URL: <http://geneontology.org/> (дата обращения: 06.09.2024).

¹⁴ Tissue expression database [Электронный ресурс]. — URL: <https://tissues.jensenlab.org/Search> (дата обращения: 06.09.2024).

¹⁵ The Human Protein Atlas [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.proteinatlas.org/> (дата обращения: 06.09.2024).

¹⁶ Comparative Toxicogenomics [Электронный ресурс]. — URL: <http://ctdbase.org/> (дата обращения: 06.09.2024).

¹⁷ DisGeNET [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.disgenet.org/dbinfo> (дата обращения: 06.09.2024).

5.4. Биоинформационный анализ в протеомике

Технология протеомного анализа, как и другие омиксные технологии, является высокопроизводительной (*high-throughput*), что ведет за собой получение больших массивов данных (*Big Data*). Для их анализа созданы определенные компьютерные методы, реализуемые на стыке биологии, статистики и биоинформатики. Это позволяет осуществлять биологически релевантную интерпретацию таких данных.

Существующие биоинформационные базы данных (рабочие платформы), используемые для решения задач протеомики, можно классифицировать как базы данных последовательностей, ферментов и путей, семейств и доменов, экспрессии генов, аннотации генома (табл. 5.3) [Chen C. et al., 2017; Пескова Е. В., Булатова Н. И., 2022].

Таблица 5.3

Базы данных протеомики в соответствии с их функциональными характеристиками

Функциональная характеристика	Название программного продукта	Краткая характеристика
1	2	3
Базы данных белковых последовательностей	EMBL-EBI	База данных нуклеотидных последовательностей
	DDBJ	Банк данных ДНК Японии
	ENA	Европейский архив нуклеотидов
	GenBank	База данных нуклеотидных последовательностей
	RefSeq	База данных эталонных последовательностей NCBI
	UniGene	База данных компьютерной идентификации транскриптомов
	UniProtKB	Универсальный белковый ресурс
Базы данных ферментов и сигнальных путей	MetaCyc/BioCyc	База данных метаболических путей MetaCyc, коллекция баз данных метаболических путей/геномов BioCyc
	BRENDA	База данных ферментов
	ENZYME	База данных номенклатуры ферментов
	Reactome	База знаний о биологических путях и процессах
	SABIO-RK	База данных кинетики биохимических реакций
	Signalink	Ресурс сигнальных путей с многоуровневыми регулирующими сетями
	UniPathway	Ресурс для изучения метаболических путей

Окончание таблицы 5.3

1	2	3
Семейные и доменные базы данных	Gene3D	Структурно-функциональная аннотация белковых семейств
	HAMAP	Качественная автоматизированная и ручная аннотация белков
	InterPro	Интегрированный ресурс белковых семейств, доменов и функциональных сайтов
	PANTHER	Система классификации
	Pfam	База данных семейств белков
	PIRSF	База данных классификации цельных белков
	PRINTS	База данных отпечатков белковых мотивов
	ProDom	База данных семейств белковых доменов
	PROSITE	База данных белковых доменов, семейств и функциональных сайтов
	ProtoNet	Автоматическая иерархическая классификация белков
	SMART	Инструмент исследования простой модульной архитектуры
	SUPFAM	Суперсемейная база данных структурных и функциональных аннотаций
	TIGRFAMs	База данных семейства белков
Базы данных экспрессии генов	Bgee	База данных по эволюции генной экспрессии
	CleanEx	База данных профилей генной экспрессии
	Genevisible	Поиск портала для нормализованного и уверенного выражения данных из Genevestigator
	ExpressionAtlas	База данных дифференциального и базового выражения
База данных аннотаций генома	Ensembl	База данных аннотаций генома
	Entrez Gene	База данных генов геномов в сборе опорных последовательностей
	KEGG	Киотская энциклопедия генов и геномов

Информационные базы данных являются базами знаний, позволяющими осуществить детальный анализ полученных белков для теоретического понимания белок-белковых взаимодействий и установочных ячеек их локализации, представления функциональной характеристики первичных сигнально-транспортных связей и путей, реакций клеточной популяции. Это позволяет уточнять элементы вовлечения экспрессированных белков в патогенез дисбаланса гомеостатического равновесия на молекулярно-клеточном уровне, инициирующего развитие метаболических нарушений

органно-системного уровня, негативным исходом которых может являться заболевание (организменный уровень).

Базы данных протеомики в большинстве случаев применяются с базами данных по геномике, возможно их совместное использование со спектральными библиотеками масс-спектров или базами данных мРНК.

Объединение больших хранилищ данных обеспечивает прямой доступ к большинству сохраненных протеомных данных для биоинформационного анализа. Некоторые из баз данных скомплектованы автоматически (EMBL, GenBank), другие отбираются и редактируются вручную и являются курируемыми (например, UniProtKB или RefSeq) [Chen C. et al., 2017].

Ключевым продуктом, полученным с помощью биоинформационных ресурсов, является функциональная аннотация белка. По сути, функциональная аннотация — это аналитический метод, применяемый к различным типам больших массивов данных (например, наборам генов, транскриптов или белков) для вывода о связанных биологических функциях. Этот тип анализа, приобретающий в настоящее время все большую актуальность, опирается на существование вручную курируемых библиотек, которые аннотируют и классифицируют гены и белки на основе их функции [Taşan M. et al., 2015]. Наиболее известной и всеобъемлющей является библиотека Gene Ontology (GO), которая предоставляет термины, классифицированные по трем категориям: биологические процессы, молекулярные функции и клеточные локализации [Ashburner M. et al., 2000]. Другие библиотеки предоставляют альтернативные типы аннотаций, включая аннотации биологических и патологических молекулярных путей, такие как KEGG [Kanehisa M. et al., 2016] и Reactome [Jassal B. et al., 2020]. Они включают в себя большое количество данных о разветвленных молекулярных взаимодействиях, которые являются результатом внутриклеточных реакций метаболизма, сигнальных молекулярных путей, генетических взаимодействий или влияния активных химических веществ.

В практике применения биоинформационных ресурсов на первом этапе идентификации белков необходимо определить белковую последовательность. С этим помогает справиться база данных UniProt (<https://www.uniprot.org/>), содержащая всю известную информацию о последовательностях пептидов и белков биообразцов человека, связанных со сводкой экспериментально проверенной или предсказанной компьютером функциональной информации о конкретном белке. Она состоит из нескольких баз данных, которые позволяют сориентироваться в огромном количестве информации о последовательностях и функциях доступных белков. База знаний UniProt (UniProtKB) — это центральный ресурс, объединяющий UniProtKB/Swiss-Prot и UniProtKB/TrEMBL. UniProtKB/Swiss-Prot содержит более 227 миллионов последовательностей [The UniProt Consortium, 2023].

Например, при поиске информации о белке APOBEC1 (P41238) первоначально можно узнать, что данный белок является ферментом, редактирующим Аргинин (CGA) в стоп-кодон (UGA), название гена, кодирующего его экспрессию (APOBEC1), вид организма, в котором белок экспрессирует (*Homo sapiens*), ссылку на номер Комиссии по ферментам (EC:3.5.4.), количество аминокислот, входящих в его состав (236), доказательство существования белка (доказательство на уровне белка), оценку аннотации (5/5). Это минимальные характеристики белка, полученные с помощью UniProt (рис. 5.4).



Рис 5.4. Карточка белка APOBEC1 (P41238) в базе знаний UniProt

Перейдя в карточку, можно узнать более детальную аннотацию исследуемого белка, включающую следующую информацию: название белка и кодирующего его гена; функцию белка; фермент-специфическую информацию (каталитическую активность, кофакторы и каталитические остатки); внутриклеточную локализацию; белок-белковые взаимодействия; шаблон (pattern) экспрессии; местоположение и роль важных доменов и сайтов; ионные, субстратные и кофакторные сайты связывания; белковые варианты, происходящие вследствие природных генетических изменений, редактирования РНК, альтернативного сплайсинга, протеолитических воздействий и пост-трансляционных модификаций [Arweiler R. et al., 2004].

С помощью ресурса UniProt можно получить ключевую информацию об исследуемом белке. Однако для более детального понимания функциональной аннотации белка необходимо использовать ресурсы типа Gene Ontology and GO Annotations (<https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>) (рис. 5.5).

Этот ресурс широко представляет информацию о биологических процессах, молекулярных функциях и клеточной локализации белка. Вместе с тем с помощью Gene Ontology можно представить функциональную аннотацию группы белков, основанную на статистической оценке, называемой обогащением. Две группы «объектов» (выборка и эталонный набор) сравниваются на предмет распределения определенных свойств (например, функций, каталогизированных с помощью терминов GO). Если «объектами» являются гены, то весь геном можно использовать в качестве эталонного набора. Последний покажет определенное распределение терминов GO, отражающее частоту ассоциации между каталогизированными биологически-

ми процессами, молекулярными функциями и клеточными локализациями, генами во всем геноме. И наоборот, выборка представляет собой список интересующих генов, сгруппированных вместе на основе экспериментальных данных. Анализ обогащения позволяет сравнить распределение терминов GO в выборке (список интересующих генов) с тем, что наблюдается в эталонном наборе (геноме): если определенный термин GO встречается в выборке чаще, чем в эталонном наборе, он обогащается, что свидетельствует о функциональной специфичности [Rhee S. Y. et al., 2008].

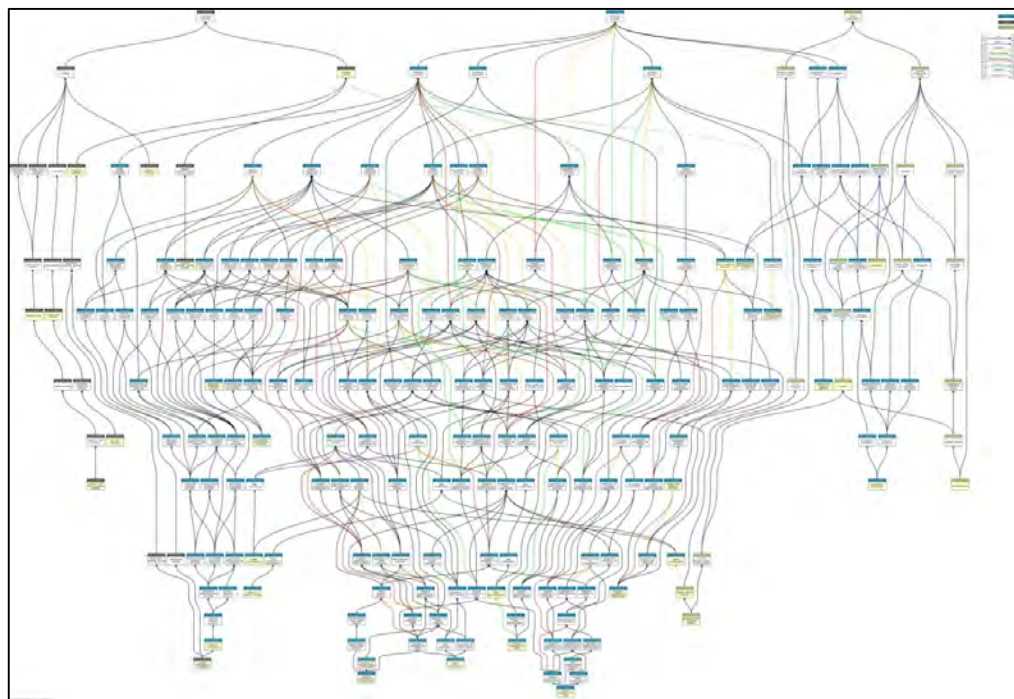


Рис. 5.5. Функциональное представление белка APOBEC1 с помощью ресурса Gene Ontology and GO Annotations

Еще одним ресурсом, помогающим составить функциональные характеристики белков, является PANTHER (<http://www.pantherdb.org>). Это интегрированная база знаний по эволюционным и функциональным отношениям между генами, кодирующими белки, а также инструменты для использования классификаций анализа крупномасштабных геномных данных. В отличие от Gene Ontology, база данных PANTHER предназначена для высокопроизводительного анализа. В ней используются определенные алгоритмы и статистические методы (например, точный или гипергеометрический критерий Фишера, скорректированный с помощью Бонферрони, или коэффици-

ент ложных открытий) для оценки и корректировки анализа обогащения. Белки классифицируются по семейству (и подсемейству), молекулярной функции, биологическому процессу и пути. Наиболее важным применением PANTHER является точное определение функции неохарактеризованных генов любого организма на основе их эволюционных взаимоотношений с генами с известными функциями [Mi H. et al., 2013a]. Важной отличительной чертой PANTHER является возможность создания филогенетических деревьев для каждого семейства белков, что позволяет проследить эволюционные отношения между видами (например, человеком и экспериментальной биологической моделью).

Например, с помощью ресурса PANTHER проведенный биоинформационный анализ локализации идентифицированных белков у детей, подвергающихся длительной аэрогенной экспозиции фтористыми газообразными и твердыми соединениями, позволил установить, что большинство из них (57,7 %) входят в состав клеточных структур (GO:0110165) и 15,4 % белков локализованы в протеиновых комплексах (GO:00032991). В зависимости от участия в жизненном цикле белки классифицированы следующим образом: 22,7 % белков относятся к протеинам, участвующим в передаче сигналов (PC00219), 13,6 % — к метаболитам взаимосвязи ферментов (PC00262), по 9,1 % — к ферментативным модуляторам (PC00260), белкам цитоскелета (PC00085) и белкам-адаптерам (PC00226). Анализ классификационных признаков по молекулярным процессам показал, что большинство белков осуществляют функции связывания с другими молекулами (GO:0005488; 44,8 %) и каталитической активности (GO:0003824; 31,3 %). Исследование и оценка классификации биологических функций показали, что основная часть белков обеспечивает клеточные (GO:0009987; 30 %) и метаболические (GO:0008152; 15 %) процессы, а также биологическое регулирование (GO:0065007; 12 %) [Землянова М. А. и др., 2022a].

Изменение экспрессии белков несет важную информацию о взаимодействии организма с факторами среды обитания. В свою очередь, это может отражаться на функциях тканей органов, в которых экспрессируют данные белки. Для изучения этого процесса существуют такие веб-ресурсы, как TISSUES (<https://tissues.jensenlab.org/Search>), объединяющие данные об экспрессии тканей из отобранной вручную литературы, экранов протеомики и транскриптомики и автоматического анализа текста. Данная база данных предоставляет информацию об ассоциации генов и тканей у человека и трех модельных организмов млекопитающих (крысы, мыши, свиньи), что позволяет переводить профили экспрессии тканей от одного вида к любому другому. В результате физиологическое и молекулярное сходство между организмами позволяет переводить результаты, полученные с применением более про-

стых экспериментальных систем — модельных организмов (например, мелкие грызуны), на более сложные, например такие, как человек [Palasca O. et al., 2018]. Анатомические схемы охватывают 20 основных тканей крысы и 21 ткань трех других организмов, с той разницей, что у крыс нет желчного пузыря [Palasca O. et al., 2018]. Каждая ткань окрашивается на основе интегрированной оценки достоверности, которая учитывает все типы доказательств.

Анализ экспрессии белка APOBEC1 комплементарный фактор в тканях проведен в одном из исследований [Землянова М. А. и др., 2023]. Данный белок представляет собой существенный компонент ферментного комплекса, редактирующего мРНК аполипопротеина В (ApoB), необходимого для сборки липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из липидов. У грызунов (*Rattus norvegicus*) комплементарный фактор APOBEC1 широко распространен в тканях печени, почек, кишечника, щитовидной железы и нервной системы. У человека данный фактор экспрессируется исключительно в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, в тонком кишечнике. Профиль тканевой экспрессии белка APOBEC1 у разных биологических организмов представлен на рисунке 5.6.

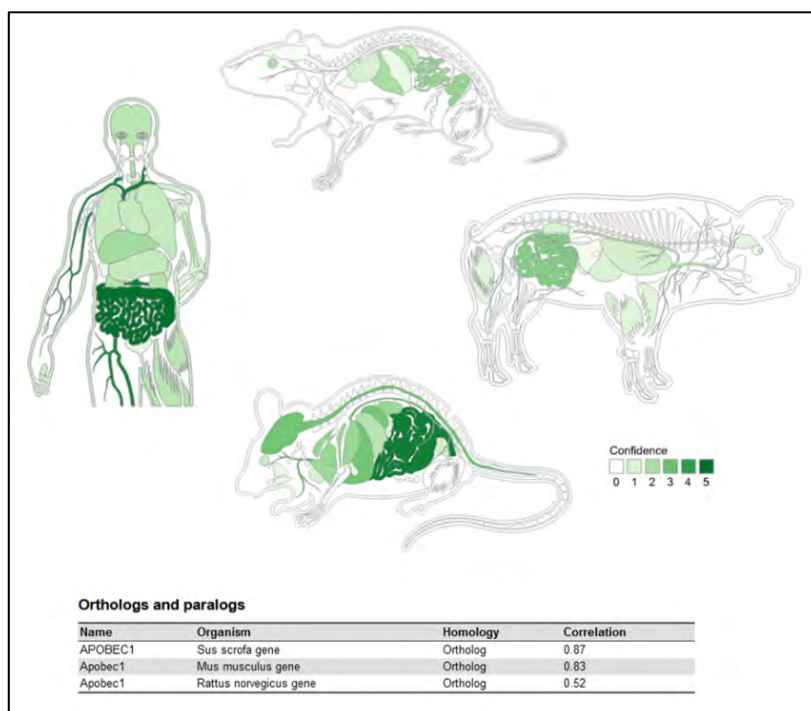


Рис. 5.6. Профиль тканевой экспрессии белка APOBEC1 у разных биологических организмов. Таблица «Ортолог и паролог»: информации о гомологичных белках и их корреляции тканевой экспрессии с запрашиваемым белком

В эпидемиологических исследованиях необходимым условием является поиск взаимосвязи между химическими веществами, генами и болезнями человека. Для описания отношений в системе «фактор экспозиции (маркер экспозиции) – белок – ген – заболевание» существуют информационные ресурсы Comparative Toxicogenomics (<http://ctdbase.org/>) и DisGeNET (<https://www.disgenet.org/dbinfo>).

Анализ информации, содержащейся в данных ресурсах, позволяет расширить теоретические представления о механизмах негативного воздействия химических веществ среды обитания на здоровье человека. Например, снижение экспрессии белка APOBEC1 комплементарный фактор (ген A1CF) в условиях сохраняющейся аэрогенной экспозиции оксидами никеля и меди позволяет прогнозировать развитие негативного эффекта в виде модификации липопротеинов низкой плотности с дальнейшей индукцией атеросклеротических изменений сосудов, что является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [Землянова М. А. и др., 2023].

При возникновении ситуации, когда в информационных ресурсах нет данных о связи маркера экспозиции с изменением интенсивности конкретного белка, целесообразно использовать для анализа поиск белок-белковых взаимодействий. Это можно осуществить с помощью ресурса STRING (<https://string-db.org/>) — базы данных об известных и предсказанных белок-белковых взаимодействиях. Взаимодействия включают прямые (физические) и косвенные (функциональные) ассоциации. Они возникают в результате вычислительного прогнозирования, передачи знаний между организмами и взаимодействиями, агрегированных из других (первичных) баз данных. Сопоставление потенциальных партнеров исследуемого белка с химическими веществами позволяет предположить возникновение негативных эффектов и исходов (заболеваний). На рисунке 5.7 представлены белок-белковые взаимодействия белка APOBEC1.

Еще одним биоинформационным ресурсом, на который следует обратить внимание, является Reactome (<https://reactome.org/>). Данный ресурс необходим для визуализации, интерпретации и анализа знаний о путях белка в различных процессах организма. Отличительной чертой Reactome является визуальное представление процессов. Например, белок APOBEC1 комплементарный фактор включен в суперпуть, охватывающий процессы, посредством которых продукты транскрипции РНК далее ковалентно и нековалентно модифицируются с образованием их зрелых форм, а также регулируют эти процессы (рис. 5.8).

Функциональная характеристика белков на основе биоинформационных баз данных позволяет определить последовательность, выполнить структурный анализ белков, их функции, экспрессию и коэкспрессию, белок-белковые взаимодействия и др. Важным аспектом всех исследований является под-

тверждение полученных результатов данными аннотируемых источников литературы, полученными в экспериментальных и клинических исследованиях.

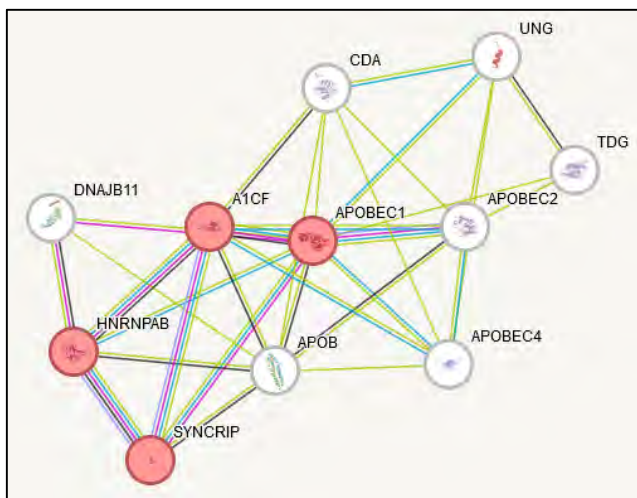


Рис. 5.7. Белок-белковые взаимодействия и потенциальные партнеры белка АРОВЕС1 комплементарный фактор (красным цветом отмечены белки, у которых в аннотации присутствует биологический процесс «негативная регуляция катаболического процесса ядерно-транскрибируемой мРНК, нонсенс-опосредованный распад»)

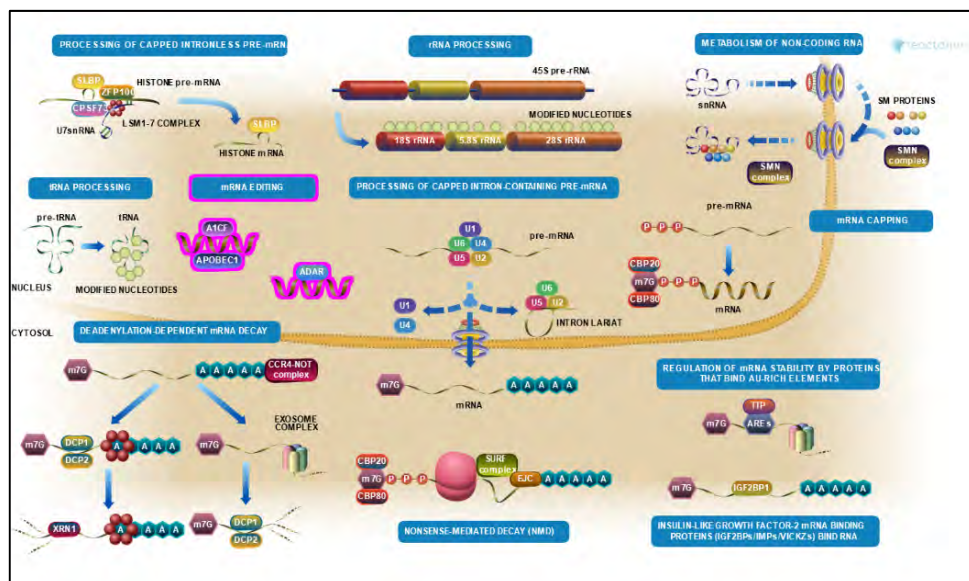


Рис. 5.8. Метаболизм РНК

(<https://reactome.org/PathwayBrowser/#/R-HSA-8953854&FLG=P41238>)

Заключительным этапом биоинформационного анализа белков и пептидов в эпидемиологических исследованиях является прогноз развития негативных эффектов и их исходов (заболеваний), ассоциированных с воздействием факторов риска среды обитания.

5.5. Базы данных о биомаркерах

За последнее десятилетие объем данных о химических веществах, представленных в открытом доступе, интенсивно увеличивается. Это привело к созданию множества баз данных, которые собирают, обрабатывают и широко распространяют общедоступную информацию. Важно отметить, что эти базы данных аннотируют данные о химических веществах информацией из смежных научных областей исследований (таких как генетика, геномика, фармакология, токсикология, медицина, биоинформатика и системная биология), что повышает репрезентативность информативного потенциала получаемой информации [Kim S., 2019].

Представленные в этом разделе базы данных отличаются по содержанию, размеру и качеству данных. Некоторые из них предоставляют разнообразную информацию о миллионах молекул, собранную из сотен источников данных. Другие содержат специализированную информацию о нескольких тысячах молекул, собранную вручную из рецензируемых научных статей. Поскольку обмен данными между этими общедоступными базами является распространенной практикой, содержание данных частично совпадает, но каждая база данных имеет уникальное содержание, представляющее ценность для научного сообщества.

Базы данных о факторах экспозиции

Факторы экспозиции (биомаркеры воздействия) представляют собой особый тип биомаркеров, которые отражают воздействие на человека, например, химического фактора среды обитания (с атмосферным воздухом, питьевой водой, продуктами питания и др.), который, как известно, влияет на этиологию заболеваний. Соединения могут вступать в контакт с организмом посредством абсорбции, вдыхания или проглатывания, а затем метаболизируются, сохраняются или выводятся. Это воздействие можно обнаружить путем анализа биологических образцов, таких как кровь или моча, или путем измерения концентрации и характеристики экзогенного вещества, его метаболитов или продуктов взаимодействия с молекулами-мишенями. Экспосомика – это изучение совокупности воздействий на конкретного чело-

века в течение жизни с точки зрения омики. В последние годы исследования сосредоточены на изучении экспосомы, поскольку это новая парадигма биомедицинской информатики [Lamurias A. et al., 2021]. Рассмотренные далее базы данных о биомаркерах воздействия представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4

Базы данных о биомаркерах воздействия

Название	Описание	Ссылка	Год основания	Содержание базы данных
Exposome-Explorer	База данных, посвященная биомаркерам воздействия химических факторов риска окружающей среды и связанных с ними заболеваний	http://exposome-explorer.iarc.fr/about	2016	1212 химических соединений
Blood Exposome Database	База данных экспосомы крови. Может использоваться для определения приоритетности химических веществ в систематических обзорах, разработки целевых анализов в исследованиях экспосомы, идентификации соединений в нецелевой масс-спектрометрии и биологической интерпретации данных метаболомики	https://bloodexposome.org/	2019	41474 химических ахиральных структур
TEDB/T3DB	База данных представляет собой уникальный биоинформатический ресурс, который сочетает в себе подробные данные о токсичных веществах с исчерпывающей информацией о мишенях при их воздействии	http://www.t3db.ca/	2015	3678 химических соединений
TExAs	База данных собирает данные о 380 химических веществах окружающей среды, обнаруженных в 27 тканях человека	https://cb.imsc.res.in/texas/home	2021	380 химических соединений

Первой базой данных, посвященной биомаркерам воздействия химических факторов риска среды обитания и связанных с ними заболеваний, является Exposome-Explorer (<http://exposome-explorer.iarc.fr/about>) [Neveu V.

et al., 2020]. Ее цель — предоставление комплексных данных обо всех известных биомаркерах воздействия химических факторов в виде данных о загрязнителях объектов среды обитания, в том числе пищевых продуктов и загрязняющих веществ, измеренных в популяционных исследованиях. Exposome-Explorer содержит подробную информацию о природе биомаркеров, их концентрациях в различных биообразцах человека исследуемой популяции, в которой проводились измерения, и аналитических методах, используемых для измерений. Она также содержит корреляции с результатами оценки внешнего воздействия и данными о биологической воспроизводимости с течением времени. Данные собраны вручную из рецензируемых публикаций и организованы таким образом, чтобы сделать их легкодоступными через веб-интерфейс для углубленного анализа. Exposome-Explorer позволяет легко сравнивать эффективность биомаркеров и областей их применения. Это является особенно важным при выборе конкретных или группы биомаркеров, которые целесообразно использовать в исследованиях в рамках биомониторинга или ассоциаций на уровне экспосома, что позволит повысить объективность и точность определения этиопатогенеза хронических заболеваний.

Продолжением исследований, связанных с экспосомом, является создание базы данных Blood Exposome Database (<https://bloodexposome.org/>). База данных представляет собой каталог химических веществ (эндогенных и экзогенных), которые ожидаются и обнаруживаются в образцах крови человека. Blood Exposome Database может использоваться для определения приоритетности химических веществ для систематических обзоров, разработки целевых анализов в исследованиях экспосома, идентификации соединений в нецелевой масс-спектрометрии и биологической интерпретации данных метаболомики. База данных была создана с использованием подхода интеллектуального анализа текста с помощью баз данных NCBI PubChem, NCBI PubMed и NCBI PMC. В нее включены химические вещества, о которых сообщалось в первичной литературе (оригинальные исследовательские статьи). Кроме того, в базу данных также включены результаты исследований в ходе биомониторинга и наборы метаболомических данных для образцов крови человека [Barupal D. K., Fiehn O., 2019].

База данных TEDB/T3DB <http://www.t3db.ca/> или Toxic Exposome Database, ранее называвшаяся «Токсикант – мишень» (The Toxin and Toxin Target Database, T3DB), представляет собой уникальный биоинформационный ресурс, который сочетает в себе подробные данные о токсичных веществах и исчерпывающую информацию об их мишенях воздействия. T3DB — это ресурс, специально разработанный для сбора информации о негативном действии химических веществ на организм человека. Выпущенная в 2010 го-

ду первая версия T3DB содержала данные почти о 2900 распространенных вредных веществах, а также подробную информацию об их химических свойствах, описаниях органов-мишеней, токсических эффектах, порогах токсичности, последовательностях (как для мишеней, так и для токсикантов), механизмах повреждающего действия, ссылки на источники литературы. Для повышения информативности при изучении экспозома последняя версия T3DB была существенно обновлена и теперь включает гораздо больше соединений (> 3600), органов-мишеней (> 2000) и наборов данных по экспрессии генов (> 15000 генов). Основное внимание в T3DB уделяется предоставлению характеристики механизмов токсичности и белков-мишеней для каждого вещества. Эта двойственная природа базы данных T3DB, в которой записи о токсикантах и об их эффектах воздействия интерактивно связаны в обоих направлениях, делает ее уникальной среди существующих баз данных. T3DB смоделирована по образцу Базы данных метаболома человека (HMDB) и DrugBank и тесно связана с ними. Потенциальное применение базы данных T3DB включает прогнозирование метаболизма и взаимодействия токсикантов, а также общую информацию об их опасности для здоровья человека, что делает широко востребованным этот информационный ресурс в различных областях исследований [Wishart D. et al., 2015].

База данных TExAs (<https://cb.imsc.res.in/texas/home>) содержит данные о 380 химических веществах среды обитания, обнаруженных в 27 тканях человека. Химические вещества собраны из трех ресурсов, которые предоставляют тканеспецифичные данные исследований воздействия — CTD, Exposome-Explorer и PubChem. Полученные данные отфильтрованы, чтобы сохранить только те химические вещества, которые обнаружены в тканях человека. Для каждого химического вещества пользователи могут получить доступ к стандартным химическим идентификаторам, 2D (двумерной) и 3D (трехмерной) информации о структуре, каноническим SMILES, InChI и InChIKey и к иерархической классификации химических веществ, которая соответствует структурной иерархии ClassyFire. Для каждого химического вещества приведены расчетные физико-химические свойства [Ravichandran J. et al., 2021].

База данных MarkerDB (<https://markerdb.ca/>) — это свободно доступная электронная база данных, в которой реализована попытка объединить информацию обо всех известных клинических и доклинических молекулярных биомаркерах в единый ресурс. База данных включает четыре основных типа молекулярных биомаркеров (химические, белковые, генетические и кариотипические) и четыре категории биомаркеров (диагностические, прогностические, предиктивные и экспозиционные). MarkerDB предоставляет следующую информацию: названия и синонимы биомаркеров, связанные с ними состояния или патологии, подробные описания заболеваний, специфич-

ность биомаркеров, кривые чувствительности и ROC, стандартные референтные значения (для белковых и химических маркеров), варианты (для SNP или генетических маркеров), информацию о последовательностях (для генетических и белковых маркеров), молекулярных структурах (для белковых и химических маркеров), источниках тканей или биожидкостей (для белковых и химических маркеров), хромосомном расположении и структуре (для генетических маркеров и маркеров кариотипа), статусе клинического одобрения и ссылки на соответствующую литературу. Пользователи могут просматривать данные по условиям, категориям состояний, типам и категориям биомаркеров, выполнять поиск по сходству последовательностей с помощью функции расширенного поиска. В настоящее время база данных содержит 4 группы биомаркеров по своему генезису: 142 белковых, 1089 химических, 154 кариотипических и 26374 генетических. Они разделены, в свою очередь, на 4 группы по функциональному применению: 25560 диагностических, 102 прогностических, 265 маркеров воздействия и 6746 предиктивных. В совокупности эти биомаркеры являются продуктивными для обнаружения, мониторинга или прогнозирования 670 конкретных состояний человека, которые сгруппированы в 27 широких категорий [Wishart D. S. et al., 2021].

Базы данных о химических веществах

Общедоступные базы данных о химических веществах представлены в таблице 5.5. Такие базы данных, как PubChem и ChemSpider, содержат очень большое количество молекул и структур химических веществ, предоставляя широкий спектр информации, включая химические, физические и спектральные свойства, фармакологию, токсикологию, метаболизм, безопасность и др. База данных CTD специализируется исключительно на токсикологической информации. По сути, эти базы данных являются агрегаторами данных, которые собирают и интегрируют информацию из различных источников. Хотя в них часто обнаруживается существенное совпадение друг с другом, с точки зрения сложного охвата и типа информации, которую они предоставляют, каждая база данных имеет уникальное содержание, которое может дополняться информацией из других баз данных [Kim S., 2019].

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) — общедоступная химическая база данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI), Национальной медицинской библиотеки (NLM), входящих в состав Национального института здравоохранения США (NIH). PubChem популярный ресурс, который обеспечивает информацией о химических веществах широкий круг аудиторий. Данный агрегатор собирает информацию о химических

Таблица 5.5

Базы данных о химических веществах

Название	Описание	Ссылка	Год основания	Содержание базы данных
PubChem	Публичное хранилище информации о химических веществах и их биологической активности	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	2009	115 миллионов химических структур
ChemSpider	Поисковая система по химии, созданная с целью агрегирования и индексации химических структур и связанной с ними информации в едином репозитории с возможностью поиска и бесплатного доступа к нему	http://www.chemspider.com/	2007	128 миллионов химических структур
CTD	Общедоступная база данных для понимания того, как воздействие химических факторов среды обитания влияет на здоровье человека	https://ctdbase.org/	2003	14659 химических веществ
CEBS	База данных содержит результаты обширных токсикологических исследований и метаданные Отдела Национальной программы токсикологии (NTP) и других исследований	https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/	2008	12750 химических веществ
BioGRID	Курируемая биологическая база данных о белок-белковых, генетических и химических взаимодействиях	https://thebiogrid.org/	2006	6317 химических веществ
CompTox Chemicals Dashboard	База данных о химических веществах обеспечивает доступ к различным типам данных, включая физико-химические свойства, цикл и транспорт в окружающей среде, воздействие, использование, токсичность in vivo и биоанализ in vitro	https://comptox.epa.gov/dashboard/	2016	1,2 миллиона химических соединений
DEDuCT	База данных химических веществ, влияющих на эндокринную систему и обладающих способностью нарушать нормальное функционирование биологической системы	https://cb.imsc.res.in/deduct/home	2019	686 химических веществ

веществах из 935 источников данных. Большинство химических веществ, содержащихся в базе данных PubChem, представляют собой небольшие молекулы, но также и более крупные молекулы, такие как нуклеотиды, углеводы, липиды, пептиды и химически модифицированные макромолекулы. Эти данные организованы в несколько коллекций данных, включая вещество, биоанализ, соединение, белок, ген, путь, клеточную линию и таксономию. Собирается информация о химических структурах, идентификаторах, химических и физических свойствах, биологической активности, патентах, данных о здоровье, безопасности, токсичности и др. [Kim S. et al., 2023].

Еще одним примером крупномасштабных агрегаторов химических данных, находящихся в открытом доступе, является ChemSpider (<http://www.chemspider.com/>), принадлежащая Королевскому химическому обществу (RSC). ChemSpider предоставляет информацию более чем о 100 миллионах уникальных химических структурах, интегрированную из 277 источников данных. Для повышения точности данных используется краудсорсинговый подход, при котором зарегистрированные пользователи могут вводить информацию, а также комментировать и курировать записи. В частности, пользователи могут загружать различные спектральные данные химических веществ, включая инфракрасные, рамановские, спектры ядерного магнитного резонанса и масс-спектры. ChemSpider основывается на собранных источниках, добавляя дополнительные свойства, соответствующую информацию и ссылки на исходные источники данных [Cavalla D., 2015].

База данных CTD (<https://ctdbase.org/>) — это надежная общедоступная база данных сравнительной токсикогеномики, целью которой является повышение эффективности понимания того, как воздействие химических факторов риска среды обитания влияет на здоровье человека. Данные о химических, генных, фенотипических, анатомических свойствах, о заболеваниях, таксонах и воздействии вручную отбираются из научной литературы биокураторами CTD с использованием контролируемых словарей и онтологий, что позволяет сравнивать данные по видам и обеспечивает прозрачность и прослеживаемость для пользователя. Эта информация интегрируется с данными из выбранных внешних ресурсов, включая Gene Ontology (GO), Reactom, NCBI Taxonomy and Gene, BioGRID, и медицинских предметных рубрик Национальной медицинской библиотеки США (MeSH). Помимо контролируемых взаимодействий между триадами «химия-ген-болезнь», CTD обеспечивает предполагаемые отношения между ними. Например, если химическое вещество имеет контролируемое взаимодействие с геном и если этот ген имеет контролируемую связь с заболеванием, предполагается, что химическое вещество имеет связь с заболеванием и между ними создается предполагаемая связь. Это помогает пользователям генерировать прове-

ряемые гипотезы [Davis A. P. et al., 2023]. В настоящее время CTD содержит более 1,7 миллиона взаимодействий, курируемых вручную (2,8 миллиона химико-генных взаимодействий, 42 тысячи ассоциаций генов и заболеваний, 230 тысяч ассоциаций между химическими веществами и заболеваниями) для 14659 химических веществ, 54282 генов и 5867 болезней, извлеченных более чем из 140 тысяч рецензируемых научных работ. Он также имеет 32 миллиона предполагаемых связей между генами и болезнями и 3 миллиона предполагаемых связей между химическими веществами и заболеваниями.

В базе данных CEBS (<https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/>) хранятся данные, представляющие интерес при решении вопросов исследования, оценки состояния и защиты окружающей среды (хранилище данных токсикогеномики). База данных представляет собой государственный общедоступный ресурс, содержащий токсикологические данные о состоянии объектов окружающей среды. CEBS является основным хранилищем Отдела Национальной токсикологической программы (NTP), охватывающим широкий спектр токсикологических данных исследований, проведенных за 45-летний период. Кроме того, CEBS включает данные академических, промышленных и других государственных лабораторий. База данных CEBS включает более чем 10 тысяч исследований по 12750 тестируемым образцам (химические вещества, вещества окружающей среды), охватывающих различные данные, включая общую токсикологию, канцерогенность, генетическую токсикологию и экспрессию генов [Martini C. et al., 2022].

База данных BioGRID (<https://thebiogrid.org/>) — это онлайн-хранилище данных, собранных в результате комплексных усилий по курированию. База данных с открытым доступом, в котором хранятся вручную отобранные белки и генетические взаимодействия нескольких видов, включая человека. Настоящая версия содержит более 2 миллионов белковых и генетических взаимодействий, 30 тысяч химических ассоциаций и более 1 миллиона посттрансляционных модификаций основных видов модельных организмов. Около 1,93 миллиона контролируемых взаимодействий в BioGRID могут быть использованы для создания сложных сетей, способствующих повышению аналитических возможностей, особенно связанных со здоровьем человека. Встроенный инструмент сетевой визуализации объединяет все аннотации и позволяет пользователям создавать сетевые графики белковых, генетических и химических взаимодействий [Oughtred R. et al., 2021].

База данных CompTox Chemicals Dashboard (<https://comptox.epa.gov/dashboard/>) — это веб-приложение, обеспечивающее свободный доступ к данным, связанным с более 1 миллионом химических веществ. Ресурс включает различные типы данных, в том числе физико-химические свойства, цикл и транспорт химических веществ в объектах окружающей среды, эффек-

ты воздействия, использование, токсичность *in vivo* и биоанализ *in vitro*. Информационная панель по химическим веществам объединяет данные из нескольких предыдущих баз данных Агентства по охране окружающей среды в один пакет, включая информационную панель ToxCast, информационную панель Программы скрининга эндокринных нарушений (EDSP) и базу данных по химическим веществам и продуктам (CPDat). Данные о химической опасности на информационной панели получены как в результате традиционных исследований на лабораторных животных, так и в результате высокопроизводительного скрининга [Williams A. J. et al., 2017].

База данных DEDuCT (<https://cb.imsc.res.in/deduct/home>) — база данных о химических веществах, способных нарушать нормальное функционирование эндокринной системы (эндокринных разрушителях). Для проверки таких химических веществ разработана информационная система, в которой использовано более 16 000 научных рефератов для идентификации химических веществ, с подтверждающими доказательствами нарушения функций эндокринной системы при их воздействии на основе наблюдаемых эндокринно-опосредованных конечных точек, специфичных для человека и грызунов. Выявлено 686 потенциальных химических веществ с подтверждающими доказательствами эндокринно-опосредованных конечных точек на системном уровне в опубликованных источниках литературы, охватывающей 1796 исследовательских статей [Karthikeyan B. S. et al., 2019].

Базы данных о фенотипах человека

Проявление заболевания является результатом сложного взаимодействия между геномными вариантами и факторами риска среды обитания. Сетевое представление и анализ данных являются ключевыми подходами к моделированию путей развития негативных эффектов и заболеваний. В таблице 5.6 представлены базы данных, которые содержат описания генов и связанных с ними фенотипов человека.

База данных OMIM (<https://www.omim.org/>) — комплексный, авторитетный и своевременный исследовательский ресурс, содержащий тщательно подобранные описания генов и фенотипов человека, а также взаимосвязи между ними. На протяжении всей своей истории основной миссией OMIM были сбор и обработка знаний о человеческих генах, генетических нарушениях и их особенностях. В настоящее время OMIM содержит более 24600 записей, описывающих более 16000 генов и 8600 фенотипов. Всем записям в OMIM присваиваются уникальные и стабильные номера MIM. Гены и фенотипы описаны в отдельных статьях, а аллельные варианты включены в записи генов. Взаимоотношения фенотип-ген представлены в таблице

«Карта заболеваний человеческого генома» (Morbidity Map) OMIM. Для обеспечения обнаружения новых путей развития заболеваний, помощи в организации и классификации заболеваний OMIM группирует клинически схожие фенотипы с различной генетической основой в фенотипические серии. Источником информации для OMIM является рецензируемая биомедицинская литература. На протяжении 20 лет OMIM является основным ресурсом в области молекулярной биологии, генетики, геномики и медицины [Amberger J. S. et al., 2019].

Таблица 5.6

Базы данных о фенотипах человека

Название	Характеристика	Ссылка	Год основания	Содержание базы данных
OMIM	Комплексный, авторитетный и своевременный исследовательский ресурс, содержащий тщательно подобранные описания генов и фенотипов человека, а также взаимосвязей между ними	https://www.omim.org/	2000	16000 генов и 8600 фенотипов
DisGeNET	Комплексная платформа открытий, предназначенная для решения множества вопросов, касающихся генетической основы заболеваний человека	https://www.disgenet.org	2010	21671 генов и 30170 фенотипов
MalaCards	Интегрированная база данных о болезнях человека и их аннотациях, созданная по архитектуре и богатству популярной базы данных генов человека GeneCards	https://www.malacards.org/	2013	14964 генов и 22666 фенотипов

База данных DisGeNET (<http://www.disgenet.org/>) — это комплексная платформа открытий, предназначенная для решения множества вопросов, касающихся генетической основы заболеваний человека. Это платформа управления знаниями, объединяющая и стандартизирующая данные о генах и вариантах, связанных с заболеваниями, из различных источников, включая научную литературу. DisGeNET охватывает весь спектр заболеваний человека, а также нормальные и аномальные черты. Текущая версия охватывает более 30170 заболеваний и признаков, 21671 генов и 194515 геномных вариантов. Последние разработки DisGeNET включают новые источники и атрибуты данных, показатели приоритизации, переработанный веб-интерфейс и не-

давно выпущенные API. Основная структура базы данных — это Ассоциация генов и заболеваний (GDA) и Ассоциация вариантов заболеваний (VDA), которые собраны на основе различных источников данных [Piñero J. et al., 2020].

База данных MalaCards (<https://www.malacards.org/>) — это интегрированная база данных о болезнях человека и их аннотациях. MalaCards анализирует и объединяет 44 источника данных для создания компьютеризированной карты по каждому из 22666 заболеваний человека. Каждая карта содержит аннотации с приоритетом для конкретного заболевания, а также связи между заболеваниями. Далее используется четыре схемы для заполнения разделов MalaCards: 1) непосредственный поиск ресурсов по заболеваниям для установления интегрированных названий болезней, синонимов, кратких описаний, лекарств/терапевтических средств, клинических особенностей, генетических тестов и анатомического контекста; 2) поиск на GeneCards связанных публикаций и связанных генов с соответствующими показателями релевантности; 3) анализ наборов генов, связанных с заболеваниями, в GeneDecks для получения дочерних путей, фенотипов, соединений и терминов GO, отсортированных по составному показателю релевантности и представленных ссылками GeneCards; 4) поиск в самой MalaCards, например, на предмет дополнительных сопутствующих заболеваний и анатомического контекста. Последнее формирует основу для построения сети заболеваний на основе общих аннотаций MalaCards, воплощающих ассоциации, основанные на этиологии, клинических особенностях и состояниях [Rappaport N. et al., 2013].

Базы данных в метаболомике

Метаболомика — это новый подход в области системной биологии, изучающий метаболит, представляющий собой всю совокупность относительно небольших молекул-метаболитов, функционирующих в живом организме (у человека порядка 2,4 тыс. типов молекул) [Федорова О. С., Коваль В. В., 2010]. Благодаря постоянному развитию передовых технологий и биоинформационного анализа метаболомика широко применяется в качестве нового целостного аналитического инструмента в биомедицинских исследованиях.

На текущий профиль метаболитов в живом организме оказывает влияние целый ряд факторов — от внутренних (генетических) до внешних (среда обитания). Эти влияния в совокупности и определяют состояние здоровья человека, информацию о котором можно получить по анализу конечных звеньев метаболических процессов. Измерение метаболома как биохимического отражения текущего фенотипа конкретной биологической системы в настоящее время часто применяется для понимания патофизиологических процессов, участвующих в развитии и прогрессировании заболева-

ния, для поиска новых диагностических или прогностических биомаркеров [Bujak R. et al., 2015].

Наиболее крупные репозитории метаболомных данных рассмотрены в базах, представленных в таблице 5.7.

Таблица 5.7

Базы данных по изучению метаболома человека

Название	Описание	Ссылка	Год основания	Содержание базы данных
1	2	3	4	5
HMDB	Свободно доступная электронная база данных, содержащая подробную информацию о низкомолекулярных метаболитах, обнаруженных в организме человека.	https://hmdb.ca/	2007	2126 белков, 253245 метаболитов, 3292 комплексов, 657 заболеваний
KEGG	Ресурс базы данных для понимания высокоуровневых функций биологических систем	https://www.kegg.jp/	1997	19124 метаболитов, 1371 сетей, связанных с заболеваниями, 2649 заболеваний
WikiPathways	Открытая общедоступная платформа, посвященная изучению биологических путей	https://www.wikipathways.org/	2012	13464 генов, 11250 метаболитов
Reactome	База данных путей с открытым исходным кодом, предоставляющая интуитивно понятные инструменты биоинформатики для визуализации, интерпретации и анализа знаний о путях развития заболеваний для поддержки фундаментальных исследований, анализа генома, моделирования, системной биологии и образования	https://reactome.org/	2005	11097 белков, 14277 комплексов, 14628 реакций, 2629 путей
ATLAS	База данных всех теоретических биохимических реакций, основанных на известных биохимических принципах и соединениях	http://lcsb-databases.epfl.ch/pathways/atlas	2014	149052 реакции
Pathway Commons	Сетевой ресурс по биологии, который действует как удобная точка доступа к информации о биологических путях, собранной из общедоступных баз данных	http://www.pathwaycommons.org	2011	5772 путей, 2424055 взаимодействий

База данных HMDB (<https://hmdb.ca/>) является крупнейшей и наиболее полной в мире базой знаний о метаболизме человека. Она содержит богато аннотированную, тщательно проверенную и широко ссылающуюся информацию обо всех известных в настоящее время метаболитах человека. Сюда входит информация, содержащаяся в «MetaboCard» HMDB, об их химических структурах, названиях или идентификаторах, подробные текстовые описания, ссылки, химическая таксономия, биологическая роль, физиологические концентрации, расположение в тканях и биосредах, ассоциации заболеваний, генетические ассоциации, химические и ферментативные реакции, метаболические реакции, пути и эталонные спектры МС/МС (тандемная масс-спектрометрия), ГХ-МС (газовая хроматография, масс-спектрометрия) и ЯМР (ядерный магнитный резонанс).

HMDB поддерживает широкий спектр интерактивных веб-запросов, которые позволяют идентифицировать и аннотировать данные человека (и других млекопитающих) посредством текстового, структурного, массового или спектрального сопоставления. В отличие от баз данных общего метаболизма или метаболических путей, или общих спектральных баз данных, HMDB — это не просто архивная база данных соединений или спектров, а иллюстрированная, обширно аннотированная онлайн-энциклопедия, включающая практически всю известную информацию о метаболитах и метаболизме в организме человека [Wishart D. S. et al., 2022].

База данных KEGG (<https://www.kegg.jp/>) — это интегрированный ресурс, состоящий из пятнадцати баз данных, курируемых вручную, и базы данных, созданной с помощью вычислений. Для удобства поиска базы данных разделены на четыре категории: системная информация (данные о метаболических путях, модулях генов и др.), геномная информация (данные об отдельных генах, геномах различных живых организмов, ортологичных группах), химическая информация (данные о химических реакциях, происходящих в живых организмах) и информация, связанная непосредственно со здоровьем человека (данные о болезнях человека, лекарственных препаратах и др.). Главной целью проекта KEGG является интеграция полученной геномной информации, данных о биологических и химических процессах, происходящих в живых организмах, знаний о болезнях человека и открытых лекарственных препаратах в единое целое для понимания высокоуровневой организации различных биологических систем, таких как клетка, организм или целая экосистема [Kanehisa M. et al., 2017].

База данных WikiPathways (<https://www.wikipathways.org/>) — это база данных моделей биологических путей, собранная и курируемая исследовательским сообществом. Любой желающий в любое время может поделиться своими знаниями о пути, используя свободно доступные инструменты редактирования. Все изменения принадлежат зарегистрированному автору и проверяются как минимум еще одним куратором посредством организо-

ванного и распределенного курирования сообщества. Такой подход позволяет WikiPathways расти в масштабе новых открытий и с использованием различных источников знаний о путях развития. На данный момент в базу данных внесено 13464 гена и 11250 метаболитов [Martens M. et al., 2021].

База данных Reactome (<https://reactome.org>) предоставляет тщательно подобранные молекулярные детали широкого спектра физиологических и патологических биологических процессов, происходящих в организме человека, включая как наследственные, так и приобретенные нарушения. Процессы аннотированы как упорядоченная сеть молекулярных преобразований в единой последовательной модели данных. В результате Reactome функционирует как цифровой архив биологических процессов человека, контролируемых вручную, как инструмент для обнаружения функциональных взаимосвязей в таких данных, как профили экспрессии генов или каталоги соматических мутаций опухолевых клеток [Gillespie M. et al., 2022]. Reactome (версия 86, сентябрь 2023 г.) содержит записи для 11097 предсказанных генов, кодирующих белки человека, участвующих в 14628 реакциях. Эти реакции сгруппированы в 2629 путей (например, передача сигналов интерлейкина-15, метаболизм фосфатидилинозитолфосфата и рецептор-опосредованная митофагия), объединенных в 29 суперпутей (например, иммунная система, метаболизм и аутофагия), которые описывают нормальные клеточные функции.

База данных ATLAS (<http://lcsb-databases.epfl.ch/pathways/atlas/>) — база данных обо всех теоретических биохимических реакциях, основанная на известных биолого-химических принципах и соединениях. ATLAS включает более 149052 гипотетических ферментативных реакций, которые связывают два или более метаболита базы данных KEGG посредством новых ферментативных реакций в живых организмах, о которых никогда не сообщалось. Более того, реакции ATLAS интегрируют 42 % метаболитов KEGG, которые в настоящее время не присутствуют ни в одной реакции, в одну или несколько новых ферментативных реакций. Полученные пути включают известные и новые ферментативные этапы, которые могут указывать на неидентифицированную ферментативную активность и обеспечивать потенциальные мишени воздействия для белковой инженерии [Hadadi N. et al., 2016].

База данных Pathway Commons (<https://www.pathwaycommons.org>) представляет собой интегрированный ресурс общедоступной информации о биологических путях, включая биохимические реакции, сборку биомолекулярных комплексов, события транспорта и катализа, а также физические взаимодействия с участием белков, ДНК, РНК и малых молекул (например, метаболитов и лекарственных соединений). Визуализация путей поддерживается с использованием системного графического представления элементов биологических систем и взаимодействий между ними (SBGN). Pathway Commons в настоящее время содержит данные из 22 баз с подробными сведениями о 5772 био-

химических процессах (т. е. путях), происходящих в организме человека, и ~2,4 миллионах взаимодействий [Rodchenkov I. et al., 2020].

Существующие базы знаний существенным образом расширяют возможности биоинформационного анализа получаемых наборов белковых молекул, что способствует повышению точности прогностических оценок негативных эффектов и исходов, ассоциированных с воздействием факторов риска среды обитания.

Вместе с тем необходимо дальнейшее развитие этого направления с применением методов машинного обучения и искусственного интеллекта для извлечения максимально возможной информации из омиксных данных [Максютов Н. Ф. и др., 2022; Sidak D. et al., 2022]. Детальный анализ белок-белковых взаимодействий, сигнально-транспортных путей и эффекторных контуров позволит из сырых неструктурированных данных создать систему ключевых интерпретируемых характеристик. Суть разных вариаций используемых для этого методов заключается в выделении тех сигнально-транспортных путей, регуляция которых нарушается, и молекулы-участники которых наиболее важны для определения мишеней воздействия, понимания патогенеза развития болезней и способов управления ими.

5.6. Трансформация протеомного профиля при воздействии химических факторов риска среды обитания

Композиция протеома является чрезвычайно пластичной, изменяющейся под воздействием различных факторов среды, и эти изменения могут затрагивать как экспрессию определенных генов и впоследствии синтез белков, так и модификации существующих белков и перестройку белок-белковых взаимодействий. В этой связи и в силу наличия индивидуальных генетических различий, протеомный профиль выявляет значительную групповую и индивидуальную вариабельность, причем нередко естественная («нормальная») вариабельность уровня белков в плазме крови может быть соотносимой или даже большей, чем уровни, присущие патологии [de Roos B. et al., 2008; Wallace M. A. et al., 2016]. Действительно, сравнение относительного изменения уровня белков в группах «экспонированные / неэкспонированные» с диапазоном концентраций ряда мажорных белков в норме показало, что они могут быть соизмеримы или существенно различаться [Trifonova O. et al., 2010].

При сравнительном анализе протеомного профиля плазмы крови между группами детей (группа экспонированных относительно группы неэкспонированных) исследовали изменения интенсивности белковых пятен от повышения концентрации алюминия и фторид-иона в моче. С помощью тех-

нологии 2D-электрофореза получены электрофореграммы с определенной интенсивностью белковых пятен. Далее выделены белковые пятна, имеющие достоверные различия в сравниваемых группах, то есть значимые белки (табл. 5.8) [Кольдибекова Ю. В. и др., 2022].

Таблица 5.8

Интенсивность белков и детерминирующие их экспрессию гены протеомного профиля плазмы крови детей с повышенным содержанием алюминия и фторид-иона в моче

Наименование белка	Интенсивность белкового пятна ($M \pm m$), int		Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)	Ген, детерминирующий экспрессию белка
	группа наблюдения	группа контроля		
1	2	3	4	5
Кератин 9	1406,3 $\pm$ 148,7	2232,5 $\pm$ 272,2	0,0001	KRT9
Band4.1-подобный белок	1890,6 $\pm$ 56,2	2833,8 $\pm$ 135,7	0,0001	EPB41L3
Инозитол 1,4,5-трисфосфатный рецептор взаимодействующий белок-подобный 1	1736,9 $\pm$ 56,2	2743,4 $\pm$ 304,4	0,0001	ITPRIPL1
Бета субъединица гемоглобина	2350,7 $\pm$ 161,6	1447,9 $\pm$ 253,0	0,0001	HBB
Аполипопротеин A-I	66,5 $\pm$ 61,5	2435,4 $\pm$ 148,4	0,0001	APOA1
J-цепь иммуноглобулина	2547,5 $\pm$ 118,0	94,0 $\pm$ 81,0	0,0001	JCHAIN
ТНО комплексная субъединица 2	3157,5 $\pm$ 65,4	2983,4 $\pm$ 61,1	0,0001	THOC2
Nck-ассоциированный белок 5	2586,6 $\pm$ 105,1	2840,3 $\pm$ 92,5	0,0001	NCKAP5L
GRB10-взаимодействующий GYF-белок 1	2340,7 $\pm$ 183,3	95,4 $\pm$ 61,4	0,0001	GIGYF1
Кельч-подобный белок 4	1806,6 $\pm$ 78,0	100,5 $\pm$ 76,9	0,0001	KLHL4
Протромбин	1893,7 $\pm$ 117,3	1724,6 $\pm$ 47,4	0,009	F2
Дополнение C4-B	2749,8 $\pm$ 56,0	1821,2 $\pm$ 259,7	0,0001	C4B
Анкирин-1	1765,6 $\pm$ 91,0	454,2 $\pm$ 505,1	0,0001	ANK1
Транспортный холиноподобный белок 3	1715,2 $\pm$ 123,0	72,7 $\pm$ 71,0	0,0001	SLC44A3
Обонятельный рецептор 8A1	1712,1 $\pm$ 123,7	518,5 $\pm$ 248,0	0,0001	OR8A1
Транстиретин	3966,9 $\pm$ 189,3	2344,4 $\pm$ 300,2	0,0001	TTR
Витронектин	3568,8 $\pm$ 233,2	1844,1 $\pm$ 142,6	0,0001	VTN
Тирозин-протеинфосфатаза нерецепторного типа 14	1639,1 $\pm$ 156,8	99,5 $\pm$ 95,63	0,0001	PTPN14
Фактор терминации транскрипции 1	3109,5 $\pm$ 75,2	3342,2 $\pm$ 118,7	0,001	TTF1
Аполипопротеин C-III	4249,6 $\pm$ 250,1	3027,4 $\pm$ 250,1	0,0001	APOC3
Аполипопротеин C-II	3802,7 $\pm$ 272,0	2326,7 $\pm$ 295,1	0,0001	APOC2
Сывороточный амилоидный белок A-1	2362,28 $\pm$ 154,1	61,8 $\pm$ 59,7	0,0001	SAA1

Среди различных химических загрязнителей металлы могут составлять значительные объемы выбросов и сбросов в объекты окружающей среды (атмосферный воздух, почву и питьевые воды) населенных мест. При экспозиции металлами, в силу их высокой степени опасности (преимущественно 1–2 классы), могут формироваться значительные риски, а при их реализации — ущербы здоровью населения [Johansson C. et al., 2007; Han D. M.R. et al., 2012; Sadiq S. et al., 2012; Alves R. I. et al., 2014; Liu J., Lewis G., 2014; Bolan S. et al., 2017; Ha E. et al., 2017; Li T. et al., 2017; Tang Z. et al., 2017]. При этом существенным является совокупность сопутствующих факторов: виды химических веществ, доза экспозиции, путь поступления, а также возраст, пол, чувствительность организма к воздействию, образ жизни, характер питания, поведения, социальный статус обследуемых лиц [Bolan S. et al., 2017].

Металлы, как и другие токсиканты, ответственны за протеомные изменения в организме человека. Поэтому очень важно исследовать токсичность металлов в биологических системах с помощью количественных протеомных исследований. К настоящему времени накоплены данные об изменениях протеомного профиля различных биологических субстратов при внешне-средовой экспозиции рядом металлов. Например, при остром воздействии кадмия на бронхиальные эпителиальные клетки человека в эксперименте *in vitro* установлены измененные протеомные сигнатуры, связанные с трансляциями и редокс-чувствительными транскрипциями [Chen D.-J. et al., 2014]. При токсикопротеомном исследовании действия кадмия на клетки Лейдига сообщалось о подавлении дигидролипоамиддегидрогеназы внутриклеточными уровнями циклического аденозинмонофосфата [Zhang Q. et al., 2011]. С другой стороны, токсикопротеомное исследование влияния железа на клетки гепатомы показало нарушение регуляции экспрессии и фолдинга белков, связанных с реакцией на стресс, изменение экспрессии генов, энергетического метаболизма, регуляции клеточного цикла и защиты от окислительного стресса [Petrak J. et al., 2006]. Выявлена измененная экспрессия одновременно нескольких белков, таких как митохондриальная трансмембранная ГТФаза FZO1B, кальций-транспортирующая АТФаза типа 2C, флавопротеиновая субъединица сукцинатдегидрогеназы, АТФ-связывающая кассета, подсемейство b, белок теплового шока 60 кДа, длинноцепочечная КоА-лигаза жирных кислот, бета-цепь АТФ-синтазы в митохондриях головного мозга самцов крыс Спрег-Дуули, подвергшихся воздействию хлорида марганца *in vivo* [Zhang S. et al., 2005]. Кроме того, обнаружено, что никель может изменять молекулу белка гена 1, регулируемого р63, связанного с опухолью [Jiménez-Lamana J. et al., 2020]. Показана измененная экспрессия нескольких белков, связанных с реакцией на стресс и продукцией АТФ,

в обработанных цинком клетках HT-29, а также идентифицированы две сигнатуры белков (PEC-60 и R-gas3), связанные с механизмом реакции на стресс [Kindermann B. et al., 2005]. Протеомное исследование показало изменение нескольких белков из-за индуцированной кадмием и свинцом токсичности в церебральном ганглии посредством апоптоза клеток, пролиферации лизосом, разрушения цитоскелета и окислительного стресса [Zhang Y.-W. et al., 2016]. Секретомный анализ кадмия на клетках бронхиального эпителия (BEAS-2B) показал заметные протеомные изменения и выраженную цитотоксичность под действием окислительного стресса [Chen D.-J. et al., 2015].

В конкретном исследовании выполнен сравнительный протеомный анализ плазмы крови детей в возрасте 4–10 лет, подвергающихся и не подвергающихся аэрогенной экспозиции распространенными химическими компонентами выбросов, в том числе оксидами металлов (марганца, стронция, ванадия, алюминия, меди, никеля), неорганическими фторсодержащими соединениями (фторидом водорода, фторидами твердыми, плохо растворимыми) [Тарантин А. В., Землянова М. А., 2015; Зайцева Н. В. и др., 2021; Пескова Е. В., Булатова Н. И., 2022].

Изменения, выявленные в экспрессии белков, доказанно связанные с повышенной относительно референтного уровня концентрацией вещества в крови или моче [Тиц Н. У., 2003], представлены в таблице 5.9.

Доказана и параметризирована многофакторная связь «концентрация меди, никеля и хрома в крови — изменение уровня идентифицированного белка в плазме крови» у детей с повышенным (до 6–8 раз относительно референтного уровня) содержанием меди, никеля и хрома в крови, что подтверждает факт комбинированной аэрогенной экспозиции. Анализ многофакторных моделей позволил установить статистически значимые прямые причинно-следственные связи между повышенной концентрацией меди, никеля и хрома в крови и повышением уровня сывороточного амилоидного белка A-1 ($R = 0,60$; $p = 0,0001$), тРНК селеноцистеина 1-ассоциированного белка 1 ($R^2 = 0,81$; $p = 0,0001$), ангирина-1 ($R^2 = 0,54$; $p = 0,0001$) и P2Y пуриноцептора 12 ($R = 0,34$; $p = 0,012$) и аполипопротеина C-III ($R = 0,50$; $p = 0,0001$) (табл. 5.10). При этом вклад меди в повышение уровня выявленных белков составил порядка 2,0 %, никеля — до 3,8 %, хрома — до 70,8 %. Кроме этого, выявлена обратная зависимость снижения уровня транстиретина ($R = 0,50$; $p = 0,0001$), протромбина ($R = 0,37$; $p = 0,006$), витронектина ($R = 0,56$; $p = 0,0001$) и бета субъединицы гемоглобина ($R = 0,49$; $p = 0,001$) от повышенной концентрации меди, никеля и хрома в крови. Вклад меди в снижение уровня идентифицированных белков составил от 5,8 % до 14,5 %, никеля — от 1,6 % до 9,1 %, хрома — от 16,1 % до 40,5 %.

Таблица 5.9

Белки, экспрессия которых изменяется при повышенной контаминации биосред

Вещество в биосреде (концентрация, мг/дм ³ ; доля RfL)	Идентифицированный белок	Критерий изменения экспрессии
1	2	3
Стронций в крови 0,13 ± 0,005; 10,8 RfL	Транстиретин (M~35 kda)	Повышение
	Гаптоглобин	
	Транстиретин (M~15 kda) Альфа-1-антитрипсин EVI5-подобный белок	Снижение
Марганец в крови 0,041 ± 0,005; 4,1 RfL	Транстиретин (M~35 kda)	Повышение
	Транстиретин (M~15 kda) Альфа-1-антитрипсин	Снижение
	Аполипопротеин A-IV	
Ванадий в крови 0,0027 ± 0,001; 5,4 RfL	Кислый гликопротеин альфа-1	Повышение
	Кластерин	
	Аполипопротеин A-IV Альфа-2-HS-гликопротеин	Снижение
Алюминий в моче 0,011 ± 0,002; 1,7 RfL	A1-кислый гликопротеин Гемоглобин β-субъединица Гемопексин ТНО комплексная субъединица 2 Nsk-ассоциированный белок 5-подобный Альбумин Атрофин-1-подобный белок Пептид-N(4)-(N-ацетил-бета- глюкозаминил)аспарагинамидаза Т-комплекс белка 1 субъединица гамма	Снижение
	Аполипопротеин A-I	Повышение
Фторид-ион в моче 1,5 RfL	Ингибитор плазменной протеазы C1	Снижение
	Ядерный реактор-коактиватор 4	
	Карпин-2	
	Динактиновая субъединица 1	
	Электрогенный бикарбонат натрия 1	
	Гомолог пероксидазина	
	SH3-доменный белок пальца RING 3	
	A1-кислый гликопротеин	
	Гемоглобин β-субъединица	
	Аполипопротеин E	

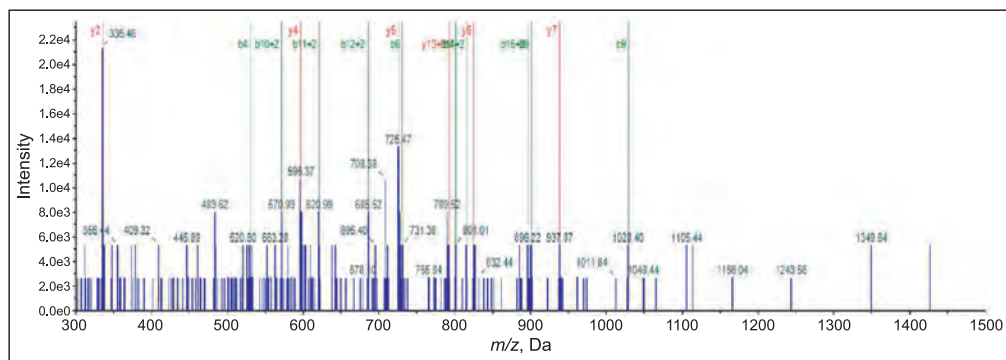
1	2	3
Медь в крови 1,04 ± 0,09; 1,2 RfL	Обменник натрия/водорода 2 Миотубулярин Фактор коагуляции V Орнитин декарбоксилазный антизим 2 Витронектин Центросомный белок 290 кДа Цинковый белковый протеин 221 Аполипопротеин А-I Зависимая от напряжения субъединица кальциевых каналов L-типа бета-4	Снижение
	DNAJ гомолог подсемейства C участник 3 Аполипопротеин А-I	Повышение
Никель в крови 0,007 ± 0,001; 7,0 RfL	Транстиретин DNAJ гомолог подсемейства C участник 3 WD повторный белок 64 Протеин-глутамин-гамма-глутамилтрансфераза	Повышение
	Гаптоглобин Обменник натрия/водорода 2 Протеин 33, содержащий спиральную катушку Миотубулярин Орнитин декарбоксилазный антизим 2 RING пальцевый протеин неопределенный гомолог Центросомный белок 290 кДа Цинковый белковый протеин 221 ADAM-подобный, decysin 1 Пироглутамилпептидаза 1-подобный белок Тяжелая цепь Клатрина 2	Снижение

Обобщение и анализ существующих научных данных о биологической функции идентифицированных белков плазмы крови, имеющих причинно-следственную связь с повышенной концентрацией меди, никеля и хрома, позволяет прогнозировать развитие ряда негативных эффектов со стороны системы крови и коморбидных ей патологий. Так, в условиях повышенного содержания в крови изучаемых химических веществ у детей группы наблюдения относительно показателей у детей группы сравнения отмечалось достоверное снижение объема белка протромбина (ген F2) в 4,7 раза, витронектина (ген VTN) в 5,3 раза, бета субъединицы гемоглобина (ген HBB) в 11,4 раза ($p = 0,0001$). Пример спектра протромбина представлен на рисунке 5.9.

Таблица 5.10

Параметры многофакторной модели «концентрация меди, никеля и хрома в крови — изменение уровня идентифицированного белка в плазме крови» ($p \leq 0,05$)

Наименование белка	Критерий изменения уровня белка	Параметры модели				
		b_0	b_1	b_2	b_3	Кoeffициент детерминации (R^2)
Протромбин	уменьшение	1771,9	-1084,6	-20253,2	-253417,5	0,37
Витронектин	уменьшение	3655,3	-1500,2	-19830,5	-527066,0	0,56
Транстиретин	уменьшение	6629,1	-2177,5	-25742,8	-408436,2	0,50
Сывороточный амилоидный белок А-1	увеличение	-3316,9	136,9	7445,5	777868,3	0,60
Бета субъединица гемоглобина	уменьшение	2102,1	-704,3	-30804,1	-307217,6	0,49
тРНК селеноцистеин 1-ассоциированный белок 1	увеличение	-2816,9	138,8	17011,8	540747,7	0,81
Анкирин-1	увеличение	-2501,2	18,1	11363,2	495111,4	0,54
P2Y пуриноцептора 12	увеличение	-1989,2	548,8	26599,4	353940,4	0,34
Аполипопротеин С-III	увеличение	-1761,0	711,7	41225,0	723906,4	0,50



АРОСЗ) в 1,9 раза ($p = 0,0001$), амилоидного белка А-1 (ген SAA1) в 6,1 раза ($p = 0,0001$) и P2Y меди, никеля и хрома могут приводить к возможному нарушению регуляции обратного транспорта холестерина из периферических тканей в пуринорецептор 12 (ген P2RY12) в 5,4 раза ($p = 0,0001$). Изменения аполипопротеина С-III при сохраняющихся повышенных уровнях в крови меди, никеля и хрома могут приводить к возможному нарушению обратного транспорта холестерина из периферических тканей в кровоток и, как следствие, повышению уровня ряда показателей липидного спектра (общий холестерин, триглицериды) [Dong M. et al., 2013].

Амилоидный белок А-1 склонен к отложению в интерстиции упорядоченных нерастворимых фибрилл амилоида [Sipe J. D. et al., 2016]; P2Y пуринорецептор 12 способен активировать вазоконстрикцию сосудов [Сафиулина, Э. И. и др., 2018]. Прогрессирующее накопление липопротеинов в крови, экспрессия амилоидных белков и P2Y пуринорецептора 12 может инициировать повреждение эндотелиальных клеток и выделение на их поверхности молекул адгезии, дальнейшее проникновение моноцитов и тромбоцитов в субэндотелиальное пространство, что сопровождается дисфункцией эндотелия [Литвицкий П. Ф., 2012].

Обращает внимание пониженный в 5,4 раза уровень транстиретина (ген TTR) в плазме крови детей группы наблюдения относительно контроля ($p = 0,0001$). Существует неоднозначное мнение о роли транстиретина в организме. С одной стороны, экспрессия данного белка приводит к отложению в межклеточном пространстве нерастворимого фибриллярного гликопротеина [Сафиулина, Э. И. и др., 2018, Li X., Vuxbaum J. N., 2011]; с другой — рассматривают возможную роль транстиретина в механизме пептидной нейропротекции путем активации ретинол-тироксин опосредованной системы, реализующей синаптическую пластичность и нейрогенез [Вьюнова Т. В., 2016].

тРНК селеноцистеин 1-ассоциированный белок 1 участвует в ранних стадиях биосинтеза селеноцистеина и заряжает тРНК[^] на более поздних этапах синтеза, что приводит котрансляционному включению селеноцистеина в селенопротеины. Данный белок может участвовать в метилировании тРНК, повышать эффективность синтеза селенопротеинов. Экспрессия данного белка активирует пролиферацию кардиомиоцитоподобных клеток, однако механизм остается неясным [Lai H., 2021; Hu X., 2018]. Анкирин-1 присоединяет интегральные мембранные белки к элементам цитоскелета. Связывается с мембраной эритроцитов белка полосы 4.2, с Na/K-АТФазы, с белком GP85-лимфоцит мембран, а так же с белками цитоскелета, фодрина, тубулина, виментина и десмина. Анкирины эритроцитов так же связывают спектрин (бета-цепь) с цитоплазматическим доменом анионообменного белка эритроцитов, сохраняя большую часть связывающих функций.

В ряде исследований установлена связь между содержанием железом в селезенке и экспрессией гена ANK1, мутации которого способны вызывать сфероцитоз. Данный процесс связан с большим объемом.

Доказана и параметризирована достоверная зависимость увеличения интенсивности белкового пятна Аполипопротеина А-1 (АроА-1) в плазме крови от повышения концентрации алюминия в моче, описываемая уравнением:

$$y = -1099,7 + 2981,5x \ (R^2 = 0,17; p = 0,014).$$

Пример, графически иллюстрирующий данную зависимость, представлен на рисунке 5.10.

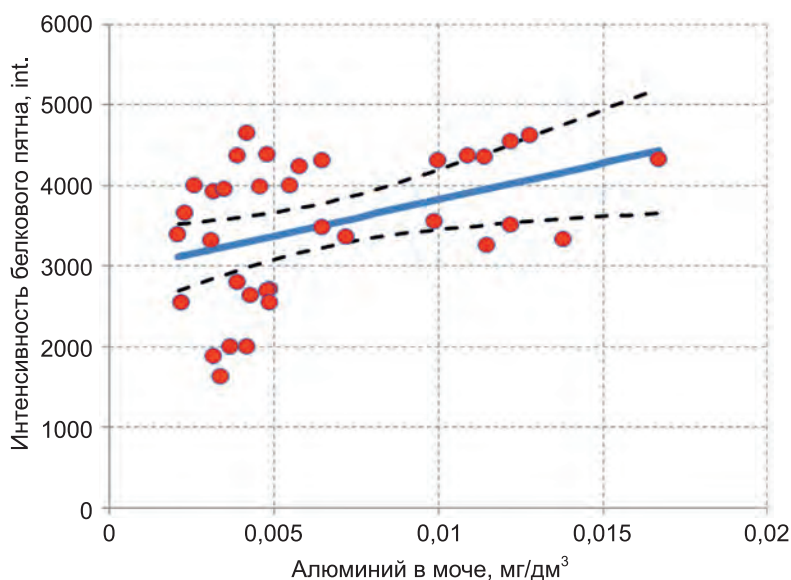


Рис. 5.10. Зависимость увеличения интенсивности белкового пятна АроА-1 в плазме крови от повышения концентрации алюминия в моче

Воздействие химических смесей является еще одной проблемной областью в гигиенических исследованиях, поскольку взаимодействия между агентами в смеси могут значительно изменить форму ожидаемой кривой «доза – эффект» аддитивным, синергетическим или антагонистическим образом. Такие взаимодействия могут существенно повлиять на точность выводов и прогноза оценки риска. Разработка молекулярных биомаркеров для ключевых регуляторных белков или биохимических процессов/продуктов метаболизма, которые при низких дозах реагируют на один или несколько компонентов в смеси химических веществ, является очень ценным инструментом, повышающим качество оценки риска и надежность прогностических оценок. Од-

ним из примеров такого подхода является наблюдение за взаимодействием свинца, кадмия и мышьяка в питьевой воде [Whittaker M. H. et al., 2011] через нарушение пути биосинтеза гема. Исследование, проведенное на грызунах, продемонстрировало аддитивные взаимодействия в этих смесях как при промежуточном «стрессовом» уровне, так и при низких дозах.

Комбинированное воздействие бенз(а)пирена и алюминия через различные пути поступления встречается достаточно часто на территориях с размещением металлургических производств. Нервные клетки человека могут быть очень восприимчивы к повреждению, вызванному данными ксенобиотиками [He C. et al., 2012]. Алюминий обладает нейротоксичностью и может вызывать когнитивные расстройства при попадании в клетки мозга [Kawahara M., Kato-Negishi M., 2011; Shaw C. A. et al., 2014]. Патогенетический механизм нарушений связан со свойством алюминия и бенз(а)пирена вызывать апоптоз нервных клеток, который является основной характеристикой нейродегенерации. Поскольку бенз(а)пирен и алюминий являются нейротоксичными, при совместном присутствии эти химические вещества могут вызвать синергический эффект воздействия на нервную систему человека [Zhao J. et al., 2011; Oshima E. et al., 2013; Jinzhu Y. et al., 2015].

Один из механизмов совместного действия алюминия и фтора на организм человека и животных связан с их способностью при поступлении в организм образовывать комплексы AlF_3 и AlF_4^{1-} . Данные соединения, вследствие схожести молекулярной структуры, могут действовать аналогично фосфатным группам и, таким образом, не только свободно проникать в органы и ткани, но и активно участвовать в биохимических процессах. Установлена зависимость эффективности образования AlF_3 и AlF_4^{1-} от величины pH и концентрации элементов в бисубстратах [Strunecká A. et al., 2002]. В экспериментах *in vitro* исследованы молекулярные механизмы совместного действия алюминия и фтора на пролиферацию и дифференциацию костной ткани. Для этого клетки остеобластов культивировали в среде, содержащей NaF и/или AlCl_3 . В ходе эксперимента обнаружен синергический эффект алюминия и фтора на экспрессию ключевых транскрипционных факторов инициации и регуляции раннего остеогенеза и последующей минерализации костей, Runx2 и Osterix [Guo X. et al., 2011]. В других исследованиях показано, что фтор совместно с алюминием может оказывать влияние на пролиферацию остеобластов путем модуляции специфических ростовых факторов [Park B. et al., 2013]. На первичной культуре макрофагов костного мозга показано, что фторид алюминия (AlF_4^{1-}) через активацию G-белка способен усиливать RANKL-опосредованный остеокластогенез [Lau K. H. et al., 2002]. RANKL представляет собой цитокин и играет ключевую роль в дифференцировке и активации остеокластов, соответственно,

его гиперэкспрессия сопровождается резорбцией костной ткани и потерей костной массы.

Результаты ряда экспериментальных исследований свидетельствуют, что при изолированном поступлении фтор ингибирует металлсодержащие ферменты, а алюминий — ферменты, связанные с энергетическим метаболизмом клетки [Xiao B. et al., 1992]. При действии смеси механизм повреждения становится обратным: происходит ингибирование данными веществами ферментов друг друга, что говорит об антагонизме их токсического действия. Результаты других исследований позволяют отметить, что в смеси алюминий и фтор действуют по одному и тому же механизму взаимодействия с билипидным слоем мембраны клеток, нарушая ионный транспорт, вызывая конформационное изменение гуанозинтрифосфата (GTP), приводящее к искусственной активации гуанозиндифосфата (GDP) и связанных с ним Ras-белков [Strunecká A. et al., 2002; Li L., 2003; Suwalsky M. et al., 2004]. Данные белки отвечают за передачу сигнала из внеклеточного пространства и участвуют в регуляции клеточной пролиферации [Lambright D. G., 2010].

В научной литературе выявлены неоднозначные данные по изучению одновременного комбинированного воздействия других металлов на организм — соединений меди и никеля. При исследовании генерации активных форм кислорода и воспалительного потенциала оксидами меди и никеля наблюдался аддитивный эффект, что свидетельствует о том, что каждое вещество не взаимодействует и не влияет на физико-химические свойства другого [Wang X. et al., 2020].

Результаты экспериментальных исследований комбинированного действия смеси оксидов меди и никеля на крысах линии Wistar при ингаляционном поступлении представлены в таблице 5.11.

Оценка типа комбинированного действия выполнена на примере 20-ти белков, интенсивность которых достоверно отличается от аналогичных показателей в контроле и доказано связана с повышенным содержанием в крови изучаемых веществ (до 1,7 раза выше контроля). Анализ типов комбинированного действия оксидов меди и никеля, установленных в эксперименте, позволил сделать следующее обобщение:

- превалирующим типом действия веществ в смеси является синергизм в 45,0 % случаев;
- более чем аддитивный тип действия или потенцирование — в 30,0 % случаев;
- менее чем аддитивный тип действия или антагонизм — в 20,0 % случаев;
- эмерджентный тип действия — в 5,0 % случаев.

Установленные типы комбинированного действия требуют дальнейшей проработки проблемы и изучения.

Таблица 5.11
Тип комбинированного действия оксидов меди и никеля по показателю изменения интенсивности белковых пятен в протеомном профиле плазмы крови крыс линии Wistar в эксперименте при ингаляционном поступлении

Белки, входящие в состав пятна	Ген, кодирующий белок	Средняя интенсивность белкового пятна ($M \pm m$), int			Статистическая значимость различий фактической и ожидаемой интенсивности белкового пятна, на- правление изменения интенсивности	Кратность различий фактической и ожидаемой интенсивности белкового пятна, на- правление изменения интенсивности	Предположительный тип комбинированного действия меди и никеля
		Изолированная экспозиция никелем	Изолированная экспозиция меди	Комбинированная экспозиция никелем и медью			
Рецептор фактора роста сосудов эндотелия 3	Flt4	0,0±0,0	0,0±0,0	37,17±23,63	0,0±0,0	-	эмерджентность
Гемоглобин субъединица β-2	Hbb	3123,0±88,14	3292,17±58,79	2869,50±28,21	3207,59±96,22	0,0001	↓ в 1,2 раза
Компонент белка тепломеразы 1	Terp1	0,0±0,0	2023,83±73,28	571,00±45,52	1011,92±30,6	0,0001	↓ в 1,7 раза
Фактор удлинения 1-γ	Eef1g	2071,33±36,95	0,0±0,0	1654,00±31,93	1035,67±31,07	0,0001	↑ в 1,6 раза
Белок переноса везикул SEC22B	Sec22b	2119,83±49,52	0,0±0,0	1577,33±42,55	1059,92±31,80	0,0001	↑ в 1,5 раза
Пероксисомальная, 2,4-диеноил-КоА-редуктаза	Dect2	0,0±0,0	2808,00±41,32	3054,67±55,96	1404,0±42,12	0,0001	↑ в 2,2 раза
Цитоскелетный кератин II типа 75	Krt75	0,0±0,0	858,67±50,26	2905,50±25,57	429,34±12,88	0,0001	↑ в 6,8 раза
Комплементарный фактор APOBEC1	A1cf	0,0±0,0	1739,0±77,33	2967,00±36,92	869,5±26,09	0,0001	↑ в 3,4 раза
SAR-GLY домен содержащий линкерный белок 4	Clip4	1971,67±76,69	779,33±20,57	3049,50±49,57	1375,5±41,27	0,0001	↑ в 2,2 раза
Цитозольная альдегиддегидрогеназа 1	Aldh1a7	0,0±0,0	1574,33±97,00	3203,00±62,38	787,2±23,61	0,0001	↑ в 4,0 раза
Миозин-6	Myh6	101,33±32,71	0,0±0,0	776,83±44,54	50,7±15,2	0,0001	↑ в 15,3 раза
Кальций-связывающий белок 7	Cabp7	610,67±49,64	0,0±0,0	1725,33±12,03	305,3±91,6	0,0001	↑ в 5,7 раза
Ретинобластома-подобный белок 2	Rbl2	1121,50±59,43	1495,83±326,22	1977,50±162,50	1308,7±39,26	0,0001	↑ в 1,5 раза
Белок SDA1 гомолог	Sdad1	1390,17±77,75	67,33±30,52	85,17±39,43	728,8±21,8	0,0001	↓ в 8,6 раза
Белок переноса везикул SEC22A	Sec22a	0,0±0,0	1654,50±108,92	2066,50±29,16	1797,5±153,9	0,001	↑ в 1,2 раза
Активатор транскрипции BRG1	Smarca4	1908,67±12,69	1487,00±70,18	2017,50±48,25	1697,8±50,9	0,0001	↑ в 1,2 раза
Гликогенсинтаза, мышечная	Gys1	1006,50±55,36	77,83±36,49	183,83±44,71	542,2±62,6	0,0001	↓ в 2,9 раза
Адвиплин	Avil	0,0±0,0	1106,33±43,41	2075,00±42,06	553,17±65,9	0,0001	↑ в 3,8 раза
Каппа цепь С области Ig. аллель	Igkc	1677,33±99,17	1300,33±158,70	1959,67±109,31	1488,8±446,6	0,0255	↑ в 1,3 раза
Белок-носитель стирола 2	Scp2	69,50±32,02	0,0±0,0	91,33±41,49	34,8±10,4	0,007	↑ в 2,6 раза

В результате многолетних исследований влияния химических смесей на изменение белкового профиля детей 4–7 лет, подвергающихся длительной аэрогенной комбинированной экспозиции, выявлены белки, интенсивность которых доказано меняется в зависимости от действующей смеси веществ [Минтель М. В. и др., 2018; Зайцева Н. В. и др., 2019, 2021, 2024; Землянова М. А. и др., 2022, 2022а, 2023; Кольдибекова Ю. В. и др., 2022; Пескова Е. В., Кольдибекова Ю. В., 2022; Пескова Е. В., 2024] (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Белки плазмы крови детей, изменяющие свою интенсивность при длительной аэрогенной комбинированной экспозиции, обуславливающей повышенное содержание веществ в биосредах

Вещество	Концентрация в биосреде, мг/дм ³ ; доля RfL	Идентифицированный белок, критерий изменение интенсивности
1	2	3
Алюминий в моче	0,036 ± 0,004; 5,5 RfL	↓ Каска↓ YY1-ассоциированный белок 1 ↓ Пуриновая нуклеозидфосфорилаза ↓ Серин / треонин-протеинкиназа MARK1 ↓ Динактиновая субъединица 1 ↓ SH3-доменный белок пальца RING 3 дный анкерный белок 13
Фторид-ион в моче	0,534 ± 0,052; 2,7 RfL	↓ PR-доменный белок с цинковым пальцем 1 ↓ Гомолог протеин caricua ↓ Субъединица РНК-полимеразы II C-терминальная доменная фосфатаза ↑ Аполипопротеин А-1
Медь в крови	1,04 ± 0,09; 1,2 RfL	↓ Обменник натрий/водорода 2 ↓ Протеин 33, содержащий спиральную катушку ↓ Миотубулярин ↓ Фактор коагуляции V ↓ Орнитин декарбоксилазный антизим 2 ↓ RING пальцевый протеин неопратный гомолог
Никель в крови	0,007 ± 0,001; 7,0 RfL	↓ Витронектин ↓ Центросомный белок 290 кДа ↓ Цинковый белковый протеин 221 ↓ Аполипопротеин А-1 ↓ ADAM-подобный, decysin 1↑ Ядерный белок MDM1 ↑ Фактор комплементации APOBEC1 ↑ DNAJ гомолог подсемейства C участник 3 ↑ WD повторный белок 64 ↓ Зависимая от напряжения субъединица кальциевых каналов L-типа бета-4

1	2	3
		↓ Богатые лейцином повторы и домены, подобные иммуноглобулинам, белок 3 ↑ Протеин-глутамин-гамма-глутамилтрансфераза E ↑ Пироглутамилпептидаза 1-подобный белок ↓ Тяжелая цепь Клатрина 2 ↑ Якорный белок А-киназы 9 ↓ Транстиретин
Алюминий в моче	0,011 ± 0,001; 1,7 RfL	↑ J-цепь иммуноглобулина ↑ Nск-ассоциированный белок 5 ↑ Транстиретин
Фторид-ион в моче	0,690 ± 0,14; 3,5 RfL	↑ Аполипопротеин А-I ↑ Фактор элонгации гамма
Бенз(а)пирен в крови	0,000006 ± 0,0	

Графическая иллюстрация экспрессии белка в плазме крови при изолированной комбинированной и аэрогенной экспозиции оксидом алюминия, фторидом водорода и бенз(а)пиреном представлена на примере Фактора элонгации гамма на рисунке 5.11 [Зайцева Н. В., Землянова М. А., 2024].

Сравнительный анализ результатов профилирования белков позволяет выявить изменения интенсивности ряда белков, отличающиеся от естественной динамики протеома, инициирующие нарушение сигналинга. Однако белки, характеризующиеся высокой вариабельностью, нельзя рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров, либо необходимо проводить дополнительные экспериментальные исследования для подтверждения полученных результатов (в том числе для исключения возможности кратковременного изменения). Белковые профили одних и тех же тканей у различных видов живых организмов более сходны, чем белки органов одного вида, проведение экспериментальных исследований для изучения воздействия химических веществ на протеомный профиль модельных организмов становится все более значимым. Понимание того, как у сходных по видообразованию организмов сопоставимо изменяется экспрессия белков при воздействии токсичных химических веществ, повышает точность прогнозирования негативных эффектов, что имеет существенное значение для обеспечения эффективной профилактики и устранения неблагоприятных последствий на ранних этапах их формирования [Martins C. et al., 2019; Lo´pez-Pedrouso M. et al., 2020]. Результаты, полученные при проведении протеомного профилирования в токсикологических экспериментах, являются уни-

кальным инструментом, позволяющим изменения, выявленные на животных, экстраполировать на человека [Koonin E. V., Galperin M. Y., 2003; CDC, 2014].

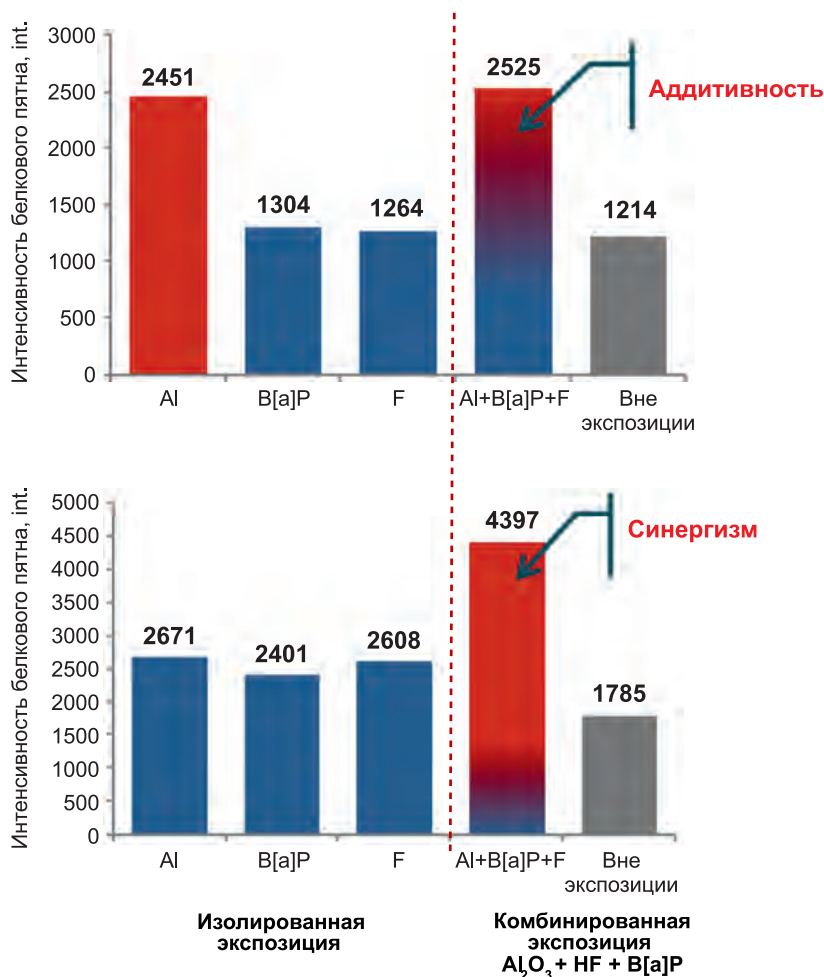


Рис. 5.11. Тип комбинированного действия веществ на примере аэрогенной экспозиции оксидом алюминия, фторидом водорода и бенз(а)пиреном по критерию изменения интенсивности белка — фактора элонгации гамма в плазме крови

В результате экспериментальных исследований установлено, что средняя концентрация фторид-иона в моче крыс при изолированной ингаляционной экспозиции в дозе 20 мг/кг массы тела в сутки в 19,2 раза выше относительно значения в контрольной группе ($p = 0,012$) [Землянова М. А. и др., 2022]. Концентрация алюминия в моче экспонированных крыс в дозе

1,67 мг/кг массы тела составила $0,057 \pm 0,010$ мг/дм³, что в 9,5 раза превысило уровень в группе контроля ($p = 0,012$).

По результатам натурных исследований установлено, что в условиях длительной аэрогенной экспозиции одновременно оксидом алюминия ($0,0005$ мг/(кг·сут)) и фторидом водорода ($0,002$ мг/(кг·сут)) у детей группы наблюдения в моче зарегистрирован повышенный в 2,8 раза уровень алюминия и в 1,8 раза — фторид-иона относительно группы сравнения ($p = 0,006–0,039$).

При сравнительном анализе достоверно отличающихся измененных белков в протеомном профиле плазмы крови у экспонированных детей и экспрессированных белков, идентифицированных в экспериментальных условиях, адекватных реальным, установлено два тождественных белка — J-цепь иммуноглобулина (ген, кодирующий его экспрессию JCHAIN) и Кельч-подобный белок 4 (ген KLHL4) (табл. 5.13).

Таблица 5.13

Тождественные белки, квантифицированные и идентифицированные при экспериментальной и реальной комбинированной экспозиции оксидом алюминия и фторидом водорода

Идентифицированный белок	Интенсивность белкового пятна, int (среднее значение показателя $\pm$ стандартная ошибка среднего, $\bar{X} \pm \text{SEM}$)			
	В экспериментальных условиях		В реальных условиях	
	Комбинированная экспозиция веществ	Группа контроля	Комбинированная экспозиция веществ	Группа сравнения
Кельч-подобный белок 4	4097 ± 106 $p=0,012$	469 ± 224	2548 ± 57 $p=0,0001$	94 ± 36
J-цепь иммуноглобулина	2635 ± 52 $p=0,007$	1785 ± 86	1807 ± 38 $p=0,0001$	101 ± 34

У детей группы наблюдения относительно детей группы сравнения установлено увеличение в 17,9–27,1 раза интенсивности белкового пятна, содержащего J-цепь иммуноглобулина и Кельч-подобный белок 4 ($p = 0,0001$), что сопоставимо с изменением интенсивности пятен данных белков в эксперименте.

Доказана зависимость увеличения интенсивности белкового пятна, содержащего Кельч-подобный белок 4 и J-цепь иммуноглобулина, от повышенного содержания алюминия и фторид-иона в моче при одновременном воздействии веществ в смеси. Параметры уравнений, описывающих данные зависимости для Кельч-подобного белка 4 — $R^2 = 0,07$; $b_0 = 1180,64$; $b_1 = 9141,60$; $b_2 = 190,10$ ($p = 0,046$) и J-цепи иммуноглобулина — $R^2 = 0,06$; $b_0 =$

1804,56; $b_1 = 5767,11$; $b_2 = 206,47$ ($p = 0,030$). Это позволило обосновать Кельч-подобный белок 4 и J-цепь иммуноглобулина при интенсивности белковых пятен выше 469 int и 1785 int соответственно в качестве биомаркеров возможных негативных эффектов.

Следовательно, при комбинированном действии оксидов алюминия и фторсодержащих соединений наблюдается повышение интенсивности белкового пятна, содержащего J-цепь иммуноглобулина, как в реальных, так и в экспериментальных условиях, что может свидетельствовать об адаптивных перестройках иммунного ответа с дальнейшим развитием дефицита IgA и IgM, характерного для хронического воспаления. При комбинированном действии смеси изучаемых химических соединений, как в экспериментальных, так и реальных условиях, установлена прямая связь между повышением уровня Кельч-подобного белка и повышенным содержанием алюминия и фторид-иона в моче. Выявленная белковая трансформация свидетельствует о негативном воздействии смеси изучаемых веществ, в результате которого вероятно развитие воспалительных на начальном этапе и склеротических изменений сосудистой стенки в последующем. Прогнозируемые негативные эффекты можно оценить как результат простого суммарного (аддитивного) токсического действия алюминия и фтора при их одновременной комбинированной аэрогенной экспериментальной и реальной экспозиции.

5.7. Биоинформационные матрицы для распознавания последовательности молекулярно-клеточных событий и негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека при воздействии химического фактора среды обитания

Одним из инструментов поиска потенциальных молекулярных маркеров нарушения динамического равновесия может являться применение высокоинформативных протеомных методов и технологий, позволяющих на основании исследований белковой композиции идентифицировать изменения, происходящие в результате экспрессии генов, кодирующих целевые белки (взаимоотношения по типу ДНК-РНК-белок), в условиях негативного воздействия факторов, в том числе химического генеза [Anderson N. L., Anderson N. G., 2002; Мирошниченко И. И., Птицина С. Н., 2009; ВОЗ, 2015; Baer B., Millar A. H., 2016]. Использование данных подходов наиболее целе-

сообразно, поскольку основную функциональную нагрузку при взаимодействии организма человека с факторами внешней среды несут белки (либо непосредственно, либо посредством своих ферментативных активностей). Выявление молекулярных белковых и пептидных мишеней, определение их структуры и функций, тканевой принадлежности, вовлеченности в патогенез функциональных нарушений с применением существующих биоинформационных и токсикогенетических ресурсов обеспечивает эффективное предположение ожидаемых негативных исходов со стороны здоровья [Frenkel-Morgenstern M. et al., 2010; Baumgartner C. et al., 2011; Mi H. et al., 2013, 2013a; Palasca O. et al., 2018]. Установление при этом ассоциативных патогенетических связей между воздействием факторов экспозиции и экспрессией белковых молекулярных маркеров позволяет прогнозировать риск-ассоциированные негативные эффекты, что приобретает особую значимость для решения задач повышения эффективности раннего (клеточно-молекулярного) выявления нарушений состояния здоровья экспонированного населения [Землянова М. А. и др., 2022a].

Биоинформационная матрица позволяет распознавать последовательность молекулярных и клеточных событий, их взаимодействий, инициированных трансформацией белково-пептидного профиля плазмы крови человека. Определение белок-белковых взаимодействий, их сигнально-транспортных путей и эффекторных звеньев является итерационной основой прогноза негативных эффектов, метаболический путь которых связан с экспрессией белков (кодирующими их генами) в условиях воздействия химических веществ, в том числе комбинированного. Матрица описывает каскад событий, которые связывают воздействие химических веществ с прогнозируемыми последующими негативными эффектами для здоровья человека [Землянова М. А. и др., 2022a].

Алгоритм построения структурной биоинформационной матрицы включает последовательные элементы, представленные на рисунке 5.12.

В результате реализации алгоритма у экспонированных лиц различных возрастных групп относительно неэкспонированных выявлена трансформация белково-пептидного профиля плазмы крови. Всего исследовано порядка 100 систем «биомаркер экспозиции – экспрессированные белки и пептиды», выделено 20 пептидных молекул-мишеней, например, якорный белок А-киназы 9 (ген AKAP9), транстиретин (ген TTR), J-цепь иммуноглобулина (ген JCHAIN), катепсина L1 (ген CTSL), аполипопротеин А-1 (ген APOA1) и др. Построены 16-18-уровневые матрицы и уточнены элементы вовлечения экспрессированных белков в этиопатогенез метаболических нарушений, ассоциированных с химической комбинированной экспозицией. Установлены специфичные ткани, в которых экспрессируют идентифициро-

ванные белки. Это ткани печени, головного мозга, сердца, тонкого кишечника, легких. Прогнозные оценки негативных исходов свидетельствуют о вероятностном развитии заболеваний сердечно-сосудистой, костной, нервной систем, органов дыхания, мочевого выведения.



Рис. 5.12. Алгоритм построения структурной биоинформационной матрицы для распознавания последовательности молекулярно-клеточных событий и прогнозирования негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека, при воздействии химического фактора среды обитания

В конкретном исследовании реальной аэрогенной комбинированной экспозиции смеси металла, галогена и пирена (на примере алюминия оксида, гидрофторида и бенз(а)пирена в концентрациях соответственно 0,0004 или 0,1 RfD, 0,0015 или 0,1 RfD и 0,000002 мг/м³ 2,2 RfD) у детей 4–7 лет выявлено усиление экспрессии 6 белков из 23 идентифицированных, доказано связанной с воздействием повышенной контаминацией биосред. При экспериментальном воспроизведении экспозиции, аналогичной натурной, выявлена экспрессия 8 белков из 26 идентифицированных. При этом только 2 белка — аполипопротеин А-1 и транстретин — верифицированы в эксперименте на крысах при изолированной и комбинированной экспозиции и определены как белки-мишени воздействия. При сопоставительном анализе результатов натурных и экспериментальных протеомных исследований аполипопротеин А-1 и транстретин оценены как тождественные. Их экспрессия достоверно увеличивается при одновременном повышении относительно референтных значений концентрации алюминия и фтор-иона в моче, бенз(а)пирена в крови как в натурных, так и в экспериментальных условиях ($R^2 = 0,17–0,56$; $p = 0,006–0,017$).

Графическая иллюстрация зависимости вероятности увеличения интенсивности белкового пятна аполипопротеина А-1 от концентрации алюминия и фторид-иона в моче представлена на рисунке 5.13.

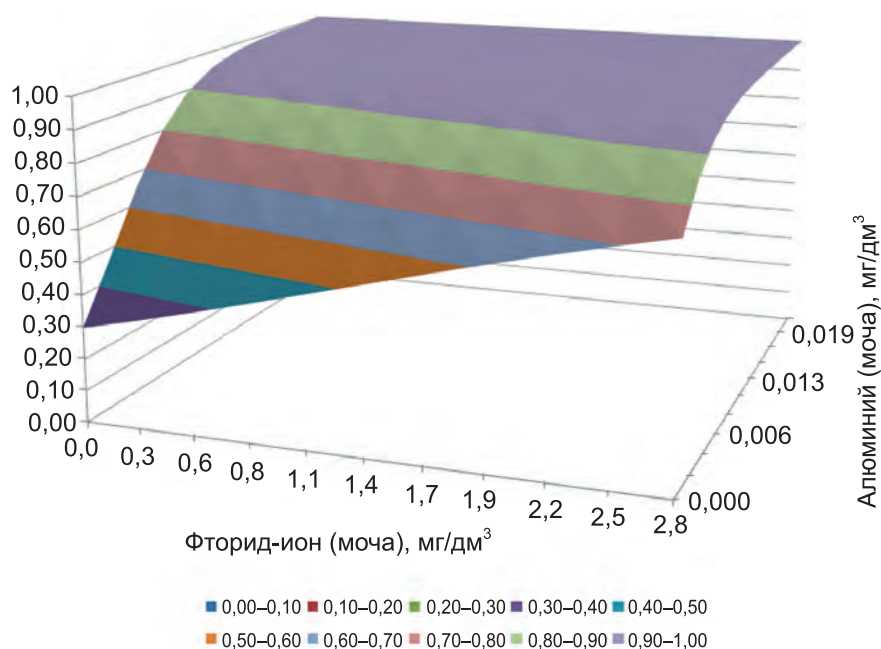


Рис. 5.13. Иллюстрация зависимости вероятности увеличения интенсивности белкового пятна аполипопротеина А-1 от концентрации алюминия и фторид-иона в моче

Аполипопротеин А-1 является белковой, как правило, амфифильной составляющей липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), специфически связывающейся с соответствующими липидами при формировании липопротеиновой частицы. В основном экспрессирует в гепатоцитах и энтероцитах [Halley P. et al., 2014]. Данный белок стимулирует за счет лизосомального эндоцитоза обратный транспорт липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина. Обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, усиливая свою активность на снижение интенсивности окислительных процессов при воспалительных реакциях, которые, в том числе, способствуют риску развития атеросклероза [Guo Q. et al., 2017; Cooke A. L. et al., 2018]. Взаимодействие аполипопротеина А-1 с ферментами семейства параоксоназ приводит к их стабилизации и активации, что предотвращает окисление липопротеинов и снижает активность гидроперекисей липидов [Kontush A., Chapman M. J., 2006]. Повышение уровня данного белка приводит к снижению уровня С-реактивного белка для подавления интенсивности атеросклеротических процессов [Tani S. et al., 2017]. Следовательно, увеличенная экспрессия аполипопротеина А-1 свидетельствует о наличии окислительных процессов, нарушении транспорта липидов и воспалительных ре-

акций в организме, что указывает на инициацию патогенетических механизмов развития негативных эффектов. Согласно сведениям, представленным в биоинформационных базах данных, экспрессия гена APOA1, кодирующего белок аполипопротеин A-I, является одним из маркеров атеросклероза, гипертонии, ожирения и нарушения метаболизма липопротеидов.

Основная биологическая функция транстиретина заключается в транспорте тироксина и комплекса ретинолсвязывающего белка [Li X., Vuxbaum J. N., 2011]. Экспрессия белка увеличивается как защитная реакция на окислительный стресс, включающая механизмы устранения повреждения, направленные на репарацию, удаление или замещение поврежденных молекул. Уровень транстиретина повышается при возникновении нейродегенеративных нарушений, сопровождающихся окислительным стрессом [Li X. et al., 2011]. Синтез белка напрямую регулируется половыми гормонами (например, эстрадиолом) и гормонами стресса (глюкокортикоидами) в нейрональных клетках [Martinho A. et al., 2012]. Увеличенная экспрессия приводит к внеклеточному отложению патологического нерастворимого фибриллярного белка, вследствие чего возникает амилоидоз тканей, их последующая атрофия и связанные с этим функциональные нарушения [Westermeyer R. et al., 2021]. Повышенные уровни транстиретина указывают на активацию окислительных процессов в организме. Согласно информации, полученной из баз данных, экспрессия гена TTR, кодирующего белок транстиретин, приводит к развитию туннельного синдрома запястья, гипертиреоза и амилоидоза.

Характеристики выявленных белков и кодирующих их генов, составленные по информации из общепризнанных баз метаданных, с описанием молекулярных функций, участия в ключевых биологических процессах, экспрессии в тканях, прогнозируемых заболеваний человека представлены в таблице 5.14.

С помощью ресурса The Gene Ontology¹⁸ проведено описание биологических характеристик белков. Информация о генах выявленных белков извлечена с помощью ресурсов GeneCards¹⁹ и Rat Genome Database²⁰. Данные о тканях, в которых выявленные белки имеют повышенную экспрессию, получены с помощью платформы Tissue expression database²¹. Прогноз ожидаемых негативных эффектов, метаболический путь которых связан

¹⁸Gene Ontology Resource [Электронный ресурс]. — URL: <http://geneontology.org/> (дата обращения 04.03.2025).

¹⁹GeneCards: The Human Gene Database [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.genecards.org/> (дата обращения 04.03.2025).

²⁰Rat Genome Database [Электронный ресурс]. — URL: <https://rgd.mcw.edu/rgdweb/homepage/> (дата обращения 04.03.2025).

²¹Tissue expression database [Электронный ресурс]. — URL: <https://tissues.jensenlab.org/Search> (дата обращения 04.03.2025).

с экспрессированными белками и генами, кодирующими их экспрессию, основывался на информации, полученной с использованием ресурсов Comparative Toxicogenomics Database²² и DisGeNET²³.

Таблица 5.14

Характеристика тождественных белков и кодирующих их экспрессию генов

Характеристики	Аполипопротеин А-I	Транстиретин
Ген человека	APOA1	TTR
Ген крысы	Apoa1	Ttr
Молекулярная функция	Влияет на активность гомодимеризации белка, на процесс связывания и переноса холестерина	- Влияет на активность гормонов - Участвует в связывании гормонов щитовидной железы
Участие в ключевых биологических процессах	Принимает участие в метаболизме стероидов, стерола, холестерина, липидов	Принимает участие в переносе молекул
Экспрессия в тканях	- Тонкая кишка - Печень - Головной мозг - Сердце	- Печень - Головной мозг - Поджелудочная железа - Щитовидная железа
Маркер прогнозируемого заболевания	- Атеросклероз - Гипертония - Нарушение метаболизма липопротеидов - Ожирение	- Туннельный синдром запястья - Амилоидоз - Гипертиреоз

Говоря об особенностях взаимодействия выявленных белков, транстиретин способен влиять на антиоксидантные свойства ЛПВП. Это приводит к специфическому расщеплению аполипопротеина А-1, вследствие чего происходит трансформация ЛПВП из противовоспалительных в провоспалительные, что приводит к увеличению окислительных реакций [Navab M. et al., 2000]. Свойства аполипопротеина А-1 меняются на амилоидные, что способствует образованию атеросклеротических бляшек [Liz M. A. et al., 2007]. Следовательно, одновременное взаимодействие белков аполипопротеина А-1 и транстиретина способствует развитию провоспалительного обмена, что впоследствии приводит к формированию нарушения метаболизма липопротеидов и нейродегенеративных процессов.

Биоинформационный анализ трансформации протеомной сигнатуры позволил выделить эффекторные звенья нарушений внутриклеточного сиг-

²²Comparative Toxicogenomics [Электронный ресурс]. — URL: <http://ctdbase.org/> (дата обращения 04.03.2025).

²³DisGeNET [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.disgenet.org/dbinfo> (дата обращения 04.03.2025).

налинга и связанных с этим белок-белковых взаимодействий, инициированных увеличением экспрессии аполипопротеина А-1 и транстретина, имеющих общий метаболический путь с токсическим действием изучаемых веществ (рис. 5.14).

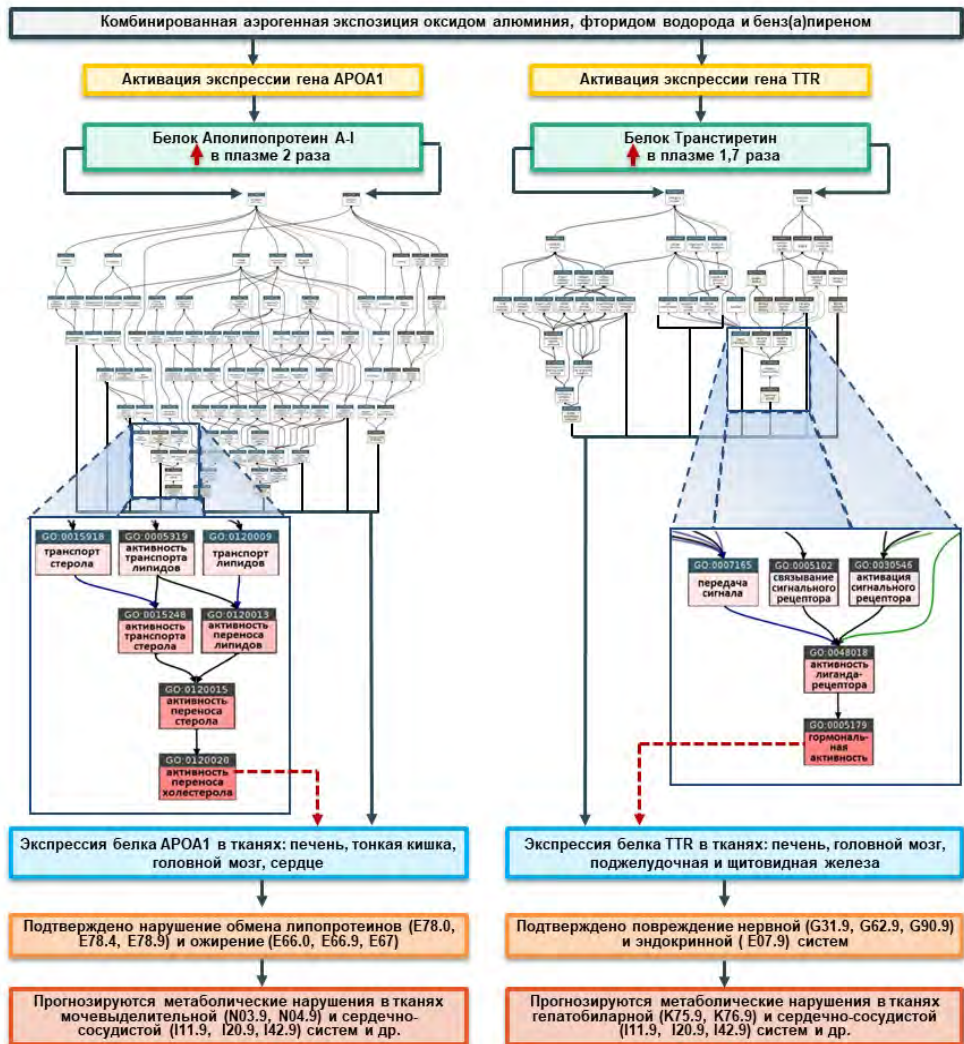


Рис. 5.14. Структурная биоинформационная матрица (на примере белков аполипопротеина А-1 и транстретина для распознавания последовательности молекулярных и клеточных событий и прогнозирования негативных эффектов, инициированных трансформацией белково-пептидного профиля плазмы крови человека при аэрогенной экспозиции алюминия оксидом, гидрофторидом и бенз(а)пиреном

Механизм токсичности соединений алюминия главным образом связан с его проокислительной активностью, которая обуславливает развитие окислительного стресса клеточных белков и липидов [Exley C., 2013]. Окислительный стресс, индуцируемый данным веществом, изменяет ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, что способствует выработке АФК [Yuan C. Y. et al., 2012]. Воздействие фтора вызывает увеличение количества свободных радикалов, что приводит к повышению уровня ПОЛ в тканях и окислительному повреждению [Guney M. et al., 2007].

При повышенной контаминации в организме способен оказывать влияние на мембраны клеток, включая генерацию супероксидных анионов, митохондриальную токсичность, индукцию неконтролируемого апоптоза, повышенный стресс эндоплазматического ретикулума, что способствует возникновению воспалительных процессов [Guth S. et al., 2020]. Воздействие бенз(а)пирена на клетки в основном приводит к повреждению ДНК и окислительному стрессу за счет увеличения продукции АФК, запуску ПОЛ и развитию реакции воспаления [Duan J. et al., 2022; Ranjit S. et al., 2016].

Показано, что протеомная сигнатура, дисрегуляция внутриклеточных сигнальных путей, прямая и опосредованная цитотоксичность, окислительная активность токсикантов определяют ключевые звенья патогенетических механизмов модифицирующего действия. Вероятностными негативными эффектами могут являться повышение окислительной активности, дисрегуляция апоптоза, нарушение метаболизма липидов, развитие воспалительных реакций. Прогнозируются метаболические нарушения в тканях мочевыделительной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. В углубленных исследованиях у экспонированных детей подтверждено развитие нарушения обмена липопротеинов (код заболевания МКБ-10: E78.0, E78.4, E78.9), ожирение (E66.0, E66.9, E67), функциональные нарушения со стороны нервной (G31.9, G64, G90) и эндокринной (E07.9) систем.

На основе протеомного анализа, верифицированного результатами экспериментальных исследований, и моделирования зависимости «содержание вещества в крови/моче – вероятность изменения интенсивности белкового пятна» обоснованы критерии безопасного содержания 10 контаминантов в биологических средах человека (в крови, моче). Например, вероятность увеличения интенсивности белковых пятен аполипопротеина А-1 и транстиретина при повышении концентрации контаминантов в биосредах представлена в таблице 5.15.

Для условий комбинированных экспозиций максимальная недействующая концентрация алюминия в моче рекомендована на уровне $0,001 \text{ мг/дм}^3$ (RfL — $0,0065 \text{ мг/дм}^3$), фтор-иона в моче — $0,06 \text{ мг/дм}^3$ (RfL — $0,2 \text{ мг/дм}^3$), бенз(а)пирена — $0,0 \text{ мг/дм}^3$ (беспороговый уровень). Эти уровни существенно ниже, чем референтные значения.

Биоинформационная матрица молекулярно-клеточных событий обеспечивает прогнозирование негативных эффектов, обусловленных трансформацией протеомного профиля при химической комбинированной экспозиции, определяет способы раннего выявления, коррекции и профилактики. Использование структурных биоинформационных матриц в качестве инструмента прогноза в практике гигиенических и медико-биологических исследований повышает эффективность направленных предиктивных мер негативных последствий при внешнесредовом воздействии химических факторов риска.

Таблица 5.15

Вероятность увеличения интенсивности аполипопротеина А-1 и транстретина при повышении концентрации загрязнителей в биосредах

Показатель	Концентрация вещества, мг/дм ³			Вероятность увеличения интенсивности белкового пятна (P)
	Алюминий в моче	Фторид-ион в моче	Бенз(а)пирен в крови	
Аполипопротеин А-I				
Максимальная недействующая концентрация	0,001	0,06	0,0000006	0,229
Референтная концентрация	0,0065	0,2	0,0	0,711
Транстриретин				
Максимальная недействующая концентрация	0,001	0,11	0,000001	0,636
Референтная концентрация	0,0065	0,2	0,0	0,739

В ходе сопоставительного анализа прогнозных оценок нарушений со стороны критических органов и систем по критериям риска здоровью (расчетному коэффициенту опасности веществ при $HQ > 1$ и соответствующим органам-мишеням) и фактически выявленным белковым маркерам установлена особая значимость доказательности реализации риска, начиная с клеточно-молекулярного уровня, в виде нарушения белок-белковых взаимодействий и связанных с ними сигнально-транспортных путей. Прогнозирование негативных исходов на платформе биоинформационной матрицы повышает точность и объективизирует результаты гигиенических оценок. Результаты сопоставительного анализа прогнозных оценок вероятностных нарушений здоровья по критериям риска и фактически установленным белковым маркерам представлены в таблице приложения к главе 5.

Это имеет очень большое значение для практики принятия адекватных управленческих решений в области экологических, гигиенических, технологических, медицинских и других мер профилактики потерь здоровья населения в условиях химических нагрузок.

Список литературы к главе 5

ВОЗ, 2015. Биомониторинг человека: факты и цифры [Электронный ресурс]. Копенгаген: Европейское региональное Бюро ВОЗ, 2015. — URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040> (дата обращения 24.09.2024).

Вьюнова Т. В. Возможная роль транстиретина в биологическом механизме пептидной нейропротекции / Т. В. Вьюнова, Е. В. Медведева, Л. А. Андреева [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016; 3: 104-109. DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-3-104-109.

Гомазков, О. А. Нейропротеомика, или как множества белков отражают функции мозга / О. А. Гомазков // Успехи современной биологии, 2020; 140(4): 347–358. DOI: 10.31857/S0042132420040079.

Демидов, Е. А. Протеомика / Е. А. Демидов, С. Е. Пельтек // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014; 18 (1): 166–174.

Зайцева, Н. В. Выявление омик-маркеров для прогнозирования риска развития негативных эффектов у детей с повышенным содержанием меди и никеля в крови / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Н. И. Булатова // Анализ риска здоровью. 2021; 1: 48–56. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.05.

Зайцева, Н. В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, О. В. Долгих // Гигиена и санитария. 2020; 99(1): 6–12. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-6-12.

Зайцева, Н. В. Исследование и оценка нарушений протеомного профиля плазмы крови, обусловленных повышенной концентрацией фторид-иона в моче у детей / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Н. И. Булатова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 7(316): 23–27. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-316-7-23-27.

Зайцева, Н. В. Молекулярно-клеточные и органно-системные негативные эффекты при воздействии химических факторов среды обитания на организм человека: доклад на заседании Бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН (23 мая 2024 г.) / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова. М., 2024: 28 с.

Зайцева, Н. В. Прогноз вероятных негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека при комбинированном воздействии химических веществ / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Е. В. Пескова // Гигиена и санитария. 2024; 103(5): 407–415. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-5-407-415.

Захарова, Н. Б. Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы) / Н. Б. Захарова, Л. Х. Пастушкова, И. М. Ларина [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 1: 22–29.

Землянова, М. А. Выявление омик-маркеров негативных эффектов, ассоциированных с аэрогенным комбинированным воздействием соединений алюминия и фтора / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022; 1: 123–132. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.13.

Землянова, М. А. Маркеры аэрогенной комбинированной экспозиции металлоксидными соединениями и трансформированного протеомного профиля плазмы крови у детей / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2023; 1: 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.13.

Землянова, М. А. Создание биоинформационной матрицы молекулярных маркеров для прогнозирования риск-ассоциированных нарушений здоровья / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022а; 2: 174–184. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.16.

Карташова, Е. А. Биоинформационный анализ в кардиологии и нефрологии в постгеномную эру / Е. А. Карташова, В. М. Ибрагимов, И. В. Сарвилина, И. М. Батюшин // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017; 19(9): 144–154.

Кольдибекова, Ю. В. Идентификация протеомных маркеров негативных эффектов со стороны нейроэндокринной и иммунной систем у детей с повышенным содержанием алюминия и фторид-иона в моче / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Н. И. Булатова, О. В. Пустовалова // Анализ риска здоровью — 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022; 2. — С. 243–248.

Лисица, А. В. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам / А. В. Лисица, Е. А. Пономаренко, П. Г. Лохов, А. И. Арчаков // Вестник Рос-

сийской академии медицинских наук. 2016; 71(3): 255–260. DOI 10.15690/vgramn647.

Литвицкий, П. Ф. Расстройства липидного обмена / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2012. 1(6): 48–62. DOI: 10.15690/vsp.v11i6.492.

Максютов, Н. Ф. Применение машинного обучения и омиксных технологий для оценки функционального состояния человека / Н. Ф. Максютов, А. А. Муртазин, Е. И. Балакин, В. И. Пустовойт // Современные вопросы биомедицины. 2022; 6(3): 120–135. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_14.

Минтель, М. В. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы) / М. В. Минтель, М. А. Землянова, И. Г. Жданова-Заплесвичко // Экология человека. 2018; 9: 12–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-9-12-17.

Мирошниченко, И. И. Биомаркеры в современной медико-биологической практике / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицина // Биомедицинская химия. 2009; 55(4): 425–440.

Оловяннаякова, Р. Я. Проблема префракционирования образцов плазмы/сыворотки крови для их протеомного профилирования с помощью масс-спектрометрии / Р. Я. Оловяннаякова, В. В. Рославцева, В. В. Салмин [и др.] // Масс-спектрометрия. 2015; 12(1): 7–29.

Патент № 137550. Схема «Алгоритм обоснования омик-маркеров и генов, кодирующих их экспрессию, для прогнозирования негативных эффектов, ассоциированных с комбинированным воздействием маркеров экспозиции»: Патент на промышленный образец; № 2023501389; заявл. 23.03.20023; опубл. 14.07.2023 / М. А. Землянова, Е. В. Пескова, Ю. В. Кольдибекова.

Пескова, Е. В. Биоинформационные матрицы для распознавания последовательности молекулярно-клеточных событий и негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека, на основе современных геномных и постгеномных технологий / Е. В. Пескова // Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра: сборник статей и тезисов Всероссийского форума молодых учёных, посвящённого 300-летию Российской академии наук и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН). М.: Тритон, 2024: 440–449.

Пескова, Е. В. Биоинформационный анализ белков с помощью баз данных (обзор литературы) / Е. В. Пескова, Н. И. Булатова // Анализ риска здоровью – 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международ-

ным участием: в 2 т. / под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022; 1: 395–402.

Пескова, Е. В. Оценка изменений протеомного профиля плазмы крови детей, подвергающихся воздействию алюминия и бенз(а)пирена с атмосферным воздухом / Е. В. Пескова, Ю. В. Кольдибекова // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения — 2022: материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. — С. 252–259.

Пескова, Е. В. Протеомные исследования как современный инструмент диагностики нарушений здоровья: обзор литературы / Е. В. Пескова // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2021: 257–264.

Полунина, Т. А. Протеомные методы разделения и анализа белков / Т. А. Полунина, Ю. С. Варшавская, Г. В. Григорьева, Я. М. Краснов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и микробиологии. 2014; 3: 107–114.

Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Р 2.1.10.3968-23. М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2023. 221 с.

Сазонова, Н. Г. Методики протеомного анализа и их роль в диагностике акушерской и гинекологической патологии / Н. Г. Сазонова, Т. А. Макаренко, Р. Я. Оловянникова [и др.] // Журнал акушерство и женские болезни. 2019; 1: 69–82. DOI: 10.17816/JOWD68169-82.

Самохина, Н. И. Диагностическое значение протеомного анализа жидкости передней камеры глаза при катаракте, первичной открытоугольной глаукоме и псевдоэкссфолиативном синдроме / Н. И. Самохина, С. А. Кочергин, И. Б. Алексеев // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 1: 13–17.

Сафиулина, Э. И. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе / Э. И. Сафиулина, О. Е. Зиновьева, В. В. Рамеев, Л. В. Козловская-Лысенко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(3): 12-18. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-12-18.

Семиченко, Е. С. Основы токсикологии. Токсикологическое нормирование химических соединений / Е. С. Семиченко, А. С. Косицына. Красноярск: СибГУ им. М. Ф. Решетнева, 2022: 76 с.

Сорокина, А. В. Поиск пептидных маркеров гинекологических заболеваний в сыворотке крови с использованием МАЛДИ-масс-спектрометрии / А. В. Сорокина, В. Е. Радзинский, Р. Х. Зиганшин, Г. П. Арапиди // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011; 6: 122–130.

Соседова, Л. М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека / Л. М. Соседова, Т. М. Филиппова // Экология человека. 2017; 7: 46–52. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-7-46-52.

Сучков, С. В. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии / С. В. Сучков, Д. А. Гнатенко, Д. С. Костюшев [и др.] // Вестник РАМН. 2013; 1: 65–71. DOI: 10.15690/vramn.v68i1.540.

Таипов, М. А. Протеомные исследования, направленные на поиск маркеров рака молочной железы (обзор литературы) / М. А. Таипов, З. Н. Никифорова, В. Е. Шевченко // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 2: 8–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-8-18.

Тарантин, А. В. Эссенциальная роль и токсические эффекты ванадия / А. В. Тарантин, М. А. Землянова // Экология человека. 2015; 12: 59–64.

Тиц, Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам; под ред. проф. Норберта У. Тица; пер. с англ. М.: ЮНИМЕД–пресс, 2003: 960 с. ISBN 5-89429-004-X.

Федорова, О. С. Постгеномная история — повесть длиною в жизнь / О. С. Федорова, В. В. Коваль // Наука из первых рук. Академия обществу. 2010; 2(32): 82–84.

Aebersold, R. How many human proteoforms are there? / R. Aebersold, J. Agar, I. Amster [et al.] // Nature chemical biology. 2018; 14: 206–214. DOI: 10.1038/nchembio.2576.

Ahn, S-M. Body fluid proteomics: Prospects for biomarker discovery / S-M. Ahn, R. J. Simpson // Proteomics Clin. Appl. 2007; 1(9): 1004–1015. DOI: 10.1002/prca.200700217.

Almonte, A. G. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior / A. G. Almonte, J. D. Sweatt // Brain Research. 2011; 1407: 107–122. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.06.042.

All-Nafie, A. T. A novel association between hemoglobin subunit beta gene and reproductive performance in Awassi ewes / A. T. All-Nafie, T. M. Al-Thuwaini, M. B.S. Al-Shuhaib // Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences. 2022; 21(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.jssas.2021.06.018.

Alves, R. I. Metal concentrations in surface water and sediments from Pardo River, Brazil: human health risks / R. I. Alves, C. F. Sampaio, M. Nadal [et al.] // Environ. Res. 2014; 133: 149–155. DOI: 10.1016/j.envres.2014.05.012.

Amberger, J. S. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships / J. S. Amberger, C. A. Bocchini, A. F. Scott, A. Hamosh // *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D1038–D1043. DOI: 10.1093/nar/gky1151.

Anderson, N. L. A human proteome detection and quantitation project / N. L. Anderson, N. G. Anderson, T. W. Pearson [et al.] // *Mol Cell Proteomics.* 2009; 8(5): 883–886. DOI: 10.1074/mcp.R800015-MCP200.

Anderson, N. L. The clinical plasma proteome: a survey of clinical assays for proteins in plasma and serum / N. L. Anderson // *Clin Chem.* 2010; 56(2): 177–185. DOI: 10.1373/clinchem.2009.126706.

Anderson, N. L. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects / N. L. Anderson, N. G. Anderson // *Mol. Cell. Proteomics.* 2002; 1(11): 845–867. DOI: 10.1074/mcp.r200007-mcp200.

Apweiler, R. Protein sequence databases / R. Apweiler, A. Bairoch, C. H. Wu // *Curr Opin Chem Biol.* 2004; 8(1): 76–80. DOI: 10.1016/j.cbpa.2003.12.004.

Archakov, A. Chromosome-centric approach to overcoming bottlenecks in the Human Proteome Project / A. Archakov, V. Zgoda, A. Kopylov [et al.] // *Expert Rev. Proteomics.* 2012; 9(6): 667–676. DOI: 10.1586/ep.12.54.

Ashburner, M. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium / M. Ashburner, C. A. Ball, J. A. Blake [et al.] // *Nat. Genet.* 2000; 25(1): 25–29. DOI: 10.1038/75556.

Baer, B. Proteomics in evolutionary ecology / B. Baer, A. H. Millar // *J. Proteomics.* 2016; 135: 4–11. DOI: 10.1016/j.jprot.2015.09.031.

Barupal, D. K. Generating the Blood Exposome Database Using a Comprehensive Text Mining and Database Fusion Approach / D. K. Barupal, O. Fiehn // *Environ Health Perspect.* 2019; 127(9): 97008. DOI: 10.1289/EHP4713.

Baumgartner, C. Bioinformatic-driven search for metabolic biomarkers in disease / C. Baumgartner, M. Osl, M. Netzer, D. Baumgartner // *J Clin Bioinforma.* 2011; 1(1): 2. DOI: 10.1186/2043-9113-1-2.

Blum, H. Improved silver staining of plant proteins, RNA and DNA in polyacrylamide gels / H. Blum, H. Beier, H. J. Gross // *Electrophoresis.* 1987; 8(2): 93–99. DOI: 10.1002/elps.1150080203.

Bolan, S. Sources, distribution, bioavailability, toxicity, and risk assessment of heavy metal(loid)s in complementary medicines / S. Bolan, A. Kunhikrishnan, B. Seshadri [et al.] // *Environ Int.* 2017; 108: 103–118. DOI: 10.1016/j.envint.2017.08.005.

Bouatra, S. The human urine metabolome / S. Bouatra, F. Aziat, R. Mandal [et al.] // *PLoS One.* 2013; 8(9): e73076. DOI: 10.1371/journal.pone.0073076.

Brockmeier, E. K. The role of omics in the application of adverse outcome pathways for chemical risk assessment / E. K. Brockmeier, G. Hodges, T. H.

Hutchinson [et al.] // *Toxicol Sci.* 2017; 158(2): 252–62. DOI: 10.1093/toxsci/kfx097.

Bujak, R. Metabolomics for laboratory diagnostics / R. Bujak, W. Struck-Lewicka, M. J. Markuszewski, R. Kaliszan // *J Pharm Biomed Anal.* 2015; 113: 108–120. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.12.017.

Burke, A. M. Synthesis of two new enrichable and MS-cleavable cross-linkers to define protein-protein interactions by mass spectrometry / A. M. Burke, W. Kandur, E. J. Novitsky [et al.] // *Org Biomol Chem.* 2015; 13(17): 5030–5037. DOI: 10.1039/c5ob00488h.

Cavalla, D. Web Alert: Using the Internet for Medicinal Chemistry / D. Cavalla // *The Practice of Medicinal Chemistry* (4th ed.); C. G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, Eds. Academic Press; 2015: 825-842. DOI: 10.1016/B978-0-12-417205-0.00035-3. ISBN 978-0-12-417205-0.

CDC, 2014. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals [Электронный ресурс]. Centers for Disease Control and Prevention, 2014. — URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/34779> (дата обращения 24.09.2024).

Celikel, R. Modulation of alpha-thrombin function by distinct interactions with platelet glycoprotein Ibalpha / R. Celikel, R. A. McClintock, J. R. Roberts [et al.] // *Science.* 2003; 301(5630): 218-221. DOI: 10.1126/science.1084183.

Chen, C. Protein Bioinformatics Databases and Resources / C. Chen, H. Huang, C. H. Wu. // *Methods Mol. Biol.* 2017; 1558: 3–39. DOI: 10.1007/978-1-4939-6783-4_1.

Chen, D.-J. Cadmium induces cytotoxicity in human bronchial epithelial cells through upregulation of eIF5A1 and NF-kappaB / D.-J. Chen, Y.-M. Xu, J.-Y. Du [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 445(1): 95–99. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.146.

Chen, D.-J. Proteomic analysis of secreted proteins by human bronchial epithelial cells in response to cadmium toxicity / D.-J. Chen, Y.-M. Xu, W. Zheng [et al.] // *Proteomics.* 2015; 15(17): 3075–3086. DOI: 10.1002/pmic.201400489.

Chowdhury, R. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / R. Chowdhury, A. Ramond, L. M. O'Keeffe [et al.] // *BMJ.* 2018; 362: k3310. DOI: 10.1136/bmj.k3310.

Conrotto, P. Proteomic approaches in biological and medical sciences: principles and applications / P. Conrotto, S. Souchelnyskyi // *Exp. Oncol.* 2008; 3(3): 171–180. PMID: 18806738.

Cooke, A. L. A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL / A. L. Cooke, J. Morris, J. T. Melchior [et al.] // *J. Lipid. Res.* 2018; 59(7): 1244–1255. DOI: 10.1194/jlr.M085332.

Corzett, T. H. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome / T. H. Corzett, I. K. Fodor, M. W. Choi [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 258494. DOI: 10.1155/2010/258494.

Davis, A. P. Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2023 / A. P. Davis, T. C. Wiegiers, R. J. Johnson [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1): D1257–D1262. DOI: 10.1093/nar/gkac833.

de Roos, B. Identification of potential serum biomarkers of inflammation and lipid modulation that are altered by fish oil supplementation in healthy volunteers / B. de Roos, A. Geelen, K. Ross [et al.] // *Proteomics.* 2008; 8(10): 1965–1974. DOI: 10.1002/pmic.200700457.

Dong, M. Exposure Promotes Atherosclerotic Plaque Growth and Instability via UCP1-Dependent Lipolysis / M. Dong, X. Yang, Sh. Lim [et al.] // *Cell Metabolism.* 2013; 18: 118–129. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.06.003.

Duan, J. Multifaceted Protective Effects of Hesperidin by Aromatic Hydrocarbon Receptor in Endothelial Cell Injury Induced by Benzo[a]Pyrene / J. Duan, C. Chen, H. Li [et al.] // *Nutrients.* 2022; 14(3): 574. DOI: 10.3390/nu14030574.

Edman, P. Method for Determination of the Amino Acid Sequence in Peptides / P. Edman, E. Högfeldt, L. G. Sillén, P.-O. Kinell // *Acta Chemica Scandinavica.* 1950; 4: 283–293. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.04-0283.

Eun, J. W. Characteristic molecular and proteomic signatures of drug-induced liver injury in a rat model / J. W. Eun, H. J. Bae, Q. Shen [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* 2015; 35(2): 152–164. DOI: 10.1002/jat.3062.

Exley, C. Human exposure to aluminium / C. Exley // *Environ Sci Process Impacts.* 2013; 15(10): 1807–1816. DOI: 10.1039/c3em00374d.

Farzan, S. F. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and measures of oxidative stress, inflammation and renal function in adolescents: NHANES 2003–2008 / S. F. Farzan, Y. Chen, H. Trachtman, L. Trasande // *Environ. Res.* 2016; 144(Pt A): 149–157. DOI: 10.1016/j.envres.2015.11.012.

Federico, A. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis / A. Federico, F. Morgillo, C. Tuccillo [et al.] // *Int. J. Cancer.* 2007; 121(11): 2381–2386. DOI: 10.1002/ijc.23192.

Fenn, J. B. Electrospray wings for molecular elephants (Nobel lecture) / J. B. Fenn // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2003; 42(33): 3871–3894. DOI: 10.1002/anie.200300605.

Finishing the euchromatic sequence of the human genome / International Human Genome Sequencing Consortium // *Nature.* 2004; 431: 931–945. DOI: 10.1038/nature03001.

Fliser, D. Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery / D. Fliser, J. Novak, V. Thongboonkerd [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18(4): 1057–1071. DOI: 10.1681/ASN.2006090956.

Fowler, B. A. Metabolomic and proteomic biomarkers for III-V semiconductors: chemical-specific porphyrinurias and proteinurias / B. A. Fowler, E. A. Conner, H. Yamauchi // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 206(2): 121–130. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.020.

Fowler, B. A. Molecular Biological Markers for Toxicology and Risk Assessment / B. A. Fowler // *Molecular Biological Markers for Toxicology and Risk Assessment*. Palgrave Macmillan, 2016: 1–16. DOI: 10.1016/b978-0-12-809589-8.00001-9.

Fowler, B. A. Proteomic and metabolomic biomarkers for III-V semiconductors: and prospects for application to nano-materials / B. A. Fowler, E. A. Conner, H. Yamauchi // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008; 233(1): 110–115. DOI: 10.1016/j.taap.2008.01.014.

Frenkel-Morgenstern, M. Dynamic Proteomics: a database for dynamics and localizations of endogenous fluorescently-tagged proteins in living human cells / M. Frenkel-Morgenstern, A. A. Cohen, N. Geva-Zatorsky [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Database issue): D508–D512. DOI: 10.1093/nar/gkp808.

Gillespie, M. The reactome pathway knowledgebase 2022 / M. Gillespie, B. Jassal, R. Stephan [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(D1): D687–D692. DOI: 10.1093/nar/gkab1028.

Goff, D. J. A Pan-BCL2 inhibitor renders bone-marrow-resident human leukemia stem cells sensitive to tyrosine kinase inhibition / D. J. Goff, A. C. Recart, A. Sadarangani [et al.] // *Cell Stem Cell.* 2013; 12(3): 316–328. DOI: 10.1016/j.stem.2012.12.011.

Good, D. M. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease / D. M. Good, P. Zürlbig, A. Argilés [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics.* 2010; 9(11): 2424–2437. DOI: 10.1074/mcp.M110.001917.

Guney, M. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on fluoride-induced oxidative stress and apoptosis in rat endometrium / M. Guney, B. Oral, N. Karahan, T. Mungan // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007; 24(2): 86–91. DOI: 10.1016/j.etap.2007.01.005.

Guo, Q. Overexpression of apolipoprotein A-I alleviates endoplasmic reticulum stress in hepatocytes / Q. Guo, C. Zhang, Y. Wang // *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 105. DOI: 10.1186/s12944-017-0497-3.

Guo, X. Combined effect of fluoride and aluminum on the expression of Runx2 and Osterix mRNA in MC3T3-E1 cells / X. Guo, R. Cai, S. Wu [et al.] // *Wei Sheng Yan Jiu.* 2011; 40(2): 164–166. PMID: 21560300.

Guth, S. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses / S. Guth, S. Hüser, A. Roth [et al.] // *Arch. Toxicol.* 2020; 94(5): 1375–1415. DOI: 10.1007/s00204-020-02725-2.

Ha, E. Current progress on understanding the impact of mercury on human health / E. Ha, N. Basu, S. Bose-O'Reilly [et al.] // *Environ Res.* 2017; 152: 419–433. DOI: 10.1016/j.envres.2016.06.042.

Hadadi, N. ATLAS of Biochemistry: A Repository of All Possible Biochemical Reactions for Synthetic Biology and Metabolic Engineering Studies // N. Hadadi, J. Hafner, A. Shajkofci [et al.] // *ACS Synth Biol.* 2016; 5(10): 1155–1166. DOI: 10.1021/acssynbio.6b00054.

Halappanavar, S. Adverse outcome pathways as a tool for the design of testing strategies to support the safety assessment of emerging advanced materials at the nanoscale / S. Halappanavar, S. van den Brule, P. Nymark [et al.] // *Part Fibre Toxicol.* 2020; 17(1): 16. DOI: 10.1186/s12989-020-00344-4.

Hall, P. A. An introduction to genes, genomes and disease / P. A. Hall, J. S. Reis-Filho, I. P. Tomlinson, R. Poulson // *J Pathol.* 2010; 220(2): 109–113. DOI: 10.1002/path.2652.

Halley, P. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA / P. Halley, B. M. Kadakkuzha, M. A. Faghihi [et al.] // *Cell Rep.* 2014; 6(1): 222–230. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.12.015.

Han, D. M.R. Proteomic analysis of the copper ion-induced stress response in a human embryonic carcinoma cell line / D. M.R. Han, M. R. Choi, K. H. Jung [et al.] // *Int J Toxicol.* 2012; 31(4): 397–406. DOI: 10.1177/1091581812446869.

He, C. Embryonic exposure to benzo(a)pyrene influences neural development and function in rockfish (*Sebastes marmoratus*) / C. He, C. Wang, Y. Zhou [et al.] // *Neurotoxicology.* 2012; 33(4): 758–762. DOI: 10.1016/j.neuro.2012.01.002.

Hilton, I. B. Enabling functional genomics with genome engineering / I. B. Hilton, C. A. Gersbach // *Genome Res.* 2015; 25(10): 1442–1455. DOI: 10.1101/gr.190124.115.

Hu X. Knockdown of Trna1ap inhibits the proliferation and migration of NIH3T3, JEG-3 and Bewo cells via the PI3K/Akt signaling pathway / X. Hu, J. Luo, H. Lai [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2018; 503(2): 521–527. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.065. PMID: 29758194.

James, P. Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics / P. James // *Q. Rev. Biophys.* 1997; 30(4): 279–331. DOI: 10.1017/s0033583597003399.

Jassal, B. The reactome pathway knowledgebase / B. Jassal, L. Matthews, G. Viteri [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1): D498–D503. DOI: 10.1093/nar/gkz1031.

Jiménez-Lamana, J. Nickel Nanoparticles Induce the Synthesis of a Tumor-Related Polypeptide in Human Epidermal Keratinocytes / J. Jiménez-Lamana,

S. Godin, G. Aragonès [et al.] // *Nanomaterials* (Basel). 2020; 10(5): 992. DOI: 10.3390/nano10050992.

Jinzhu, Y. Aluminum and benzo[a]pyrene co-operate to induce neuronal apoptosis in vitro / Y. Jinzhu, Z. Qinli, Y. Jin [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* 2015; 40(3): 365–373. DOI: 10.2131/jts.40.365.

Johansson, C. Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development / C. Johansson, A. F. Castoldi, N. Onishchenko [et al.] // *Neurotox Res.* 2007; 11(3-4): 241–260. DOI: 10.1007/BF03033570.

Kanehisa, M. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation // M. Kanehisa, Y. Sato, M. Kawashima [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2016; 44: 457–462. DOI: 10.1093/nar/gkv1070.

Kanehisa, M. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs / M. Kanehisa, M. Furumichi, M. Tanabe [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(D1): D353–D361. DOI: 10.1093/nar/gkw1092.

Karthikeyan, B. S. A curated knowledgebase on endocrine disrupting chemicals and their biological systems-level perturbations / B. S. Karthikeyan, J. Ravichandran, K. Mohanraj [et al.] // *Sci. Total Environ.* 2019; 692: 281–296. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.07.225.

Kawahara, M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses / M. Kawahara, M. Kato-Negishi // *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2011; 2011: 276393. DOI: 10.4061/2011/276393.

Khan, G. H. Overlap of proteomics biomarkers between women with pre-eclampsia and PCOS: a systematic review and biomarker database integration / G. H. Khan, N. Galazis, N. Docheva [et al.] // *Hum. Reprod.* 2015; 30(1): 133–148. DOI: 10.1093/humrep/deu268.

Kim, S. PubChem 2023 update / S. Kim, J. Chen, T. Cheng [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1): D1373–D1380. DOI: 10.1093/nar/gkac956.

Kim, S. Public chemical databases / S. Kim // *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*; S. Ranganathan, M. Gribskov, K. Nakai, C. SchÖnbach, Eds. Academic Press; 2019; 2: 628–639. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.20192-1. ISBN 9780128114322.

Kindermann, B. Effects of increased cellular zinc levels on gene and protein expression in HT-29 cells / B. Kindermann, F. Döring, D. Fuchs [et al.] // *Biometals.* 2005; 18(3): 243–253. DOI: 10.1007/s10534-005-1247-y.

Kondo, T. Casting doubt on the traditional approach of cancer biomarker discovery through proteomics / T. Kondo // *Expert Rev Proteomics.* 2014; 11(1): 9–12. DOI: 10.1586/14789450.2014.871496.

Kontush, A. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis / A. Kontush, M. J. Chapman // *Pharmacol. Rev.* 2006; 58(3): 342–374. DOI: 10.1124/pr.58.3.1.

Koonin, E. V. Sequence – Evolution – Function: Computational Approaches in Comparative Genomics / E. V. Koonin, M. Y. Galperin. — Boston: Kluwer Academic, 2003. PMID: 21089240.

Laemmli, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / U. K. Laemmli // *Nature.* 1970; 227(5259): 680–685. DOI: 10.1038/227680a0.

Lambright, D. G. Heterotrimeric G-Protein Signaling at Atomic Resolution: Chapter 198 / D. G. Lambright // *Handbook of Cell Signaling* (2nd ed.). Academic press, 2010: 1615–1619. DOI: 10.1016/B978-0-12-374145-5.00198-4.

Lamond, A. I. Advancing cell biology through proteomics in space and time / A. I. Lamond, M. Uhlen, S. Horning [et al.] // *Mol. Cell Proteomics.* 2012; 11(3): O112.017731. DOI: 10.1074/mcp.O112.017731.

Lamurias, A. Information Retrieval Using Machine Learning for Biomarker Curation in the Exposome-Explorer / A. Lamurias, S. Jesus, V. Neveu [et al.] // *Front Res. Metr. Anal.* 2021; 6: 689264. DOI:10.3389/frma.2021.689264.

Larina, I. M. The proteome of a healthy human during physical activity under extreme conditions (Reviews) / I. M. Larina, V. A. Ivanisenko, E. N. Nikolaev, A. I. Grigorev // *Acta Naturae.* 2014; 6(3): 66–75. PMID: 25349715.

Lai, H., Selenium Deficiency-Induced Damage and Altered Expression of Mitochondrial Biogenesis Markers in the Kidneys of Mice / H. Lai, T. Nie, Y. Zhang [et al.] // *Biological Trace Element Research.* 2021; 199(1): 185196. DOI: 10.1007/s 12011 -020-02112-z. PMID: 32172502.

Lau, K. H. Bone cell mitogenic action of fluoroaluminate and aluminum fluoride but not that of sodium fluoride involves upregulation of the insulin-like growth factor system / K. H. Lau, C. Goodwin, M. Arias [et al.] // *Bone.* 2002; 30(5): 705–711. DOI: 10.1016/s8756-3282(02)00671-3.

Lauber, W. M. Mass spectrometry compatibility of two-dimensional gel protein stains / W. M. Lauber, J. A. Carroll, D. R. Duffield [et al.] // *Electrophoresis.* 2001; 22(5): 906–918. DOI: 10.1002/1522-2683(22:5<906::AID-ELPS906>3.0.CO;2-9;2-9.

Leavesley, D. I. Vitronectin — master controller or micromanager? / D. I. Leavesley, A. S. Kashyap, T. Croll [et al.] // *IUBMB Life.* 2013; 807–818. DOI:10.1002/iub.1203.

Legrain, P. The human proteome project: current state and future direction / P. Legrain, R. Aebersold, A. Archakov [et al.] // *Mol Cell Proteomics.* 2011; 10(7): M111.009993. DOI: 10.1074/mcp.M111.009993.

Lek, M. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans / M. Lek, K. J. Karczewski, E. V. Minikel [et al.] // *Nature*. 2016; 536(7616): 285–291. DOI: 10.1038/nature19057.

Lewis, K. L. Characterizing Participants in the ClinSeq Genome Sequencing Cohort as Early Adopters of a New Health Technology / K. L. Lewis, P. K. Han, G. W. Hooker [et al.] // *PLoS One*. 2015; 10(7): e0132690. DOI: 10.1371/journal.pone.0132690.

Li, L. The biochemistry and physiology of metallic fluoride: action, mechanism, and implications / L. Li // *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(2): 100–114. DOI: 10.1177/154411130301400204.

Li, T. Relative importance of different exposure routes of heavy metals for humans living near a municipal solid waste incinerator / T. Li, Y. Wan, Y. Ben [et al.] // *Environ Pollut*. 2017; 226: 385–393. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.04.002.

Li, X. Neuronal production of transthyretin in human and murine Alzheimer's disease: is it protective? / X. Li, E. Masliah, N. Reixach, J. N. Buxbaum // *J. Neurosci*. 2011; 31(35): 12483–12490. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2417-11.2011.

Li, X. Transthyretin and the brain re-visited: is neuronal synthesis of transthyretin protective in Alzheimer's disease? / X. Li, J. N. Buxbaum // *Mol Neurodegener*. 2011; 6: 79. DOI: 10.1186/1750-1326-6-79.

Liu, J. Environmental toxicity and poor cognitive outcomes in children and adults / J. Liu, G. Lewis // *J. Environ. Health*. 2014; 76(6): 130–138. PMID: 24645424.

Liz, M. A. ApoA-I cleaved by transthyretin has reduced ability to promote cholesterol efflux and increased amyloidogenicity / M. A. Liz, C. M. Gomes, M. J. Saraiva, M. M. Sousa // *J. Lipid. Res*. 2007; 48(11): 2385–2395. DOI: 10.1194/jlr.M700158-JLR200.

Lo'pez-Pedrouso, M. Can proteomics contribute to biomonitoring of aquatic pollution? A critical review / M. Lo'pez-Pedrouso, Z. Varela, D. Franco [et al.] // *Environ. Pollut*. 2020; 267: 115473. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115473.

Madeira, C. Proteomics in systems toxicology / C. Madeira, P. M. Costa // *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2021; 127: 55–91. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2021.03.001.

Martens, M. WikiPathways: connecting communities / M. Martens, A. Ammar, A. Riutta [et al.] // *Nucleic Acids Res*. 2021; 49(D1): D613–D621. DOI: 10.1093/nar/gkaa1024.

Martinho, A. Stress and glucocorticoids increase transthyretin expression in rat choroid plexus via mineralocorticoid and glucocorticoid receptors / A. Martinho, I. Gonçalves, M. Costa, C. R. Santos // *J. Mol. Neurosci*. 2012; 48(1): 1–13. DOI: 10.1007/s12031-012-9715-7.

Martini, C. CEBS update: curated toxicology database with enhanced tools for data integration / C. Martini, Y. F. Liu, H. Gong [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(D1): D1156–D1163. DOI: 10.1093/nar/gkab981.

Martins, C. The state-of-the art of environmental toxicogenomics: Challenges and perspectives of «omics» approaches directed to toxicant mixtures / C. Martins, K. Dreij, P. M. Costa // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(23): 4718. DOI: 10.3390/ijerph16234718.

Masaharu, H. Vitronectin improves cell survival after radiation injury in human umbilical vein endothelial cells / H. Masaharu, Y. Takeshi, N. Katsuko [et al.] // *FEBS Open Bio.* 2012; 2: 334–338. DOI:10.1016/j.fob.2012.10.002.

Mi, H. Large-scale gene function analysis with the PANTHER classification system / H. Mi, A. Muruganujan, J. T. Casagrande, P. D. Thomas // *Nat. Protoc.* 2013; 8(8): 1551–1566. DOI: 10.1038/nprot.2013.092.

Mi, H. PANTHER in 2013: modeling the evolution of gene function, and other gene attributes, in the context of phylogenetic trees / H. Mi, A. Muruganujan, P. D. Thomas // *Nucleic Acids Res.* 2013a; 41(Database issue): D377–D386. DOI: 10.1093/nar/gks1118.

Minden, J. S. Two-dimensional difference gel electrophoresis / J. S. Minden // *Methods Mol Biol.* 2012; 869: 287–304. DOI: 10.1007/978-1-61779-821-4_24.

Mofrad, R. B. Plasma proteome profiling identifies changes associated to AD but not to FTD / R. B. Mofrad, M. del Campo, C. F.W. Peeters [et al.] // *Acta Neuropathol Commun.* 2022; 10 (1): 148. DOI: 10.1186/s40478-022-01458-w.

Moshkovskii, S. Omics biomarkers and early diagnostics / S. Moshkovskii // *Biomed Khim.* 2017; 63(5): 369–372. DOI: 10.18097/pbmc20176305369.

Navab, M. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1 / M. Navab, S. Y. Hama, C. J. Cooke [et al.] // *J Lipid Res.* 2000; 41(9): 1481–1494. PMID: 10974056.

Nelsestuen, G. L. Plasma protein profiling: unique and stable features of individuals / G. L. Nelsestuen, Y. Zhang, M. B. Martinez [et al.] // *Proteomics.* 2005; 5(15): 4012–4024. DOI: 10.1002/pmic.200401234.

Neveu, V. Exposome-Explorer 2.0: an update incorporating candidate dietary biomarkers and dietary associations with cancer risk / V. Neveu, G. Nicolas, R. M. Salek [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1): D908–D912. DOI: 10.1093/nar/gkz1009.

Nicolini, C. Nanoproteomics for nanomedicine / C. Nicolini, E. Pechkova // *Nanomedicine (Lond).* 2010; 5(5): 677–682. DOI: 10.2217/nnm.10.46.

Nielsen, M. L. Extent of modifications in human proteome samples and their effect on dynamic range of analysis in shotgun proteomics / M. L. Nielsen, M. M. Savitski, R. A. Zubarev // *Mol Cell Proteomics.* 2006; 5(12): 2384–2391. DOI: 10.1074/mcp.M600248-MCP200.

O'Farrell, P. H. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins / P. H. O'Farrell // *J. Biol. Chem.* 1975; 250(10): 4007–4021. PMID: 236308.

Oshima, E. Accelerated tau aggregation, apoptosis and neurological dysfunction caused by chronic oral administration of aluminum in a mouse model of tauopathies / E. Oshima, T. Ishihara, O. Yokota [et al.] // *Brain Pathol.* 2013; 23(6): 633–644. DOI: 10.1111/bpa.12059.

Oughtred, R. The BioGRID database: A comprehensive biomedical resource of curated protein, genetic, and chemical interactions / R. Oughtred, J. Rust, C. Chang [et al.] // *Protein Sci.* 2021; 30(1): 187–200. DOI: 10.1002/pro.3978.

Ozgenturk, N. O. Preparing and Analyzing Expressed Sequence Tags (ESTs) Library for the Mammary Tissue of Local Turkish Kivircik Sheep / N. O. Ozgenturk, Z. O. Ulu, S. Ulu [et al.] // *Int J Genomics.* 2017; 2017: 9604762. DOI: 10.1155/2017/9604762.

Palasca, O. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression / O. Palasca, A. Santos, C. Stolte [et al.] // *Database (Oxford).* 2018; 2018: bay003. DOI: 10.1093/database/bay003.

Park, B. Activation of G Proteins by Aluminum Fluoride Enhances RANKL-Mediated Osteoclastogenesis / B. Park, Y.-M. Yang, B.-J. Choi [et al.] // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 17(5): 427–433. DOI: 10.4196/kjpp.2013.17.5.427.

Paul, A. Biomarkers in Multiple Sclerosis / A. Paul, M. Comabella, R. Gandhi // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 9(3): a029058. DOI: 10.1101/cshperspect.a029058.

Petrak, J. Proteomic analysis of iron overload in human hepatoma cells / J. Petrak, D. Myslivcova, P. Man [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 290(5): G1059–G1066. DOI: 10.1152/ajpgi.00469.2005.

Piñero, J. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update / J. Piñero, J. M. Ramírez-Anguita, J. Saüch-Pitarch [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1): D845–D855. DOI: 10.1093/nar/gkz1021.

Pitt, J. J. Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry / J. J. Pitt // *Clin. Biochem. Rev.* 2009; 30(1): 19–34. PMID: 19224008.

Ponomarenko, E. A. The Size of the Human Proteome: The Width and Depth / E. A. Ponomarenko, E. V. Poverennaya, E. V. Ilgisonis [et al.] // *Int. J. Anal. Chem.* 2016; 2016: 7436849. DOI: 10.1155/2016/7436849.

Ranjit, S. Effect of Polyaryl Hydrocarbons on Cytotoxicity in Monocytic Cells: Potential Role of Cytochromes P450 and Oxidative Stress Pathways / S. Ranjit, N. M. Midde, N. Sinha [et al.] // *PLoS One.* 2016; 11(9): e0163827. DOI: 10.1371/journal.pone.0163827.

Rappaport, N. MalaCards: an integrated compendium for diseases and their annotation / N. Rappaport, N. Nativ, G. Stelzer [et al.] // *Database (Oxford).* 2013; 2013: bat018. DOI: 10.1093/database/bat018.

Ravichandran, J. Network biology approach to human tissue-specific chemical exposome / J. Ravichandran, B. S. Karthikeyan, S. R. Aparna, A. Samal // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2021; 214: 105998. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105998.

Rhee, S. Y. Use and misuse of the gene ontology annotations / S. Y. Rhee, V. Wood, K. Dolinski, S. Draghici // Nat. Rev. Genet. 2008; 9(7): 509–515. DOI: 10.1038/nrg2363.

Richardson, J. R. Neurotoxicity of pesticides / J. R. Richardson, V. Fitsanakis, R. H. S. Westerink, A. G. Kanthasamy // Acta Neuropathol. 2019; 138(3): 343–362. DOI: 10.1007/s00401-019-02033-9.

Righetti, P. G. Critical survey of quantitative proteomics in two-dimensional electrophoretic approaches / P. G. Righetti, A. Castagna, F. Antonucci [et al.] // J. Chromatogr. A. 2004; 1051(1-2): 3–17. DOI: 10.1016/j.chroma.2004.05.106.

Rodchenkov, I. Pathway Commons 2019 Update: integration, analysis and exploration of pathway data / I. Rodchenkov, O. Babur, A. Luna [et al.] // Nucleic Acids Res. 2020; 48(D1): D489–D497. DOI: 10.1093/nar/gkz946.

Sadiq, S. Metal toxicity at the synapse: presynaptic, postsynaptic, and long-term effects / S. Sadiq, Z. Ghazala, A. Chowdhury, D. Büsselberg // J. Toxicol. 2012; 2012: 132671. DOI: 10.1155/2012/132671.

Schanstra, J. P. Proteomic urinary biomarker approach in renal disease: from discovery to implementation / J. P. Schanstra, H. Mischak // Pediatr Nephrol. 2015; 30(5): 713–725. DOI: 10.1007/s00467-014-2790-y.

Shaw, C. A. Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease / C. A. Shaw, S. Seneff, S. D. Kette [et al.] // J. Toxicol. 2014; 2014: 491316. DOI: 10.1155/2014/491316.

Shevchenko, A. Mass spectrometric sequencing of proteins silver-stained polyacrylamide gels / A. Shevchenko, M. Wilm, O. Vorm, M. Mann // Anal. Chem. 1996; 68(5): 850–858. DOI: 10.1021/ac950914h.

Shields, H. J. Beneficial and Detrimental Effects of Reactive Oxygen Species on Lifespan: A Comprehensive Review of Comparative and Experimental Studies / H. J. Shields, A. Traa, J. M. Van Raamsdonk // Front. Cell Dev. Biol. 2021; 9: 628157. DOI: 10.3389/fcell.2021.628157.

Sidak, D. Interpretable machine learning methods for predictions in systems biology from omics data / D. Sidak, J. Schwarzerová, W. Weckwerth, S. Waldherr // Front. Mol. Biosci. 2022; 9: 926623. DOI: 10.3389/fmolb.2022.926623.

Sipe, J. D. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification / J. D. Sipe, M. D. Benson, J. N., Buxbaum [et al.] // International Society of Amyloidosis. 2016; 1-5. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.

Smith, L. M. Proteoform: a single term describing protein complexity / L. M. Smith, N. L. Kelleher, Consortium for Top Down Proteomics // Nat. Methods. 2013; 10(3): 186–187. DOI: 10.1038/nmeth.2369.

Stessl, M. Influence of image-analysis software on quantitation of two-dimensional gel electrophoresis data / M. Stessl, C. R. Noe, B. Lachmann // *Electrophoresis*. 2009; 30(2): 325–328. DOI: 10.1002/elps.200800213.

Strunecká, A. Fluoride plus aluminum: useful tools in laboratory investigations, but messengers of false information / A. Strunecká, O. Strunecký, J. Patočka // *Physiol. Res*. 2002; 51(6): 557–564. PMID: 12511178.

Sun, R. Metabonomics biomarkers for subacute toxicity screening for benzene exposure in mice / R. Sun, J. Zhan, M. Xiong [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. A*. 2012; 75(18): 1163–1173. DOI: 10.1080/15287394.2012.699858.

Suwalsky, M. Aluminum fluoride affects the structure and functions of cell membranes / M. Suwalsky, B. Norris, F. Villena [et al.] // *Food. Chem. Toxicol*. 2004; 42(6): 925–933. DOI: 10.1016/j.fct.2004.01.016.

Tang, Z. Contamination and health risks of heavy metals in street dust from a coal-mining city in eastern China / Z. Tang, M. Chai, J. Cheng [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf*. 2017; 138: 83–91. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2016.11.003.

Tani, S. Contribution of apolipoprotein A-I to the reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels by different statins: comparative study of pitavastatin and atorvastatin / S. Tani, A. Takahashi, K. Nagao, A. Hirayama // *Heart Vessels*. 2015; 30(6): 762–770. DOI: 10.1007/s00380-014-0554-z.

Taşan, M. Selecting causal genes from genome-wide association studies via functionally coherent subnetworks / M. Taşan, G. Musso, T. Hao [et al.] // *Nat. Methods*. 2015; 12(2): 154–159. DOI: 10.1038/nmeth.3215.

The UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023 / The UniProt Consortium // *Nucleic Acids Research*, 2023: 51(D1): D523–D531. DOI: 10.1093/nar/gkac1052.

Trifonova, O. Application of 2-DE for studying the variation of blood proteome / O. Trifonova, I. Larina, A. Grigoriev [et al.] // *Expert. Rev. Proteomics*. 2010; 7(3): 431–438. DOI: 10.1586/ep.10.23.

Unlü, M. Difference gel electrophoresis: a single gel method for detecting changes in protein extracts / M. Unlü, M. E. Morgan, J. S. Minden // *Electrophoresis*. 1997; 18(11): 2071–2077. DOI:10.1002/elps.1150181133.

Veenstra, T. D. Where are all the biomarkers? / T. D. Veenstra // *Expert. Rev. Proteomics*. 2011; 8(6): 681–683. DOI: 10.1586/ep.11.60.

Wallace, M. A. Blood-borne biomarkers and bioindicators for linking exposure to health effects in environmental health science / M. A. Wallace, T. M. Kormos, J. D. Pleil // *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev*. 2016; 19(8): 380–409. DOI: 10.1080/10937404.2016.1215772.

Wang, X. Predicting the combined toxicity of binary metal mixtures (Cu–Ni and Zn–Ni) to wheat / X. Wang, X. Luo, Q. Wang [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf*. 2020; 205: 111334. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111334.

Washburn, M. P. Large-scale analysis of the yeast proteome by multidimensional protein identification technology / M. P. Washburn, D. Wolters, J. R. Yates 3rd // *Nat. Biotechnol.* 2001; 19(3): 242–247. DOI: 10.1038/85686.

Wasinger, V. C. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium* / V. C. Wasinger, S. J. Cordwel, A. Cerpa-Poljak [et al.] // *Electrophoresis*. 1995; 16(7): 1090–1094. DOI: 10.1002/elps.11501601185.

Weinstein, J. N. Searching for pharmacogenomic markers: the synergy between omic and hypothesis-driven research / J. N. Weinstein // *Dis. Markers*. 2001; 17(2): 77–88. DOI: 10.1155/2001/435746.

Westermeier, R. *Proteomics in Practice: A Guide to Successful Experimental Design* / R. Westermeier, T. Naven, H.-R. Höpke. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008: 502 p. DOI: 10.1002/9783527622290. ISBN: 978-3-527-31941-1.

Whittaker, M. H. Exposure to Pb, Cd, and As mixtures potentiates the production of oxidative stress precursors: 30-day, 90-day, and 180-day drinking water studies in rats / M. H. Whittaker, G. Wang, X. Q. Chen [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011; 254(2): 154–166. DOI: 10.1016/j.taap.2010.10.025.

Wieczorek, E. Transthyretin: From Structural Stability to Osteoarticular and Cardiovascular Diseases / E. Wieczorek, A. Ożyhar // *Cells*. 2021; 10(7): 1768. DOI: 10.3390/cells10071768.

Wilkins, M. Proteomics data mining / M. Wilkins // *Exp. Rev. Proteomics*. 2009; 6(6): 599–603. DOI: 10.1586/epr.09.81.

Wilkins, M. R. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it / M. R. Wilkins, J. C. Sanchez, A. A. Gooley [et al.] // *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* 1996; 13: 19–50. DOI: 10.1080/02648725.1996.10647923.

Williams, A. J. The CompTox Chemistry Dashboard: a community data resource for environmental chemistry / A. J. Williams, C. M. Grulke, J. Edwards [et al.] // *J. Cheminform.* 2017; 9(1): 61. DOI: 10.1186/s13321-017-0247-6.

Wilson, R. S. Cell-type-specific proteomics: a neuroscience perspective / R. S. Wilson, A. C. Nairn // *Proteomes*. 2018; 6(4): e51. DOI: 10.3390/proteomes6040051.

Wishart, D. T3DB: the toxic exposome database / D. Wishart, D. Arndt, A. Pon [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(Database issue): D928–D934. DOI: 10.1093/nar/gku1004.

Wishart, D. S. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022 / D. S. Wishart, A. Guo, E. Oler [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(D1): D622–D631. DOI: 10.1093/nar/gkab1062.

Wishart, D. S. MarkerDB: an online database of molecular biomarkers / D. S. Wishart, B. Bartok, E. Oler [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(D1): D1259–D1267. DOI: 10.1093/nar/gkaa1067.

Wittmann-Liebold, B. Two-dimensional gel electrophoresis as tool for proteomics studies in combination with protein identification by mass spectrometry / B. Wittmann-Liebold, H. R. Graack, T. Pohl // *Proteomics*. 2006; 6(17): 4688–4703. DOI: 10.1002/pmic.200500874.

Wyman, A. E. Update on metal-induced occupational lung disease / A. E. Wyman, S. E. Hines // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 18(2): 73–79. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000420.

Xiao, B. Effects of aluminum, fluorine and their mixtures on the enzyme activities of jejunal mucus membrane in the perfusion of small intestine of rats in vivo / B. Xiao, D. Li, Q. Dong // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1992; 23(1): 79–82. PMID: 1328029.

Yates, J. R.^{3rd}. Mass spectral analysis in proteomics / J. R. Yates ^{3rd} // *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 2004; 33: 297–316. DOI: 10.1146/annurev.biophys.33.111502.082538.

Yuan, C. Y. Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats / C. Y. Yuan, Y. J. Lee, G. S. Hsu // *J. Biomed. Sci.* 2012; 19(1): 51. DOI: 10.1186/1423-0127-19-51.

Zhang, H. Protein expression profiles characterize distinct features of mouse cerebral cortices at different developmental stages / H. Zhang, Y. Kawase-Koga, T. Sun // *PLoS One*. 2015; 10(4): e0125608. DOI: 10.1371/journal.pone.0125608.

Zhang, Q. Dihydrolipoamide dehydrogenase and cAMP are associated with cadmium-mediated Leydig cell damage / Q. Zhang, P. Zou, H. Zhan [et al.] // *Toxicol. Lett.* 2011; 205(2): 183–189. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.06.003.

Zhang, S. Changes in the brain mitochondrial proteome of male Sprague-Dawley rats treated with manganese chloride / S. Zhang, J. Fu, Z. Zhou // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 202(1): 13–17. DOI: 10.1016/j.taap.2004.06.001.

Zhang, Y. Protein analysis by shotgun/bottom-up proteomics / Y. Zhang, B. R. Fonslow, B. Shan [et al.] // *Chem. Rev.* 2013; 113(4): 2343–2394. DOI: 10.1021/cr3003533.

Zhang, Y.-W. Cerebral ganglion ultrastructure and differential proteins revealed using proteomics in the aplousiid (*Notarcus leachii cirrosus* Stimpson) under cadmium and lead stress / Y.-W. Zhang, L. Yan, L. Huang, H.-Q. Huang // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 46: 17–26. DOI: 10.1016/j.etap.2016.06.021.

Zhao, J. Effects of benzo(a)pyrene on apoptosis of neuronal cells and expression of Bcl-2 and Bax proteins in rat brain tissue / J. Zhao, L.-P. Wang, J.-S. Nie, Q. Niu // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2011; 29(11): 820–824. PMID: 22357517.

Zhao, Y.-Y. Urinary metabolomics and biomarkers of aristolochic acid nephrotoxicity by UPLC-QTOF/HDMS / Y.-Y. Zhao, D.-D. Tang, H. Chen [et al.] // *Bioanalysis*. 2015; 7(6): 685–700. DOI: 10.4155/bio.14.309.

Приложение к главе 5

Сопоставительный анализ прогнозных оценок нарушений со стороны критических органов и систем по критериям риска здоровью и фактически установленным белковым маркерам

Химическое вещество*	Критические органы и системы по данным Р 2.1.10.1920-04		Белок, экспрессия которого изменяется при воздействии химических веществ	Ген, кодирующий белок	Риски метаболических нарушений, связанных с белком и геном, кодирующим его экспрессию
	При пероральном поступлении	При ингаляционном поступлении			
1	2	3	4	5	6
Стронций	Костная система	—	Транстиретин	TTR	Нарушение белкового обмена, новообразования, мочевого выделительная система, ЦНС, эндокринная система
Марганец	ЦНС, кровь	Нервная система, органы дыхания			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Мышьяк	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Хлор	Слизистые, иммунная система	Органы дыхания	Транстиретин	TTR	
Формальдегид	ЖКТ, ЦНС, печень, почки	Органы дыхания, глаза, иммунная система			
Свинец	ЦНС, нервная система, кровь, биохимические показатели, развитие, репродуктивная система, гормональная система	ЦНС, кровь, развитие, репродуктивная система, гормональная система, почки			
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутаза)	Органы дыхания, иммунная система (сенсibilизация), кровь			
Фенол	Развитие, почки, ЦНС, ЖКТ	Печень, сердечно-сосудистая система, ЦНС, почки, органы дыхания	α-1-антитрипсин	SERPINA1	Процессы кроветворения, мочевыделительная система, гепатобилиарная система, новообразования, органы дыхания
Стронций	Костная система	—			
Марганец	ЦНС, кровь	Нервная система, органы дыхания			
Мышьяк	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Хром	Печень, почки, ЖКТ, слизистые	Органы дыхания, печень, почки, иммунная система, ЖКТ			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутазы)	Органы дыхания, иммунная система (сенсibilизация), кровь			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Стронций	Костная система	—	Гаптоглобин	НР	Мочевыделительная система, сердечно-сосудистая система, нарушение липидного обмена, система крови и процессы кроветворения, эндокринная система
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутазы)	Органы дыхания, иммунная система (сенсibilизация), кровь			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бензол	Кровь, ЦНС, гормональная система, рак	Развитие, иммунная система, кровь, красный костный мозг, ЦНС, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система			
Стронций	Костная система	—	Гомолог белка 5-го сайта интеграции экотропного вируса	EV15	Гепатобилиарная система, мочевыделительная система, ЦНС, новообразования
Мышьяк	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Свинец	ЦНС, нервная система, кровь, биохимические показатели, развитие, репродуктивная система, гормональная система	ЦНС, кровь, развитие, репродуктивная система, гормональная система, почки	Гомолог белка 5-го сайта интеграции экотропного вируса	EVI5	Гепатобилиарная система, мочевиноделительная система, ЦНС, новообразование
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Стронций	Костная система	-	Аполипопротеин A-IV	АРОА4	Гепатобилиарная система, ЦНС, нарушение липидного обмена, нарушение белкового обмена
Ванадий	Волосы (снижение содержания цистеина), печень, почки, ЖКТ	Органы дыхания			
Марганец	ЦНС, кровь	Нервная система, органы дыхания			
Бензол	Кровь, ЦНС, гормональная система, рак	Развитие, иммунная система, кровь, костный мозг, ЦНС, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутаза)	Органы дыхания, иммунная система (сенсбилизация), кровь			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Ванадий	Волосы (снижение содержания)	Органы дыхания	Кластерин	CLU	Мочевыделительная

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
	ния цистеина), печень, почки, ЖКТ				система, ЦНС, костная система, сердечно-сосудистая система
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутаза)	Органы дыхания, иммунная система (сенсibilизация), кровь			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Фтор	Костная система	-			
Хлор	Слизистые, иммунная система	Органы дыхания			
Ванадий	Волосы (снижение содержания цистеина), печень, почки, ЖКТ	Органы дыхания	α 1-кислый гликопротеин (Ор-сомукоид)	ORM1	Мочевыделительная система, гепатобилиарная система, ЦНС
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Фтор	Костная система	-			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Ванадий	Волосы (снижение содержания цистеина), печень, почки, ЖКТ	Органы дыхания	α -2-HS-гликопротеин	AHSG	Мочевыделительная система, гепатобилиарная система, органы дыхания, ЦНС
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормо-			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
		нальная система, рак			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Фтор	Костная система	—			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Гемоглобин β-субъединица	НВВ	Иммунная система, система крови и процессы кроветворения, гепатобилиарная система
Фтор	Костная система	—			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Свинец	ЦНС, нервная система, кровь, биохимические показатели, развитие, репродуктивная система, гормональная система	ЦНС, кровь, развитие, репродуктивная система, гормональная система, почки			
Фенол	Развитие, почки, ЦНС, ЖКТ	Печень, сердечно-сосудистая система, ЦНС, почки, органы дыхания			
Бензол	Кровь, ЦНС, гормональная система, рак	Развитие, иммунная система, кровь, красный костный мозг, ЦНС, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система			
Толуол	ЦНС, печень, почки	ЦНС, развитие, органы дыхания			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Гемопексин	НРХ	Мочевыделительная

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			система, эндокринная система, гепатобилиарная система
Бенз(а)пирен,	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Фтор	Костная система	-	Аполипопротеин E	АРОЕ	Гепатобилиарная система, сердечно-сосудистая система, ЦНС, нарушение липидного обмена, мочевыделительная система, органы дыхания
Мышьяк	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	ТНО комплексная субъединица 2	THOС2	ЦНС, гепатобилиарная система, мочевыделительная система
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Хлор	Слизистые, иммунная система	Органы дыхания			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Nck-ассоциированный белок 5-подобный	NSKAP5L	Гепатобилиарная система, новообразование, ЦНС
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие	Альбумин	ALB	Гепатобилиарная
Алюминий	ЦНС	ЦНС			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			система, сердечно-сосудистая система, мочевыделительная система, ЦНС, органы дыхания
Толуол	ЦНС, печень, почки	ЦНС, развитие, органы дыхания			
Бензол	Кровь, ЦНС, гормональная система, рак	Развитие, иммунная система, кровь, красный костный мозг, ЦНС, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Кобальт	Кровь	Органы дыхания			
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутазы)	Органы дыхания, иммунная система (сенсibilизация), кровь			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Железо	Слизистые, кожа, кровь, иммунная система	Органы дыхания			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Белок дипептидных повторов аргинин-глутаминовой кислоты	RERE	Костная система, ЦНС, гепатобилиарная система, ЦНС
Мышьяк	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	пептид-N4-(N-ацетил-бета-глюкозаминил) аспарагинамидаза	NGLY1	ЦНС, гепатобилиарная система
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	T-комплекс	ССР3	Гепатобилиарная

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	белка 1 субъединица гамма		система, мочевыделительная система, ЦНС, новообразование,
Алюминий	ЦНС	ЦНС	УУ1-ассоциированный белок 1	УУ1АР1	Сердечно-сосудистая система, ЦНС, органы дыхания
Фтор	Костная система	—			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Пуриннуклеотидфосфорилатаза	PNP	Костная система, гепатобилиарная система, мочевыделительная система, ЦНС
Фтор	Костная система	—			
Мышьяк	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Серин / треонин-протеинкиназа	MARK1	ЦНС, мочевыделительная система, органы дыхания
Фтор	Костная система	—			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Субъединица 1	DCTN1	ЦНС, сердечно-

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Фтор	Костная система	—	динактина		сосудистая система
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кобальт	Кровь	Органы дыхания			
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутаза)	Органы дыхания, иммунная система (сенсibilизация), кровь			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Домен SH3, содержащий безымянный палец 3	SH3RF3	ЦНС, мочевыделительная система, гепатобилиарная система, органы дыхания
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	PR-домен белка цинковых пальцев 1	PRDM1	Иммунная система, костная система,
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Гомолог белка капикуа	CIC	ЦНС, новообразование
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Фосфатаза C-концевого домена на РНК-полимеразы II субъединицы A	CTDP1	ЦНС, гепатобилиарная система, сердечно-сосудистая система, органы дыхания
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кобальт	Кровь	Органы дыхания			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Мышь	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное		АРОА1	Сердечно-сосудистая система, органы дыхания, нарушение липидного обмена, гепатобилиарная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС	Аполипопротеин А-I		
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутаза)	Органы дыхания, иммунная система (сенсбилизация), кровь			
Хлор	Слизистые, иммунная система	Органы дыхания			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Хром	Печень, почки, ЖКТ, слизистые	Органы дыхания, печень, почки, иммунная система, ЖКТ			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Белок 9, закрепляющий А-киназу	АКАР9	ЦНС, мочевыделительная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Формальдегид	ЖКТ, ЦНС, печень, почки	Органы дыхания, глаза, иммунная система			
Мышьяк	Кожа, ЦНС, нервная система, сердечно-сосудистая система, иммунная система, гормональная система (диабет), ЖКТ	Развитие (тератогенное), сердечно-сосудистая система, нервная система, органы дыхания, рак			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Комплемент C4-B	C4B	Иммунная система, гепатобилиарная система, мочевыделительная система, ЦНС, новообразование
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Протромбин	F2	Система крови и процессы кроветворения, ЦНС, гепатобилиарная система, сердечно-сосудистая система, нарушение липидного обмена, костная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Марганец	ЦНС, кровь	ЦНС, нервная система, органы дыхания			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Хлор	Слизистые, иммунная система	Органы дыхания			
Кобальт	Кровь	Органы дыхания			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Витронектин	VTN	Гепатобилиарная система, мочевыделительная система, ЦНС
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Кобальт	Кровь	Органы дыхания			
Цинк	Кровь, биохимические показатели (супероксиддисмутазы)	Органы дыхания, иммунная система (сенсibilизация), кровь			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное		APOC3	Органы дыхания, сердечно-сосудистая система, нарушение липидного обмена
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие	Аполипопротеин C-III		
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное		SAA2	Гепатобилиарная система, ЦНС
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС	Сывороточный амилоидный белок A-2		
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС	ТРНК, белок 1, связанный с селеноцистеином 1	TRNAU1A P	Гепатобилиарная система, ЦНС
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС	Фиколин 2	FCN2	Гепатобилиарная система, ЦНС
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровяная система, рак, ЦНС	Сидерофлексин-3	SFXN3	Гепатобилиарная система, ЦНС
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Марганец	ЦНС, кровь	ЦНС, нервная система, органы дыхания			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровяная система, рак, ЦНС	Анкирин-1	ANK1	Костная система, гепатобилиарная система, ЦНС
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровяная система, рак, ЦНС		SAA1	Костная система, гепатобилиарная система
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Алюминий	ЦНС	ЦНС	Band4.1-подобный белок	EPB41L3	Новообразование, гепатобилиарная система, ЦНС
Фтор	Костная система	—			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровяная система, рак, ЦНС			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное		SLC9A2	Гепатобилиарная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровяная система, рак, ЦНС	Обменник натрия/водорода 2		
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Белок 33, со- держаний до- мен спиральной катушки	CCDC33	Гепатобилиарная система, мочеви- дательная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммун- ная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, разви- тие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммун- ная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, разви- тие	Фактор свёрты- вания крови V	F5	Гепатобилиарная система, система крови и процессы кровообращения, сер- дечно-сосудистая система
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормо- нальная система, рак			
Бензол	Кровь, ЦНС, гормональная система, рак	Развитие, иммунная система, кровь, красный костный мозг, ЦНС, сердечно-сосудистая сис- тема, репродуктивная система			
Цинк	Кровь, биохимические показа- тели (супероксиддисмутаза)	Органы дыхания, иммунная система (сенсбилизация), кровь			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Антизим орни- тиндекарбокси- лазы 2	OAZ2	Гепатобилиарная система, ЦНС
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммун- ная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, разви- тие			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Гомолог белка неопрытного RING-пальца	UNK	ЦНС
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Белок цинковых пальцев 221	ZNF221	Органы дыхания
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	ADAM DEC1	ADAMDEC1	Гепатобилиарная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Ядерный белок MDM1	MDM1	Гепатобилиарная система, ЦНС, но-вообразования
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС	Фактор комплементации APOBEC1	A1CF	Гепатобилиарная система, ЦНС
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			

Продолжение приложения к главе 5

1	2	3	4	5	6
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Член 3 подсемейства C гомологов DNAJ	DNAJC3	Новообразование, гепатобилиарная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Кадмий	Почки, гормональная система	Почки, органы дыхания, гормональная система, рак			
Бензол	Кровь, ЦНС, гормональная система, рак	Развитие, иммунная система, кровь, красный костный мозг, ЦНС, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Белок 64, содержащий повтор WD	WDR64	Органы дыхания, ЦНС
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Фтор	Костная система	-			
Алюминий	ЦНС	ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Кобальт	Кровь	Органы дыхания	Субъединица бета-4 кальциевого канала L-типа, зависящая от напряжения	CACNB4	ЦНС, костная система
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие			
Алюминий	ЦНС	ЦНС			

1	2	3	4	5	6
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Богатые лейцином повторы и иммуноглобулиноподобные домены белка 3	LRIG3	Гепатобилиарная система, ЦНС
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие	Белково-глутамин-гамма-глутамилтрансфераза E	TGM3	Гепатобилиарная система
Кобальт	Кровь	Органы дыхания			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Пироглутамилпептидаза 1	PGPER1	Гепатобилиарная система, ЦНС, мочевинообразительная система
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие	Тяжелая цепь клапана 2	CLTCL1	Органы дыхания, ЦНС
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС	Рак, иммунная система, развитие		
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Органы дыхания, системное			
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное	Рак, иммунная система, развитие		
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС			
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Рак, иммунная система, развитие	Рак, иммунная система, развитие		
Медь	ЖКТ, печень	Органы дыхания, системное			
Никель	Печень, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, кровь, масса тела	Органы дыхания, кровь, иммунная система, рак, ЦНС	Рак, иммунная система, развитие		
Бенз(а)пирен	Рак, развитие	Органы дыхания, системное			

Примечание: жирный шрифт — исследование, проведенные ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН, обычный шрифт — ассоциации «ген — химическое вещество» БД <https://ctdbase.org/>

Глава 6

РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА РИСК-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6.1. Биомаркеры экспозиции и эффекта в системе доказательства причинно-следственных связей нарушений здоровья (причинение реального вреда) с воздействием факторов риска среды обитания

Повышение качества жизни российских граждан, укрепление здоровья, обеспечение стабильного демографического развития как основы воплощения политики структурной модернизации экономики и социально-экономического развития страны входят в перечень стратегических национальных приоритетов государственной политики Российской Федерации.

Обозначенные приоритеты в условиях возрастания антропогенных нагрузок на среду обитания, роста существующих и формирования новых угроз для жизни и здоровья граждан актуализируют и подчеркивают, что критически важным является научно обоснованное совершенствование системы государственного регулирования в сфере минимизации рисков и причинения вреда здоровью как ключевого компонента обеспечения суверенитета Российской Федерации, гигиенической безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

В этом аспекте приобретает главенствующее значение развитие гигиенического анализа ведущих причин, источников, условий и факторов, формирующих дополнительные предотвратимые потери здоровья населения, связанные с воздействием загрязнения объектов среды обитания (атмосферного воздуха, питьевых вод, почвы, пищевых продуктов). Особую значимость имеет всестороннее развитие наукоемких исследований факторов риска по степени их управляемости, в том числе на основе объективных и точных гигиенических оценок фактической реализации потенциальных угроз (рисков) в виде реального вреда здоровью населения, причиненного

вследствие нарушения обязательных требований санитарного законодательства, исключения переоценки или недооценки формализованных (расчетных) рисков [Зайцева Н. В. и др., 2024а; Патент № 142280, 2024].

За истекший период органами и организациями Роспотребнадзора, в том числе научно-исследовательскими учреждениями, в рамках своих полномочий деятельности проделана значительная научно-методическая работа по развитию и совершенствованию подходов к организации и проведению санитарно-эпидемиологических исследований и экспертиз по установлению причин и предотвращению вредного воздействия факторов среды обитания на здоровье человека в зонах влияния хозяйствующих субъектов, что предусмотрено статьями 12-14, 17-22 Федерального закона № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»²⁴. Результаты экспертных заключений обеспечивают разработку научно-обоснованной системы мер, важной составляющей которых является, в том числе, предупреждение и устранение вредного воздействия негативных факторов на здоровье посредством проведения комплекса адресных медико-профилактических мероприятий и принятия управленческих решений, направленных на снижение и устранение негативных последствий, связанных с вредным воздействием факторов риска здоровью [Зайцева Н. В. и др., 2021].

Для объективизации гигиенических оценок, включая оценку степени реализации формализованных рисков, уточнение выбора приоритетов и спектра эффективных мер митигации фактически свершившихся негативных последствий воздействия, предложено использовать результаты эпидемиологических и специальных углубленных медико-гигиенических исследований. Последние имеют целью доказательство причинения вреда здоровью лиц в зонах загрязнения.

Отправной точкой обеспечения эффективного обоснования причинности (каузации) для осуществления адекватных регулирующих мер в рамках реализации функций и полномочий Роспотребнадзора является развитие и совершенствование научно-методического обеспечения системы доказательности причинно-следственных связей нарушений здоровья (в том числе причинения реального вреда) при воздействии факторов риска. Согласно мнению экспертов ВОЗ основным инструментом в оценке индивидуальных и популяционных рисков для здоровья населения, связанных с воздействием химических веществ, является использование системы биомаркеров экспозиции и негативных эффектов [WHO, 2006, 2011; CDC, 2011].

²⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12115118/> (дата обращения 23.11.2024).

Данное направление в гармонизации с международными научными подходами активно развивается российскими учеными-гигиенистами, систематически проводятся масштабные исследования для задач объективизации оценок [Зайцева Н. В. и др., 2013, 2019]. Развитие методических подходов к обоснованию биомаркеров экспозиции и эффекта и их использованию для доказательности фактов реализации риска, в том числе причинения реального вреда здоровью, носит системный характер и базируется на совокупных результатах научного анализа опасности и риска, связанных с воздействием факторов среды обитания на человека, результатах гигиенических (натурных или расчетных) исследований качества атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы и др. и углубленных медико-биологических исследований состояния здоровья населения в селитебной зоне, находящейся под экспозицией и, сравнительно, вне ее.

Медико-биологические исследования, проводимые для доказательства причинно-следственных связей нарушений здоровья (в том числе для выявления фактов реального причинения вреда) с воздействием факторов среды обитания, осуществляются в соответствии с методическими указаниями [МУ 2.1.10.3165-14, 2014]. Исследования проводят направленно как в отношении критических для конкретных воздействий органов и систем [МУК 4.1.3589-19, 2019], так и с учетом этиопатогенетических механизмов развития негативных эффектов, в том числе в условиях комбинированных воздействий [Землянова М. А. и др., 2022]. Принципы построения исследований учитывают ключевые положения оценки хронической экспозиции, зависимости «доза – эффект» для воздействующего вещества, понятия приемлемости риска воздействия, особенности реакций организма человека в условиях химических нагрузок с учетом половозрастной дифференциации, планы мероприятий по выявлению фактов причиненного вреда [WHO, 2006; Землянова М. А. и др., 2023а]. Для этого в зоне под экспозицией и, сравнительно, вне экспозиции осуществляют репрезентативную выборку лиц, подлежащих индивидуально углубленному медицинскому обследованию. Для каждого индивидуума из сформированных репрезентативных групп проводят комплексные диагностические мероприятия, включающие химико-аналитические исследования биологических сред на содержание адекватных факторам риска химических веществ, общеклинические, биохимические, иммунологические, иммуногенетические, клинико-функциональные и др. исследования. Выбор показателей для исследования основан на критических органах и /или системах, со стороны которых предполагается развитие негативных эффектов, и возможных патогенетических механизмах, модифицируемых воздействием факторов риска [Землянова М. А., 2019; Землянова М. А. и др., 2022а; Устинова О. Ю. и др., 2019; Маклакова О. А. и др., 2020; Долгих О. В. и др., 2020, 2021; Носов А. Е. и др., 2021; Валина С. Л. и др., 2022]. Полученные ре-

зультаты обследования используют для постановки диагноза заболевания у индивидуумов в зоне под экспозицией и вне ее. При проведении сравнительных оценок и интерпретации полученных значений исследуемых показателей в качестве критериев сравнения используют:

- референтный предел [Тиц Н. У., 2003]; фоновый региональный уровень [Балашов С. Ю., Кирьянов Д. А., 2010; Лисецкая Л. Г., Ефимова Н. В., 2016; Ларионова Т. К. и др., 2023; Скальный А. В. и др., 2016; Луговая Е. А., Степанова Е. М., 2019; Шилов В. В., 2019], значение группы сравнения — для химических веществ в биосредах;
- возрастной физиологический норматив [Тиц Н. У., 2003], значение группы сравнения — для лабораторных и клинико-функциональных показателей.

Установление и экспертная оценка биологического правдоподобия позволяет выделить достоверные причинно-следственные связи, описывающие последовательную цепочку событий: «экспозиция химических факторов → биомаркеры экспозиции (повышенное относительно критерия сравнения содержание химических веществ в биосредах, адекватных факторам экспозиции) → биомаркеры негативных эффектов (отклонения лабораторных и функциональных показателей, патогенетически связанные с воздействием повышенного содержания веществ в биосредах, т. е. маркерами экспозиции) → негативный ответ (диагноз по МКБ-10 фактически состоявшегося заболевания, адекватного критическим органам и системам)». Моделирование причинно-следственных связей в многофакторной постановке осуществляется с использованием современных возможностей на основе технологий искусственного интеллекта, включая методы машинного обучения.

Предложенная система причинно-следственных связей актуальна, в первую очередь, для своевременного выявления и оценки нарушений процесса адаптации организма к стрессовым воздействиям. Деадаптивные нарушения, потенцируемые воздействием факторов риска, являются ключевыми в механизмах развития неустойчивого состояния системных процессов в организме, с течением времени изменяют генетическую структуру популяций человека и, следовательно, играют немаловажную роль в запуске эволюционного процесса [Артеменков А. А., 2017].

На примере обобщения результатов углубленного обследования детей ($n = 720$), проживающих не менее 3 лет в селитебной застройке в зоне и вне зоны аэрогенной экспозиции металлами (оксидами марганца, никеля и хрома на уровне от 0,4 до 3,8 RfC в течение года), и оценки причинно-следственных связей выполнено обоснование метода дифференциации детей на 4 группы в соответствии с установленной стадией адаптации. Реакцией организма на внешнесредовое воздействие являлась совокупность количественных показателей молекулярно-клеточного и системного уровня,

характеризующих состояние изменения сенсibilизации, оксидантно-антиоксидантных процессов, клеточного и гуморального иммунитета, нейрогуморальной регуляции и др. Спектр и выраженность отклонений показателей отражали стадию адаптации. Обоснованы классифицирующие признаки негативных эффектов (на основании расчета показателя отношения шансов (OR)), отражающие каждую стадию адаптации от клеточно-молекулярного до системного уровня [Землянова М. А., Звездин В. Н., 2009].

У детей с эффективной адаптацией концентрация в крови марганца составила 0,009–0,013 мг/дм³, никеля — 0,03–0,06 мг/дм³, хрома — 0,005–0,008 мг/дм³. Иммунологические и биохимические показатели не имеют достоверные различия с показателями контрольной группы.

У детей с состоянием процесса адаптации в стадии тренировки концентрация в крови марганца составила 0,016–0,024 мг/дм³, никеля — 0,09–0,13 мг/дм³, хрома — 0,012–0,018 мг/дм³. Отмечается повышение неспецифической чувствительности организма, что отражает повышение IgE общего в сыворотке крови (103,2±15,6 МЕ/см³, в 1,3 раза выше показателя в контрольной группе, $p = 0,0001$). У экспонированных детей шансы повышения марганца в крови в 1,2, никеля — 1,5, хрома — 1,4 раза выше показателей у неэкспонированных. Начальная активация процесса метаболического окисления проявляется в виде повышения уровня гидроперекисей липидов в сыворотке крови (362,11±8,6 мкмоль/дм³, в 1,2 раза выше показателя у детей контрольной группы, $p = 0,02$, OR_{Mn} = 1,24; OR_{Ni} = 1,27; OR_{Cr} = 1,32). *Маркерами эффектов являются:* повышение IgE общего, гидроперекисей липидов в сыворотке крови (молекулярный уровень) (рис. 6.1).

У детей с процессом адаптации в стадии напряжения концентрация в крови веществ увеличилась и составила: марганца 0,036–0,048 мг/дм³, никеля — 0,168–0,252 мг/дм³, хрома — 0,020–0,029 мг/дм³. Зарегистрировано нарастание неспецифической сенсibilизации: абсолютное число эозинофилов (376,26±15,1·10⁹/дм³; OR_{Mn} = 1,74; OR_{Ni} = 1,84; OR_{Cr} = 2,62) и базофилов в крови (1,154±0,010·10⁹/дм³; OR_{Mn} = 1,58; OR_{Ni} = 3,21; OR_{Cr} = 2,52) в 1,4 и 1,7 выше аналогичных показателей контрольной группы ($p = 0,001$). Наряду с этим выявлено формирование специфической антигенной стимуляции, о чем свидетельствует повышение в сыворотке крови относительно контроля IgE специфического к марганцу (1,9±0,08 у.е., OR = 1,82, $p = 0,002$), к никелю (2,2±0,08 у.е.; OR = 1,75, $p = 0,002$) и к хрому (1,44±0,08 у.е.; OR = 1,51, $p = 0,001$). Характерно развитие окислительно-антиоксидантного дисбаланса в организме. Содержание МДА в плазме крови (3,37±0,12 мкмоль/см³) в 1,3 раза выше показателя контрольной группы (OR_{Mn} = 1,45; OR_{Ni} = 1,54; OR_{Cr} = 1,69, $p = 0,002$), активность Cu/Zn-СОД в сыворотке крови (52,02±0,92 нг/см³) в 1,4 раза ниже относительно показателя контроля (OR_{Cr} = 1,57, OR_{Ni} = 1,65, $p = 0,0001$).

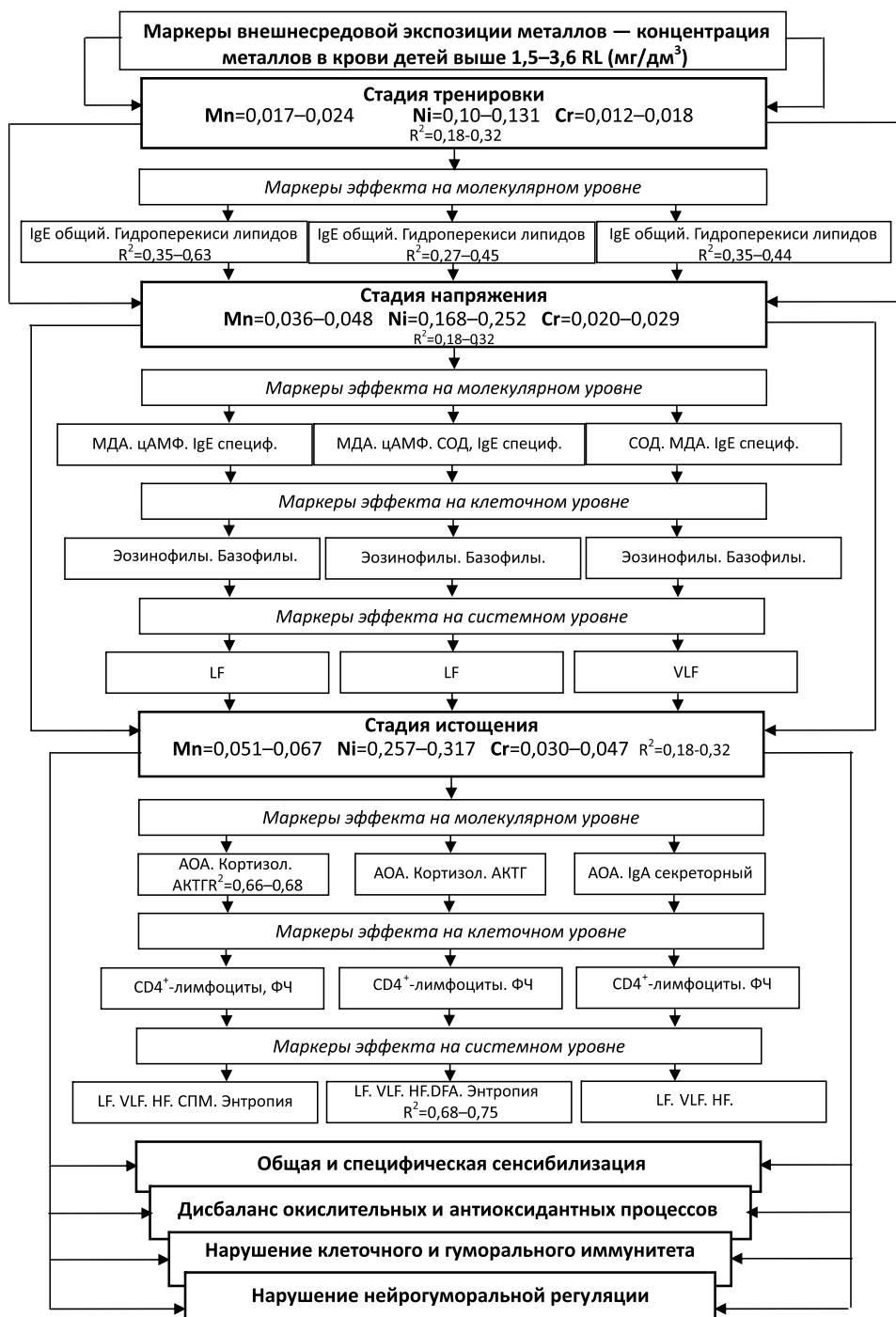


Рис. 6.1. Маркеры негативных эффектов, отражающих стадию адаптации у детей с повышенным уровнем марганца, никеля, хрома в крови

Выявлено снижение активности внутриклеточных регуляторных посредников. Активность ц-АМФ в сыворотке крови ($5,5 \pm 0,11$ мкмоль/дм³) в 1,4 раза ниже относительно показателя контрольной группы ($p = 0,005$) и имеет связь с содержанием марганца ($OR = 1,43$) и никеля в крови ($OR = 1,55$). Показано, что активность симпатического тонуса вегетативной нервной системы повышена. Показатель спектра волн LF ($94,04 \pm 3,4$ Гц) в 1,7 раза выше показателя контрольной группы ($OR_{Mn} = 1,79$; $OR_{Ni} = 2,77$; $p = 0,0001$). Активность энерготрофного обеспечения снижена. Подтверждением является снижение: активности метаболических волн VLF (в 1,8 раз ниже показателя в контроле, $OR_{Cr} = 2,05$; $p = 0,001$). *Маркерами эффектов являются:* повышение уровня IgE специфического к марганцу, никелю, хрому в сыворотке крови; повышение МДА в плазме крови, снижение активности Cu/Zn-СОД и ц-АМФ в сыворотке крови (молекулярный уровень); повышение эозинофилов и базофилов в крови (клеточный уровень), повышение спектра волн LF, снижение активности метаболических волн VLF (системный уровень).

У детей с процессом адаптации в стадии истощения концентрация в крови марганца продолжают нарастать и составили $0,051\text{--}0,067$ мг/дм³, никеля — $0,253\text{--}0,317$ мг/дм³, хрома — $0,030\text{--}0,047$ мг/дм³. Установлено нарушение регуляторных механизмов гуморального звена процесса адаптации. Активность кортизола ($673,21 \pm 25,66$ мкмоль/дм³) и активность АКТГ в сыворотке крови ($31,25 \pm 2,77$ мкмоль/дм³) в 1,8 и 1,9 раза соответственно выше аналогичных показателей в контрольной группе (для кортизола $OR_{Mn} = 1,87$; $OR_{Ni} = 3,69$; для АКТГ $OR_{Mn} = 1,54$; $OR_{Ni} = 3,42$; $p = 0,005\text{--}0,033$). Установлена тенденция к угнетению гуморального звена иммунитета: содержание секреторного IgA в слюне ($0,702 \pm 0,024$ г/дм³; $OR_{Cr} = 1,45$), в 1,7 раза ниже показателя в контрольной группе ($p = 0,004$). Зарегистрировано истощение ресурсов антиоксидантой защиты. Подтверждением является снижение в 1,5 раза уровня общей АОА плазмы крови ($28,01 \pm 1,63$ %; ($OR_{Mn} = 2,35$; $OR_{Ni} = 2,67$; $OR_{Cr} = 3,51$) относительно показателя в контрольной группе ($p = 0,001$). Тенденция к угнетению клеточного звена иммунитета характеризуется снижением содержания CD4⁺-лимфоцитов в крови ($34,45 \pm 2,38$ %) относительно показателя в контрольной группе ($39,28 \pm 1,96$ %, $p = 0,04$), что имеет связь с повышенным содержанием в крови марганца ($OR_{Mn} = 1,94$), никеля ($OR_{Ni} = 2,31$) и хрома ($OR_{Cr} = 2,55$). Уровень фагоцитарного числа ($0,71 \pm 0,04$ у.е.) в 1,5 раза ниже показателя в контроле ($OR_{Cr} = 2,22$, $p = 0,003$). О снижении симпатического тонуса вегетативной нервной системы свидетельствует снижение показателя спектра волн LF в 1,5 раза ($p = 0,0001$) ($OR_{Mn} = 3,46$; $OR_{Ni} = 4,24$; $OR_{Cr} = 2,62$, $p = 0,0001$), а о нарастании парасимпатического тонуса — повышение спектра волн HF в 1,5 раза ($p = 0,0001$) ($OR_{Mn} = 1,57$; $OR_{Ni} = 1,71$) относительно контроля. Выявлено истоще-

ние энерготрофного обеспечения адаптации. Показателем процесса является снижение спектра волн VLF в 2,1 раза ($OR_{Mn} = 2,36$; $OR_{Ni} = 2,54$; $OR_{Cr} = 5,62$, $p = 0,0001$), СПМ — в 1,3 раза ($OR_{Mn} = 1,43$; $OR_{Ni} = 1,37$; $p = 0,003–0,001$), показателей энтропии ($OR_{Mn} = 2,75$; $OR_{Ni} = 3,50$; $p = 0,0001$) и подобия волн (DFA) — в 1,4 раза ($OR_{Mn} = 1,75$; $OR_{Ni} = 3,12$). *Маркерами эффектов являются:* повышение кортизола, АКТГ, снижение IgA секреторного, АОА (молекулярный уровень), содержания $CD4^+$ -лимфоцитов и фагоцитарного индекса (клеточный уровень), снижение показателя симпатического тонуса (спектра волн LF), повышение показателей парасимпатического тонуса (спектра волн HF), снижение показателей энерготрофного влияния (спектра волн VLF, СПМ, DFA, энтропии) (системный уровень).

Пространственный анализ распределения обследованных детей с различной стадией процесса адаптации, показал, что в зонах наибольшей экспозиции металлов (среднесуточная многолетняя концентрация > 1 ПДКс.с.) наиболее часто регистрируется у детей стадия напряжения (28 %) и стадия истощения (68 % случаев) при 8–10 % случаев в контрольной группе. В зонах наименьшей экспозиции ($< 0,5$ ПДКс.с.) частота регистрации данных стадий отмечается до 4 раз меньше.

Реализация связи «экспозиция – концентрация металла в крови – стадия адаптации – вероятность развития заболеваний» позволяет рассматривать концентрацию металлов в крови в качестве критерия гигиенической безопасности.

Построение математических моделей и оценка параметров зависимости «маркер экспозиции – отношение шансов изменения показателя ответных реакций» позволило установить достоверные связи ($p \leq 0,05$) концентрации марганца, никеля, хрома в крови детей с показателями отношения шансов для маркеров неканцерогенных эффектов. На основе анализа более 60 достоверных экспоненциальных зависимостей ($R^2 = 0,27–0,75$) установлены реперные концентрации в сыворотке крови для марганца $0,015$ мг/дм³, никеля — $0,08$ мг/дм³, хрома — $0,01$ мг/дм³ по критерию повышения IgE общего.

Детальный анализ системы последовательных параметризованных причинно-следственных связей от источников загрязнения объектов среды обитания веществами, тропными к критическим органам и системам, до факта состоявшегося хронического заболевания позволяет реально выявленные дополнительные случаи негативных клеточно-молекулярных и органно-системных эффектов (негативных ответов) идентифицировать как риск-реализованные, а маркеры экспозиции — как факторы, непосредственно обуславливающие патоморфоз риск-реализованных нарушений здоровья экспонированных лиц. Следовательно, связь выявленных и риск-реали-

зованных нарушений здоровья с воздействием химических факторов среды обитания является установленной и доказанной [Зайцева Н. В. и др., 2013; Землянова М. А., Тихонова И.В., 2019; Кольдибекова Ю. В. и др., 2019]. На основании комплекса показателей и критериев, доказывающих или опровергающих детерминированность воздействием химических веществ), выявляют факт и степень тяжести состоявшегося заболевания, т.е. причинение реального вреда здоровью при нарушении обязательных требований санитарного законодательства [Зайцева Н. В. и др., 2013; Патент № 127378, 2021]. Практическая значимость применения системы биомаркеров представлена в таблице 6.1.

Таблица 6.1

Практическая значимость применения системы биомаркеров

Биомаркеры экспозиции	Биомаркеры эффекта
• Выявление групп риска • Оценка реального загрязнения объектов среды обитания • Уточнение зон наибольшего риска • Приоритизация факторов воздействия	• Уточнение групп риска • Выявление фактов реализации формализованных рисков здоровью, в том числе в виде причинения вреда здоровью. • Приоритизация негативных эффектов • Прогноз приоритетных видов заболеваний • Разработка программ медико-профилактических мероприятий

Многолетний опыт и масштабная информационная база обеспечили разработку обязательных гигиенических и медико-биологических квалифицирующих признаков вреда, причиненного здоровью. Применение обязательных квалифицирующих признаков позволило доказать факты причинения вреда здоровью, детерминированного воздействием химического фактора, оценить степень его тяжести. Обязательные квалифицирующие признаки причинения вреда здоровью, например, в виде хронических заболеваний органов дыхания, детерминированных воздействием аэрогенного химического фактора (индекс опасности развития заболеваний органов дыхания более чем в 50 раз превышает приемлемый уровень), представлены в таблице 6.2 [Землянова М. А., Тихонова, И. В., 2019].

Перечень обязательных медико-биологических квалифицирующих признаков реального причинения вреда здоровью, детерминированного воздействием аэрогенного химического фактора, применительно к хроническим заболеваниям органов дыхания у детей включает:

- длительность подверженности аэрогенной экспозиции не менее 4–7 лет;
- высокий риск развития заболевания органов дыхания ($IN > 5$);

Таблица 6.2

Обязательные медико-биологические квалифицирующие признаки вреда, причиненного здоровью, детерминированного воздействием аэрогенного химического фактора (на примере заболеваний органов дыхания у детей)

Группа признаков	Показатель		Критерий	
Гигиенические	Длительность под- верженности аэро- генной экспозиции факторов	В крови — марганец, хром, медь, никель, о-ксилол, формальдегид; в моче — фторид-ион, алюминий	4–7 лет	
	Риск здоровью	заболевания органов дыха- ния	HI > 5	
Содержание веществ в биосредах	Маркеры экспози- ции	В крови — марганец, хром, медь, никель, о-ксилол, формальдегид; в моче — фторид-ион, алюминий	От 5 до 8 веществ из 8 маркеров	↑ на 20 % и более от Ref
	Причинно- следственная связь	Экспозиция — маркер экс- позиции	Наличие на групповом уровне	
Функциональ- ные и лабора- торные пока- затели	Маркеры негатив- ных эффектов (функциональные)	Суммарный объем воздуш- ного потока через полость носа	1 показатель	↓ на 15 % и более от N
		ФЖЕЛ или ОФВ1	1 из 2 показателей	↓ на 70 % и более от N
	Маркеры негатив- ных эффектов (ла- бораторные)	Индекс эозинофилии, CD127- лимф., CD3 ⁺ CD95 ⁺ - лимф., IgE общий, IgE специф. к Mn, Cr, IgG специф. к Al, МДА, АОА, СОД, p53, IL-1β, Вах, Vcl-2, TNF- рецептор, глутамат	от 8 до 13 показателей из 16 марке- ров	↑ на 15 % и более от N
	Причинно- следственная связь	Маркер экспозиции — мар- кер эффекта	Наличие на групповом уровне	
Заболевание	Негативный ответ	Клинический диагноз по МКБ-10	J30.4, J35.0, J31.1, J45.0	
Анамнез и специальное анкетирова- ние	Иные причины заболевания, кро- ме факторов аэро- генной экспозиции	Гигиенические, поведенче- ские, социально- экономические	Отсутствие	

- достоверно связанное с экспозицией (на популяционном уровне) повышенное содержание от 5 до 8 биомаркеров экспозиции (на 20 % и более фонового или референтного уровня в крови марганца, меди, хрома, никеля, формальдегида, о-ксилола; в моче — фторид-иона, алюминия);

- изменение от 8 до 13 биомаркеров негативных эффектов (снижение функции внешнего дыхания и суммарного объема воздушного потока через носовые полости на 15 % и более нижней границы физиологической нормы; повышенный уровень на 15 % и более верхней границы физиологической нормы биохимических и иммунологических показателей (индекс эозинофилии в назальном секрете; CD127⁺-лимфоциты, CD3⁺CD95⁺-лимфоциты в крови; IgE общий, IgE специфический к Mn, Cr, IgG специфический к Al, МДА, АОА, СОД, р53, IL-1бета, Вах, Bcl-2, TNF-рецептор, глутамат в сыворотке крови);
- в качестве основного заболевания выставлен диагноз: аллергический ринит неуточненный (J30.4), гипертрофия миндалин (J35.1), гипертрофия миндалин одновременно с гипертрофией аденоидов (J35.3), бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента (J45.0);
- отсутствие иных причин выявленного заболевания, кроме факторов существующей аэрогенной экспозиции.

На основе обязательных квалифицирующих признаков в репрезентативной выборке экспонированных детей 4–7 лет (224 человека или 10 % от общей численности экспонированных детей данной возрастной категории) у 93 % человек установлено хроническое заболевание органов дыхания.

Доказана реализация формализованного риска здоровью у 25 % детей в виде фактически причиненного вреда легкой (29 % случаев) и средней тяжести (71 % случаев) (табл. 6.3). Факторами причинения вреда являются марганец, медь, алюминий, о-ксилол, фтор, никель, формальдегид, хром шестивалентный с вкладом от 9 % до 53 %. Заключение подтверждено тем, что для каждого ребенка с установленным фактом причинения вреда были соблюдены все признаки доказательности связи причинения вреда здоровью с детерминирующим воздействием загрязнений атмосферного воздуха, обладающих тропностью к органам дыхания [Землянова М. А. и др., 2020а].

В результате у 65 % детей выявленное хроническое заболевание органов дыхания вероятно ассоциировано с аэрогенным воздействием взвешенных веществ, азота оксида, азота диоксида, углерода черного, серы диоксида, пыли с SiO₂ 20–70 %, толуола, ванадия (V) (вклад от 12 % до 50 %). У 10 % детей связи заболеваний органов дыхания с воздействием аэрогенного химического фактора не установлено [Землянова М. А., Тихонова, И. В., 2019]. Причиненный вред здоровью проявляется в виде дополнительных случаев (2 сл./чел./год) хронических заболеваний органов дыхания (аллергический ринит, хронический тонзиллит, хронический назофарингит, бронхиальная астма), детерминированных аэрогенным химическим фактором. Вклад марганца, меди, алюминия, о-ксилола, фтора, никеля, формальдегида, хрома (VI) составил от 9 до 53 %.

Таблица 6.3

Вред, причиненный здоровью детей в форме состоявшегося заболевания, детерминированного аэрогенным химическим фактором, структура степени тяжести причиненного вреда

Причиненный вред (диагноз заболевания по МКБ-10)	Степень тяжести причиненного вреда / медико-биологические критерии квалифицирующих признаков	Структура степени тяжести, абс. / отн.
Отсутствуют	<i>Тяжкий вред:</i> – длительность заболевания более 5 лет, – доля функциональных и лабораторных показателей с отклонением от физиологической нормы более 75 %, – степень отклонения функциональных и лабораторных показателей от физиологической нормы более 50 %	0 / 0 %
Аллергический ринит неуточненный (J30.4) Хронический тонзиллит (J35.0) Бронхиальная астма (J45.0)	<i>Средняя тяжесть вреда:</i> – длительность заболевания от 3 до 5 лет, – доля функциональных и лабораторных показателей с отклонением от физиологической нормы 51–75 %, – степень отклонения функциональных и лабораторных показателей от физиологической нормы на 31–50 %	15 / 29 %
Хронический назофарингит (J31.1)	<i>Легкий вред:</i> – длительность заболевания, – доля функциональных и лабораторных показателей с отклонением от физиологической нормы 30–50 %, – степень отклонения функциональных и лабораторных показателей от физиологической нормы на 15–30 %	36 / 71 %
Всего детей с причиненным вредом здоровью		51 / 100 %

Накопленный научно-практический опыт использования биомаркеров эффекта и экспозиции в качестве инструмента доказывания причинения вреда здоровью в условиях воздействия факторов риска среды обитания свидетельствует об их высокой эффективности. Это позволяет предложить регионам Российской Федерации научно-методическую, организационную и практическую помощь при реализации мероприятий, направленных на снижение риска и вреда здоровью населения, подвергающегося воздействию факторов хозяйственной деятельности [Зайцева Н. В. и др., 2021] (рис. 6.2).

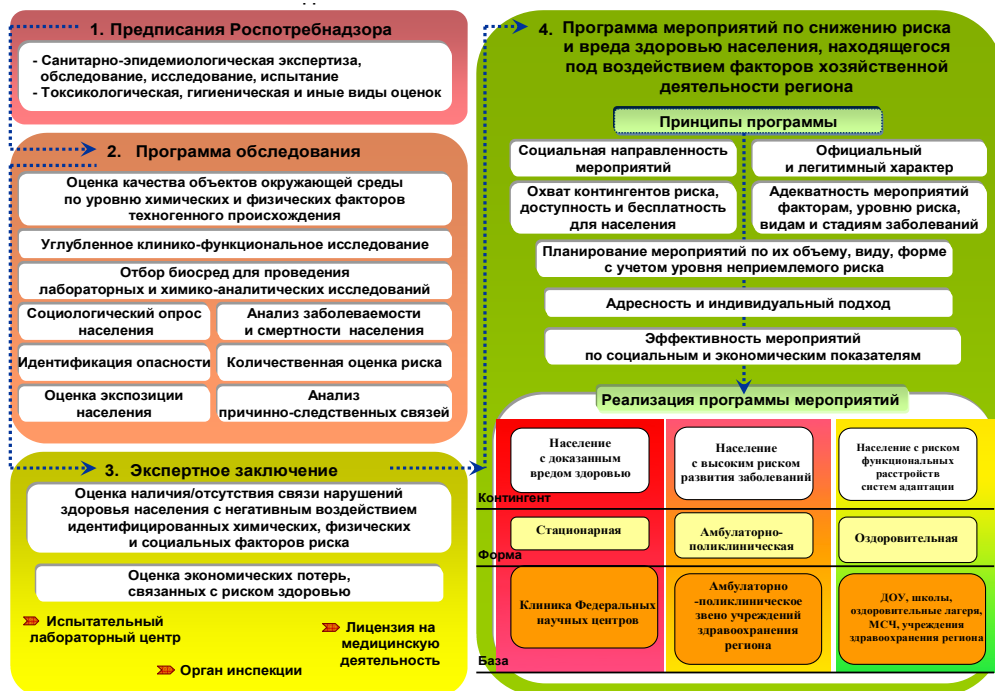


Рис. 6.2. Схема внедрения результатов биомониторинга в практику для выявления причинно-следственных связей нарушений здоровья (в том числе реального причинения вреда), ассоциированных с воздействием факторов среды обитания, при несоблюдении обязательных требований законодательства [Патент № 119069, 2020]

6.2. Объективизация и повышение точности гигиенических оценок существующих ситуаций по степени опасности на основе прогнозируемого и реализованного риска здоровью

Приоритизация воздействующих химических веществ и негативных эффектов, требующих регулирования, установленных по результатам оценки расчетного риска и доказанного реального вреда здоровью становится критически важным. Для повышения надежности гигиенических оценок предложен алгоритм сопоставительного анализа результатов оценки формализованного расчетного) и реализованного риска, в том числе в виде причинения реального вреда здоровью населения, в условиях воздействия химических факторов среды обитания [Патент № 142280, 2024] (рис. 6.3).

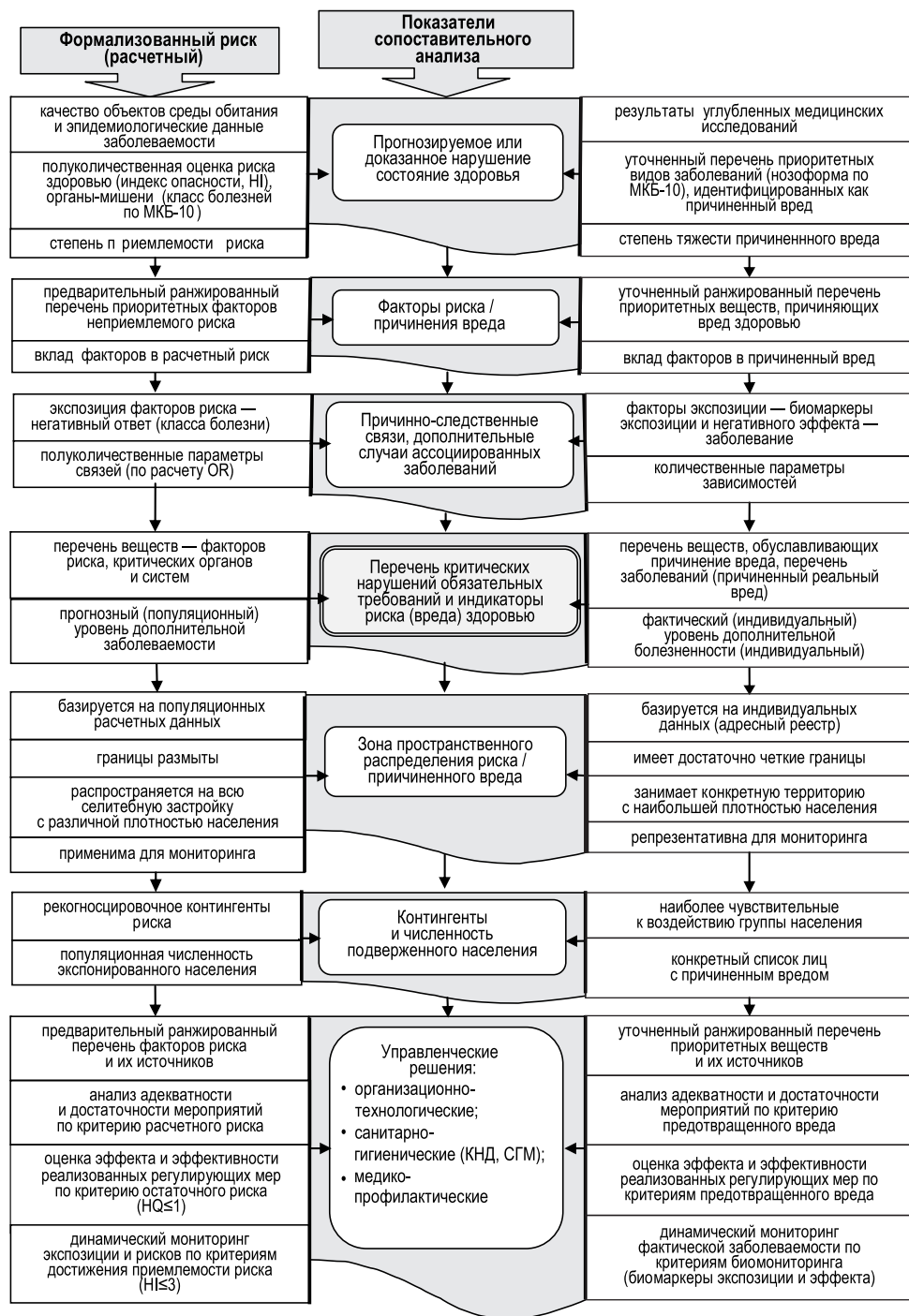


Рис. 6.3. Алгоритм сопоставительного анализа результатов оценки формализованного риска и вреда, причиненного здоровью

Сопоставительный анализ результатов оценки расчетного риска и фактически причиненного вреда здоровью при воздействии химического фактора (на примере заболеваний органов дыхания у детей из зоны аэрогенной экспозиции) показал существенные различия в информативности показателей (табл. 6.4).

Фактические данные причиненного вреда здоровью на индивидуальном уровне позволили дать качественную и количественную характеристику, детализирующую существующую ситуацию по степени опасности прогнозируемого и реализованного риска здоровью. По критериям причиненного

Таблица 6.4

Сопоставительный анализ результатов оценки риска и фактически причиненного вреда здоровью детей при воздействии аэрогенного химического фактора (на примере заболеваний органов дыхания у детей)

Показатель	Расчетный риск здоровью	Фактически причиненный вред здоровью
1	2	3
Прогнозируемое или доказанное нарушение состояния здоровья	Расчетный риск развития негативных ответов со стороны органов дыхания в целом по всему классу болезней (по МКБ-10)	Причиненный вред в виде фактически состоявшегося заболевания органов дыхания по конкретной нозологии: 1) J30.3; J31; J35.3; J45 2) Степень тяжести причиненного вреда: 0,0% – тяжкий, 29% – средний, 71% – легкий
Зона пространственного распределения риска и его реализации	Расчетная зона риска по величине $HI > 3$ (популяционный уровень)	Конкретная зона максимального воздействия по критерию реализации риска (индивидуальный уровень)
Контингенты и численность населения в зоне экспозиции или в зоне конкретного причинения вреда	В расчетной зоне риска развития заболеваний органов дыхания 2410 детей 4–7 лет (100%)	<i>В конкретной зоне причинения вреда 224 ребенка 4-7 лет, из них 93% детей с хроническим заболеванием органов дыхания, в том числе:</i> 1) 25% детей причинен вред, детерминированный аэрогенным химическим фактором; 2) 65% детей с хроническим заболеванием органов дыхания, вероятно ассоциированным с воздействием эрогенного химического фактора; 3) 10% детей с хроническим заболеванием органов дыхания, связь которого с воздействием аэрогенного химического фактора не доказана

1	2	3
Факторы риска, причинения вреда / ассоциированности / недоказанного влияния (с учетом их вклада)	Факторы риска и их вклад в концентрацию: формальдегид (17,4%), взвешенные в-ва (13,8%), Al (6,8%), Mn (10,2%), Cu (9,5%), NO ₂ (6,8%), SO ₂ (6,3%), NO (3,8%), гидрофторид (2,9%), ксилол (1,5%), толуол (1,1%), Va ⁺⁵ (0,9%), Ni (0,7%), Cr ⁺⁶ (0,4%), NaOH (0,3%), пыль с SiO ₂ 20–70% (0,2%), углерод (0,1%)	1) <i>Факторы и их вклад в причиненный вред</i> : Mn (53%), Cu (49%), Al (47%), о-ксилол (44%), F (40%), Ni (39%), формальдегид (27%), Cr ⁺⁶ (9%). 2) <i>Факторы и их вклад в ассоциированность с заболеванием</i> : взвешенные вещества (50%), толуол (48%), Va ⁺⁵ (38%), NO (26%), NO ₂ (25%), углерод (21%), SO ₂ (14%), пыль с SiO ₂ 20-70% (12%). 3) <i>Факторы, влияние которых на заболевание не доказано</i> : NaOH (0,0%)
Причинно-следственные связи, показатели биомониторинга	Связь «комплекс факторов экспозиции – негативный ответ в виде заболевания органов дыхания» (по расчету OR)	<i>Параметризованная связь</i> «Экспозиция фактора – заболевание органов дыхания» для NO, NO ₂ , SO ₂ , взвешенных в-в, Al, Mn, Cu, Ni, Cr ⁺⁶ , Va, ксилола, толуола, гидрофторида, формальдегида, пыли с SiO ₂ 20-70%
Причинно-следственные связи, показатели биомониторинга	Отсутствуют	<i>Биомаркеры экспозиции и их минимальные действующие уровни</i> 1) <i>в крови</i> , мг/дм ³ : марганец > 0,012, медь > 0,6, хром > 0,002, никель > 0,003, о-ксилол > 0,0001, формальдегид > 0,04 2) <i>в моче</i> , мг/дм ³ : алюминий > 0,017, фторид-ион > 0,45
	Отсутствуют	<i>Биомаркеры негативного эффекта (лабораторные, функциональные) и их минимальные действующие уровни</i> : 1) индекс эозинофилии > 15%, CD127+ лимф. > 0,015-0,04 · 10 ⁹ /дм ³ , CD3+ CD95+ лимф. > 0,4-0,7 · 10 ⁹ /дм ³ , IgE общий > 99,9 МЕ/см ³ , IgE к Mn > 1,21 МЕ/см ³ , IgE к Cr > 1,01 МЕ/см ³ , IgG к Al > 0,1 у.е., МДА > 2,5 мкмоль/дм ³ , AOA > 38,6%, СОД > 88,1 нг/см ³ , p53 > 1,8%, IL-1бета > 1 пг/см ³ , Вах > 9%, Bcl-2 > 1,5%, TNF-рецептор > 1,5%, глутамат > 65,9 мкмоль/дм ³
Лица с доказанным вредом здоровью	Отсутствуют	Конкретный список детей с причиненным вредом (51 ребенок), из них 15 детей со средней степенью и 36 детей с легкой степенью тяжести причинения вреда
Дополнительные случаи заболеваний	<i>Прогнозный уровень</i> : 0,1 сл./чел./год (популяционный)	<i>Фактический уровень дополнительных случаев</i> : 2 сл./чел./год (индивидуальный)

вреда приоритизированы химические вещества по 8 обоснованным биомаркерам экспозиции (марганец, медь, алюминий, о-ксилол, фтор, никель, формальдегид, хром (VI)), являющимися факторами причинения вреда. Приоритизированы негативные ответы в виде конкретных нозологических форм по 18 обоснованным биомаркерам негативных эффектов со стороны органов дыхания и патогенетически связанных с ними систем (индекс эозинофилии, CD127-лимфоциты, CD3⁺CD95⁺-лимфоциты, IgE общий, IgE специфический к Mn, к Cr, IgG специфический к Al, МДА, АОА, СОД, p53, IL-1бета, Вах, Bcl-2, TNF-рецептор, глутамат в сыворотке крови, суммарный объем воздуха через нос, ФЖЕЛ или ОФВ1), а также по фактическому количеству дополнительных случаев хронических заболеваний органов дыхания, детерминированных химическими факторами риска, в течение года (2 сл./чел./год).

Наиболее информативные показатели и критерии риска и фактически причиненного вреда здоровью служат научно-методической основой разработанных методических подходов к оптимизации муниципальной системы социально-гигиенического мониторинга для повышения объективности анализа причинно-следственных связей в системе «факторы атмосферного воздуха – состояние здоровья населения в зоне влияния крупного хозяйствующего субъекта».

Апробация методических подходов, включающих ранжирование химических факторов риска, идентификацию зоны воздействия, параметризацию причинно-следственных связей, алгоритмизацию доказательства фактического причинения вреда здоровью на базе биомаркерной диагностики, позволили обосновать актуальные показатели для системы СГМ муниципального уровня: 8 веществ в атмосферном воздухе (марганец, медь, алюминий, ксилол, фториды газообразные, никель, формальдегид, хром (VI)), которые должны подлежать систематическому контролю (вместо существующих 5 общераспространенных); 4 показателя фактически причиненного вреда в виде конкретных нозоформ (аллергический ринит, хронический тонзиллит, хронический назофарингит, бронхиальная астма); 216 коэффициентов для анализа причинно-следственных связей. Обосновано построение системы социально-гигиенического мониторинга. Уточнена зона наблюдения, которая является, оптимальной по локализации и значительно сокращенной по площади (3,5 км² вместо 80 км²), адекватной территории максимального воздействия (оцененной как зона реализованного риска здоровью) и являющейся наиболее репрезентативной для мониторинга. Определено минимально достаточное количество репрезентативных точек контроля (2 вместо 5) и их пространственное размещение в зоне максимального воздействия (в отличие от существующего расположения точек контроля) (рис. 6.4, 6.5) [Тихонова И. В., Землянова М. А., 2019].

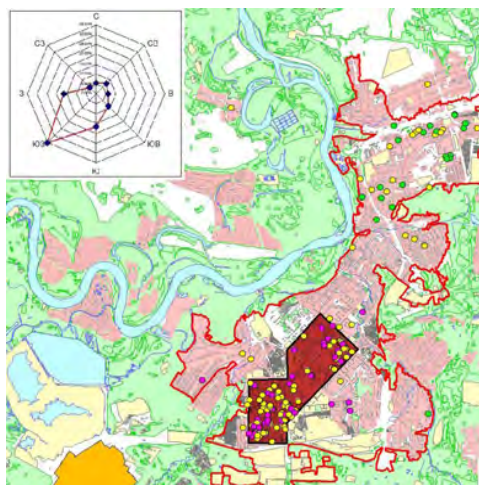


Рис. 6.4. Локализация зоны максимального воздействия на здоровье — репрезентативная зона мониторинга



Рис. 6.5. Репрезентативные точки № 1, 2 (количество и размещение) постов наблюдения в зоне максимального воздействия

Уточнены программы инструментальных и лабораторных исследований, порядок оценки причинно-следственных связей риска и причиненного вреда здоровью. Для повышения адекватности и надежности принимаемых управленческих решений обоснована необходимость:

- *в рамках социально-гигиенического мониторинга*

1) расширение программы контроля качества атмосферного воздуха в репрезентативных точках с обязательным включением веществ, приоритизированных по критериям причинения вреда:

- систематические наблюдения по полной программе за марганцем, медью, алюминием, ксилолом, фторидами газообразными, никелем, формальдегидом, хромом (VI);
- периодические наблюдения по полной программе за взвешенными веществами, взвешенными частицами PM_{2,5} и PM₁₀, толуолом, азота оксидом, азота диоксидом, серы диоксидом, пылью неорганической с SiO₂ 20–70 %, ванадием;
- интеграция в систему СГМ методов биологического мониторинга, предусматривающих контроль содержания в биосредах маркеров экспозиции с учетом их критериев безопасности: в крови — марганца (до 0,012 мг/дм³), меди (до 0,60 мг/дм³), хрома (до 0,002 мг/дм³), никеля (до 0,003 мг/дм³), о-ксилола (до 0,0001 мг/дм³), формальдегида (до 0,04 мг/дм³); в моче — алюминия (до 0,017 мг/дм³), фторид-иона (до 0,45 мг/дм³);

- обязательный учет заболеваний органов дыхания по классу в целом и отдельным нозологическим формам (аллергический ринит, хронический тонзиллит и назофарингит, бронхиальная астма), этиопатогенетически связанных с воздействием факторов причинения вреда;
 - *в рамках контрольно-надзорной деятельности*
- на объекте чрезвычайно высокой категории потенциального риска причинения вреда здоровью, являющегося источником выбросов в атмосферный воздух приоритетных веществ, расширить объем лабораторного сопровождения, адекватно показателям, причиняющим вред здоровью (алюминий, марганец, фториды газообразные, медь, хром (VI), никель, формальдегид, ксилол) при осуществлении плановых выездных проверок (1 раз в год).

Оптимизация системы мониторинговых наблюдений по критериям причиненного вреда отвечает существующим условиям и трендам и позволяет значительно повысить эффективность объективизации анализа причинно-следственных связей между воздействием факторов атмосферного воздуха и состоянием здоровья населения для использования их в качестве информационной основы при разработке мероприятий по митигации последствий воздействия на здоровье населения.

Гигиеническая оценка показала, что санитарно-гигиенические и профилактические мероприятия, направленные на митигирование негативных последствий, должны включать: формирование государственного задания по планированию деятельности в части исследований атмосферного воздуха на территории селитебной застройки, оформление и направление предписаний для проведения экспертизы; обоснование предложений по обеспечению надлежащего качества атмосферного воздуха и программам профилактики (первичной, вторичной, третичной), направленным на предупреждение и устранение последствий причинения вреда здоровью, детерминированного воздействием аэрогенного химического фактора; информирование населения о рисках здоровью.

Особое внимание уделяется подходам к обоснованию приоритетных веществ, требующих регулирования, установленных по результатам оценки расчетного риска и доказанного реального вреда здоровью [Карелин А. О. и др., 2019; Ракитский В. Н. и др., 2019; Зайцева Н. В. и др., 2022а]. Предложен подход, обеспечивающий переход от максимального к минимально-достаточному перечню веществ, отражающему критические нарушения обязательных требований. Перечень веществ представлен в таблице 6.5.

Реализация подхода показала, что всего поступало в составе выбросов в атмосферный воздух города на момент обследования 45 веществ. Формализованный риск установлен для 23 из них, в том числе переоцененный, то есть не подтвержденный в дальнейшем, риск — по 9 веществам.

Доказано причинение реального вреда различной степени тяжести 14 веществами, из них только высокой степени — 5. В результате из 45 веществ критически значимыми, подлежащим первоочередному регулированию, являются только 5. Это может быть убедительной базой дифференциации мер к снижению регуляторной нагрузки и концентрации усилий на максимальных рисках и ущербах здоровью.

Таблица 6.5

**Минимально-достаточный перечень веществ,
подлежащих первоочередному регулированию**

Факторы расчетного риска (23 вещества)	Факторы причинения реального вреда (14 веществ)	Факторы причинения реального вреда высокой степени тяжести, подлежа- щие обязательному перво- очередному регулированию (5 веществ)
• Бенз(а)пирен • ДиАлюминий триоксид • Марганец и его соединения • Никель оксид • Хром (VI) оксид • Фториды газообразные • Фториды неорганические плохо растворимые • Формальдегид • Бензол • Толуол • Ксилол • Этилбензол • Фенол • Взвешенные вещества • Сероводород • Метимеркаптан • Азота (II) оксид • Азота диоксид • Хлор • Углерода оксид • Серы диоксид • Медь оксид • Свинец и его неорганические соединения	• Бенз(а)пирен • ДиАлюминий триоксид • Марганец и его соединения • Никель оксид • Хром (VI) оксид • Фториды газообразные • Фториды неорганические плохо растворимые • Формальдегид • Бензол • Толуол • Ксилол • Этилбензол • Фенол • Взвешенные вещества	• Бенз(а)пирен • Фториды газообразные • Фториды неорганические плохо растворимые • Фенол • Формальдегид

Сопоставительный анализ выявил расхождение как в сторону переоценки, так и недооценки расчетного риска по отношению к фактически реализованному (табл. 6.6).

Таблица 6.6

Сравнительный анализ результатов оценки формального и фактически реализованного риска здоровью в условиях аэрогенной химической экспозиции

Критические органы и системы (класс болезней по МКБ-10)	Риск здоровью					Нозологическая форма заболевания (по МКБ-10)
	Расчетный		Адекватность результата расчетного риска	Реализованный		
	Величина риска (HI)	Степень опасности		Степень опасности	Величина вреда (r)	
Органы дыхания (J00-J99)	32.09	чрезвычайно высокая	переоценка	средняя	0.53	Астма с аллергокомпонентом (J45)
					0.48	Аллергический ринит (J30.3)
					0.33	Хронический синусит (J32.9)
Система крови с вовлечением иммунных механизмов (D50-D89)	9.68	чрезвычайно высокая	переоценка	высокая	0.57	Общий вариабельный иммунодефицит (D83)
Мочевыделительная система (N00-N39)	0.85	пренебрежимо малая	недооценка	средняя	0.37	Нефритический синдром (N05)
Система кровообращения (I00-I99)	0.84	пренебрежимо малая	недооценка	средняя	0.33	Нарушения сердечного ритма(I49.8)
			адекватно	пренебрежимо малая	0.11	Синдром слабости синусового узла (I49.5)
Кожа (L00-L99)	—	не определен	недооценка	низкая	0.19	Аллергический дерматит (L23)
				средняя	0.29	Атопический дерматит (L20.8)

В результате эпидемиологического анализа установлена особая значимость фактической доказательности реализованного риска здоровью в виде причиненного вреда. Выявлено расхождение как в сторону переоценки, так и недооценки расчетного риска по отношению к фактически реализованному. Например, в условиях аэрогенной экспозиции, факторами, формирующими расчетные риски здоровью, установлено порядка 24 веществ. При этом, выявлены факты недооценки рисков развития заболеваний со стороны системы кровообращения, мочевыделительной системы, кожи. Установлены также факты аггравации рисков со стороны органов дыхания, системы крови с вовлечением иммунных механизмов.

Зоны, оцененные по критериям формализованного риска и реального причинения вреда здоровью, представлены на рисунках 6.6, 6.7. Сопоставление представленных зон свидетельствует, что зона реального причинения вреда здоровью, в отличие от расчетной, занимает конкретную территорию в селитебной застройке, границы по степени опасности воздействия четкие. Зона репрезентативна для мониторинга.



Рис. 6.6. Зона расчетного риска
($HI = 45,3$)

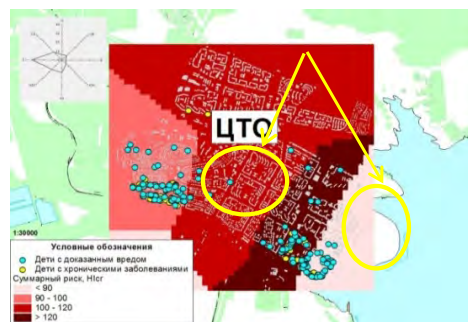


Рис. 6.7. Зона реального причинения
вреда здоровью

Таким образом, установлена особая значимость фактической доказательности реализованного риска здоровью в виде причиненного вреда. Сопоставимость расчетных и фактически полученных данных имеет очень большое значение для практики принятия адекватных управленческих решений. Это касается экологических, гигиенических, технологических, медицинских и других мер профилактики потерь здоровья населения в условиях химических нагрузок.

6.3. Развитие методологии применения системы биомаркеров экспозиции и негативных эффектов для гигиенической оценки типа комбинированного действия смеси химических веществ

Оценка типа комбинированного действия смеси химических веществ представляет собой одну из актуальных проблем гигиены. Изучение потенциального влияния одновременного поступления в организм и совместного воздействия нескольких химических веществ в различных сочетаниях, анализ и характеристика общих закономерностей комбинированной токсично-

сти лежат в основе методических подходов к оценке риска комбинированного действия загрязняющих веществ и его управлением [Meek M. E. et al., 2011; WHO, 2017]. Ключевой позицией является понимание того, что в реальных условиях население различных возрастных категорий постоянно подвергается воздействию широкого спектра химических смесей переменного состава [WHO, 2021]. Это может увеличивать риски для здоровья по сравнению с рисками отдельных веществ из-за потенциальных комбинированных эффектов, проявляющихся через схожие или разные механизмы.

В Российской Федерации под воздействием химических факторов риска здоровью находится более 71 млн человек [Государственный доклад, 2024]. Сохраняется подтверждение фактов хронических экспозиций населения высокотоксичными веществами, в том числе комбинированными смесями. Факторами, формирующими неприемлемые уровни риска, являются порядка 25 веществ. Масштабно распространено около 20 из них — биомаркеров экспозиции, в том числе бенз(а)пирен, формальдегид, бензол, этилбензол, фтористые соединения, алюминий, марганец, медь и др. По результатам биомониторинга человека металлы регистрируются выше референтных уровней до 8 раз, органические соединения — до 10 раз. Данные вещества относятся преимущественно к чрезвычайно и высоко опасным для здоровья человека (1 и 2 класс), оказывающие политропное действие на организм при внешнесредовом поступлении.

Одним из актуальных гигиенических аспектов данной проблемы является всестороннее изучение потенциального влияния одновременного поступления и совместного действия на организм нескольких химических веществ в различных сочетаниях, анализ и характеристика общих закономерностей комбинированной токсичности, прогнозирование возможных последствий со стороны здоровья [Meek M. E. et al., 2011]. Это легло в основу становления методологии оценки риска комбинированного действия загрязняющих веществ и его управлением [IGHRC, 2009]. Из-за большого количества химических веществ, присутствующих в объектах среды обитания, оценка риска химических комбинаций, в том числе смесей переменного состава, является сложной научной задачей, требующей разработки новых методических подходов и инструментов к её решению [Sturla, S. J. et al., 2014; Rotter S. et al., 2018; Ehab M. et al., 2023]. Для выделения ключевых направлений развития и совершенствования методологии её решения прежде всего необходима систематизация знаний в области изучения закономерностей и особенностей комбинированного действия токсикантов [Ракитский В. Н. и др., 2019; Mustafa E. et al., 2023].

Концепция установления и гигиенические аспекты проблемы комбинированного действия нескольких химических веществ развивалась на протя-

жении десятилетий и совершенствовалась в рамках достижений в междисциплинарных исследованиях в области токсикологии, гигиены, биохимии и др. с постоянно меняющимися ограничениями неопределенностей, понятий, методологий [Loewe S., Muischnek H., 1926; Bliss C. I., 1939] и приоритетов [US EPA, 2007; Meek M., 2013; OECD, 2018] как в мире, так и в России. Несмотря на это, теория комбинированной токсичности веществ в ходе эволюционного развития закрепила за собой систему основных устоявшихся терминов. В настоящее время выделяют три основных типа комбинированного действия нескольких химических веществ при одновременном поступлении в организм: аддитивный, синергетический и антагонистический (рис. 6.8), определения которых адаптированы и представлены в руководящих документах, подготовленных в рамках деятельности Всемирной организации здравоохранения (WHO) [WHO, 2009], Агентства по охране окружающей среды (US EPA) [US EPA, 2000], Межведомственной группы по рискам для здоровья от химических веществ (IGHRC) [IGHRC, 2009], Международной организации по программе химической безопасности (IPCS) [WHO, 2009], Государственной санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации [СанПиН 1.2.3685-21, 2021] и др.

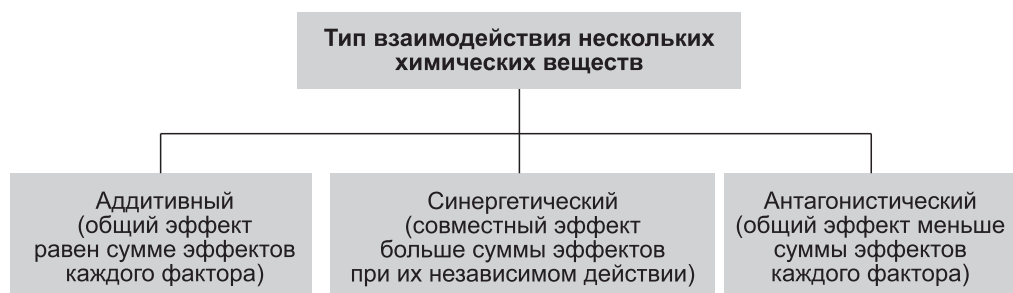


Рис. 6.8. Основные типы токсических ответов (эффектов) при комбинированном воздействии нескольких химических веществ

Разновидность взаимодействий основана на сравнении результирующего биологического эффекта смеси с простой суммой эффектов отдельных её компонентов при изолированном поступлении. Характер комбинированного действия, при котором суммарный эффект смеси веществ равен сумме эффектов каждого из них при изолированном действии, является аддитивным [WHO, 2017]. В таком случае предполагается, что смесь веществ ведет себя как одно вещество и отдельные ее компоненты являются полностью взаимозаменяемыми в изодозных или эквипотентных дозах или концентрациях [Общая токсикология, 2002].

При значительном превышении простой суммы действие оценивается как синергизм или сверхаддитивное, при существенном снижении – как антагонизм. Более детальное понимание механизмов комбинированного действия привело к возникновению частных случаев синергизма – потенцирование или более, чем аддитивное (суммарный эффект комбинации несколько превышает сумму эффектов каждого отдельного вещества) [Rodea-Palomares I. et al., 2015; Baecker D., 2017; WHO, 2017]. При синергетическом эффекте наблюдается значительное биологическое усиление действия компонентов смеси по мере их прохождения по биогеохимическим циклам и одновременном поражении нескольких систем организма. Это может приводить к более значимым негативным последствиям (например, сенсibiliзирующему, иммунотропному, гепатотропному, канцерогенному и др. эффектам) в силу наличия у веществ структурно-родственных связей или одинаковой тропности [Заболотских В. В., 2016; Шевляков В. В., Сычик С. И., 2019; Сковронская С. А. и др., 2022] и, как следствие, параллельных этиопатогенетических механизмов, приводящих к одному негативному эффекту [Жолдакова З. И. и др., 2012; Altenburger R. et al., 2012; Минигалиева, И. А., 2016; Мирзакаримова М. А., 2017; Шевляков В. В., Сычик С. И., 2019; Mustafa E. et al., 2023]. Развитие токсических эффектов зачастую является следствием связывания химического вещества с определенными клеточными структурами-мишенями, называемыми рецепторами (например, с белками, нуклеиновыми кислотами, липидными элементами биомембран и др.), которое запускает череду негативных изменений в той или иной эффекторной системе организма [Синергизм и связанные с ним термины, 2019; Батян А. Н. и др., 2016]. Разновидностью синергичности в теории систем и других областях знаний (биологии, генетике, экологии) является понятие эмерджентности — появление негативных эффектов, не присущих изолированному воздействию каждого компонента смеси. Специфика понятия заключается в его новизне: чем сложнее многокомпонентная структура системы, тем более объемные свойства эмерджентности [Хадарцев А. А., 2019].

В случае, если суммарный эффект смеси значительно ниже суммы эффектов отдельных ее компонентов или отсутствует вообще, то комбинированное действие носит антагонистический характер [WHO, 2017]. При этом вещества могут влиять на кинетику поступления, превращения и выведения друг друга, а также быть конкурентными и неконкурентными антагонистами без изменения, с сохранением или усилением максимальной величины биологического ответа [Vauquelin G. et al., 2002]. Взаимодействие неконкурентного антагониста с собственными рецепторами не приводит к независимому биологическому эффекту, а снижает эффект при образовании комплекса агонист-рецептор. В результате устанавливаются новые и/или

увеличиваются/снижаются существующие уровни рисков негативного воздействия на здоровье, что может модифицировать действие факторов, формирующих медико-демографические потери, связанные с риск-ассоциированной смертностью и заболеваемостью [Сковронская С. А. и др., 2022].

Первые научные разработки, посвященные изучению характера комбинированного действия веществ, основывались преимущественно на экспериментах с биологическими объектами (мелкими грызунами) при моделировании острой и субхронической токсичности, которая оценивалась одним эффектом (например, летальным), Примером таких исследований является смесь нейтроактивных инсектицидов (неоникотиноид и пиметрозин) [Ducrot V. et al., 2010; Сковронская С. А. и др., 2022]. Однако результаты таких экспериментов практически не подвергались адекватному математическому моделированию [Куценко С. А., 2002; Минигалиева И. А. и др., 2017; Мирзакаримова М. А., 2017] и анализ только одного критерия (летального эффекта) не отражал умеренные и слабые реально существующие воздействия, что требовало развития действующих подходов.

Известно, что при различном соотношении одних и тех же химических веществ смеси могут показывать разные реакции токсичности. В отличие от отдельных химических веществ смеси не имеют или имеют ограниченные экспериментальные наборы данных по токсичности. При этом, тип комбинированного действия двух и более веществ не является однозначным и постоянным в разных диапазонах их доз и режимах введения. Известны случаи, когда с изменением вводимых доз веществ антагонизм постепенно сменяется другим типом взаимодействия, например, потенцированием (усилением действия). Вероятность различных аддитивных, синергических или антагонистических эффектов воздействия в большей степени изучена для различных металлов и металлоидов и отдельных органических/неорганических соединений. Типичные примеры эффектов при действии комбинаций металлов и металлоидов представлены в таблице 6.7 [Telišman S., 1995; Toxicity and assessment of chemical mixtures, 2012; Белецкая Э. Н., Онул Н. М., 2014].

Дальнейшее развитие экспериментального моделирования реализует возможность применения двух- или трехфакторных комбинаций веществ для оценки характера их действия в смеси. При выборе компонентов учитывается класс токсичности и опасности каждого из них, а также сведения о токсикокинетике и токсикодинамике [Кацнельсон Б. А. и др., 2015; Klaminder J. et al., 2016].

В таких экспериментах дополнительно оцениваются негативные эффекты со стороны конкретной системы или органа (например, сердечно-сосудистой, нервной систем, печени) для каждого из бинарных сочетаний

Таблица 6.7

Базовые эффекты возможных комбинированных взаимодействий, связанных с некоторыми металлами, металлоидами и неорганическими соединениями

Токсичный металл или металлоид	Базовые эффекты взаимодействия с другими веществами
Алюминий (Al)	Снижает скорость абсорбции Ca и нарушает метаболизм Ca; дефицит Ca повышает скорость абсорбции Al. Нарушает метаболизм фосфатов. Недостаточно данных о взаимодействии с Fe, Zn и Cu (например, другой металл, возможно, играет роль посредника или антагониста) Снижает скорость всасывания F в кишечнике. В присутствии F увеличивается концентрация Al в костной ткани. Нейротоксическое действие Al усиливается в присутствии F при пероральной экспозиции, ослабляется при ингаляционной экспозиции
Мышьяк (As)	Влияет на распределение Cu (повышенное содержание Cu в почках и снижение Cu в почках, сыворотке и моче). Нарушает метаболизм Fe (повышенное содержание Fe в клетках печени с одновременным снижением гематокрита). Zn снижает скорость абсорбции неорганического As и снижает токсичность As. Se снижает токсичность As, и наоборот
Кадмий (Cd)	Снижает скорость и нарушает метаболизм Ca; дефицит Ca повышает скорость абсорбции Cd. Нарушает метаболизм фосфатов, т.е. повышает выведение фосфатов с мочой
Кадмий (Cd)	Нарушает метаболизм Fe; дефицит Fe повышает скорость абсорбции Cd. Влияет на распределение Zn; Zn снижает токсичность Cd, в то время как его влияние на скорость абсорбции Cd неясно. Se снижает токсичность Cd. Mn снижает токсичность Cd при воздействии низкого уровня Cd. Недостаточно данных о взаимодействии с Cu (т.е. возможна роль Zn или другого металла в качестве посредника). Высокий уровень поступления Pb, Ni, Sr, Mg или Cr(III) может снижать скорость абсорбции Cd
Ртуть (Hg)	Влияет на распределение Cu, способствуя повышению Cu в печени. Zn снижает скорость абсорбции неорганической Hg и снижает токсичность Hg. Se снижает концентрацию Hg в почках, но в то же время снижает токсичность Hg в почках за счет усиления синтеза металлотионина, образующего хелатные соединения с Hg
Свинец (Pb)	Нарушает метаболизм Ca; дефицит Ca в диете повышает скорость метаболизма неорганического Pb и повышает токсичность Pb. Нарушает метаболизм Fe; дефицит Fe в диете повышает токсичность Pb, в то время как его влияние на скорость абсорбции Pb неясно. Нарушает метаболизм Zn и повышает выведение его с мочой; дефицит Zn в диете повышает скорость абсорбции неорганического Pb и повышает токсичность Pb. Se снижает токсичность Pb. Недостаточно данных о взаимодействии между Cu и Mg (т.е. возможно Zn или другой металл играет роль посредника)

компонентов смеси [Кацнельсон Б. А. и др., 2015; Минигалиева И. А. и др., 2017; Богданов, Р. В. и др., 2022; Ven V. D. et al., 2022]. Вероятность различных аддитивных, синергических или антагонистических эффектов действия в большей степени изучена для различных металлов и металлоидов (алюминий, марганец, никель, мышьяк, кадмий, свинец, ртуть) [Katsnelson B. A. et al., 2015; Минигалиева И. А., 2016; Haksoo J. et al., 2023]. Дальнейшие взаимодействия могут иметь место из-за взаимного влияния необходимых элементов (например, широко известный антагонистический эффект меди на скорость абсорбции желудочно-кишечного тракта, а также метаболизм цинка, и наоборот). Показано, что главной причиной взаимодействий является конкуренция различных веществ за одни и те же реакционноспособные центры связывания в аминокислотах и ферментах (сульфгидрильная группа $-SH$ – для ртути, мышьяка, сурьмы, таллия и их органических соединений; карбоксильная группа $-COOH$ – для свинца, кадмия, никеля, меди, марганца, кобальта), металлопротеинах (металлоплатинин для меди и цинка) и тканях (клеточные мембраны и органы-барьеры для свинца, ртути и олова) и др. Эти взаимодействия могут играть важную роль в модификации патогенетического механизма развития ряда хронических заболеваний (например, органов дыхания, головного мозга, эндокринной системы и др.), в основе которого лежат активация свободно-радикальных процессов и воспаление [Кацнельсон Б. А. и др., 2015; Caporale N. et al., 2022].

В последующем в целях повышения объективности и точности оценки комбинированного действия дополнительно к эксперименту применяется математическое моделирование, например, методами наименьших квадратов, линейного и нелинейного регрессионного анализа, а также графические приёмы (анализ изобол). Совместные результаты подтверждают, что тип действия может зависеть от концентраций химических веществ, количественных соотношений между компонентами смеси и выбранных показателей эффекта [Жолдакова З. И. и др., 2012; Кацнельсон Б. А. и др., 2015].

Несмотря на достаточную точность полученных данных, такого рода исследования имеют ряд ограничений: неопределенности в осуществлении количественного переноса значений и установление соизмеримых концентраций веществ в силу межвидовых различий организма модельных биологических объектов и человека [Минигалиева И. А. и др., 2020]; сложность экспериментального моделирования многофакторной комбинации химических веществ, формирующих экспозицию в реальных условиях [Кацнельсон Б. А. и др., 2015]; сложность идентификации каждого вещества в ультрамалых количествах в конкретной смеси [Рахманин Ю. А., Малышева А. Г., 2013]; противоречивость интерпретации преобладающего типа действия веществ, поскольку при выборе различных показателей состояния модель-

ного организма в одной и той же комбинации могут наблюдаться противоположные результаты [Кацнельсон Б. А. и др., 2015]. Вместе с тем аккумулялирование сведений о физико-химических и токсиколого-гигиенических свойствах веществ, в том числе смесей, и путях их воздействия позволило сформировать курируемые информационные ресурсы (ATSDR ToxProfiles, RTECS, RAIS, АРИПС и др.), материалы которых являются отправной точкой для оптимизации поиска релевантных данных и входными параметрами для количественных оценок [NRDC, 2015].

В то же время необходимо учитывать, что имеющиеся научные обобщения недостаточны в качестве теоретической основы для прогнозирования комбинированного действия, играющего одну из основных ролей в рамках профилактической гигиены умеренных и даже слабых воздействий, угрожающих развитием хронических нарушений состояния здоровья с полисистемными и взаимообусловленными эффектами. То, что при этом типы комбинированной токсичности могут быть неодинаковыми по отношению к разным эффектам, выявляется практически всегда, когда этот аспект проблемы исследуется, но такие исследования носят ограниченный характер. Их теоретическое обобщение недостаточно, а практические выводы, в том числе в свете задач гигиенического нормирования и оценки риска, не ясны [Минигалиева И. А., 2019].

Развитие и широкое практическое применение методологии оценки риска при воздействии химических факторов среды обитания внесло существенный вклад в расширение взглядов на оценку комбинированного действия смесей. На международном уровне отмечаются значительные достижения в этой области исследований, что отражено в руководящих документах, подготовленных в рамках деятельности Всемирной организации здравоохранения (WHO) [Meek M. E. et al., 2011; WHO, 2017] и Международной организации по программе химической безопасности (IPCS) [WHO, 2009]. Многоуровневая структура WHO/IPCS для оценки риска комбинированного воздействия нескольких химических веществ [Meek M. E. et al., 2011] хорошо известна. Применялась и адаптировалась другими организациями для их целей, например, научными комитетами Европейской комиссии (SCHER/SCENIHR/SCCS, CEFIC и ECHA) [CEFIC, 2010; ECHA, 2015; Зайцева Н. В. и др., 2016]. Данная методология иерархического (поэтапного) подхода позволяет сосредоточить исследования на конкретных задачах при изучении действия смеси веществ [Meek M. E. et al., 2011]. Подход основан на концепции аддитивности доз для эффектов комбинированного действия и предполагает комплексную и повторяющуюся оценку экспозиции (от простой полуколичественной до детализированной с использованием натуральных замеров) и риска (от суммирования доз всех компонентов до детализации

активности и способа действия веществ с применением зависимостей «доза-ответ»). Реализация методической схемы позволяет устанавливать приоритеты и перераспределять ресурсы при управлении рисками [Meek M. E. et al., 2011; Dietrich C. et al., 2022]. Сутью является положение: если по результатам оценки риска на начальном уровне с использованием общепринятых консервативных предположений риск не установлен, то нет причин для беспокойства, следовательно, дальнейшее инвестирование средств и ресурсов в эту оценку не производится. Однако, если результаты первоначальной консервативной оценки указывают на чрезмерный риск, тогда оценка уточняется с применением большего количества данных для получения более точных моделей [Meek M. E. et al., 2011]. Вместе с тем результаты углубленных исследований при оценке риска здоровью и доказательство фактов его реализации показали, что применяемый подход простого сложения не в полной мере (возможна как недооценка, так и переоценка) учитывает суммарный риск при комбинированном действии, о чем свидетельствует измеримый эффект смеси даже при небольших концентрациях её отдельных компонентов [Meek M. E., 2013; Минигалиева И. А. и др., 2017; Синергизм и связанные с ним термины, 2019].

Большинство Европейских Регламентов (Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметических средствах (FFDCA), Закон о средствах борьбы с вредителями (PCPA)) предусматривают необходимость рассмотрения потенциальных комбинированных эффектов от воздействия нескольких химических веществ в преднамеренных смесях, имеющих общие механизмы токсичности, с учетом известных и ожидаемых кумулятивных и синергетических эффектов [FFDCA, 2024; PCPA, 2023]. Некоторые из подходов предназначены как общие, применимые для различных целей. Например, Европейским агентством по безопасности продуктов питания (EFSA) разработана многоуровневая структура для гармонизированных методологий оценки риска здоровью человека, животных и экологических зон, основанная на формулировке проблемы, оценке воздействия, идентификации и характеристике опасностей и риска, включая анализ неопределенности [EFSA, 2018]. Пилотная реализация подхода выполнена на примере группировки пестицидов, состоящей из четырех этапов:

- 1) выявление конкретных токсических эффектов, которые отрицательно влияют на орган или систему, т.е. идентификация опасности (например, воздействие на тиреоидную систему);

- 2) характеристика опасности, описывающая конкретное неблагоприятное воздействие на орган или систему (например, изменение уровня гормонов, отражающее воздействие на фолликулярные клетки щитовидной железы);

3) сбор данных по показателям (например, изменения уровня гормонов при дозе, обуславливающей неблагоприятный эффект), которые указывают на определенный токсический эффект (например, дисбаланс тиреоидной системы) в органе/системе;

4) группировка пестицидов, которые проявляют схожий токсикологический эффект по отношению к конкретному органу/системе (например, токсичность для фолликулярных клеток щитовидной железы) [EFSA, 2018].

Стоит отметить, что в данном подходе неблагоприятный исход от действия компонентов смеси в группировке может иметь различные молекулярные детали (активация множества ядерных рецепторов, наличие разных ключевых событий), но при этом параллельно идущие молекулярные ветви событий приводят к одному негативному эффекту [Lichtenstein D. et al., 2020]. Для изучения изменений в кинетических процессах взаимодействий (прогнозирование абсорбции, распределения, метаболизма, выведения химических веществ из организма), которые раскрывают механизмы токсикологических взаимодействий между компонентами смеси, предложены модели физиологически обоснованной фармакокинетики (PBPK). Однако эксперты нескольких организаций пришли к выводу, что в настоящее время имеется мало эмпирических доказательств взаимодействий, происходящих между компонентами смеси при (низких) уровнях доз, релевантных сценариям воздействия через рацион питания среди населения в целом. Это особенно значимо для химических веществ, подлежащих регулированию таким образом, чтобы индивидуальное воздействие не превышало соответствующие ориентировочные значения, основанные на здоровье (EFSA, SCHER/SCENIHR/SCCS) [Rotter S. et al. 2018].

В развитие методологии оценки комбинированного действия принят многоуровневый подход к оценке кумулятивного риска, который начинается с анализа на уровне скрининга с использованием консервативных предположений об опасности и воздействии на основе уровня охвата и необходимой детализации [Rotter S. et al. 2018]. Так, Агентство по охране окружающей среды (US EPA) для группировки химических веществ с общим механизмом действия исходит из того, что не все химические вещества могут являться факторами риска, требующими мер по его снижению [US EPA, 2002]. В случае если общий механизм действия компонентов смеси не идентифицирован, оценка совокупного риска не оправдана. При наличии ограниченных данных общего токсикологического профиля определяется кандидат по группе общего механизма, проводится анализ его токсичности и воздействия [US EPA, 2002]. Важно отметить, что предположения, используемые при группировке химических компонентов смеси, могут вносить ряд неопределенностей:

- неадекватная информация о вторичных эффектах смеси при предположении о способе действия компонентов (аналогичный или различный);
- упущения в группах оценки вследствие отсутствия информации о воздействии химических веществ;
- неточный уровень точности, для которого дана характеристика совместного действия химических веществ в смеси, учитывая, что оценки воздействия в течение длительных и различных периодов времени могут быть основаны на нескольких источниках.

Ряд подходов, например, Агентства по токсичным веществам и регистрации заболеваний, разработаны для оценки химических смесей из определенного источника воздействия или принадлежащих к группе химических веществ с определенным составом (ATSDR, 2018). Негативные эффекты от всей смеси можно оценить при тестировании самой смеси, а также основываясь на данных, полученных при тестировании смеси аналогичного состава. Если в соответствующих исследованиях токсичности обнаружены неблагоприятные эффекты, количественная оценка может быть проведена непосредственно по этим данным. Этот подход позволяет учитывать любые неопознанные материалы в смеси и любые взаимодействия между ее компонентами, но он не определяет химические вещества, ответственные за эффекты или взаимодействия в смеси, и не предоставляет никакой информации о токсичности отдельных компонентов смеси. Данный подход ограничен смесями, которые существенно не меняются в своем составе, и поэтому не рекомендуется в качестве общего подхода [Groten J. P. et al., 2001; Wilbur S. B. et al., 2004].

Другой подход, который обычно используется, когда компоненты смеси известны, заключается в математическом прогнозировании совместного действия компонентов. Выбор математического подхода для использования зависит в основном от выбора: действуют ли компоненты смеси по одному и тому же способу или они действуют независимо [Groten J. P. et al., 2001]. Поэтому его оптимальное использование определяют знания состава смеси, ее отдельных компонентов, информации об их ассоциации с группами химических веществ. Такая информация может быть основана на химических структурах и связях «структура-активность» (качественных или количественных), молекулярном моделировании, структурных предупреждениях или токсикологических реакциях (эффектах) [Toxicity and assessment of chemical mixtures, 2012].

Оценка опасности смеси химических веществ может быть основана на худшем предположении, что все её компоненты имеют ту же потенциальную опасность развития негативных последствий для здоровья, что и наиболее

токсичный компонент в дозо-аддитивной манере. Детерминированная оценка опасности может быть уточнена с использованием отдельных точек отсчета для общего неблагоприятного эффекта (уровни отсутствия наблюдаемых неблагоприятных эффектов (NOAELs) или контрольные дозы (BMDs)) для каждого из компонентов и относительных факторов эффективности (RPF) для этого эффекта. Кроме этого, оценка может быть дополнительно уточнена с использованием данных/моделей «доза-реакция» и моделирования РВРК для предоставления оценок воздействия и, таким образом, вероятностных оценок опасности. Вся подробная информация о механизмах, лежащих в основе токсичности (способ действия (MoA), путь неблагоприятного исхода (AOP)), если она доступна, может быть использована для уточнения группировки химических веществ, для которых проводится оценка риска комбинированного действия.

Основная проблема для группировки заключается в невозможности идентифицировать и оценить все потенциальные химические смеси. Это определяет приоритетность химических веществ для оценки риска смесей и организацию в соответствующие группы оценки для разработки и уточнения методологий в этой области. Потенциал воздействия и аналогичные эффекты являются ключевыми факторами, которые должны определять приоритетность, а также группирование химических веществ.

При наличии достаточных доказательств того, что компоненты смеси действуют самостоятельно, т.е. приводят к одному и тому же неблагоприятному исходу (сложение ответа или эффекта) через совершенно разные механизмы, концепция независимого действия является более подходящей, чем сложение доз [Meek M. E. et al., 2011]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания оценило значимость разных способов действия для оценки риска комбинированного действия веществ, которые оказывают общий неблагоприятный эффект на один и тот же орган/систему [Groten J. P. et al., 2001]. Группа пришла к выводу, что не было случая, задокументированного в научной литературе, когда независимое действие давало прогнозы, которые были более консервативными, чем сложение дозы для эффектов смеси химических веществ, вызывающих тот же неблагоприятный исход, и, следовательно, сложение дозы будет надлежащим образом консервативным предположением по умолчанию. Этот подход поддерживается выводами других организаций (US EPA, SCHER /SCENIHR/SCCS, ATSDR). Поэтому группа экспертов рекомендовала использовать сложение доз для оценки риска комбинированного воздействия смесей пестицидов с различными способами действия при условии, что они вызывают общий неблагоприятный результат [Groten J. P. et al., 2001]. Кроме этого, следует учитывать факт, что взаимодействия между компонентами смеси вызывают си-

нергетические или антагонистические эффекты. Некоторые из доступных руководств обсуждают методы оценки риска смесей с взаимодействиями между компонентами. Они часто основаны на модификациях методологии индекса опасности путем оценки веса доказательств данных бинарного взаимодействия (метод BINWOE) или путем применения дополнительного фактора неопределенности для возможных взаимодействий. Метод BINWOE категоризирует, основываясь на качественном анализе эмпирических наблюдений и механистических соображений, наиболее правдоподобные причины потенциального влияния одного соединения на токсичность другого в смеси для данного сценария воздействия [Rotter S. et al., 2018].

В рамках последующего совершенствования подходов к оценке риска комбинированного действия смеси химических веществ Европейским союзом по биомониторингу человека (European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU), 2020) предложен альтернативный подход с возможным применением персонализированных коэффициентов и индексов опасности исходя из количественных уровней химических веществ, их метаболитов в биологических средах организма (оцениваемых как биомаркеры экспозиции), их референтных концентраций и максимального кумулятивного отношения [Ehab M. et al., 2023]. В результате определяются лица, подверженные комбинированному действию веществ с учетом ранжированной категории риска [Куценко С. А., 2002; Meek M. E., 2013; Мирзакаримова М. А., 2017; Минигалиева И. А. и др., 2020]. При этом существует возможность исключения вещества из смеси, оказывающего предположительно доминирующее влияние, тем самым опровергнуть или подтвердить достаточность мер по управлению рисками [Р 2.1.10.3968-23, 2023]. Подход основан на научном обосновании фактора для каждого химического вещества, который можно было бы включить в оценку риска, с учетом неблагоприятных токсикологических воздействий и современных знаний о них. В качестве базовых могут быть использованы теоретические тематические и/или экспериментальные исследования смесей, основанные на оценках восстановленных или целых смесей. Химическим веществам, которые способствуют эффекту смеси выше определенного процента, следует назначить «коэффициент, определяющий смесь» (MDF, mixture driver factor) за конкретное неблагоприятное воздействие. Оценка риска конкретного химического вещества может затем учитывать величину и количество, чтобы определить окончательный допустимый уровень потребления или приемлемый уровень воздействия для человека.

Несмотря на то, что подход все же основан на предположении об аддитивных эффектах смеси и игнорирует возможность более сложных типов действия, которые бы увеличивали или уменьшали риски, можно выделить

ряд преимуществ его применения. К их числу относится предоставление информации о реальном воздействии химической смеси на человека, о кластерах одновременно встречающихся веществ, количественно оцененных даже в ультрамалых концентрациях с помощью современного инструментально-методического обеспечения (атомная абсорбция, хромато-масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография) [Р 2.1.10.3968-23, 2023]. Предложенный подход позволил ранжировать и категоризировать факторы риска комбинированной экспозиции, вызывающие негативные эффекты со стороны здоровья [Ehab M. et al., 2023]. Это повысило объективность результатов оценки санитарно-гигиенической ситуации и эффективность мероприятий по предотвращению и минимизации негативных последствий, связанных с комбинированным действием химических веществ [МУК 4.1.3040-12, 2013; Мирзакаримова М. А., 2017; МУК 4.1.3589-19, 2019; Lichtenstein D. et al., 2020].

В качестве примера можно упомянуть оценку риска химических веществ, влияющих на мужское репродуктивное здоровье, предусматривающего изучение сложности комбинированных персонализированных воздействий путем анализа вклада отдельных веществ в сумму риска [Kortenkamp A. et al., 2022]. Всего исследовано 9 химических веществ в моче мужчин, вызывающих эффект смеси: бисфенолы, фталаты, парацетамол, ПХД, диоксины, бензофенон-3, перфтороктансульфоновая кислота, метилпарабен, триклозан и некоторые пестициды. Для каждого участника исследования оценивали персональный индекс и коэффициент опасности химического вещества и рассчитывали максимальное кумулятивное отношение:

$$MCR = HI/HQ_{\max}, \quad (6.1)$$

где MCR — максимальное кумулятивное отношение;

HI — индекс опасности;

$HQ_{\max}$ — наибольшее числовое значение среди всех коэффициентов опасности [Kortenkamp A. et al., 2022].

Диаграмма рассеивания максимального кумулятивного отношения в зависимости от индекса опасности, где точки показателя MCR соответствуют каждому участнику исследования, представлена на рисунке 6.9.

Варианты управления рисками при комбинированном воздействии определяются условиями: персональный индекс опасности $HI = 1$ (точки MCR расположены в синем сегменте слева от вертикальной линии) — регион II; $HI \geq 1$, но $HQ \leq 1$ для любого отдельного химического вещества (белый сегмент между вертикальной линией, соответствующей $HI = 1$ и изогнутой линией) — регион III; $HI \geq 1$ и $HQ \geq 1$ хотя бы для одного вещества (красный сегмент справа) — регион I. Если; точки MCR выше горизонтальной линии,

соответствующей $MCR = 2$, то вклад одного вещества в HI 50 % и более (регионы Ia, IIa и IIIa); точки MCR ниже горизонтальной линии, то вклад в HI имеют несколько веществ (регионы Ib, IIb и IIIb). Исключение из сценария вещества, оказывающего доминирующее влияние на комбинированное действие смеси, позволяет подтвердить или опровергнуть предположение о достаточности смягчения риска при его отсутствии [Kortenkamp A. et al., 2022].

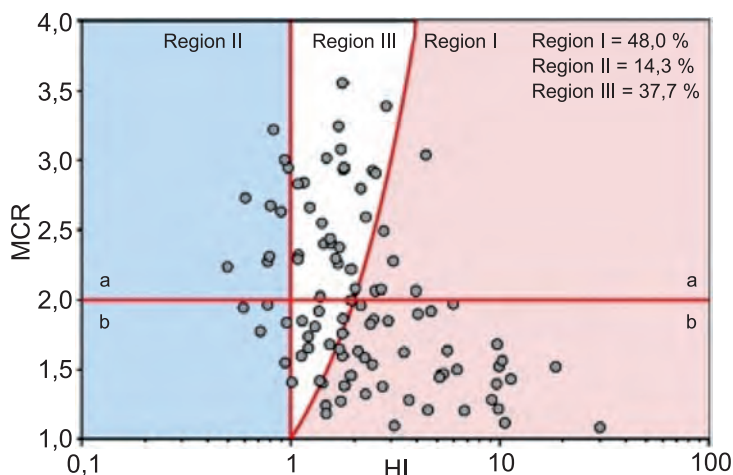


Рис. 6.9. Диаграмма максимального кумулятивного отношения в зависимости от индекса опасности [Kortenkamp A. et al., 2022]

Аналитическое обобщение существующих подходов к оценке опасности комбинированного действия химических веществ выявило различия в разных секторах регулирования и географических регионах, иногда значительные. В некоторых секторах оценка рисков комбинированного воздействия нескольких химических веществ в настоящее время не является существенным для рассмотрения, тогда как в других существует значительная потребность в исследованиях.

Выделен ряд проблем в исследованиях при оценке риска комбинированного воздействия нескольких химических веществ, требующих научно-методического решения:

- 1) разработка структурированных и гибких гармонизированных подходов к группировке химических веществ;
- 2) установление критериев оценки особенности комбинированного действия веществ, имеющих разнородные способы воздействия или неблагоприятные исходы;
- 3) разработка структурированных подходов к сбору данных о воздействии нескольких веществ одновременно или последовательно;

4) разработка руководства по анализу неопределенностей, связанных с оценкой риска комбинированного воздействия.

В настоящее время исследования по оценке нарушений здоровья населения в условиях реальных комбинированных экспозиций химических веществ, выявленных, в том числе, при углубленных медицинских исследованиях, свидетельствует, что воздействие таких смесей в раннем возрасте может вызывать изменения в организме, лежащие в основе повышенной восприимчивости к заболеваниям на протяжении всей жизни. При этом действие химических смесей может быть связано с негативными последствиями для здоровья даже на уровне или ниже концентраций, соответствующих предельно допустимым [Kortenkamp A. et al., 2022; Зайцева Н. В. и др., 2024]. Такие наблюдения являются прямым следствием аддитивного действия химических веществ, когда наблюдаемый эффект смеси вызван очень низкими (и часто неизмеримыми) концентрациями химических веществ, что в сумме дает измеримый эффект смеси [Ven V. D. et al., 2022; Ehab M. et al., 2023]. Это позволяет существенно повысить точность оценок формализованных (расчетных) рисков, исключить их аггравацию или недоучет [Зайцева Н. В. и др., 2024а; Патент 142280, 2024]. Особенно это является значимым для веществ, приоритетность которых определяется результатами расчётного риска и уточняется при оценке его реализации, в том числе в виде реального вреда, причиненного здоровью вследствие нарушений требований санитарного законодательства (наблюдаются расхождения в количестве приоритетных веществ до двух-трёх раз). Так, становится возможным минимизировать избыточность и неэффективность регулирующих мер, в том числе необоснованные финансовые затраты на их реализацию при переоценке формализованных рисков и несоответствии их реальной ситуации; скорректировать запланированные и/или реализуемые мероприятия при недооценке риска и малой эффективности предпринимаемых мер [Зайцева Н. В., Май И. В., 2020].

Поскольку информация о фактическом воздействии на конкретную группу населения является ключевым элементом оценки риска комбинированного действия химических веществ, для развития существующей методологии активно применяется потенциал биомониторинга человека в качестве инструмента для получения информации о реальных смесях, кластерах одновременно встречающихся химических веществ. Доказано, что полученные данные и опыт целесообразно применять при научном обосновании коэффициентов риска смеси и потенциального её воздействия на организм человека [Caporale N. et al., 2022]. Так в рамках Европейской инициативы по биомониторингу человека (HBM4EU) разработаны и апробированы в Бельгии, Чехии, Германии и Испании подходы к оценке совместного присутствия

химических веществ, а именно, корреляционно-сетевой анализ и неотрицательная матричная аппроксимация [Caporale N. et al., 2022]. Корреляционно-сетевой анализ – это графический метод визуализации, особенно эффективный для изучения биологических сетей, основанный на попарных корреляциях между переменными. Метод позволяет идентифицировать группы биомаркеров воздействия, которые более тесно связаны друг с другом [Gillis N., Plemmons R. J., 2013; Schwedler G. et al., 2020; Luijten M. et al., 2023]. Применение информативно сетевого анализа данных медико-биологических исследований совместного присутствия химических веществ в биологических средах человека [Perez-Gomez B. et al., 2013] основано на определении зависимости между биомаркерами экспозиции, измеренными у одного и того же человека в один и тот же момент времени [Loh M. M. et al., 2023]. В качестве потенциального маркера экспозиции для определения в организме (в биологических средах, субстратах) выбирают химические вещества, которые по аналитическим данным могут регистрироваться в биосредах в течение определенного времени после экспозиции человека и отражать уровень этой экспозиции. Определяются или исходные химические вещества, и/или его метаболиты, т.е. доказанные продукты трансформации в организме. Существующая методическая и инструментальная база позволяет идентифицировать до нескольких сотен неорганических и органических соединений в крови, моче, грудном молоке, желчи, волосах, зубах и др. Современные методы хромато-масс-спектрометрии, атомно-абсорбционной спектрометрии обеспечивают количественную оценку химических примесей в ультрамалых концентрациях. Это дает возможность подтверждения фактов контакта человека с химическим агентом даже в условиях низких и (или) кратковременных экспозиций [Нурисламова Т. В. и др., 2018; Zaitseva N. V. et al., 2021; Онищенко Г. Г. и др., 2024].

Биомониторинг человека потенциально может предоставить картину воздействия химических веществ в текущий момент времени, и эти данные целесообразно использовать для проверки наличия кластеров коррелирующих воздействий. Идентификация этих сообществ важна для анализа и интерпретации в рамках эпидемиологических исследований (какие соединения более связаны и, следовательно, должны рассматриваться в комплексе), а также для планирования исследований смесей в эксперименте (для установления комбинированных воздействий, действительно имеющих место в популяции), тем самым информируя о потенциальных путях сопутствующего воздействия [Perez-Gomez B. et al., 2013].

Применение сетевого анализа к множеству наборов данных биомониторинга по всей Европе [Loh M. M. et al., 2023] подтвердило разнообразные возможности, которые этот анализ может предложить в отношении оценки

риска смесей. Во-первых, сетевой анализ позволяет идентифицировать группы биомаркеров воздействия (сообщества), которые более тесно связаны, чем другие, т.е. реальные смеси. Сообщества на популяционном уровне дают представление о том, какие биомаркеры имеют схожую структуру концентрации. Например, Оттенброс и др. обнаружили, что ряд соединений полихлорированного бифенила (ПХБ) имеют тенденцию группироваться вместе в ходе сетевого анализа образцов пуповинной крови, проведенного Фламандским исследованием окружающей среды и здоровья населения. Такие закономерности могут быть объяснены схожими характерами воздействия или сходством токсикокинетики, и если они характеризуются не только аддитивной токсичностью, могут свидетельствовать о необходимости оценки риска. Это позволяет идентифицировать детерминанты, которые могут объяснить наблюдаемые изменения в закономерностях биомаркеров воздействия. Возможность ранжирования индивидуумов на основе их совокупного бремени воздействия делает сетевой анализ данных биомониторинга человека весьма ценным инструментом для оценки риска смеси [Perez-Gomez B. et al., 2013].

В исследованиях критерием оценки содержания химических веществ являются рекомендуемые значения или их эквиваленты, разработанные и/или собранные в рамках проекта HBM4EU. В результате создан «индекс опасности биомониторинга», который значительно облегчает идентификацию химических смесей, которым необходимо уделять приоритетное внимание при оценке риска для здоровья человека. Самый простой подход к оценке комбинированного эффекта различных компонентов химической смеси — это подход индекса опасности (HI), который предполагает аддитивность дозы [Ottenbros I. et al., 2021; Martin L. R. et al., 2023]. Индекс опасности при этом получен на основе реального воздействия смесей различных химических групп [Perez-Gomez B. et al., 2013]. Для установления HI химической смеси коэффициент опасности каждого химического компонента (HQ_i) рассчитывается путем масштабирования оцененного воздействия или дозы компонента в популяции на уровень воздействия, считающийся безопасным или приемлемым. Биологический коэффициент опасности для компонента (HQ_i) смеси рассчитывается по формуле (6.2):

$$HQ_i = \frac{\sum_{j=1}^n C_{ij}}{HBM - HBCV_i}, \quad (6.2)$$

где HQ_i — коэффициент опасности для *i*-го компонента смеси;

C_{ij} — концентрация биомаркера воздействия *i*-го компонента смеси для *j*-го индивида в популяции (мг/дм³);

HBM – HBGV_{*i*} — ориентировочное значение для *i*-го компонента смеси.

Затем индекс опасности (HI) химической смеси рассчитывается путем суммирования соответствующих *n* коэффициентов опасности по формуле

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i, \quad (6.3)$$

где HQ_{*i*} — коэффициент опасности для *i*-го компонента смеси.

Значение HQ или HI > 1 указывает на то, что воздействие вещества превышает пороговый уровень и требует дальнейшего изучения [Perez-Gomez B. et al., 2013].

Ориентировочные значения компонентов смеси (HBM–HBGV_{*i*}) представляют собой концентрации веществ в биологических средах, при которых отсутствует риск здоровью, либо концентрации веществ, выше которых существует повышенный риск неблагоприятных последствий для здоровья. Если значения HBM–HBGV для приоритетного вещества не идентифицированы, то значения эквивалента биомониторинга получают из аннотируемой литературы на основе фармакокинетических данных для оценки концентрации химического вещества или его метаболита в биологических средах [Perez-Gomez B. et al., 2013]. Отсутствие доступных данных HBM–HBGV может привести к недооценке опасности реальных групп химических веществ.

Подход HI предполагает, что совокупный эффект доз каждого компонента смеси является аддитивным и различные вещества имеют общий механизм действия с общими последствиями для здоровья. Однако можно предположить, что значения HBM–HBGV для различных химических веществ выводятся на основе разных последствий для здоровья и разных способов действия. Данный подход не учитывает какой-либо общности в образе действия или результатах для здоровья. Если эффекты будут общими и синергичными, индекс опасности будет недооценивать токсичность смеси, а если эффекты будут антагонистическими, будет верно обратное. Для смешанных сообществ, где HI > 1, необходимо провести дальнейшее изучение токсических эффектов, например, с учетом механизма действия каждого компонента и общих последствий для здоровья [Perez-Gomez B. et al., 2013].

Присутствие маркеров экспозиции в биологических средах отражает только контакт организма с химическими веществами, но не его последствия (негативные эффекты). Детализация и подведение исследований комбинированного действия к реальным условиям, необходимость повышения точности получаемых результатов потребовало включение в систему оценки не только биомаркеров экспозиции, но и биомаркеров негативных эффектов, характеризующих прямое или опосредованное действие химических веществ [Долгих О. В. и др., 2017; Das S. K., Patri M., 2017; Grandjean P.,

2019]. Для их оценки параллельно с химико-аналитическими исследованиями выполняется отбор проб биологических субстратов (крови, мочи, слюны и др.) и анализ показателей (биомаркеров эффекта) состояния организма, которые напрямую или опосредованно отражают воздействие исследуемого фактора риска среды обитания. Выполнение лабораторных, функциональных и инструментальных исследований состояния здоровья осуществляется по разработанным программам, адекватным характеру и уровню воздействия, включающим в обязательном порядке определение маркеров эффекта. Выбор показателей для исследования негативных эффектов (маркеров эффекта) проводится на базе научного анализа имеющихся данных и обосновывается параметрами установленных в эпидемиологических исследованиях видов потенциального вреда, характеристиками профиля внешнесредового риска, данными литературы о вероятных негативных эффектах при воздействии факторов среды обитания [Землянова М. А., 2019]. Чаще всего в качестве маркеров ответа используются отклонения от физиологической нормы лабораторных показателей (биохимических, иммунологических, иммуногенетических, протеомных, метаболомных и др.). В последние годы научные исследования по обоснованию клеточно-молекулярных и генетических критериев для оценки воздействия химических факторов риска ведутся очень широко [Zeka A. et al., 2006; Godleski J., Koutrakis P., 2015; Gwenzi W. et al., 2018; Зайцева Н. В. и др., 2019; Землянова М. А., 2019]. Оптимальным представляется использование специфических маркеров эффекта, то есть показателей, которые прямо указывают на негативный эффект, связанный с действием конкретного вещества. К таким показателям относятся, например, определенные виды иммуноглобулинов класса E и G (IgE и IgG). Например, IgE специфические к никелю, марганцу, хрому, формальдегиду и др.; IgG специфические к бензолу, бенз(а)пирену, ванадию, стронцию, фенолу, свинцу, хлороформу и др. [Онищенко Г. Г. и др., 2024].

Неспецифические маркеры эффекта, которые указывают на общий ответ организма на воздействие различных веществ, менее информативны, но в системе диагностики могут и должны быть использованы в полной мере. Так, к примеру, повышенное содержание малонового диальдегида в плазме крови отражает развитие окислительного стресса при воздействии ряда металлов и ароматических углеводородов. Однако в сопряжении с исследованием контаминации биологических сред маркер может свидетельствовать о негативном влиянии конкретного вещества [Онищенко Г. Г. и др., 2024]. Обязательным элементом включения маркера ответа в систему диагностики при оценке комбинированного действия на здоровье является биологическое правдоподобие ответов, установленных в масштабных исследованиях, включение этих ответов в токсикологические профили химических

веществ и признанные на мировом уровне базы данных и др. Корректный выбор маркеров экспозиции и эффекта существенно повышает качество оценки комбинированного действия веществ [Godleski J., Koutrakis P., 2015].

Выявление и оценка адекватности и правдоподобности ассоциированности негативных эффектов с факторами экспозиции потребовали анализ системы причинно-следственных связей «экспозиция – негативный ответ» [Фоменко Д. В. и др., 2012; Price P. et al., 2012; Meek M. E., 2013; Willhite C. C. et al., 2021; Mo J. et al., 2022; Rahimzadeh M. R. et al., 2022; Скупневский С. В., Иванов Д. В., 2023]. Установление надежных причинно-следственных связей в системе «экспозиция – биомаркер экспозиции – биомаркер эффекта – негативный исход» в многофакторной постановке, цифровизирующих зависимости неблагоприятных исходов (негативных эффектов/заболеваний) от воздействия химических веществ, является сложным процессом, требующим интеграции разрозненных данных из экспериментальных, эпидемиологических и углубленных медицинских исследований для идентификации химической опасности [Долгих О. В. и др., 2012; Землянова М. А. и др., 2022, 2022а; Онищенко Г. Г. и др., 2024]. Традиционно статистическая структура между воздействиями среды обитания (E) и исходом (Y) соответствует связанным с ними биологическими «отпечатками» – биомаркерами воздействия и эффекта (M) (рис. 6.10).

Связь между воздействиями факторов экспозиции, формирующей риск здоровью, и негативным исходом может быть частично (рис. 6.10, а) или полностью (рис. 6.10, б) опосредована через систему биомаркеров, либо абсолютно не опосредована, но объяснена через них (рис. 6.10, в). В некоторых случаях система биомаркеров может быть следствием негативного исхода, причинно-связанного с воздействием (рис. 6.10, г).

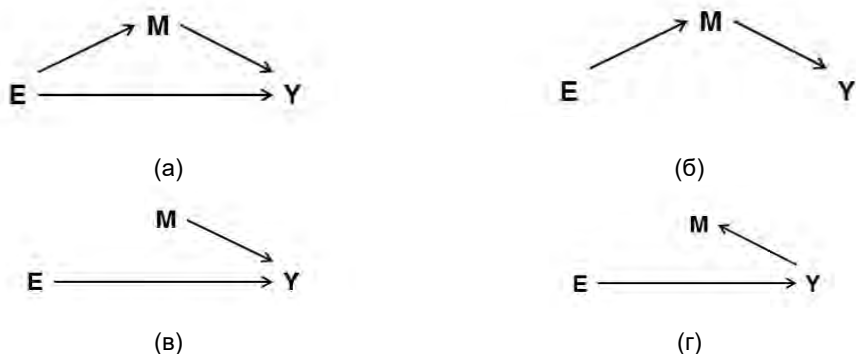


Рис. 6.10. Причинно-следственные связи «воздействие химических веществ – биомаркеры воздействия и негативного эффекта – негативный исход»

[Vermeulen R., 2022]

Обращает внимание, что представленные различные причинные сценарии могут стать очень сложными для нарушений со стороны здоровья (заболеваний), связанных с комбинированным воздействием химических веществ, и/или когда цепочки множественных биомаркеров воздействия и эффектов биологически связаны [Ågerstrand M., Beronius A., 2016; Babin É. et al., 2023]. Возникает проблема интерпретации, правдоподобности и прозрачности результатов моделирования причинно-следственных связей с помощью машинного обучения, интеллектуальных алгоритмов и др.

При построении моделей зависимости между химическими факторами среды обитания и маркерами экспозиции и негативных эффектов применяют разнообразные подходы, основанные на многомерных регрессионных моделях с незначительным присутствием формального анализа причинно-следственной связи. Для построения модели зависимости между химическими факторами и содержанием веществ в биологических средах организма (маркером экспозиции) в качестве параметра экспозиции могут быть использованы концентрации веществ в объектах среды обитания или доза веществ при одно- или многосредовом путях поступления. В условиях низкодозового (или низкоуровневого) хронического воздействия загрязняющих веществ в концентрациях в пределах 0,1–0,5 ПДКс.с. допустимым является использование линейных зависимостей вида:

$$x = b_1 D + b_0, \quad (6.4)$$

где D — средняя суточная доза, усредненная на хроническую экспозицию химического вещества, мг/(кг·сутки);

x — концентрация химического вещества в биосреде, мг/дм³;

b_0 , b_1 — параметры модели, характеризующие начальный уровень концентрации вещества в биосреде и скорость абсорбции.

В случае концентраций загрязняющих веществ в объектах среды обитания более 0,5 ПДК математическая модель задается S-образной кривой и описывается уравнением:

$$C = \frac{k}{1 + e^{b_0 + b_1 D}}, \quad (6.5)$$

где C — концентрация вещества в биосреде, мг/дм³;

D — средняя суточная доза с учетом путей поступления вещества, мг/(кг·сутки);

k , b_0 и b_1 — параметры модели.

Расчет параметров модели и проверка адекватности осуществляются с использованием стандартных процедур. При установлении адекватной и достоверной модели, отражающей исследуемую зависимость, concentra-

ция химического вещества в крови принималась в качестве маркера экспозиции хронического воздействия.

Моделирование зависимости маркера ответа от маркера экспозиции проводится на основе совокупности данных по содержанию химических веществ в биосредах, клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных показателей. Допустимым является построение парных математических моделей «маркер экспозиции – маркер ответа». Для этой цели в результате статистических исследований для каждого наблюдения (индивидуума из выборочной совокупности) фиксируются значения маркера экспозиции и маркера ответа. При построении математических моделей в качестве зависимой переменной выступает маркер ответа, в качестве независимой – маркер экспозиции [Taguri M. et al., 2018]. В качестве маркера ответа также может использоваться показатель отклонения уровня зарегистрированной заболеваемости по отдельным нозологическим формам от среднего уровня заболеваемости на исследуемой территории. В этом случае заболеваемость оценивается по данным обращаемости за медицинской помощью в течение года до момента обследования. Моделирование зависимости с использованием в качестве маркера ответа числа случаев заболеваний в течение года выполняется с использованием следующей математической модели логистической регрессии (6.6).

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(c_0 + c_1 x)}} , \quad (6.6)$$

где P — вероятность развития заболевания;

x — экспозиция (концентрация вещества в объекте среды обитания, в том числе атмосферном воздухе, мг/м³; питьевой воде, мг/дм³; почве, мг/кг);

c_0, c_1 — параметры регрессионной модели, характеризующие начальный уровень концентрации вещества в биосреде (крови, моче и др.) и скорость абсорбции.

Применение моделей многофакторной множественной регрессии (MMR), в отличие от линейных (LMM) [Ågerstrand M., Beronius A., 2016], позволило расширить и интегрировать более одной переменной отклика и две или более переменных предиктора [Цинкер М. Ю. и др., 2013]. Например, продвинутый алгоритм машинного обучения — метод случайного леса (random forest) — способен эффективно обрабатывать данные с большим числом признаков и классов [Ågerstrand M., Beronius A., 2016] для задач классификации, регрессии и кластеризации [Hastie T. et al., 2009]. Основная идея заключается в использовании большого ансамбля решающих деревьев, каждое из которых само по себе даёт очень невысокое качество классификации, но за счёт их большого количества результат получается достаточно точным [Salihovic S. et al., 2016].

Кластеризация скрытых неизвестных с интегрированными данными (LUCID) — это новая аналитическая структура для интеграции мультиомических данных с идентификаторами результатов лечения, учитывающими группы схожих наблюдений для выведения омиксных моделей [Hastie T. et al., 2009]. Вероятностный алгоритм построен на основе предопределенной причинно-следственной структуры, изображенной направленным ациклическим графом, и нацелен на выявление совместных взаимосвязей между латентными кластерами, данными омик-маркеров и классами результатов. Эта унифицированная структура использовалась, например, для одновременного изучения связей между стойкими органическими загрязнителями, метаболитами и риском развития эндометриоза [Peng C. et al., 2020] или заболеваний печени [Matta K. et al., 2021].

Одной из наиболее используемых моделей мультизагрязнителей в последние годы является регрессия Байесовского ядра (BKMR). Этот метод гибко и экономно оценивает многомерную функцию зависимости экспозиции от воздействия, выполняет выбор переменных по потенциально многомерному вектору воздействий и допускает подход к выбору группированных переменных, который может учитывать сильно коррелированные воздействия. Однако применение этого нового метода было ограничено отсутствием доступного программного обеспечения, необходимостью получения интерпретируемых выходных данных эффективным, с точки зрения вычислений, способом и невозможностью применить метод к переменным с непрерывным результатом [Stratakis N. et al., 2020]. Среди современных статистических методов, все чаще применяемых в эпидемиологических исследованиях и позволяющих оценить эффект конкретного воздействия смеси на здоровье и идентифицировать обуславливающие его компоненты, является регрессия суммы взвешенных квантилей (WQS) [Bobb J. F. et al., 2018]. Этот метод создает эмпирически взвешенный индекс, который представляет на первом этапе смешанный эффект смеси веществ и проверяет его связь с интересующим результатом на втором этапе. Эмпирически взвешенный индекс нагрузки на организм снижает размерность и более устойчив к мультиколлинеарности [Renzetti S. et al., 2023]. При этом оригинальная методология обеспечивает оценку двух эмпирически взвешенных индексов, которые измеряют связь между смесью и зависимой переменной только в двух направлениях (положительном и отрицательном), что может быть интерпретировано как совместное действие компонентов в этом направлении (т. е. эффект смеси) [Bobb J. F. et al., 2018].

Для идентификации биологических эффектов, которые могут представлять собой как количественные морфометрические параметры (форма, размер, состояние поверхности) клеток и геометрически сложных биологических структур (например, ткани легких, печени и др.), так и неисчисляемые характеристики морфологических изменений тканей, клеточных реакций при

воздействии химических веществ, в настоящее время активно применяется метод анализа изображений [Carrico C. et al., 2015; Землянова М. А. и др., 2019, 2020; Игнатова, А. М. и др., 2023]. Преимуществом анализа изображений является высокая степень визуализации, извлечение массива численных параметров клеточных компонентов, пригодных для обработки методами математической статистики [Землянова М. А. и др., 2019].

Цифровизация моделей зависимости развития негативных эффектов от воздействия смеси химических веществ является сложным процессом, требующим интеграции разрозненных результатов углубленных медико-биологических, эпидемиологических и экспериментальных исследований [Escher B. I. et al., 2017; Louro H. et al., 2019; Zare Jeddi M. et al., 2021]. В результате чего потребность в анализе большого объема данных, обладающих значительной структурной сложностью, неоднозначность их интерпретации, необходимость прогнозирования негативных ответов при воздействии химических веществ в различных комбинациях явились основанием для обращения к интеллектуальным технологиям. Данное направление ориентировано на работу со слабоструктурированными знаниями и анализ сложных нелинейных задач, в частности, на работу с образной информацией, удельный вес которой в информационном потоке медицинских исследований постоянно растет, так как результаты, получаемые при применении современных диагностических методов, часто представлены в виде изображений — электрофореграмм, метафазных пластинок, рентгенограмм и др. [Резниченко Н. С., 2013].

Известно, что все искусственные нейронные сети (ИНС) являются совокупностью двух типов элементов — нейронов и связей между ними. Нейроны представляют собой простые процессоры, вычислительные возможности которых ограничиваются некоторым правилом комбинирования входных сигналов и правилом активации, позволяющим вычислить выходной сигнал по совокупности входных сигналов. Выходной сигнал элемента посылается другим элементам по взвешенным связям, с каждой из которых связан весовой коэффициент или вес. В зависимости от его значения передаваемый сигнал или усиливается, или подавляется [Резниченко Н. С., 2013]. Одной из наиболее популярных моделей искусственной нейронной сети с контролируемым обучением считается вид многослойного персептрона (рис. 6.11). Такие сети, как правило, состоят из множества сенсорных элементов (входных узлов), образующих входной слой, одного или нескольких скрытых слоев вычислительных нейронов и одного выходного слоя нейронов.

Многослойные персептроны имеют три отличительных признака:

- 1) каждый нейрон имеет гладкую (всюду дифференцируемую) нелинейную функцию активации (как правило, сигмоидальную);
- 2) сеть содержит один или несколько слоев скрытых нейронов, не являющихся частью входа или выхода сети;

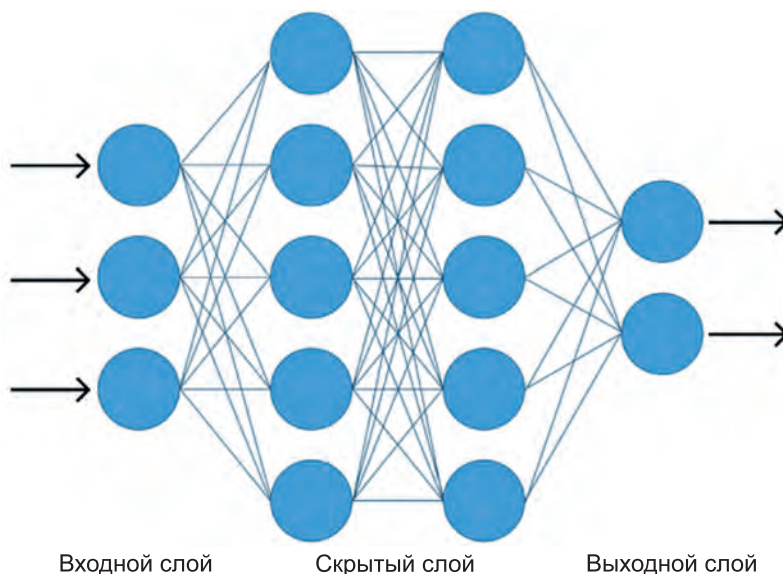


Рис. 6.11. Вид многослойного персептрона

3) сеть обладает высокой степенью связности, реализуемой посредством синаптических соединений.

Комбинация всех этих свойств, наряду со способностью к обучению на собственном опыте, обеспечивает высокую вычислительную мощность многослойного персептрона. Установлено, что многослойный персептрон имеет достаточную точность и скорость для прогнозирования временных рядов [Руанет В. В. и др., 2007]. Именно такой вид ИНС применяется на практике для решения задач диагностики и прогнозирования исходов (заболеваний), где на входе подается информация о состоянии здоровья индивидуума, а на выходе выводится диагноз заболевания [Воронов И. В. и др., 2007].

Обобщение накопленных данных свидетельствует, что на современном этапе одним из определяющих фундаментальных аспектов исследований является решение проблемы оценки комбинированного действия химических факторов риска. Методические подходы в общей теории рисков предполагают, что вероятность ответа на действие двух факторов риска одновременно всегда будет меньше, чем сумма вероятностей ответов под воздействием этих двух факторов в отдельности. Теоретические положения, принятые в современной токсикологии, допускают аддитивность, потенцирование (синергизм) и антагонизм токсического действия. Существующие методы оценки риска здоровью принимают гипотезу об аддитивном действии факторов, мотивируя это тем, что при достаточно низких уровнях экспозиции, которые встречаются в реальной ситуации, учетом характера комбинированного действия можно пренебречь. Несмотря на большое число ис-

следований, посвященных оценке действия конкретных комбинаций, и серьезных обобщающих работ, многие аспекты этой проблемы остаются предметом научной дискуссии и далеки от общепризнанного решения. Существующие наработки свидетельствуют, что в большинстве случаев для веществ, токсикология которых изучена достаточно глубоко, при их комбинированном действии исследователи теоретически прогнозируют более высокую токсичность смеси, по сравнению с изолированным воздействием ее составляющих компонентов [Price P. et al., 2012; Federal Environment Agency, 2013; Godleski J., Koutrakis P., 2015]. Данный подход основан на концепции суммирования негативного действия веществ в смеси с количественной оценкой суммы эффектов или суммы доз [Жолдакова З. И., 2012]. При этом формально принимается сходство механизмов токсического действия у веществ в смеси и таргетности к критическим органам и системам каждого ее компонента [Godleski J., Koutrakis P., 2015]. Однако токсиканты с различной тропностью к органам-мишеням и метаболизмом часто действуют на организм совместно несколько иначе, чем каждый по отдельности [Чеснокова С. М., Савельев О. В., 2019]. Установление истинной картины могло бы стать базисом совершенствования методов моделирования зависимости «экспозиция – эффект», включения в процесс оценки риска современных математических методов обработки данных, ориентированности на практическое применение полученных результатов для оценки опасности химических смесей в эпидемиологических исследованиях при определении достаточности мер по минимизации негативных последствий здоровью и формировании регулирующих решений.

Обращение к моделям искусственного интеллекта при оценке риска и его реализации в условиях комбинированных воздействий смесей химических веществ неуклонно растет в результате все большего расширения интеграции эндогенных биомаркеров в эпидемиологические и углубленные медицинские [Выучейская М. В. и др., 2018], что требует необходимость включения концепций и методов оценки взаимодействия биомаркеров для установления возможного влияния взаимодействий и токсичности химических смесей [Vermeulen R., 2022]. Основной задачей является установление связи биомаркеров эффектов с конкретными воздействиями (источниками, путями и маршрутами) и прогнозирование ранних негативных эффектов (ключевые события на пути от воздействия до заболевания) [Ladeira C., 2024]. Проблема моделирования реальных сценариев воздействия нескольких химических веществ чрезвычайно сложна, поскольку возникает сеть взаимодействий и механизмов, которые способны привести к неблагоприятным последствиям для здоровья [Vermeulen R., 2022]. Существующие подходы не позволяют в полной мере количественно оценивать дополнительные к изолированному действию риски комбинированной экспозиции, учет

которых необходим для корректировки гигиенических нормативов содержания химических веществ в объектах среды обитания. Необходима панель новых биомаркеров для комплексной оценки химических смесей [Землянова М. А. и др., 2022, 2023]. Биомаркеры комбинированной активности могут обеспечить лучшую характеристику сигнальных путей, посредством которых смеси могут вызывать неблагоприятные последствия для здоровья [Zare Jeddi M. et al., 2021; Rodríguez-Carrillo A. et al., 2023].

Таким образом, существующие модели компетенции в области оценки комбинированной токсичности веществ вышли на определенный уровень знаний. К настоящему времени устанавливают более сложные, чем простая сумма, взаимодействия веществ (антагонизм, синергизм и его частные случаи – потенцирование и эмерджентность); рассчитывают риски, обуславливающие негативные последствия комбинированной экспозиции; применяют многомерные регрессионные и нейросетевые модели для повышения качества анализа причинно-следственных связей, степени соответствия реальным условиям и объективности оценки. Вместе с тем, несмотря на имеющиеся общенаучные достижения в данном направлении исследований, назрела острая необходимость дальнейшего развития методологических подходов к анализу комбинированного действия веществ. Одним из новых векторов является количественная оценка дополнительного к изолированному действию риска, обусловленного влиянием смеси. Расширение научных основ позволит переосмыслить классическую стратегию гигиенического нормирования содержания химических веществ при их различных комбинациях в объектах среды обитания. Это является критически важным для совершенствования системы государственного регулирования в сфере минимизации рисков и причинения вреда здоровью как ключевого компонента суверенитета Российской Федерации.

6.4. Научно-методические подходы к оценке комбинированного действия химических веществ на основе количественной оценки дополнительного риска здоровью и анализа параметризованных причинно-следственных связей экспозиции и негативных эффектов

Разработка научных основ расширения методических подходов к оценке особенностей комбинированного действия смесей веществ, к количественному прогнозированию и интерпретации с использованием существующих критериев приемлемости риска связанных с ним негативных исходов для различных возрастных категорий населения является высокоакту-

альной проблемой в области гигиены и профилактической медицины. Решение обозначенной проблемы позволит повысить объективность гигиенических оценок рисков здоровью экспонируемого населения, что является необходимым для повышения адекватности принимаемых управленческих решений, направленных на обеспечение комфортной среды обитания и здоровьесбережение граждан.

В развитие методических подходов к определению типа комбинированного действия смеси веществ при длительном воздействии предложено расширение существующих методических подходов и разработаны цифровые модели для оценки комбинированного действия. Они базируются на анализе последовательности ключевых событий (экспозиция – биомаркер экспозиции – биомаркер эффекта) и количественной оценке дополнительных случаев реализации риска у экспонированных лиц. При этом типы комбинированной токсичности могут быть не одинаковыми по отношению к разным эффектам со стороны критических органов и систем [Патент № 140168, 2024; Патент № 2823856, 2024; Патент № 2824288, 2024]. Градация дополнительного риска выполнена с учетом общепринятых подходов.

В качестве базовой использована классическая модель множественной логистической регрессии, теоретически предусматривающая оценку вероятности отклонения биомаркера негативного эффекта от физиологической нормы, как при изолированном, так и комбинированном действии веществ, независимо от пути их поступления. Поскольку характер действия сложной системы возможных комбинаций веществ затрудняет интерпретацию результатов, для решения поставленной задачи в модели учитывали бинарные комбинации веществ в различных сочетаниях. В случае для экспозиции одновременно тремя веществами уравнение модели имеет следующий вид:

$$p = 1 / \left(1 + \exp \left(- \left(b_0 + \sum b_i \cdot x_i + \sum \sum b_{ij} \cdot x_{ij} \right) \right) \right), \quad (6.7)$$

где p — вероятность отклонения маркера эффекта от физиологической нормы при одновременном развитии эффектов изолированного и комбинированного действия трех веществ;

x_i, x_j — концентрация каждого вещества в биосреде при экспозиции тремя веществами (маркеры экспозиции, подтверждающие факт экспозиции каждым веществом), мг/дм³;

b_0 — параметр модели, характеризующий уровень вероятности отклонения маркера эффекта от физиологической нормы независимо от влияния изучаемых факторов экспозиции (фоновый уровень);

$b_1, b_2, b_3, b_{1-2}, b_{1-3}, b_{2-3}$ — параметры модели, характеризующие скорость нарастания вероятности отклонения маркера эффекта от физиологической нормы при единичном увеличении маркера экспозиции при изолированном (x_i, x_j) и комбинированном действии веществ в бинарной смеси (x_{ij}).

Оценка достоверности и адекватности результатов моделирования осуществлена по F -критерию Фишера, коэффициенту детерминации (R^2) и t -критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

В качестве независимых переменных выступают концентрации маркеров экспозиции в биологических средах, в качестве зависимых — значения биохимических, иммунологических и др. показателей негативных эффектов, доказано связанных с экспозицией веществ.

Для интерпретации результатов моделирования разработана матрица экспертной оценки характера комбинированного действия химических веществ, основанная на сопоставительном анализе знаков коэффициентов регрессии полученных моделей, описывающих одновременно изолированное и комбинированное действие (b_i, b_j, b_{ij}) (табл. 6.8).

Таблица 6.8

Матрица экспертной оценки типа комбинированного действия химических веществ

Коэффициенты регрессии			Тип комбинированного действия веществ в бинарном сочетании	Результат комбинированного дей- ствия в отношении нега- тивного эффекта
Изолированное действие		Комбиниро- ванное действие <i>i</i> -го и <i>j</i> -го ве- ществ (<i>b_{ij}</i>)		
<i>i</i> -го ве- щества (<i>b_i</i>)	<i>j</i> -го ве- щества (<i>b_j</i>)			
1	2	3	4	5
0	>0	0	изолированное действие <i>j</i> -го вещества	адекватно изолированному
0	>0	<0	антагонизм	ослабление
0	0	>0	эмерджентность	усиление
0	0	0	отсутствие эффекта	адекватно изолированному
0	0	<0	эмерджентность	ослабление
0	<0	>0	синергизм	усиление
0	<0	0	изолированное действие <i>j</i> -го вещества	адекватно изолированному
0	<0	<0	синергизм	ослабление
>0	>0	>0	синергизм	усиление
>0	>0	0	аддитивность	адекватно изолированному
>0	>0	<0	антагонизм	ослабление
>0	0	>0	синергизм	усиление

Продолжение таблицы 6.8

1	2	3	4	5
>0	0	0	изолированное действие <i>i</i> -го вещества	адекватно изолированному
>0	0	<0	антагонизм	ослабление
>0	<0	>0	синергизм	усиление
>0	<0	0	аддитивность	адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии
>0	<0	<0	синергизм по <i>i</i> -му веществу и антагонизм по <i>j</i> -му веществу	ослабление
<0	>0	>0	синергизм	усиление
<0	>0	0	аддитивность	адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии
<0	>0	<0	синергизм по <i>i</i> -му веществу и антагонизм по <i>j</i> -го веществу	ослабление
<0	0	>0	синергизм	усиление
<0	0	0	изолированное действие <i>i</i> -го вещества	адекватно изолированному
<0	0	<0	синергизм	ослабление
<0	<0	>0	антагонизм	усиление
<0	<0	0	аддитивность	адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии
<0	<0	<0	синергизм	ослабление
0	<0	0	изолированное действие <i>j</i> -го вещества	адекватно изолированному
0	<0	<0	синергизм	ослабление
>0	>0	>0	синергизм	усиление
>0	>0	0	аддитивность	адекватно изолированному
>0	>0	<0	антагонизм	ослабление
>0	0	>0	синергизм	усиление
>0	0	0	изолированное действие <i>i</i> -го вещества	адекватно изолированному
>0	0	<0	антагонизм	ослабление
>0	<0	>0	синергизм	усиление
>0	<0	0	аддитивность	адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии
>0	<0	<0	синергизм по <i>i</i> -му веществу и антагонизм по <i>j</i> -му веществу	ослабление
<0	>0	>0	синергизм	усиление

Окончание таблицы 6.8

1	2	3	4	5
<0	>0	0	аддитивность	адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии
<0	>0	<0	синергизм по <i>i</i> -му веществу и антагонизм по <i>j</i> -го веществу	ослабление
<0	0	>0	синергизм	усиление
<0	0	0	изолированное действие <i>i</i> -го вещества	адекватно изолированному
<0	0	<0	Синергизм	ослабление
<0	<0	>0	антагонизм	усиление
<0	<0	0	аддитивность	адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии
<0	<0	<0	синергизм	ослабление

Критерием оценки комбинированного действия веществ на развитие негативного эффекта является знак коэффициента регрессии этой пары. Если коэффициент регрессии не отличается от нуля ($b_{ij} = 0$), то действие оценивается как адекватное изолированному; если коэффициент регрессии имеет положительное значение ($b_{ij} > 0$) — усиление негативного эффекта; если отрицательное ($b_{ij} < 0$) — ослабление. Особую опасность представляет комбинированное действие веществ, обуславливающее усиление негативного эффекта, то есть его синергетический характер. Именно этот тип является ключевым для оценки негативных последствий при комбинированной экспозиции. Интегральная оценка типа комбинированного действия бинарной смеси веществ на каждый орган-мишень при их выявленном разнообразии выполняется с учетом установленной вероятности отклонения патогенетически значимых биомаркеров негативных эффектов и наибольшей частоты встречаемости соответствующих им выявленных типов действия.

Количественная оценка дополнительной к изолированному действию вероятности, сформированной в результате эффектов комбинированного действия одновременно трех веществ, проводится по расчету разницы вероятности отклонения биомаркера эффекта по полученной модели, включающей одновременно параметры изолированного и комбинированного действия трех веществ, и модели, включающей параметры фонового уровня и только изолированного действия трех веществ:

$$\Delta p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_{12} x_1 x_2 + b_{23} x_2 x_3 + b_{13} x_1 x_3)}} - \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3)}}, \quad (6.8)$$

где Δp — дополнительная к изолированному действию вероятность отклонения биомаркера эффекта в результате эффектов комбинированного действия трех веществ.

При положительном значении дополнительной вероятности тип комбинированного действия многокомпонентной смеси оценивается как синергетический, при отрицательном — антогонистический.

Количественно дополнительный риск в отношении развития заболевания, доказано связанного с дополнительной вероятностью отклонения биомаркера эффекта, оценивается с учетом его тяжести:

$$\Delta R = \Delta p \cdot g, \quad (6.9)$$

где ΔR — дополнительный риск развития заболевания с учетом дополнительной вероятности отклонения биомаркера эффекта, принимающий вид $\Delta R_{\text{изол.}}$ — дополнительный к фоновому уровню риск развития заболевания при изолированном действии трех веществ;

$\Delta R_{\text{комб.}}$ — дополнительный к риску при изолированном действии риск развития заболевания при комбинированном действии трех веществ;

Δp — дополнительная вероятность отклонения биомаркера эффекта применительно к изолированному или комбинированному действию;

g — показатель тяжести заболевания в диапазоне от 0 до 1 показателей тяжести нозологических единиц [Р 2.1.10.3968-23, 2023].

В качестве критерия приемлемости риска использована величина $1 \cdot 10^{-5}$, что соответствует одному дополнительному случаю отклонения показателя негативного эффекта на 100 тыс. экспонируемых детей в возрасте 6 лет [Р 2.1.10.3968-23, 2023].

Реализация методического подхода выполнена для условий реальной аэрогенной хронической экспозиции, формируемой тремя веществами, на примере оксида алюминия, гидрофторида и бенз(а)пирена в концентрациях, превышающих среднегодовой предельно допустимый уровень (ПДКс.г.) в 2,2–15,4 раза (по результатам расчетов рассеивания приземных концентраций, верифицированных данными мониторинговых наблюдений состояния атмосферного воздуха на стационарных постах за период 2015–2020 гг.). В качестве биомаркеров негативных эффектов, доказано связанных с химическими факторами аэрогенной экспозиции, использовали результаты моделирования причинно-следственных связей на основе ранее проведенных (в 2021–2022 гг.) углубленных медицинских обследований экспонированных (332 ребенка) и, сравнительно, неэкспонированных (132 ребенка) детей в возрасте 4–7 лет. Выбрана данная субпопуляция, как наиболее чувствительная к действию химических веществ [Минигалиева И. А. и др., 2020].

Биомаркерами аэрогенной экспозиции, сформированной алюминием оксидом, бенз(а)пиреном и гидрофторидом, являлись соответственно концентрация алюминия в моче [МУК 4.1.3589-19, 2019] (нижний предел обнаружения (нпо) = $0,0001 \text{ мг/дм}^3$), бенз(а)пирена в крови [МУК 4.1.3040-12, 2013] (нпо = $0,00002 \text{ мг/дм}^3$) и фторид-иона в моче [Определение химических соединений в биологических средах, 2000] (нпо = $0,19 \text{ мг/дм}^3$). В качестве биомаркеров негативных эффектов со стороны критических органов и систем, патогенетически и доказанно связанных с воздействием изучаемых факторов экспозиции (по установленным причинно-следственным связям), использованы показатели общей сенсibilизации и чувствительности к бенз(а)пирену, активности окислительных процессов (содержание иммуноглобулина Е общего и иммуноглобулина G специфического к бенз(а)пирену в сыворотке крови, малонового диальдегида (МДА) в плазме крови); функционального состояния гуморального и клеточного звена иммунитета (содержание иммуноглобулина G, фагоцитарного числа и индекса в крови); показатели состояния нейронов и активности резорбции костной ткани (уровень нейронспецифической энолазы и тартрат-резистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови соответственно). Количественная оценка дополнительного риска отклонения биомаркеров эффектов при изолированном и комбинированном действии веществ выполнена для конкретных условий: средняя концентрации бенз(а)пирена в крови экспонированных детей $0,00003 \text{ мг/дм}^3$ (при отсутствии в крови неэкспонированных детей или RfL в крови = $0,0 \text{ мг/дм}^3$), алюминия в моче — $0,010 \text{ мг/дм}^3$ ($1,7 \text{ RfL}$ [Тиц Н. У., 2003]), фторид-иона в моче $0,95 \text{ мг/дм}^3$ ($2,4 \text{ RfL}$ [Тиц Н. У., 2003, 2003]).

Моделирование причинно-следственных связей, выполненное на основе объединенных данных групп наблюдения и сравнения, позволило параметризовать 53 зависимости вероятности отклонений биомаркеров негативных эффектов от физиологической нормы при изолированном и комбинированном действии изучаемых факторов экспозиции. Анализ полученных параметров моделей с использованием разработанной матрицы экспертной оценки позволил установить, что при содержании в крови бенз(а)пирена, в моче алюминия и фторид-иона на уровнях, превышающих в 1,7–2,4 раза референтные значения, формируются различные типы комбинированного действия изучаемых химических веществ в отношении негативных эффектов (табл. 6.9).

Примеры графического изображения характера изолированного и комбинированного действия химических веществ в отношении развития негативного эффекта со стороны нервной системы (вероятность повышения нейронспецифической энолазы) представлены на рисунке 6.12.

Таблица 6.9

Особенности комбинированного действия алюминия, бенз(а)пирена и фторид-иона

Орган-мишень/система-мишень	Биомаркер негативного эффекта	Вектор опасности изменения показателя	Коэффициенты регрессии						Особенности комбинированного действия веществ в бинарных сочетаниях					
			отсутствие действия	изолированное действие			комбинированное действие							
				фон	AI (x_1)	B[a]P (x_2)	F (x_3)	AI + B[a]P ($x_{1,2}$)	AI + F ($x_{1,3}$)	B[a]P + F ($x_{2,3}$)	AI + F	B[a]P + F	AI + B[a]P	AI + F
			b_0	b_1	b_2	b_3	b_1b_2	b_1b_3	b_2b_3	изолированное действие алюминия	b_1b_2	b_1b_3	b_2b_3	эмерджентность*
Иммунная система	Иммуноглобулин IgG	Повышение	-2,0	132,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-55,0	110,0	антагонизм	синергизм*	синергизм по фтору	
	Иммуноглобулин IgG специфический к бенз(а)пирену	Повышение	-1,8	77,7	80,4	-0,8	-15704,6	88,2	-120,2	антагонизм	синергизм*	синергизм*	синергизм по фтору	
	Фагоцитарное число	Понижение	-0,5	-106,9	0,0	-0,9	-12529,8	135,8	0,0	антагонизм	синергизм*	антагонизм*	изолированное действие фтора	
	Фагоцитарный индекс	Понижение	0,3	0,001	0,0	-6,3	0,001	550,9	0,0	изолированное действие алюминия	синергизм*	синергизм*	синергизм по фтору	
Костная система	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза	Повышение	-0,3	-120,6	0,0	-7,5	0,0	657,1	673,9	антагонизм	синергизм*	синергизм*	синергизм по фтору	
Нервная система	Нейронспецифическая энолаза	Повышение	-2,7	131,8	0,0	0,0	-12493,8	92,1	-149,6	антагонизм	синергизм*	синергизм*	эмерджентность	
Органы дыхания	Иммуноглобулин IgE общий	Повышение	-0,6	41,0	0,0	-0,2	0,0	0,0	14,7	антагонизм	синергизм*	синергизм*	синергизм по фтору	
	Малоновый диальдегид	Повышение	-0,4	0,01	0,0	-0,5	0,02	90,6	50,6	антагонизм	синергизм*	синергизм*	синергизм по фтору	

Примечание: * — типы взаимодействий химических веществ с усилением негативного эффекта.

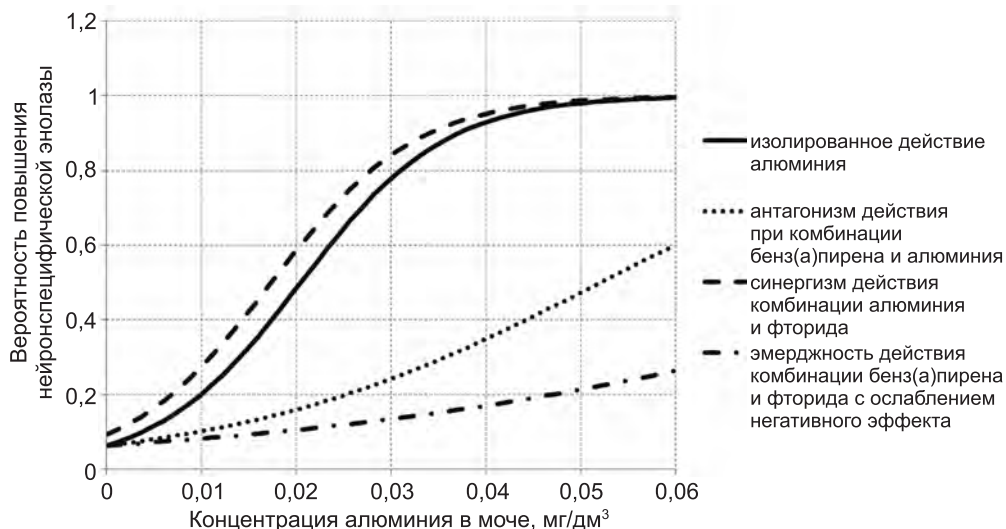


Рис. 6.12. Вероятность повышения нейронспецифической энзимазы в сыворотке крови при различном характере комбинированного действия алюминия, бенз(а)пирена и фторида

При выявленном разнообразии типов комбинированного действия (всего 24 типа) для 10 из них (42,0 % от их общего количества) установлена вероятность усиления негативного эффекта), свойственная действию фторида в комбинации с алюминием и с бенз(а)пиреном. Так, например, в комбинации фторида и алюминия установлено 2 типа действия с усилением негативного эффекта: синергизм и антагонизм. Анализ частоты встречаемости выявленных типов действия веществ показал, что преобладающим является синергизм, установленный в 80,0 % случаев при действии на иммунную, нервную системы и органы дыхания; антагонизм — в 20,0 % на костную систему. В комбинации фторида и бенз(а)пирена выявлены синергизм и эмерджентность с усилением негативного эффекта. Синергизм установлен в 75,0 % случаев при действии на органы дыхания и костную систему, эмерджентность — в 25,0 % случаев на иммунную систему. В бинарной комбинации алюминия и бенз(а)пирена усиления негативных эффектов со стороны иммунной, костной систем и органов дыхания не выявлено. Вещества в этом случае действуют адекватно изолированному.

Количественная оценка дополнительного риска в отношении развития негативных эффектов при изолированном и комбинированном действии трех веществ показала, что формируется риск, направленный как в сторону усиления, так и ослабления (табл. 6.10).

Таблица 6.10

**Количественная оценка комбинированного действия смеси веществ
(на примере алюминия, бенз(а)пирена и фторид-иона) по критерию риска
вероятности отклонения маркера негативного эффекта**

Орган-мишени/ система-мишень	Биомаркер негативного эффекта и вектор опасности его изменения относительно физиологической нормы	Риск изменения биомаркера негативного эффекта		Дополнительный риск изменения биомаркера негативного эффекта		Тип комбинированного действия смеси из трех веществ
		изолированное действие трех веществ	одновременно изолированное и комбинированное действие трех веществ	изолированное действие трех веществ ($\Delta R_{\text{изол.}}$)	комбинированное действие трех веществ ($\Delta R_{\text{комб.}}$)	
Иммунная система	IgG, повышение	$6,81 \cdot 10^{-4}$	$5,35 \cdot 10^{-4}$	$4,44 \cdot 10^{-4}$	$-1,46 \cdot 10^{-4}$	антагонизм
	IgG специфический к бенз(а)пирену, повышение	$4,65 \cdot 10^{-4}$	$6,33 \cdot 10^{-4}$	$1,73 \cdot 10^{-4}$	$1,68 \cdot 10^{-4}$	синергизм
	Фагоцитарное число, снижение	$6,80 \cdot 10^{-5}$	$6,36 \cdot 10^{-4}$	$-3,71 \cdot 10^{-4}$	$5,68 \cdot 10^{-4}$	синергизм
	Фагоцитарный индекс, снижение	$4,12 \cdot 10^{-4}$	$8,65 \cdot 10^{-4}$	$-1,41 \cdot 10^{-4}$	$4,53 \cdot 10^{-4}$	синергизм
Костная система	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, повышение	$0,3 \cdot 10^{-6}$	$1,76 \cdot 10^{-4}$	$-8,28 \cdot 10^{-4}$	$1,76 \cdot 10^{-4}$	синергизм
Нервная система	Нейронспецифическая эстераза, повышение	$2,79 \cdot 10^{-4}$	$3,07 \cdot 10^{-4}$	$1,55 \cdot 10^{-4}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$	синергизм
Органы дыхания	IgE общий, повышение	$8,36 \cdot 10^{-4}$	$7,05 \cdot 10^{-4}$	$1,21 \cdot 10^{-4}$	$-1,32 \cdot 10^{-4}$	антагонизм
	Малоновый диальдегид, повышение	$5,68 \cdot 10^{-4}$	$1,027 \cdot 10^{-3}$	$-2,24 \cdot 10^{-4}$	$4,60 \cdot 10^{-4}$	синергизм

Интегральная оценка типа комбинированного действия одновременно трех веществ по совокупности негативных эффектов позволила установить в 75,0 % случаев синергетический тип действия алюминия, фторида и бенз(а)пирена (повышение IgG специфического к бенз(а)пирену, тартрат-

резистентной кислой фосфатазы, нейронспецифической энolahзы, МДА; снижение фагоцитарного числа и индекса). Антагонистический характер действия изучаемых веществ выявлен только в 25,0 % случаев (повышение IgG и IgE общего). Следовательно, установлен преимущественно синергетический тип комбинированного действия изучаемых трех токсикантов с увеличением риска развития негативных эффектов со стороны иммунной, костной и нервной систем. Это согласуется с экспериментальными данными научной литературы об основных проявлениях негативного воздействия алюминия, фторида и бенз(а)пирена. Зарубежными исследованиями показано, что данные вещества способны оказывать отрицательное влияние на гуморальные и клеточные иммунные реакции [Скупневский С. В., Иванов Д. В., 2023], индуцировать раннюю экспрессию провоспалительных цитокинов, повышенную специфическую чувствительность организма к компонентам факторной нагрузки [Grandjean P., 2019]. Негативные эффекты характеризуются инициацией окислительного стресса, повреждением макрофагов и угнетением системы фагоцитоза [Фоменко Д. В. и др., 2012; Долгих О. В. и др., 2017; Das S. K., Patri M., 2017; Grandjean P., 2019; Willhite C. C. et al., 2021; Rahimzadeh M. R. et al., 2022; Скупневский С. В., Иванов Д. В., 2023]; стимулированием остеокластов, ответственных за резорбцию костной ткани, и снижением ее минерализации [Мартынова М. О. и др., 2014; Strunecka A. et al., 2018; Han J. et al., 2021], изменением экспрессии генов, обуславливающих пролиферацию, нарушением дифференцировки и активности остеобластов (col10a1, osterix (osx), 9a/9b (sox9a/9b)) [Lubkowska A. et al., 2006]; изменением антиоксидантной сигнализации, развитием воспалительных реакций в клетках головного мозга [Jinzhu Y. et al., 2015; Das S. K., Patri M., 2017; Скупневский С. В., Иванов Д. В., 2023].

Кроме синергетического типа выявлены антагонистические отношения алюминия, фторида и бенз(а)пирена при действии на иммунную систему (повышение IgG и IgE общего). Это подтверждает известный конкурентный антагонизм между фторидом и алюминием за связь с активным сайтом клеточных рецепторов и принадлежность данных веществ к разным классам химических веществ. Следствием чего может являться отсутствие усиления негативного эффекта [Vauquelin G. et al., 2002; Lubkowska A. et al., 2006].

В настоящем исследовании показано, что наличие эпидемиологических данных о биомаркерах экспозиции и негативных эффектах со стороны критических органов и систем позволяет предложенными методическими приемами оценить тип комбинированного действия изучаемых химических веществ по численным критериям дополнительного риска на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей экспозиции и негативных эффектов.

Таким образом, предложенный подход обеспечивает объективизацию и повышает точность гигиенической оценки рисков здоровью и их реализации, обусловленных комбинированным воздействием химических веществ на население из зон экспозиции. Полученные результаты повышают научную обоснованность управленческих решений, что является критически важным для совершенствования системы государственного регулирования в сфере минимизации рисков и причинения вреда здоровью как ключевого компонента суверенитета Российской Федерации.

6.5. Научно-методические основы итерационного численного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания

Актуальность исследований по разработке научно-методических основ итерационного численного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания определяется сохраняющимися большими вызовами, обозначенные Стратегией научно-технологического развития РФ, создают существенные риски для общества, экономики и системы государственного регулирования. Наиболее значимыми являются демографический переход и возрастание антропогенных нагрузок на окружающую среду и связанный с этим рост рисков для жизни и здоровья граждан²⁵.

Важнейшим приоритетом государственной политики развития РФ, продекларированным в основополагающих документах Правительства РФ²⁶, является «...сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей... опережающий рост показателей здоровой жизни...». В этой связи, остается актуальным предупреждение и снижение персонализированных и популяционных рисков потерь здоровья населения, обусловленных, в том числе, воздействием факторов среды обитания.

В условиях больших вызовов требуется научное обоснование мер, которые необходимо принять для противодействия возможным угрозам и реагированию на новые вызовы. Решению этой проблемы посвящено достаточно большое количество исследований и на принципах преемственности создано эффективное информационно-методическое обеспечение, включающее более 50 разработок. Они развивают научные подходы к аналити-

²⁵ Указ Президента РФ от 28.02.2024 № 145 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50358/page/1> (дата обращения 03.03.2025).

²⁶ Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации до 2030 года и на перспективу до 2036 года» [Электронный ресурс]. — URL: <http://wwwpublication.pravo.gov.ru> (дата обращения 03.03.2025).

ческим оценкам индивидуального, группового, популяционного уровня, основанные ведущими российскими учеными в области профилактической медицины [Землянова М. А. и др., 2017; Ракитский В. Н. и др., 2020; Онищенко Г. Г., 2023; Бибитова Ш. С. и др., 2024; Мозганов, М. Ю. и др., 2024].

В целях предупреждения и снижения персонализированных и популяционных рисков потерь здоровья населения Прогнозом научно-технологического развития России до 2030 года в средне- и долгосрочной перспективе определена необходимость всестороннего развития наукоемких исследований патогенетических аспектов развития негативных эффектов, обусловленных, в том числе, воздействием факторов среды обитания [Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации до 2030, 2014]. В контексте изучения развития патологического процесса для разработки адекватных мер профилактики особый интерес представляет исследование молекулярно-генетической компоненты внутриклеточных сигнальных путей, нарушения структуры и функции отдельных клеток и тканей с выявлением потенциальных молекулярных и клеточных мишеней повреждающего действия факторов риска среды обитания, в том числе при комбинированном поступлении [Anderson N. L., Anderson N. G., 2002; Corzett T. H. et al., 2010; Skinner M. K., 2011; Rappaport S. M., 2012; Прогноз научно-технологического развития России: 2030, 2014; Зайцева Н. В. и др., 2020, 2022; Васильева Т. П. и др., 2022, 2024; Ahmad A. et al., 2023]. Широкий спектр химических факторов высоких уровней опасности, формирующих экспозицию, обладает политропностью негативного воздействия [Общая токсикология, 2002]. Последнее обуславливает высокие риски множественности ответов со стороны здоровья населения. Для митигации рисков необходимо эффективное регулирование качества объектов среды обитания, в том числе в рамках государственного контроля, включающего социально-гигиенический мониторинг (СГМ) и контрольно-надзорную деятельность (КНД) [Зайцева Н. В. и др., 2016а; Агамагомедова С. А., 2021]. Вместе с тем, в условиях моратория контрольно-надзорной деятельности перечень контролируемых веществ может быть минимизирован без качественных и информационных потерь.

В этой связи молекулярное профилирование и исследование клеточно-молекулярных, метаболических, органно-системных механизмов модифицирующего действия химических факторов среды обитания и разработка на этой основе научно-методического инструментария численного прогноза ответа организма человека на воздействие является одной из актуальных проблем гигиены. Оптимизация перечня веществ, подлежащих первоочередному контролю, имеет существенное значение для практики регулирования.

В целях решения обозначенных проблем разработана научно-методическая основа и построены структурные биоинформационные матрицы для распознавания на молекулярно-клеточном уровне последовательности от-

ветных событий, инициированных трансформацией белково-пептидного профиля плазмы крови человека, определяющие, в конечном итоге, метаболизм. Дизайн исследования базировался на последовательной реализации алгоритма системного анализа развития негативных эффектов при воздействии химического фактора среды обитания: от молекулярного до организменного уровня с переходом на популяционный. Углубленным обследованием охвачено более 1 млн человек (800 тыс. детей 4–7 лет и 500 тыс. взрослых 22–48 лет), подвергающихся реальной длительной аэрогенной комбинированной экспозиции в дозах до 5–10 референтных концентраций для условий хронического воздействия (RfC) [Р 2.1.10.3968-23, 2023]. Результаты протеомного профилирования плазмы крови, полученные в натуральных условиях, верифицированы в эксперименте на животных, подвергающихся ингаляционной экспозиции, эквивалентной реальной. Создана цифровая модель прогнозирования, базовой основой которой являлось порядка 100 достоверных многофакторных моделей, включающих около 10 тысяч параметров (порядка 50 млн единиц информации). Популяционный анализ включал все 89 регионов Российской Федерации.

При реализации алгоритма исследований риск-ассоциированных ответов организма на различных уровнях их инициации у экспонированных лиц различных возрастных групп относительно неэкспонированных на молекулярном уровне выявлена трансформация белково-пептидного профиля плазмы крови. Определены белковые мишени воздействия распространенных маркеров экспозиции (Mn, Al, Cu, Ni, Cr, фтор, бенз(а)пирен). Установлены специфичные ткани, в которых экспрессируют идентифицированные белки. К ним относятся ткани печени, головного мозга, сердца, тонкого кишечника, легких. Например, у детей 4–7 лет усиление экспрессии 6 белков из 23 идентифицированных, доказанно связано с воздействием повышенной контаминации биосред (в 1,5–1,8 раза от референтной (RfL) или фоновой концентрации в крови/моче) в результате комбинированной экспозиции алюминия оксидом (Al_2O_3), водорода фторидом (HF) на уровне 0,0006–0,003 мг/(кг·сут) (0,1–2,2 RfC) и бенз(а)пиреном (B[a]P) — 0,000003 мг/(кг·сут) (2,1 RfC). При этом только 2 белка верифицированы в эксперименте на крысах при изолированной и комбинированной экспозиции и определены как мишени воздействия. Это аполипопротеин A1 (ген, кодирующий белок, — *APOA1*), являющийся стимулятором обратного транспорта холестерина из сосудов, антиоксидант, и белок транстиретин (ген *TTR*) — транспортер тироксина, фактор репарации поврежденных молекул [Guo Q. et al., 2017; Cooke A. L. et al., 2018; Gharibyan A. L. et al., 2022]. Экспрессия данных белков наблюдается преимущественно в гепатоцитах, энтероцитах и нейронах.

На основе результатов протеомного профилирования впервые обоснованы критерии безопасного содержания 10 контаминантов в биологиче-

ских средах человека (в крови, моче). Для условий комбинированных экспозиций эти уровни существенно ниже, чем референтные значения. Например, максимальная недействующая концентрация по критерию изменения интенсивности экспрессии аполипопротеина A1 для алюминия в моче составляет 0,001 мг/дм³ (RFL — 0,0065 мг/дм³) [Тиц Н. У., 2003], фтор-иона в моче — 0,06 мг/дм³ (RFL — 0,2 мг/дм³) [Тиц Н. У., 2003], бенз(а)пирена в крови — 0,0 мг/дм³.

Прогнозные структурные-биоинформационные матрицы, построенные для распознавания изменений молекулярно-клеточных событий и их последовательности, связанных с усиленной экспрессией 25 идентифицированных белков, иерархически отразили первичные сигнально-транспортные связи и пути, протекающие на 5–12 уровнях, установочные ячейки их локализации (40–100), реакции клеточной популяции (10–15 видов), определяющие в последующем метаболизм. Это позволило уточнить элементы вовлечения экспрессированных белков в патогенез метаболических нарушений, негативным исходом которых может являться гипертензия, ожирение, гепатоз, когнитивная дисфункция, полиневропатия, бронхиальная астма и др. В конкретном примере при активации экспрессии аполипопротеина A1 и транстеритина молекулярные взаимодействия протекают на 7–10 уровнях внутриклеточных сигнальных путей. Процесс обмена липопротеинов, пролиферативная реакция эпителия и эндотелия затрагиваются, начиная с 3-го уровня. За счет лиганд-рецепторного взаимодействия осуществляется патогенетически специфическое расщепление аполипопротеина A1. Процесс обусловлен активацией окисления и протеолитическими свойствами транстеритина. Как результат, активность обратного переноса стэролов, в том числе холестерина, снижается. Провоспалительные и антиоксидантные свойства аполипопротеина A1 заменяются на воспалительные и окислительные. Прогнозируются метаболические нарушения, биохимические механизмы которых реализуются в виде дисбаланса липопротеинов, нейротрансмиттеров, снижения активности нейрогенеза [Liz M. A. et al., 2007; Magalhães J. et al., 2021].

Детализация основных путей сигнальной трансдукции молекулярных событий позволила установить возможные направления патогенеза негативных событий. Показано, что изменение передачи сигнала дисрегулирует клеточную коммуникацию разнообразными способами. Пусковым является стимуляция экспрессии белка, вызывающая изменение восприятия сигнала. Возникает цепная реакция комбинаторных сигнальных событий и как следствие, дискоординация клеточного гомеостаза. Конкретный пример основных путей сигнальной трансдукции молекулярных событий при повышенной экспрессии аполипопротеина A1, обусловленной одновременным воздействием Al₂O₃, HF, B[a]P, представлен на рисунке 6.13.

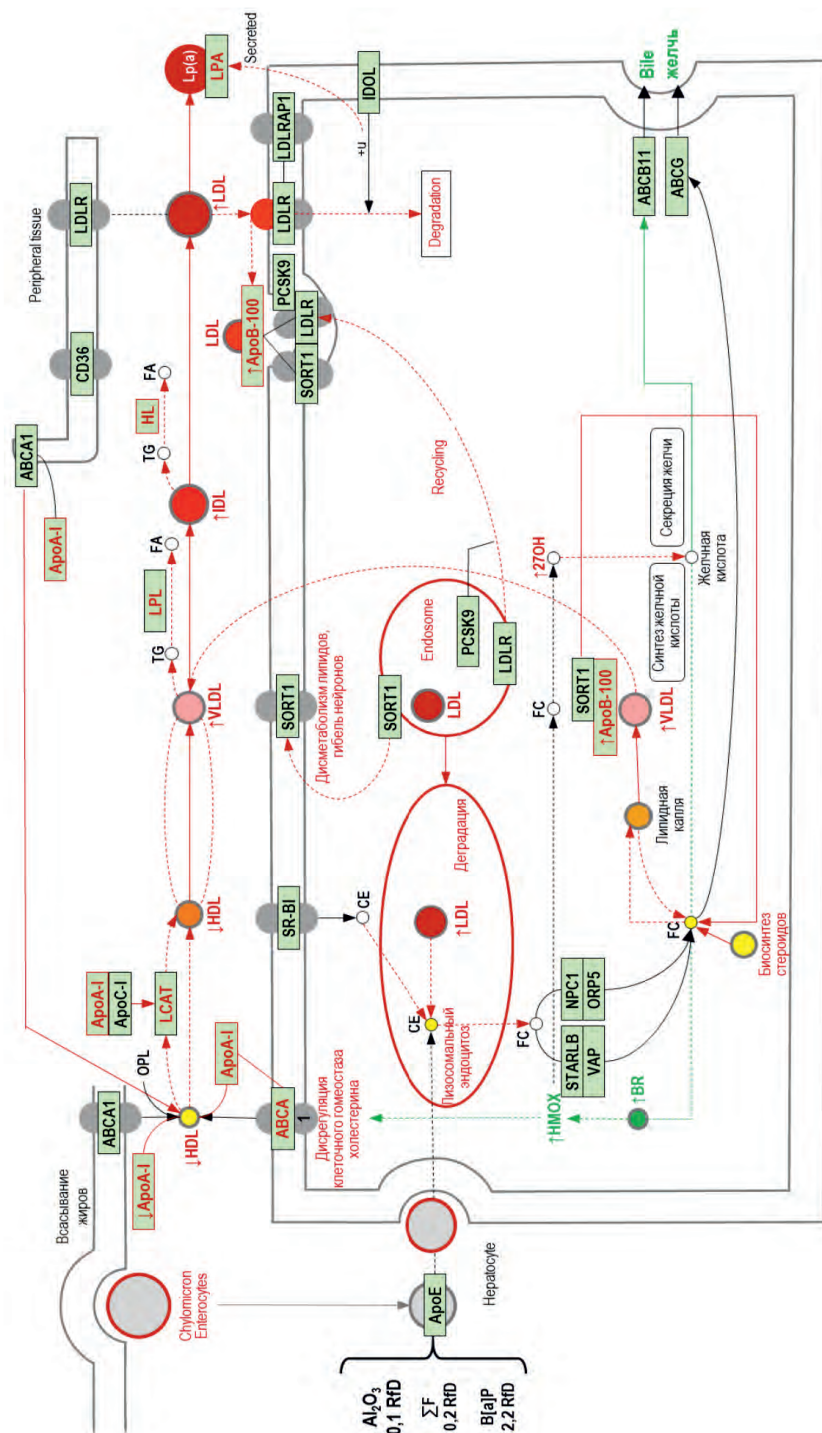


Рис. 6.13. Схема основных путей сигнальной трансдукции молекулярных событий при повышенной экспрессии аполипопротеина A1, обусловленной воздействием Al_2O_3 , HF, B[a]P (красным цветом выделена дисрегуляция клеточной коммуникации)

В результате окислительной активности аполипопротеина A1 нарушается восприятие сигнала к синтезу липопротеинов высокой плотности. Замедляется лизосомальный эндоцитоз липопротеидов низкой плотности. Усиливается секреция липопротеина а. Повышается синтез билирубина как антиоксиданта в ответ на повышение окислительной активности [Kim S. Y., Park S. C., 2012; Wang D. et al., 2017]. Последнее связано с прямым окислительным действием токсикантов и активным расщеплением аполипопротеина A1. Следствием является усиление синтеза холестерина, что может повышать риск развития раннего атеросклероза, заболеваний периферических сосудов, ИБС и др., являющихся одной из ведущих причин снижения качества активного долголетия.

Предложенный подход повышает точность прогноза и обеспечивает раннюю диагностику метаболических нарушений, обусловленных трансформацией протеомного профиля в условиях химической экспозиции, в том числе комбинированной. Определяет способы коррекции и профилактики.

На клеточно-тканевом уровне в эксперименте на животных подтвержден прогноз патогенетических путей. Фактически доказано усиление экспрессии идентифицированных белков в прогнозируемых клетках. Установлено, что общим механизмом является развитие воспалительного процесса в клеточной популяции с особенностями по типу неиммунного и иммуноопосредованного повреждения. Дополнительно выявлена зависимость типа воспалительной реакции (нейтрофильный или эозинофильный) от размера и удельной площади. Установлено, что чем меньше размер и больше удельная площадь частиц, тем менее благоприятен прогноз. Так, при интратрахеальном воздействии наноразмерных частиц Al_2O_3 (13–20 нм) в дозе 0,01 мг/кг·сут, эквивалентной реальной (0,1 RfC с учетом экстраполяции), установлена преимущественно эозинофильная реакция клеточной популяции в бронхоальвеолярном лаваже. Количество эозинофилов в 21–62 раза ($p = 0,0001$) превышает показатель контроля и группы сравнения, подвергающейся экспозиции микроразмерным аналогом (20–30 мкм). При интратрахеальном воздействии последнего отмечена преимущественно нейтрофильная реакция. Количество лейкоцитов в бронхоальвеолярном лаваже в 2–16 раз ($p = 0,0001$) выше контроля и показателя в группе сравнения. Электронной микроскопией определено нарушение структуры и формы поверхности альвеолярного макрофага в виде «пенистости», нарастающей с уменьшением размера частиц действующего вещества. Выявленные изменения свидетельствуют о повреждении клеточной мембраны. Доля альвеолярных макрофагов с нарушенной структурой поверхности и формой при экспозиции наноразмерными частицами Al_2O_3 составила 18 %, что в 2,5 раза больше, чем при воздействии микрочастиц ($p = 0,02$). Технологией анализа изображений подтверждено и расширено представ-

ление о зависимости степени повреждения клетки от морфометрического состава воздействующих веществ.

Характеризуя органный уровень реализации ответа, необходимо отметить, что в реальных условиях у экспонированных лиц подтверждены факты метаболических нарушений, характеризующихся изменением органоспецифических показателей, патогенетически связанных с факторами экспозиции, обуславливающих повышенную контаминацию биосред (от 1,5 до 3,5 RfL). Об этом свидетельствует снижение содержания аполипопротеина A1, липопротеидов высокой плотности, повышено соотношение аполипопротеинов B100 и A1, билирубина до 1,5 раза относительно показателей сравнения ($p = 0,0001-0,001$). Снижение активности нейрогенеза и дисбаланс нейромедиаторов реализуются за счет гипосинтеза нейротропина-3, повышения глутаминовой кислоты, нейронспецифической энolahзы и серотонина в 1,3–2,0 раза относительно контроля ($p = 0,001-0,03$). Дисбаланс тиреотропных гормонов (ТТГ и Т4 свободного) и достоверное увеличение активности специфических ферментов, например глутаматдегидрогеназы (в 1,3 раза, $p = 0,002$), ассоциированные с повышенной контаминацией биосред, подтверждают цитотоксическое действие на гепатоциты и тиреоциты (рис. 6.14, 6.15).

В континууме прогнозируется отложение амилоидных бляшек в нейрональных клетках и холестериновых бляшек в эндотелии сосудов. С этим могут быть связаны атеросклеротические и нейродегенеративные изменения, жировое перерождение гепатоцитов.

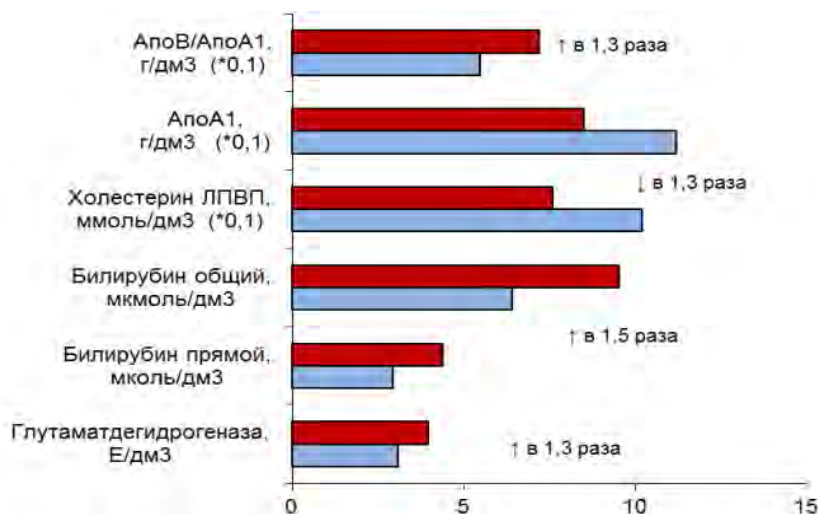


Рис. 6.14. Показатели обмена липопротеинов и связанных с ними билирубинов у детей, экспонированных Al_2O_3 , HF на уровне 0,0006–0,003 мг/(кг·сут) (0,1–2,2 RfC) и B[a]P — 0,000003 мг/(кг·сут) (2,1 RfC), $p \leq 0,05$

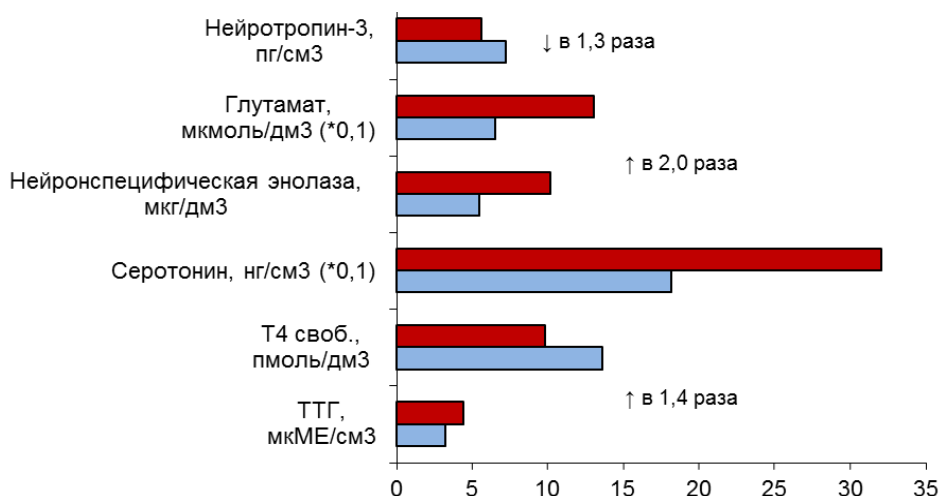


Рис. 6.15. Показатели нейрогенеза, баланса нейромедиаторов и тиреотропных гормонов у детей, экспонированных Al_2O_3 , HF на уровне 0,0006–0,003 мг/(кг·сут) (0,1–2,2 RfC) и B[a]P — 0,000003 мг/(кг·сут) (2,1 RfC), $p \leq 0,05$

Показано, что степень выраженности экспрессии белков и метаболически связанных с этим изменений биохимических показателей негативных эффектов зависят от особенности действия комбинации веществ. Разработано 25 цифровых моделей зависимости биомаркеров негативных эффектов от биомаркеров экспозиции (150 коэффициентов) для оценки комбинированного действия веществ, в том числе оксидов алюминия, меди, никеля, хрома, фторида водорода, бенз(а)пирена. Получено 60 показателей дополнительных случаев реализации риска, превышающих приемлемый уровень от 2 до 45 раз, развития негативных эффектов со стороны иммунной, костно-мышечной, нервной систем, органов дыхания, пищеварения. Подтверждение необходимости учета комбинированного действия в практике регулирования показано на конкретном примере интенсивности экспрессии фактора элонгации гамма (ген *EF1G*) при изолированной и комбинированной экспозиции.

При хронической экспозиции одновременно бенз(а)пиреном, алюминия оксидом и фторидом водорода установлено, что комбинированное действие проявляется не просто суммацией эффектов, а преимущественно синергизмом (более 60 % случаев), превышающим эффект аддитивности до 1,5 раза. Формируется дополнительно к изолированному действию риск развития негативных эффектов со стороны иммунной, нервной систем, обмена липидов. Величина дополнительного риска превышает приемлемый ($1.0 \cdot 10^{-5}$) уровень до 30 раз (рис. 6.16).

Мишень воздействия	Биомаркер негативного эффекта	Дополнительная вероятность при комбинированном действии трех веществ (Δp)	Дополнительный риск здоровью (ΔR) при допустимом уровне $1 \cdot 10^{-5}$	Тип комбинированного действия смеси
Иммунная система	IgG	-0,080	$-16,0 \cdot 10^{-5}$	антагонизм
	IgG к бенз(а)пирену	0,108	$21,6 \cdot 10^{-5}$	синергизм
	Фагоцитарное число	0,151	$30,2 \cdot 10^{-5}$	синергизм
	Фагоцитарный индекс	0,0	0,0	аддитивность
Нервная система	Глутаминовая кислота	0,098	$19,6 \cdot 10^{-5}$	синергизм
	Нейронспецифическая энолаза	0,051	$10,2 \cdot 10^{-5}$	синергизм
Обмен липидов	IgG к алюминию	0,0	0,0	аддитивность
	Аполипопротеин A1	0,150	$30,0 \cdot 10^{-5}$	синергизм

Рис. 6.16. Дополнительный риск развития негативных эффектов при хронической аэрогенной комбинированной экспозиции Al_2O_3 , HF на уровне 0,0006–0,003 мг/(кг·сут) (0,1–2,2 RfC) и B[a]P — 0,000003 мг/(кг·сут) (2,1 RfC)

С учетом особенности комбинированного действия на органно-системном уровне определены профили предикторных показателей для ранней диагностики реализации формализованного риска в виде причинения вреда здоровью в условиях конкретной экспозиции. Профиль включает белки-мишени и патогенетически связанные с ними биомаркеры негативных эффектов, изменение которых повышает вероятность возникновения конкретного заболевания (рис. 6.17).

Например, для детей 4–7 лет, экспонированных компонентами выбросов крупного алюминиевого производства, определены диагностические профили, позволяющие прогнозировать развитие заболеваний со стороны нервной системы и обмена веществ. Для раннего выявления и предупреждения избыточности питания (МКБ-10: E67.8), ассоциированного с воздействием экспозиции, профиль предикторных показателей включает белок аполипопротеин A1 и связанный с ним комплекс биомаркеров дисбаланса липопротеинов (повышенный относительно физиологической нормы уровень общего холестерина и холестерина ЛПВП, сниженный уровень холестерина ЛПНП) и окислительно-антиоксидантной активности (повышенный уровень малонового диальдегида и сниженный уровень антиоксидантной активности). Параметрами многофакторной модели, описывающей зависимость развития заболевания от изменения биомаркеров эффектов, являются: $b_0 = -2,27$, $b_1 = -0,303$ – $0,053$ ($R^2 = 0,41$ – $0,50$, $p = 0,0001$ – $0,002$). Расстройство

вегетативной нервной системы (МКБ-10: G90.8) ассоциировано с экспрессией транстиретина и со связанным с ним повышенным уровнем нейромедиаторов (дофамина, глутамата), дисбалансом окислительно-восстановительного статуса клеток (повышенный уровень малонового диальдегида, общей антиоксидантной активности, глутатионпероксидазы). Параметрами модели зависимости являются: $b_0 = -1,93$, $b_1 = -0,16$, $b_2 = -0,16-0,07$ ($R^2 = 0,52$, $p = 0,0001$). Это позволило сформировать группы риска для последующих медико-профилактических мероприятий.

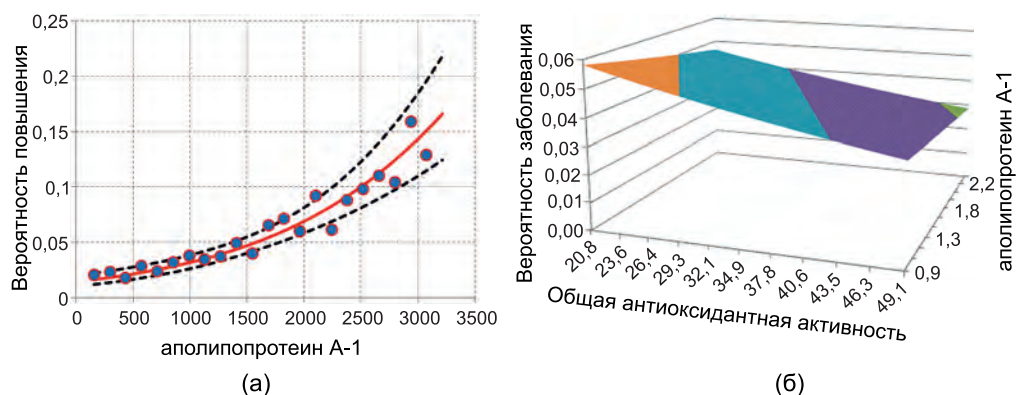


Рис. 6.17. Вероятность развития избыточной массы тела у детей при комбинированной аэрогенной экспозиции Al_2O_3 , HF, B[a]P: а — вероятность повышения малонового диальдегида при экспрессии аполипопротеина А-1; б — вероятность развития избыточной массы тела при повышении аполипопротеина А-1 и снижении общей антиоксидантной активности

Прогнозные оценки в результате реализации каскадной модели полностью подтверждены выявлением на организменном уровне фактически состоявшимися заболеваниями, доказанно связанными с аэрогенным воздействием химических факторов. Особенности структуры дополнительной заболеваемости определяются территориальной спецификой загрязнений. Например, в зоне экспозиции Al_2O_3 , HF, B[a]P структура дополнительных случаев фактических заболеваний у детей 4-7 лет, установленных по результатам углубленных исследований, представлена в основном заболеваниями верхних дыхательных путей в виде аллергического и хронического ринита, аденоидита, синусита (J30.4, J32, J35.9) (23,0 % от общего количества заболеваний), расстройствами вегетативной и центральной нервной системы (G90.8), в том числе в виде нарушения активности и внимания (F90.0) (21,9 %), билиарной дисфункции (K82.8) (18,6 %), гиперлипидемии и избыточности питания (E67.8, E78.5) (13,3 %) (рис. 6.18).

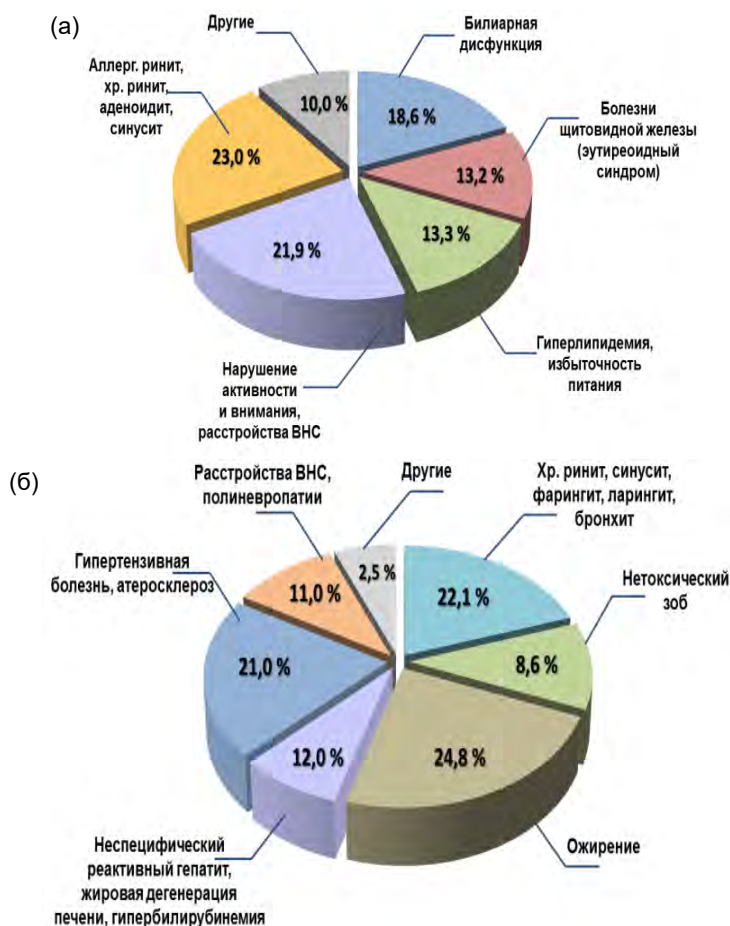


Рис. 6.18. Структура дополнительных случаев заболеваний в зоне экспозиции ($\text{Al}_2\text{O}_3 + \text{HF} + \text{V[a]P}$), %: а — дети 4–7 лет; б — взрослые 22–48 лет

У взрослых фертильного возраста (22-48 лет) наиболее значимыми в структуре дополнительных случаев заболеваний являются ожирение (24,8 %), заболевания верхних и нижних дыхательных путей (J32, J37, J42) в виде хронического ринита, синусита, ларингита, бронхита (23,0 % от общего количества заболеваний). Приоритеты, выделенные на индивидуальном уровне, формируют в целом профиль популяционных потерь здоровья.

Совокупность полученных результатов позволила разработать концептуальные основы и архитектуру итерационного прогноза риска и вреда здоровью: от белковых мишеней до риск-реализованных заболеваний. Упрощенная схема цифровой платформы прогноза риск-ассоциированных негативных эффектов на различных уровнях организации живого: от молекулярного до популяционного, представлена на рисунке 6.19.

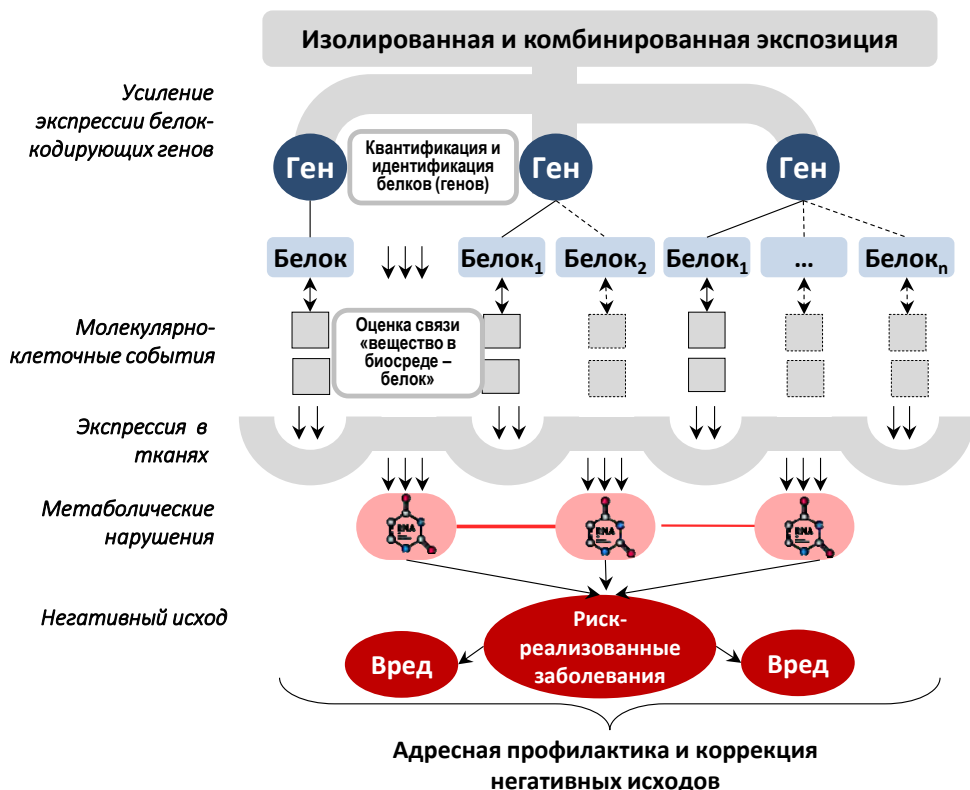


Рис. 6.19. Концептуальные основы и архитектура итерационного прогноза риска и вреда здоровью: от белковых мишеней до риск-реализованных заболеваний [Зайцева Н. В. и др., 2023]

Показано, что протеомная сигнатура, дисрегуляция внутриклеточных сигнальных путей, прямая и опосредованная цитотоксичность, окислительная активность токсикантов определяют ключевые звенья патогенетических механизмов модифицирующего действия. Оцифрованная версия, по существу, является многоуровневой каскадной моделью и алгоритмом научного анализа гигиенической ситуации с параметризацией ожидаемых негативных исходов.

Практическое использование предложенных концептуальных подходов позволяет также перейти к оценке потерь ожидаемой продолжительности жизни на основе эволюционного моделирования нарастания риска.

Показано, что при повышении экспрессии только двух белков и связанных с этим метаболических нарушений прогнозируется сокращение ОПЖ почти на 2 месяца. При этом интегральные потери здоровья являются этиопатогенетически значимыми и представлены в виде гипертонической болезни, ожирения, полиневропатии, жирового гепатоза.

Таким образом, представленные результаты научных работ целиком и полностью посвящены расширению возможностей обеспечения успешных практик управления рисками причинения вреда (ущерба) в интересах защиты охраняемых законом ценностей — жизни и здоровья граждан, и направлены на достижение ключевых национальных целей развития РФ. Оцифрованная версия прогноза (цифровая платформа) как многоуровневая каскадная модель, определяющая архитектуру биоинформационного распознавания ответа, является инструментарием научного анализа гигиенической ситуации с параметризацией ожидаемых негативных исходов, обеспечивает переход от контактного исследования к численному эксперименту и количественному прогнозированию без информационных потерь, определяет способы их коррекции и профилактики. Результаты исследования патогенетических механизмов модифицирующего действия химических контаминантов на белково-генетические и органно-системные компоненты ответа повышают надежность гигиенических оценок и эффективность СГМ и КНД, обоснованность управленческих решений по достижению социально-значимых результатов.

Список литературы к главе 6

Агамагомедова, С. А. Риск-ориентированный подход при осуществлении контрольно-надзорной деятельности: теоретическое обоснование и проблемы применения / С. А. Агамагомедова // Сибирское юридическое обозрение. 2021; 18(4): 460–470. DOI: 10.19073/2658-7602-2021-18-4-460-470.

АРИПС. Автоматизированная распределённая информационно-поисковая система «Опасные вещества» рисков [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.rpohv.ru/arips> (дата обращения 23.01.2025).

Артеменков, А. А. Деадаптация как фактор эволюционного развития в популяциях человека / А. А. Артеменков // Научное обозрение. Реферативный журнал. 2017; 1: 5–16.

Балашов, С. Ю. Математический аппарат установления региональных фоновых уровней содержания вредных веществ в биологических средах детского населения [Электронный ресурс] / С. Ю. Балашов, Д. А. Кирьянов // Здоровье семьи 21 век. 2010. — URL: http://www.fh-21.perm.ru/download/3_3.pdf (дата обращения 24.09.2024).

Батян, А. Н. Основы общей и экологической токсикологии: учеб. пособие / А. Н. Батян, Г. Т. Фрумин, В. Н. Базылев. — СПб: Литагент СпецЛит, 2016. — 27 с.

Белецкая, Э. Н. Комбинированное действие свинца и цинка на эмбриональное развитие лабораторных крыс / Э. Н. Белецкая, Н. М. Онул // Гигиена и санитария. 2014; 6: 55–59. DOI 10.31588/2413-4201-1883-248-4-178-181.

Бибитова, Ш. С. Потери лет жизни вследствие смертности от заболеваний мочевыделительной системы в промышленном регионе Казахстана с загрязнением атмосферного воздуха / Ш. С. Бибитова, Ж. Ж. Галиакпарова, М. А. Жаксылык [и др.] // Гигиена и санитария. 2024; 103(2): 120–129. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-2-120-129.

Богданов, Р. В. Основные результаты экспериментального изучения комбинированного действия стирола и диоктилфталата / Р. В. Богданов, Л. М. Бондаренко, В. М. Василькевич [и др.] // Здоровье и окружающая среда. — Минск: Изд. центр БГУ, 2022; 32. — С. 146–153. RU/IS/BASE/731070167.

Валина, С. Л. Роль техногенных химических факторов риска в развитии когнитивных дисфункций у детей в зоне влияния предприятий цветной металлургии / С. Л. Валина, О. Ю. Устинова, М. А. Савинков [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(11): 1354–1361. DOI 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1354-1361.

Васильева, Т. П. Методический подход к организации мониторинга общественного здоровья Российской Федерации / Т. П. Васильева, А. В. Ларионов, С. В. Русских [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2022; 7: 7–17. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-7-17.

Васильева, Т. П. Методический подход к составлению классификатора вызовов общественному здоровью / Т. П. Васильева, А. В. Ларионов, С. В. Русских [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2024; 32(2): 7–17. DOI: 10.35627/2219-5238/2024-32-2-7-17.

Воронов, И. В. Обзор типов искусственных нейронных сетей и методов их обучения / И. В. Воронов, Е. А. Политов, В. М. Ефременко // Вестник Кузбасского государственного технического университета. 2007; 3: 38–42.

Выучейская, М. В. Нейросетевые технологии в диагностике заболеваний (обзор) / М. В. Выучейская, И. Н. Крайнова, А. В. Грибанов // Журнал микробиологических исследований. 2018; 6(3): 284–294. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.284.

Государственный доклад, 2024. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.

Долгих, О. В. Иммунные и ДНК маркеры воздействия техногенной нагрузки / О. В. Долгих, А. В. Кривцов, Р. А. Харахорина, Д. В. Ланин // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012; 4(41): 240–241.

Долгих, О. В. Особенности генетического полиморфизма и иммунного статуса у детей, экспонированных бенз(а)пиреном / О. В. Долгих, А. В. Кривцов, О. А. Бубнова [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия биология. 2017; 4: 97–100.

Долгих, О. В. Оценка иммунного статуса детского населения с функциональными нарушениями дыхательной системы, проживающего в зоне аэрогенной экспозиции алюминием / О. В. Долгих, И. Н. Аликина, М. А. Гусельников // Пермский медицинский журнал. 2019; 36(5): 44–51. DOI: 10.17816/pmj36544-51.

Долгих, О. В. Цитокиновый профиль у детей под воздействием хлороформа и ванадия / О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Гигиена и санитария. 2021; 100(5): 489–494. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-5-489-494.

Жолдакова, З. И. Методы оценки комбинированного действия веществ / З. И. Жолдакова, Н. В. Хапрчевникова, Р. А. Мамонов, О. О. Сеницына // Гигиена и санитария. 2012; 2: 86–89.

Заболотских, В. В. Синергетические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов / В. В. Заболотских, А. В. Васильев, Ю. П. Терещенко // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016; 18(5-2): 290–295.

Зайцева, Н. В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, О. В. Долгих // Гигиена и санитария. 2020; 99(1): 6–12. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12.

Зайцева, Н. В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн // Анализ риска здоровью. 2013; 2: 14–27. DOI: 10.21668/health.risk/2013.2.02.

Зайцева, Н. В. Модифицирующее влияние факторов среды обитания на течение эпидемического процесса COVID-19 / Н. В. Зайцева, А. Ю. Попова, С. В. Клейн [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(11): 1274–1282. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1274-1282.

Зайцева, Н. В. Научное обоснование приоритетных веществ, объектов квотирования и направлений действий по снижению аэрогенных рисков здоровью населения при реализации полномочий санитарной службы Российской Федерации / Н. В. Зайцева, И. В. Май, Д. А. Кирьянов, Д. В. Горяев // Анализ риска здоровью. 2022а; 4: 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.01.

Зайцева, Н. В. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, В. П. Чашин, А. Б. Гудков // Экология человека. 2019; 9: 4–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-9-4-14.

Зайцева, Н. В. Новые механизмы нормирования выбросов в атмосферу: концептуальный взгляд на перспективы и проблемы с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / Н. В. Зайцева,

И. В. Май // Анализ риска здоровью. 2020; 2: 4–15. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.01.

Зайцева, Н. В. Обоснование биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении непереносимого риска обусловленного факторами среды обитания / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, К. П. Лужецкий, С. В. Клейн // Вестник Пермского Университета. Серия биология. 2016; 4: 374–378.

Зайцева, Н. В. Опыт организации и проведения санитарно-эпидемиологических исследований по выявлению и доказательству связи нарушений здоровья населения с качеством атмосферного воздуха в зонах влияния хозяйствующих субъектов / Н. В. Зайцева, И. Г. Жданова-Заплевичко, М. А. Землянова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2021; 1(334): 4–15. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-4-15.

Зайцева, Н. В. Оценка особенности комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей маркеров экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья // Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2023; 102(10): 1132–1142. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142.

Зайцева, Н. В. Прогноз вероятных негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека при комбинированном воздействии химических веществ / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Е. В. Пескова // Гигиена и санитария. 2024; 103(5): 407–415. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-5-407-415.

Зайцева, Н. В. Социально-гигиенический мониторинг на современном этапе: состояние и перспективы развития в сопряжении с риск-ориентированным надзором / Н. В. Зайцева, И. В. Май, Д. А. Кирьянов [и др.] // Анализ риска здоровью. 2016а; 4: 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.01.

Зайцева, Н. В. Потенциал повышения надёжности гигиенических оценок на основе сопоставительного анализа риска и вреда для здоровья в условиях воздействия факторов среды обитания / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Гигиена и санитария. 2024а; 103(5): 396–406. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-5-396-406.

Землянова, М. А. Биомаркеры экспозиции и негативных эффектов для задач гигиенических оценок и экспертиз / М. А. Землянова // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. — С. 595–598.

Землянова, М. А. Выявление омик-маркеров негативных эффектов, ассоциированных с аэрогенным комбинированным воздействием соединений алюминия и фтора / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022; 1: 123–132. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.13.

Землянова, М. А. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие дезадаптации у детей (на примере г. Пермь) / М. А. Землянова, В. Н. Звездин // Здоровье населения и среда обитания. 2009; 12: 43–46.

Землянова, М. А. Исследование и оценка гематологических показателей крови и морфометрических параметров эритроцитов крыс при воздействии наночастиц оксида кальция / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, А. М. Игнатова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020; 170(11): 631–635. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-11-631-635.

Землянова, М. А. Маркеры аэрогенной комбинированной экспозиции металлоксидными соединениями и трансформированного протеомного профиля плазмы крови у детей / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2023; 1: 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.13.

Землянова, М. А. Методические подходы к оценке и прогнозированию индивидуального риска здоровью при воздействии комплекса разнородных факторов для задач персонализированной профилактики / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Д. А. Кирьянов, О. Ю. Устинова // Гигиена и санитария. 2017; 97(1): 34–43. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-34-43.

Землянова, М. А. Обоснование ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови и иммунной системы у детей с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2022а; 101(11): 1347–1353. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1347-1353.

Землянова, М. А. Оценка информативности показателей потенциального риска и фактически причиненного вреда здоровью в условиях негативных воздействий химического фактора / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, И. В. Тихонова // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: мат. Всеросс. научно-практич. конф. с междунар. уч-ем: в 2 т.; под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020а. Т. 1. — С. 123–129.

Землянова, М. А. Оценка реакции дыхательных путей на однократное интратрахеальное введение нано- и микроразмерных частиц оксида алюми-

ния / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, А. М. Игнатова, М. С. Степанков // Гигиена и санитария. 2019а; 98(2): 196–202. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-196-202.

Землянова, М. А. Половозрастные особенности биомаркеров экспозиции и негативных эффектов у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидных им состояний, ассоциированных с аэрогенной комбинированной экспозицией химическими факторами / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Д. В. Горяев, О. В. Пустовалова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО. 2023а; 31(3): 43–51. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-3-43-51.

Землянова, М. А. Реализация рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических факторов экспозиции, связанной с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема / М. А. Землянова, И. В. Тихонова // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 11(320): 42–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47.

Игнатова, А. М. Практические аспекты использования мультифрактального формализма для оценки морфологии биологических тканей / А. М. Игнатова, М. А. Землянова, О. Б. Наймарк, Н. В. Зайцева // Современные технологии в медицине. 2023; 15(3): 35–41. DOI: 10.17691/stm2023.15.3.04.

Карелин, А. О. Совершенствование подходов к оценке воздействия антропогенного загрязнения атмосферного воздуха на население в целях управления рисками для здоровья / А. О. Карелин, А. Ю. Ломтев, М. В. Волкодаева, Г. Б. Еремин // Гигиена и санитария. 2019; 98(1): 82–86. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-82-86.

Кацнельсон, Б. А. Экспериментальное моделирование и математическое описание хронической комбинированной токсичности как основа анализа многофакторных химических рисков для здоровья / Б. А. Кацнельсон, А. Н. Вараксин, В. Г. Панов [и др.] // Токсикологический вестник. 2015; 5(134): 37–45.

Тиц, Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам; под ред. проф. Норберта У. Тица: пер. с англ. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 960 с. ISBN 5-89429-004-X.

Кольдибекова, Ю. В. Оценка риска нарушений состояния здоровья у детей, проживающих в зоне влияния производства металлургического глинозема / Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, А. М. Игнатова [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(2): 135–141. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-135-141.

Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. — СПб: Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2002. — 395 с.

Ларионова, Т. К. Использование биологического мониторинга для оценки вреда здоровью в условиях загрязнения окружающей среды металлами /

Т. К. Ларионова, Р. А. Даукаев, М. А. Землянова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2023; 31(6): 44–53. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-6-44-53.

Лисецкая, Л. Г. Региональные показатели содержания микроэлементов в волосах детского населения Иркутской области / Л. Г. Лисецкая, Н. В. Ефимова // Гигиена и санитария. 2016; 95(3): 266–269. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-266-269.

Луговая, Е. А. Региональные показатели содержания макро- и микроэлементов в организме жителей г. Магадана / Е. А. Луговая, Е. М. Степанова. Магадан: Типография «Экспресс-полиграфия», 2019. 27 с.

Маклакова, О. А. Особенности формирования сочетанной патологии у детей в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических факторов / О. А. Маклакова, Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. 2020; 4: 54–61. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.06.

Мартынова, М. О. К вопросу современных представлений влияния алюминия на живые организмы [Электронный ресурс] / М. О. Мартынова, К. М. Козырев, Ж. К. Албегова // Современные проблемы науки и образования. 2014; 2. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12441> (дата обращения 05.05.2024).

Минигалиева, И. А. Анализ комбинированной субхронической токсичности свинца и кадмия по их действию на сердечно-сосудистую систему / И. А. Минигалиева, С. В. Клинова, В. Г. Панов [и др.] // Гигиена и санитария. 2020; 99(1): 103–108. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-103-108.

Минигалиева, И. А. Некоторые закономерности комбинированной токсичности металлооксидных наночастиц / И. А. Минигалиева // Токсикологический вестник. 2016; 6(141): 18–24.

Минигалиева, И. А. О соотношении между общепринятой практикой оценки риска для здоровья при полиметаллических экспозициях и теорией комбинированной токсичности / И. А. Минигалиева, Б. А. Кацнельсон, В. Б. Гурвич [и др.] // Токсикологический вестник. 2017; 4(145): 13–18.

Минигалиева, И. А. Характеристика типов комбинированной токсичности металлов и металлоидов как основа гигиенической оценки многокомпонентного загрязнения среды: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.02.01 / Минигалиева Ильзира Амировна. М., 2019. 47 с.

Мирзакаримова, М. А. Сравнительная гигиеническая оценка комбинированного действия сложных смесей химических загрязнений атмосферного воздуха / М. А. Мирзакаримова // Гигиена и санитария. 2017; 96(6): 528–531. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-6-528-531.

Мозганов, М. Ю. Анализ отдельных перспективных направлений развития оценки риска для здоровья населения в Российской Федерации (обзор

литературы). / М. Ю. Мозганов, Н. И. Николаева, А. С. Филин [и др.] // Гигиена и санитария. 2024; 103(1): 76–80. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-1-76-80.

МУ 2.1.10.3165-14. Порядок применения результатов медико-биологических исследований для доказательства причинения вреда здоровью населения негативным воздействием химических факторов среды обитания: методические указания. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. — 66 с.

МУК 4.1.3040-12. Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3040-12. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. — 46 с.

МУК 4.1.3589-19. Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: МУК 4.1.3589-19. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2019. — 24 с.

Носов, А. Е. Аэрополлютанты как факторы риска развития кардиометаболической патологии: аналитический обзор / А. Е. Носов, А. С. Байдина, О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. 2021; 4: 181–194. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.20.

Нурисламова, Т. В. Индикаторы эффекта при оценке воздействия на организм нитратов и N-нитрозодиметиламина при поступлении с питьевой водой / Т. В. Нурисламова, О. О. Синицына, О. А. Мальцева // Анализ риска здоровью. 2018; 3: 76–87. DOI: 10.21668/health.risk/2018.3.08.

Общая токсикология; под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — 608 с. ISBN 5-225-04609-6.

Онищенко, Г. Г. Актуальные проблемы и перспективы развития методологии анализа риска в условиях современных вызовов безопасности для здоровья населения Российской Федерации / Г. Г. Онищенко // Анализ риска здоровью. 2023; 4: 4–18. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.01.

Онищенко, Г. Г. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография: в 2 т. / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, И. В. Май [и др.]; под общ. ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой. 2-е изд., перераб. и доп. — М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2024. Т. 2. — 468 с. ISBN 978-5-5398-03131-7 (общ.).

Определение химических соединений в биологических средах: Сборник методических указаний. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. — 152 с.

Патент № 119069. Схема внедрения результатов биомониторинга в практику: Патент РФ на промышленный образец; № 2019504681; заявл. 22.10.2019; опубл. 18.03.2020 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, И. Г. Жданова-Заплесвичко, И. В. Тихонова, А. Н. Пережогин.

Патент № 127378. Схема алгоритма действий по установлению и доказательству связи выявленных и риск-реализованных нарушений здоровья и аэротехногенным воздействием химических факторов: Патент РФ на промышленный образец; № 2021501625; заявл. 29.03.2021; опубл. 10.09.2021 / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, А. Н. Пережогин, И. Г. Жданова-Заплесвичко, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 142280. Схема «Алгоритм сопоставительного анализа результатов оценки формального риска и причинения реального вреда здоровью населения в условиях воздействия химических факторов среды обитания»: Патент РФ на промышленный образец; № 2024501668; заявл. 28.03.2024; опубл. 04.06.2024 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 140168. Схема «Алгоритм оценки особенности комбинированного действия трех химических веществ на основе анализа параметров причинно-следственных связей маркеров экспозиции и негативных эффектов»: Патент РФ на промышленный образец; № 2023505235; заявл. 23.10.2023; опубл. 22.01.2024 / Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Д. А. Кирьянов, В. М. Чигвинцев.

Патент № 2823856. Способ количественной оценки дополнительного риска нарушения здоровья у детей 4–7 лет, обусловленного аэрогенным комбинированным воздействием химических веществ: оксида алюминия, бенз(а)пирена и гидрофторида, при их одновременном поступлении в организм, по сравнению с изолированным действием каждого вещества: Патент РФ на изобретение; № 2023129608; заявл. 15.11.2023; опубл. 30.07.2024 / Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Д. А. Кирьянов, В. М. Чигвинцев.

Патент № 2824288. Способ дифференциальной оценки преобладающего типа комбинированного аэрогенного воздействия химических веществ: оксида алюминия, бенз(а)пирена и гидрофторида, на здоровье детей 4–7 лет: Патент РФ на изобретение; № 2023129604; заявл. 15.11.2023; опубл. 07.08.2024 / Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Д. А. Кирьянов, В. М. Чигвинцев.

Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Медицина и здравоохранение; под. ред. Л. М. Гохберга, Л. М. Огородовой. — М.: Министерство образования и науки Российской Федерации, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 2014. — 48 с.

Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации до 2030 года (утв. Правительством РФ 03.01.2014) [Электронный ресурс]. — М.: Минобрнауки России, 2014. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70484380/> (дата обращения 30.05.2024).

Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Р 2.1.10.3968-23. М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2023. 221 с.

Ракитский, В. Н. Анализ риска здоровью при воздействии атмосферных загрязнений как составная часть стратегии уменьшения глобальной эпидемии неинфекционных заболеваний / В. Н. Ракитский, С. Л. Авалиани, С. М. Новиков [и др.] // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 30–36. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.03.

Ракитский, В. Н. Современные вызовы и пути совершенствования оценки и управления рисками здоровью населения / В. Н. Ракитский, С. В. Кузьмин, С. Л. Авалиани [и др.] // Анализ риска здоровью. 2020; 3: С. 23–29. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.03.

Рахманин, Ю. А. Концепция развития государственной системы химико-аналитического мониторинга окружающей среды / Ю. А. Рахманин, А. Г. Малышева // Гигиена и санитария. 2013; 92(6): 4–8.

Резниченко, Н. С. Нейросетевой подход при решении медико-биологических проблем / Н. С. Резниченко // Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В. П. Астафьева. 2013; 4(26): 279–283.

Руанет, В. В. Использование нейроинформационных технологий для комплексного решения медико-биологических проблем / В. В. Руанет, А. А. Хадарцев, А. К. Хетагурова // ВНМТ. 2007; 1: 69–73.

СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания: СанПиН 1.2.3685-21 [Электронный ресурс]. — URL: https://ds278-krasnoyarsk-r04.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/19/8/SP123685_21_0.pdf (дата обращения 16.02.2025).

Синергизм и связанные с ним термины: ответы на вопросы ОШ [Электронный ресурс]. Канадский центр профессионального здоровья и безопасности труда, 2019. — URL: <https://www.ccohs.ca> (дата обращения 11.01.2025).

Скальный, А. В. Эколого-физиологическая оценка элементного статуса взрослого населения Республики Башкортостан / А. В. Скальный, Е. С. Березкина, В. А. Демидов [и др.] // Гигиена и санитария. 2016; 95(6): 533–538. DOI: 10.18821/00169900-2016-95-6-533-538.

Сковронская, С. А. Приоритетные факторы риска для здоровья населения крупных промышленных городов / С. А. Сковронская, Н. А. Мешков, Е. А. Вальцева, С. В. Иванова // Гигиена и санитария. 2022; 101(4): 459–467. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-4-459-467.

Скупневский, С. В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) / С. В. Скупневский, Д. В. Ива-

нов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023; 1: 1–15. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7.

Тихонова, И. В. Актуализация системы социально-гигиенического мониторинга на основе анализа рисков здоровью (муниципальный уровень) / И. В. Тихонова, М. А. Землянова // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 60–68. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.06.

Устинова, О. Ю. Особенности заболеваемости детей, проживающих в зоне влияния предприятий по производству глинозема / О. Ю. Устинова, С. Л. Валина, О. А. Кобякова, В. Г. Макарова // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2019; 1(310); 18–23. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-310-1-18-23.

Устинова, О. Ю. Санитарно-гигиеническая характеристика риска и клиническая оценка причиненного вреда здоровью населения геохимической провинции при длительном поступлении мышьяка с питьевой водой / О. Ю. Устинова, П. З. Шур, А. Е. Носов // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 148–157. DOI: 10.21668 /health risk/2019.4.16.

Фоменко, Д. В. Экспериментальные исследования специфичности иммунного ответа организма при различных профзаболеваниях / Д. В. Фоменко, Н. Н. Михайлова, А. С. Казжницкая [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 5-2(87): 115–119.

Хадарцев, А. А. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы) / А. А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. 2019; 1: 129–132. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374.

Цинкер, М. Ю. Статистическое моделирование для оценки влияния факторов среды обитания на индикаторные показатели здоровья населения Российской Федерации / М. Ю. Цинкер, Д. А. Кирьянов, С. В. Клейн // Здоровье населения и среда обитания. 2013; 11(248): 10–13.

Чеснокова, С. М. Основы токсикологии и экотоксикологии / С. М. Чеснокова, О. В. Савельев; Владим. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. — Владимир: Изд-во ВлГУ, 2019. — 132 с. ISBN 978-5-9984-1054-3.

Шевляков, В. В. Особенности комбинированного действия смеси химических аллергенов / В. В. Шевляков, С. И. Сычик // Анализ риска здоровью. 2019; 2: 130–137. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.15.

Шилов, В. В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров (обзор литературы) / В. В. Шилов, О. Л. Маркова, А. В. Кузнецов // Гигиена и санитария. 2019; 98(6): 591–596. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596.

Ågerstrand, M. Weight of evidence evaluation and systematic review in EU chemical risk assessment: foundation is laid but guidance is needed /

M. Ågerstrand, A. Beronius // *Environ. Int.* 2016; 92-93: 590–596. DOI: 10.1016/j.envint.2015.10.008.

Ahmad, A. Biomarkers as Biomedical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases / A. Ahmad, M. Imran, H. Ahsan // *Pharmaceutics*. 2023; 15(6): 1630. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061630.

Altenburger, R. Mixture toxicity revisited from a toxicogenomic perspective / R. Altenburger, S. Scholz, M. Schmitt-Jansen [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46(5): 2508–2522. DOI: 10.1021/es2038036.

Anderson, N. L. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects / N. L. Anderson, N. G. Anderson // *Mol. Cell. Proteomics*. 2002; 1(11): 845–867. DOI: 10.1074/mcp.r200007-mcp200.

ATSDR, 2025. Toxicological Profiles [Электронный ресурс]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2025. — URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxicological-profiles/about/index.html> (дата обращения 23.01.2025).

Babin, É. A review of statistical strategies to integrate biomarkers of chemical exposure with biomarkers of effect applied in omic-scale environmental epidemiology / É. Babin, G. Cano-Sancho, E. Vigneau, J. P. Antignac // *Environmental pollution*. 2023; 330: 121741. DOI: 10.1016/j.envpol.2023.121741.

Baecker, D. Systems are theory / D. Baecker // *Cybernetics & Human Knowing*. 2017; 24(2): 9–39. DOI: 10.2139/ssrn.2512647.

Bliss, C. I. The Toxicity of Poisons Applied Jointly / C. I. Bliss // *Annals of Applied Biology*. 1939; 26: 585–615.

Bobb, J. F. Statistical software for analyzing the health effects of multiple concurrent exposures via Bayesian kernel machine regression / J. F. Bobb, B. Claus Henn, L. Valeri, B. A. Coull // *Environmental health: a global access science source*. 2018; 17(1): 67. DOI: 10.1186/s12940-018-0413-y.

Budnik, L. T. Diagnosis, monitoring and prevention of exposure-related non-communicable diseases in the living and working environment: DiMoPEX-project is designed to determine the impacts of environmental exposure on human health / L. T. Budnik, A. Balazs, M. Albin [et al.] // *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2018; 13(1): 1–22. DOI: 10.1186/s12995-018-0186-9.

Caporale, N. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures / N. Caporale, M. Leemans, L. Birgersson [et al.] // *Science*. 2022; 375(6582): eabe8244. DOI: 10.1126/science.abe8244.

Carrico, C. Characterization of weighted quantile sum regression for highly correlated data in a risk analysis setting / C. Carrico, C. Gennings, D. C. Wheeler, P. Factor-Litvak // *J. Agric. Biol. Environ. Stat.* 2015; 20(1): 100–120. DOI: 10.1007/s13253-014-0180-3.

CDC, 2011. National Biomonitoring Program [Электронный ресурс].

Centers for Disease Control and Prevention, 2011. — URL: www.cdc.gov/biomonitoring (дата обращения 11.01.2025).

CEFIC, 2010. REACH practical guide on exposure assessment and communication in the supply chains. Part III: Mixtures under REACH [Электронный ресурс]. European Chemical Industry Council (CEFIC), 2010. — URL: http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH_Practical_Guide_Part_III_Mixtures_FINAL_CEFIC.pdf (дата обращения 15.08.2024).

Cooke, A. L. A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL / A. L. Cooke, J. Morris, J. T. Melchior [et al.] // J. Lipid. Res. 2018; 59(7): 1244–1255. DOI: 10.1194/jlr.M085332.

Corzett, T. H. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome / T. H. Corzett, I. K. Fodor, M. W. Choi [et al.] // J. Biomed. Biotechnol. 2010; 2010: 258494. DOI: 10.1155/2010/258494.

Das, S. K. Neuropeptide Y expression confers benzo[a]pyrene induced anxiolytic like behavioral response during early adolescence period of male Wistar rats / S. K. Das, M. Patri // Neuropeptides. 2017; 61: 23–30. DOI: 10.1016/j.npep.2016.07.001.

Dietrich, C. An efficient and pragmatic approach for regulatory aquatic mixture risk assessment of pesticides / C. Dietrich, M. Wang, M. Ebeling, A. Gladbach // Environmental Sciences Europe. 2022; 34: 16. DOI: 10.1186/s12302-022-00594-3.

Ducrot, V. From Individual to Population Level Effects of Toxicants in the Tubicifid *Branchiura sowerbyi* Using Threshold Effect Models in a Bayesian Framework / V. Ducrot, E. Billoir, A. R.R. Péry [et al.] // Environmental Science & Technology. 2010; 44(9): 3566–3571. DOI: 10.1021/es903860w.

ECHA, 2015. Guidance on the biocidal products regulation: Volume III human health, Part B Risk assessment [Электронный ресурс]. ECHA-15-G-03-EN. European Chemicals Agency, 2015. URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/23047722/vol_iii_partb_draft_chapter3_v1-2015_en.pdf/56f0d578-7354-42dc-b477-3a62d709c46d (дата обращения 15.08.2024).

EFSA, 2018. Engaging society: EFSA's third Scientific Conference 'Science, Food and Society [Электронный ресурс]. Parma, Italy, 18–21 September 2018. — URL: <https://foodpackagingforum.org/news/efsa-conference-2018-engaging-society> (дата обращения 14.12.2024).

EFSA, 2018a. Pesticides: pilot assessments on cumulative risk near to completion [Электронный ресурс]. European Food Safety Authority, 2018. — URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/180419> (дата обращения 15.08.2024).

Ehab, M. Complex chemical mixtures: Approaches for assessing adverse human health effects / M. Ehab, M. Valente, A. Vinggaard // Current Opinion in Toxicology. 2023; 34: 100404. DOI: 10.1016/j.cotox.2023.100404.

Escher, B. I. From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects / B. I. Escher, J. Hackermüller, T. Polte [et al.] // *Environment International*. 2017; 99: 97–106. DOI: 10.1016/j.envint.2016.11.029.

Federal Environment Agency: Ecotoxicological combined effects from chemical mixtures. Part 1: Relevance and adequate consideration in environmental risk assessment of plant protection products and biocides [Электронный ресурс], 2013. — URL: <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/ecotoxicological-combined-effects-from-chemical> (дата обращения 15.04.2024).

FFDCA, 2024. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Электронный ресурс]: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended through P. L. 115–176, September 26, 2024. — URL: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf> (дата обращения 10.12.2024).

Gharibyan, A. L. Endogenous Human Proteins Interfering with Amyloid Formation / A. L. Gharibyan, S. Wasana Jayaweera, M. Lehmann [et al.] // *Biomolecules*. 2022; 12(3): 446. DOI: 10.3390/biom12030446.

Gillis, N. Sparse nonnegative matrix underapproximation and its application to hyperspectral image analysis / N. Gillis, R. J. Plemmons // *Lin. Algebra Appl.* 2013; 438(10): 3991–4007. DOI: 10.1016/j.laa.2012.04.033.

Godleski, J. *Relative Toxicity of Air Pollution Mixtures* / J. Godleski, P. Koutrakis. Boston, 2015. 23 p.

Grandjean, P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review / P. Grandjean // *Environmental health: a global access science source*. 2019; 18(1): 110. DOI: 10.1186/s12940-019-0551-x.

Groten, J. P. Toxicology of simple and complex mixtures / J. P. Groten, V. J. Feron, J. Suhnel // *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22(6): 316–322. DOI: 10.1016/s0165-6147(00)01720-x.

Guo, Q. Overexpression of apolipoprotein A-I alleviates endoplasmic reticulum stress in hepatocytes / Q. Guo, C. Zhang, Y. Wang // *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 105. DOI: 10.1186/s12944-017-0497-3.

Gwenzi, W. Sources, behaviour, and environmental and human health risks of high-technology rare earth elements as emerging contaminants / W. Gwenzi, L. Mangori, C. Danha [et al.] // *Science of the Total Environment*. 2018; 636: 299–313. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.04.235.

Haksoo, J. Heavy metals and metalloid in aquatic invertebrates: A review of single/mixed forms, combination with other pollutants, and environmental factors / J. Haksoo, B. Eunjin, K. Duck-Hyun [et al.] // *Marine Pollution Bulletin*. 2023; 191: 114959. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2023.114959.

Han, J. Chemical Aspects of Human and Environmental Overload with Fluorine / J. Han, L. Kiss, H. Mei [et al.] // *Chemical Reviews*. 2021; 121(8): 4678–4742. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c01263.

Hastie, T. Random forests:Ch. 5 / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman // The elements of statistical learning; Second Ed. Springer. 2009: 587–604.

IGHRC, 2009. Chemical mixtures: a framework for assessing risk to human health (CR14) [Электронный ресурс]. Institute of Environment and Health, Cranfield University, UK, 2009. — URL: http://www.iehconsulting.co.uk/IEH_Consulting/IEHCPubs/IGHRC/cr14.pdf (дата обращения 17.03.2024).

Jinzhu, Y. Aluminum and benzo[a]pyrene co-operate to induce neuronal apoptosis in vitro / Y. Jinzhu, Z. Qinli, Y. Jin [et al.] // The Journal of toxicological sciences. 2015; 40(3): 365–373. DOI: 10.2131/jts.40.365.

Katsnelson, B. A. Further development of the theory and mathematical description of combined toxicity: An approach to classifying types of action of three-factorial combinations (a case study of manganese-chromium-nickel subchronic intoxication) / B. A. Katsnelson, V. G. Panov, I. A. Minigaliyeva [et al.] // Toxicology. 2015; 334: 33–44. DOI: 10.1016/j.tox.2015.05.005.

Kim, S. Y. Physiological antioxidative network of the bilirubin system in aging and age-related diseases / S. Y. Kim, S. C. Park // Frontiers in pharmacology. 2012; 3: 45. DOI: 10.3389/fphar.2012.00045.

Klaminder, J. Drug-Induced Behavioral Changes: Using Laboratory Observations to Predict Field Observations / J. Klaminder, G. Hellström, J. Fahlman [et al.] // Frontiers in Environmental Science. 2016; 4: 81. DOI: 10.3389/fenvs.2016.00081.

Kortenkamp, A. Combined exposures to bisphenols, polychlorinated dioxins, paracetamol, and phthalates as drivers of deteriorating semen quality / A. Kortenkamp, M. Scholze, S. Ermler [et al.] // Environment international. 2022; 165: 107322. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107322.

Ladeira, C. The use of effect biomarkers in chemical mixtures risk assessment — Are they still important? / C. Ladeira // Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis. 2024; 896: 503768. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2024.503768.

Lichtenstein, D. An adverse outcome pathway-based approach to assess steatotic mixture effects of hepatotoxic pesticides in vitro / D. Lichtenstein, C. Luckert, J. Alarcan [et al.] // Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2020; 139: 111283. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111283.

Liz, M. A. ApoA-I cleaved by transthyretin has reduced ability to promote cholesterol efflux and increased amyloidogenicity / M. A. Liz, C. M. Gomes, M. J. Saraiva, M. M. Sousa // Journal of Lipid Research. 2007; 48(11): 2385–2395. DOI: 10.1194/jlr.m700158-jlr200.

Loewe, S. Über Kombinationswirkungen. Mitteilung: Hilfsmittel der Fragestellung / S. Loewe, H. Muischnek // Nanyin-Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol. 1926; 114: 313–326.

Loh, M. M. Toxicity Weighting for Human Biomonitoring Mixture Risk Assessment: A Proof of Concept / M. M. Loh, P. Schmidt, Y. Christopher de Vries [et al.] // *Toxics*. 2023; 11(5): 408. DOI: 10.3390/toxics11050408.

Louro, H. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: current practices and recommendations for the future / H. Louro, M. Heinälä, J. Bessems [et al.] // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2019; 222: 727–737. DOI: 10.1016/j.ijheh.2019.05.009.

Lubkowska, A. The effect of alternating administration of aluminum chloride and sodium fluoride in drinking water on the concentration of fluoride in serum and its content in bones of rats / A. Lubkowska, D. Chlubek, A. Machoy-Mokrzyniska // *Ann Acad Med Stetin*. 2006; 52(1): 67–71. PMID 17469506.

Luijten, M. Mixture risk assessment and human biomonitoring: Lessons learnt from HBM4EU / M. Luijten, J. Vlaanderen, A. Kortenkamp [et al.] // *International journal of hygiene and environmental health*. 2023; 249: P. 114135. DOI: 10.1016/j.ijheh.2023.114135.

Magalhães, J. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology / J. Magalhães, J. Eira, M. A. Liz // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021; 78: 6105–6117. DOI: 10.1007/s00018-021-03899-3.

Martin, L. R. Identification of Real-Life Mixture Exposure Patterns Using Human Biomonitoring Data: A Proof of Concept Study / L. R. Martin, I. Ottenbros, N. Vogel [et al.] // *Toxics*. 2023; 11: 204. DOI: 10.3390/toxics11030204.

Matta, K. Associations between Exposure to Organochlorine Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review of Experimental Studies and Integration of Epidemiological Evidence / K. Matta, M. Koual, S. Ploteau [et al.] // *Environmental health perspectives*. 2021; 129(7): 76003. DOI: 10.1289/EHP8421.

Meek, M. E. International experience in addressing combined exposures: Increasing the efficient of assessment / M. E. Meek // *Toxicology*. 2013; 313: 185–189. DOI: 10.1016/j.tox.2012.09.015.

Meek, M. E. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework / M. E. Meek, A. R. Boobis, K. M. Crofton [et al.] // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2011; 60(2): S1–S14. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.010.

Mo, J. Multigenerational Impacts of Benzo[a]pyrene on Bone Modeling and Remodeling in Medaka (*Oryzias latipes*) / J. Mo, D. W. Au, M. T. Wan [et al.] // *Environmental science & technology*. 2020; 54(19): 12271–12284. DOI: 10.1021/acs.est.0c02416.

Mustafa, E. Complex chemical mixtures: Approaches for assessing adverse human health effects / E. Mustafa, M. J. Valente, A. M. Vinggaard // *Current Opinion in Toxicology*. 2023; 34: 100404. DOI: 10.1016/j.cotox.2023.100404.

NRDC, 2015. Comments from the Natural Resources Defense Council (NRDC) on the Draft Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis EPA-HQ-OPP-2015-0422 [Электронный ресурс]. NRDC comments, August 2015. 22 p. — URL: <https://safeminds.org/wp-content/uploads/NRDC-Comments-EPA-Pesticides-Cum-Risk-Assess-HQ-OPP-2015-0422-V2.pdf> (дата обращения 21.01.2025).

OECD, 2018. Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals. Series on Testing and Assessment. Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate. OECD, 2018; 296. 119 p.

Ottenbros, I. Network Analysis to Identify Communities Among Multiple Exposure Biomarkers Measured at Birth in Three Flemish General Population Samples / I. Ottenbros, E. Govarts, E. Lebrecht [et al.] // *Frontiers in public health*. 2021; 9: 590038. DOI: 10.3389/fpubh.2021.590038.

PCPA, 2023. Pest Control Products Act [Электронный ресурс]. S. C. 2002, 28 p., last amended on 14 January 2023. — URL: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/p-9.01/fulltext.html> (дата обращения 10.12.2024).

Peng, C. A latent unknown clustering integrating multi-omics data (LUCID) with phenotypic traits / C. Peng, J. Wang, I. Asante [et al.] // *Bioinformatics*. 2020; 36: 842–850. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz667.

Perez-Gomez, B. BIOAMBIENT.ES study protocol: rationale and design of a cross-sectional human biomonitoring survey in Spain / B. Perez-Gomez, R. Pastor-Barriuso, M. Cervantes-Amat [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2013; 20(2): 1193–1202. DOI: 10.1007/s11356-012-1320-3.

Price, P. A decision tree for assessing effects from exposures to multiple substances / P. Price, E. Dhein, M. Hamer [et al.] // *Environmental Sciences Europe*. 2012; 24(1): 26. DOI: 10.1186/2190-4715-24-26.

Rahimzadeh, M. R. Aluminum Poisoning with Emphasis on Its Mechanism and Treatment of Intoxication / M. R. Rahimzadeh, M. R. Rahimzadeh, S. Kazemi [et al.] // *Emergency medicine international*. 2022; 2022: 1480553. DOI: 10.1155/2022/1480553.

RAIS. Risk Assessment Information System (Информационная система оценки рисков) [Электронный ресурс]. — URL: <https://rais.ornl.gov/> (дата обращения 23.01.2025).

Rappaport, S. M. Discovering environmental causes of disease / S. M. Rappaport // *J. Epidemiol. Community Health*. 2012; 66(2): 99–102. DOI: 10.1136/jech-2011-200726.

Renzetti, S. A weighted quantile sum regression with penalized weights and two indices / S. Renzetti, C. Gennings, S. Calza // *Frontiers in public health*. 2023; 11: P. 1151821. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1151821.

Rodea-Palomares, I. Additivity and Interactions in Ecotoxicity of Pollutant Mixtures: Some Patterns, Conclusions, and Open Questions / I. Rodea-Palomares, M. González-Pleiter, K. Martín-Betancor [et al.] // *Toxics*. 2015; 3(4): 342–369. DOI: 10.3390/toxics3040342.

Rodríguez-Carrillo, A. Implementation of effect biomarkers in human biomonitoring studies: a systematic approach synergizing toxicological and epidemiological knowledge / A. Rodríguez-Carrillo, V. Mustieles, E. Salamanca-Fernández [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2023; 249: 114140. DOI: 10.1016/j.ijheh.2023.114140.

Rotter, S. Overview on legislation and scientific approaches for risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: the potential EuroMix contribu / S. Rotter, A. Beronius, A. R. Boobis [et al.] // *Critical Reviews in Toxicology*. 2018; 48(9): 796–814. DOI: 10.1080/10408444.2018.1541964.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ccohs.ca/products/rtecs> (дата обращения 23.01.2025).

Salihovic, S. The metabolic fingerprint of p,p'-DDE and HCB exposure in humans / S. Salihovic, A. Ganna, T. Fall [et al.] // *Environ. Int.* 2016; 88: 60–66. DOI: 10.1016/j.envint.2015.12.015.

Schwedler, G. Hexamoll® DINCH and DPHP metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014–2017 / G. Schwedler, A. Conrad, E. Rucic [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2020; 229: 113397. DOI: 10.1016/j.ijheh.2019.09.004.

Skinner, M. K. Environmental epigenomics and disease susceptibility / M. K. Skinner // *EMBO Rep*. 2011; 12(7): 620–622. DOI: 10.1038/embor.2011.125.

Stratakis, N. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances Associated With Increased Susceptibility to Liver Injury in Children / N. Stratakis, D. V. Conti, R. Jin [et al.] // *Hepatology*. 2020; 72(5): 1758–1770. DOI: 10.1002/hep.31483.

Strunecka, A. Immunoexcitotoxicity as the Central Mechanism of Etiopathology and Treatment of Autism Spectrum Disorders: A Possible Role of Fluoride and Aluminum / A. Strunecka, R. L. Blaylock, J. Patocka, O. Strunecky // *Surg. Neurol. Int.* 2018; 9: 74. DOI: 10.4103/sni.sni_407_17.

Sturla, S. J. Systems toxicology: from basic research to risk assessment / S. J. Sturla, A. R. Boobis, R. E. FitzGerald [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* 2014; 27(3): 314–329. DOI: 10.1021/tx400410s.

Taguri, M. Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered mediators / M. Taguri, J. Featherstone, J. Cheng // *Stat Methods Med Res.* 2018; 27(1): 3–19. DOI: 10.1177/0962280215615899.

Telišman, S. Interactions of essential and/or toxic metals and metalloids regarding interindividual differences in susceptibility to various toxicants and chronic diseases in man / S. Telišman // *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 1995; 46: 459–476.

Toxicity and assessment of chemical mixtures [Электронный ресурс]. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) and Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), 2012. — URL: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf (дата обращения 10.01.2025).

US EPA, 2000. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures [Электронный ресурс]. EPA/630/R-00/002. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, 2000. — URL: https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=4486 (дата обращения 23.12.2024).

US EPA, 2002. Guidance on cumulative risk assessment of pesticide chemicals that have a common mechanism of toxicity [Электронный ресурс]. US Environmental Protection Agency (US EPA), 2002. — URL: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guidance_on_common_mechanism.pdf (дата обращения 15.08.2024).

US EPA, 2007. Concepts, Methods, and Data sources for Cumulative Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects: A Resource Document. EPA/600/R-06/013F [Электронный ресурс]. United States Environmental Protection Agency, 2007. — URL: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=190187> (дата обращения 25.12.2024).

Vauquelin, G. New insights in insurmountable antagonism / G. Vauquelin, I. Van Liefde, B. B. Birzbier, P. M. Vanderheyden // *Fundamental & clinical pharmacology*. 2002; 16(4): 263–272. DOI: 10.1046/j.1472-8206.2002.00095.x.

Ven, V. D. Dose addition in the induction of craniofacial malformations in zebrafish embryos exposed to a complex mixture of food-relevant chemicals with dissimilar modes of action / V. D. Ven, V. Ommeren, E. P. Zwartet [et al.] // *Environ. Health Perspect.* 2022; 130(4): 47003. DOI: 10.1289/EHP9888.

Vermeulen, R. Invited perspective: inroads to biology-informed exposomics / R. Vermeulen // *Environ. Health Perspect.* 2022; 130: 111302. DOI: 10.1289/EHP12224.

Wang, D. Bilirubin Decreases Macrophage Cholesterol Efflux and ATP-Binding Cassette Transporter A1 Protein Expression / D. Wang, A. Tosevska, E. H. Heiß [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(5): e005520. DOI: 10.1161/JAHA.117.005520.

WHO, 2006. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 237) [Электронный ресурс]. WHO, 2006. — URL: www.inchem.org (дата обращения 11.01.2025).

WHO, 2009. Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. Geneva: World Health Organization, 2009; 7. 83 p.

WHO, 2011. Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment. WHO Training Package for the Health Sector [Электронный ресурс]. World Health Organization, 2011. 35 p. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337040> (дата обращения 24.09.2024).

WHO, 2017. Chemical mixtures in source water and drinking-water [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2017. 81 p. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512374> (дата обращения 15.04.2023).

WHO, 2021. A screening tool for assessment of health risks from exposure to multiple chemicals in indoor air in public settings for children: methodological approach [Электронный ресурс]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2021. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289055611> (дата обращения 12.02.2025).

Wilbur, S. B. Using the ATSDR Guidance Manual for the Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures // S. B. Wilbur, H. Hansen, H. Pohl [et al.] // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2004; 18(3): 223–230. DOI: 10.1016/j.etap.2003.03.001.

Willhite, C. C. The REACH registration process: A case study of metallic aluminium, aluminium oxide and aluminium hydroxide / C. C. Willhite, N. A. Karyakina, E. Nordheim [et al.] // NeuroToxicology. 2021; 83: 166–178. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.12.004.

Zaitseva, N. V. Biomarkers of exposure and adverse effects in children associated with-nitrosamines and aliphatic chlorinated organic compounds introduced with drinking water / N. V. Zaitseva, T.S. Ulanova, T.V. Nurislamova [et al.] // SGEM Vienna GREEN 2021 «Green Sciences for Green Life» Extended Scientific Sessions of the 21st SGEM Earth & Planetary Sciences Conference 2021: Materials of the international conference, 2021: 19–28. DOI: 10.5593/sgem2021V/6.2/s25.03.

Zare Jeddi, M. Towards a systematic use of effect biomarkers in population and occupational biomonitoring / M. Zare Jeddi, N. B. Hopf, S. Viegas [et al.] // Environ. Int. 2021; 146: 106257. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106257.

Zeka, A. Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease / A. Zeka, Ja.R. Sullivan, P. S. Vokonas [et al.] // International Journal of Epidemiology. 2006; 35(5): 1347. DOI: 10.1093/ije/dyl132.

Глава 7

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ КАК ПОТЕНЦИАЛ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

7.1. Медико-профилактические технологии: концептуальные подходы, принципы построения и востребованность

Научные наработки, посвященные медико-профилактическим технологиям управления рисками здоровью населения в условиях негативного воздействия факторов среды обитания регионов Российской Федерации, посвящены расширению возможностей обеспечения успешных практик в интересах защиты охраняемых законом ценностей — жизни и здоровья граждан. Являются новаторскими, не имеют сопоставимых аналогов. Направлены на достижение ключевых национальных целей — сохранение населения, здоровья и благополучия людей.

Одной из причин потерь здоровья населения как в России, так и в мире, является негативное воздействие факторов среды обитания [Prüss-Üstün, A. et al., 2016; WHO, 2018, 2018a; GBD, 2019]. В мире с неудовлетворительным качеством среды обитания в результате комплексной химической нагрузки ассоциировано в среднем 23 % случаев преждевременной смерти от общего количества ведущих неинфекционных заболеваний: инсульты, рак легких (ориентировочно 12,6 млн смертей в год). Дополнительный уровень неинфекционных заболеваний, связанных с воздействием факторов среды обитания, достигает и держится на уровне 32-33 % случаев [Попова А. Ю., 2017; Gayer A. et al., 2018; Landrigan P. J. et al., 2018; GBD, 2019].

В России численность населения, подверженного комплексной химической нагрузке, составляет до 75 млн человек (до 51 % населения, в том числе 10 % — дети), что в 1,3–1,5 раза выше численности населения, находящегося под воздействием других факторов [Государственный доклад,

2024]. Подвержено комплексной химической нагрузке население более 40 субъектов Российской Федерации. Распределение на территории России воздействия санитарно-гигиенических факторов на население неравномерное. Установлена и оцифрована связь неудовлетворительного качества объектов среды обитания и прежде всего атмосферного воздуха с формированием предотвратимых потерь здоровья. Ежегодно в течение последних 5 лет с загрязнением среды обитания в целом по стране ассоциировано более 20 тысяч дополнительных случаев смерти и около 3 млн дополнительных случаев заболеваний детского и взрослого населения. Риск-ассоциированные смертность и заболеваемость тесно связаны с загрязнением атмосферного воздуха бенз(а)пиреном, формальдегидом, взвешенными веществами, ароматическими углеводородами, рядом металлов; с загрязнением питьевой воды марганцем, мышьяком, хлороформом; с контаминацией почвы ртутью, свинцом и другими веществами.

С помощью нейросетевого моделирования определены причинно-следственные связи сотен параметров, позволяющих прогнозировать ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) в различных сценариях [Зайцева Н. В. и др., 2024a]. Расчеты показывают, что возможен рост ОПЖ как ключевого национального приоритета за счет существенных резервов, в том числе за счет изменения санитарно-эпидемиологического состояния и применения медико-профилактических технологий (более 200 дней).

В России система государственного регулирования, опирающаяся на научно-обоснованный риск-ориентированный подход, является ответом на существующие вызовы [Онищенко Г. Г., 2013; Попова А. Ю., 2014; Рахманин Ю. А. и др., 2015; Зайцева Н. В. и др., 2014, 2017, 2022; Попова А. Ю. и др., 2017; Ракитский В. Н. и др., 2019, 2020]. Результаты гигиенической и факторной оценки в обобщенном варианте показали, что на период до достижения приемлемых рисков населению необходима дополнительная специализированная медико-профилактическая помощь, направленная на предотвращение и снижение риска и вреда здоровью населения из зон высоких и чрезвычайно высоких экспозиций факторов среды обитания, в первую очередь загрязняющих химических веществ. Результаты исследований расширяют теоретические представления о патогенезе формирования малоизученных, в том числе ранних нарушений здоровья детского и взрослого населения, лежат в основе этиопатогенетически адекватных медико-профилактических технологий, построенных на принципах доказательной медицины и методах биомониторинга человека. Этому аспекту гигиены и профилактической медицины в течение последних 10 лет уделяется большое внимание исследователями [Онищенко Г. Г., 2013; Кузьмина Е. А., 2015; Рахманин Ю. А. и др., 2015; Салдан И. П. и др., 2015; Жолус Б. И., 2016; Кузьмина Е. А. и др., 2017; Попова А. Ю. и др., 2017; Землянова М. А.

и др., 2018; Лужецкий К. П. и др., 2019; Ahmad A. et al., 2023; Р 2.1.10.3968-23, 2023; Шур П. З., 2024]. Развитие и совершенствование стратегически значимых научно-методических подходов к решению обозначенных проблем является залогом увеличения ожидаемой продолжительности жизни населения и сохранения трудового долголетия [Зайцева Н. В. и др., 2014, 2015, 2016; Устинова О. Ю., 2024]. Медико-профилактические технологии управления рисками здоровью позволяют решать следующие задачи:

- выделение целевых групп риска для оказания специализированной адресной профилактической помощи;
- раннее выявление (на стадии функциональных нарушений) соматической патологии, ассоциированной с воздействием факторов опасности;
- оптимизацию организационно-функциональной модели оказания профилактической помощи в условиях воздействия факторов риска с реализацией этиопатогенетически обоснованных технологий профилактики;
- планирование профилактической деятельности на перспективу на базе оценки эффективности технологий;
- пересмотр и расширение нормативных документов оказания профилактической помощи населению с заболеваниями, ассоциированными с воздействием химических техногенных факторов среды обитания (стандарты, протоколы, консенсусы и т. д.).

Разработанная система оценки модифицирующего действия химических загрязнений среды обитания на патогенетические механизмы развития риск-реализованных заболеваний и вероятностного прогноза ожидаемых исходов повышает эффективность разработки таргетных технологий адресных медико-профилактических мер для решения задач персонализированной медицины как основы здоровьесбережения нации.

Востребованность медико-профилактических технологий на территориях с наиболее острыми гигиеническими проблемами достигает 90 % среди экспонированного населения. Это особенно важно в условиях сложности немедленного достижения нормативного качества объектов среды обитания (табл. 7.1) [Маклакова О. А. и др., 2014; Р 2.1.10.3968-23, 2023].

Разработка медико-профилактических технологий базируется на последовательной реализации алгоритма системного анализа развития нарушений здоровья, связанных с экспозицией химических веществ – от молекулярного до организменного уровня с переходом на популяционный [WHO, 2011; Зайцева Н. В. и др., 2014а, 2017, 2024; Патент № 137550, 2023]. Для установления и параметризации причинно-следственных связей в системе «экспозиция – белковая мишень воздействия – биомаркер-экспозиции – биомаркер ответа – риск-реализованное заболевание» углубленным обследованием охвачено более 1 млн человек, проживающих в условиях реаль-

ной длительной химической экспозиции, превышающей референтные уровни до 5-10 раз [Зайцева Н. В. и др., 2017, 2023; Клейн С. В. и др., 2017; Устинова О. Ю. и др., 2019; Кольдибекова Ю. В. и др., 2020; Землянова М. А. и др., 2022, 2022а, 2023; Патент № 132284, 2021; Патент № 124949, 2021; Кирьянов Д. А. и др., 2022, 2023; Патент № 137550, 2023]. Популяционный анализ включает все 89 регионов Российской Федерации.

Таблица 7.1

Востребованность медико-профилактических технологий населением на территориях с наиболее острыми гигиеническими проблемами

Востребованность	Медико-профилактические технологии
25 %	Профилактика осложнений и лечение риск-реализованных заболеваний
45 %	Профилактика риск-реализованных (вреда) и лечение хронических риск-ассоциированных заболеваний
20 %	Профилактика хронических соматических риск-ассоциированных и лечение рекуррентных заболеваний
10 %	Профилактика развития риск-ассоциированных, в том числе рекуррентных заболеваний

Результаты исследований в натуральных условиях верифицированы в эксперименте на животных, подвергающихся экспозиции, эквивалентной реальной. Оценено порядка 100 достоверных многофакторных моделей, включающих около 10 тысяч параметров [Патент № 2760036, 2021; Патент № 134871, 2023; Землянова М. А. и др., 2023b].

Весомый объем проведенных исследований позволил получить уникальную картину индивидуальных профилей состояния здоровья, детально выявить ответные реакции организма на воздействие [Акатова А. А. и др., 2010; Казакова О. А. и др., 2017; Землянова М. А., Тихонова И. В., 2019; Толмачева О. Г. и др., 2019; Устинова О. Ю. и др., 2019; Долгих О. В. и др., 2019; Землянова М. А. и др., 2020; Пережогин А. Н. и др., 2021; Долгих О. В., Дианова Д. Г., 2022]. Всего получено порядка 50 млн единиц информации.

Обобщение результатов многолетнего опыта российских разработок в области профилактики заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания, показало, что медико-профилактические мероприятия должны строиться с учетом комплекса гигиенических, биологических и медицинских критериев, учитывающих особенности экспозиции, компонентный состав которой оказывает модифицирующее действие на патогенетические механизмы риск-реализованных заболеваний [Валина С. Л.

и др., 2020, 2022; Пережогин А. Н. и др., 2021; Патент № 132284, 2022; Зайцева Н. В. и др., 2025]. Следовательно, неотъемлемую часть медико-профилактических технологий, направленных на предотвращение и снижение негативных последствий воздействия факторов среды обитания, представляет гигиеническая оценка уровня и факторов риска здоровью (рис. 7.1). Длительность экспозиции и патоморфоз заболевания определяют стадию и тяжесть течения патологического процесса.

Гигиеническими критериями являются наличие внешнесредовых факторов риска, величина экспозиции по отношению к существующим гигиеническим нормативам и референтным уровням (ПДК, ПДУ и RfC, RfD) в объектах среды обитания, характеристика риска развития заболевания, обусловленного экспозицией факторов (по величине коэффициента и индекса опасности (HQ, HI) [Р 2.1.10.3968-23, 2023].

Медико-биологическими критериями являются концентрации химических веществ в биосредах по отношению к референтным/фоновым уровням (RfC и др.), идентификация биологических маркеров негативных эффектов (молекулярно-клеточных, органно-тканевых, системных), иерархически структурированных по уровню ответных реакций организма, доказанно связанных с экспозицией факторов риска [Тиц Н. У., 2003; Шилов В. В. и др., 2019; Патент № 119069, 2020; Ларионова Т. К. и др., 2023].

Цели, содержание и формы реализации технологий дифференцированы по критериям риска. При допустимом уровне медико-профилактические технологии предусматривают профилактику развития риск-ассоциированных, в том числе рекуррентных заболеваний. В условиях нарастающего уровня риска — это предупреждение хронизации риск-ассоциированного патологического процесса. При высоких уровнях осуществляется профилактика риск-реализованных заболеваний и лечение хронических форм ассоциированных заболеваний. При риск-реализованных патологиях, в том числе реальном причинении вреда здоровью, проводится профилактика осложнений и инвалидизации.

Специализированная адресная медико-профилактическая помощь населению выполняется в виде программного планирования мер группового и индивидуального уровня в амбулаторной или стационарной форме [Зайцева Н. В. и др., 2015; Устинова О. Ю., 2024].

Адресные медико-профилактические технологии, обеспечивающие снижение уровней нарушений здоровья, ассоциированных с факторами риска, ориентированы на детское и взрослое население трудоспособного возраста с учетом выявленных особенностей состояния здоровья, поло-возрастной структуры, санитарно-гигиенических и социально-экономических условий проживания [Зайцева Н. В. и др., 2016, 2024; Землянова М. А. и др., 2023a].

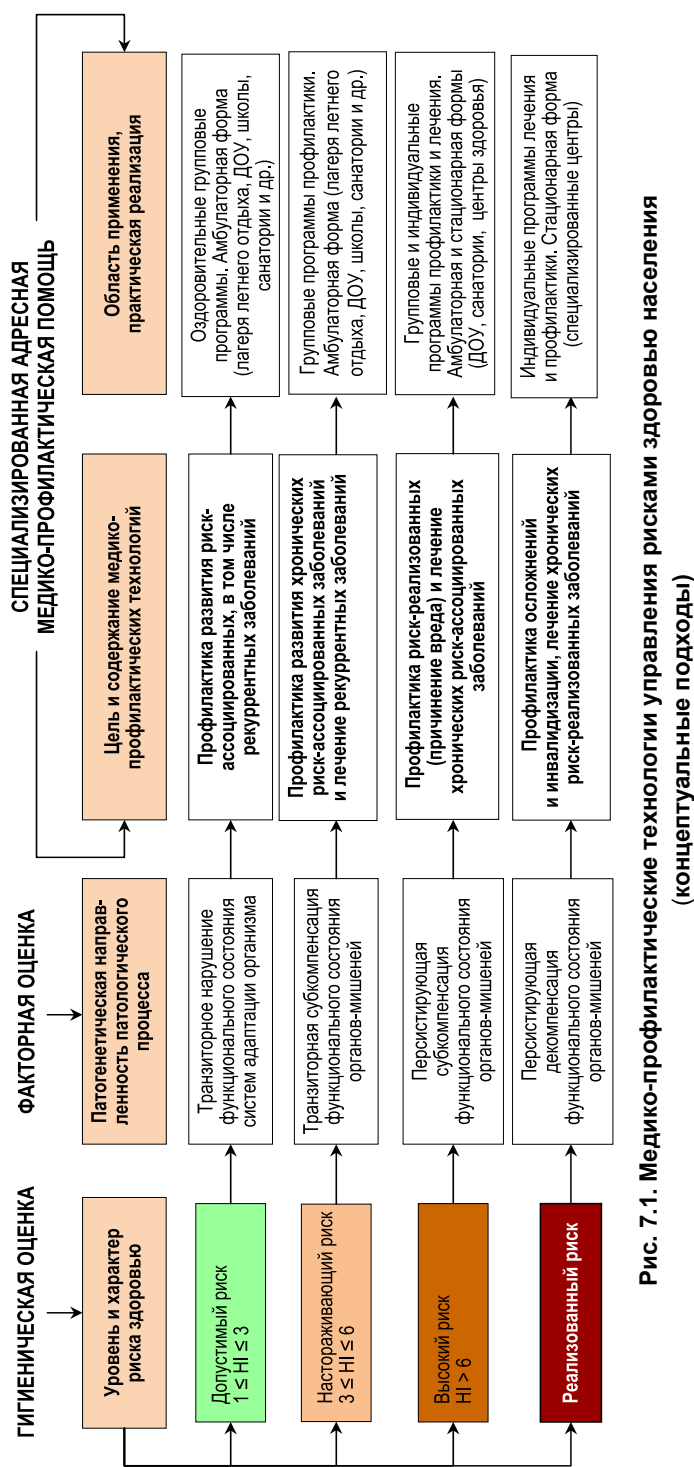


Рис. 7.1. Медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения (концептуальные подходы)

Содержание и объем мероприятий определяется характером дозозависимой и временной модификации течения заболевания, вызванной конкретным вредным фактором [Клейн С. В. и др., 2017; Землянова М. А., 2024; Устинова О. Ю., 2024]. Порядок и длительность реализации технологий зависят от вида и степени выраженности патологического процесса [Зайцева Н. В. и др., 2016, 2025; Устинова О. Ю., 2024].

Технологии учитывают особенности развития и течения риск-реализованных заболеваний ведущих классов болезней, к числу которых относятся [Акатова А. А. и др., 2010; Маклакова О. А. и др., 2014; Лужецкий К. П., 2017; Толмачева О. Г. и др., 2019; Устинова О. Ю. и др., 2019]:

- преобладание ранней манифестации заболеваний;
- сочетанность и коморбидность патологии;
- устойчивость к базисной терапии;
- склонность к рецидивам и хронизации;
- укорочение периодов ремиссии;
- дисгармоничность физического и нервно-психического развития.

Например, у детей с риск-реализованным заболеванием в виде бронхиальной астмы проявление патологического процесса начинается в 2–3 года, у неэкспонированных детей — в 4–7 лет. Сочетание БА с атопическим дерматитом и заболеваниями ЛОР-органов регистрируется до 5 раз чаще, тяжелые формы заболевания — до 3 раз. Периоды ремиссии в 1,5–2,0 раза короче. Более 50 % детей имеют дисгармоничное физическое развитие (табл. 7.2) [Акатова А. А. и др., 2010; Маклакова О. А. и др., 2014].

Таблица 7.2

Особенности модификации бронхиальной астмы у детей

Возраст детей	Наличие факторов патоморфоза	Отсутствие факторов патоморфоза
1–3 года	Бронхиальная астма с атопическим дерматитом — 41,4 % случаев, без него — 23,9 % случаев	Бронхиальная астма — 1,2 % случаев
4–7 лет	Бронхиальная астма с ЛОР патологией — 77,8 % случаев	Бронхиальная астма без ЛОР-патологии — 1,2 % случаев
8 лет и старше	Бронхиальная астма тяжелого течения — 17,3 % случаев	Бронхиальная астма тяжелого течения — 3,4 % случаев

Результаты гигиенической и факторной оценки в обобщенном варианте показали, что на период до достижения приемлемых рисков населению необходима специализированная медико-профилактическая помощь.

Ведущими научными принципами построения технологий, реализующих диагностическую и лечебно-профилактическую помощь, являются [Зайцева Н. В. и др., 2015, 2016, 2025; Устинова О. Ю., 2024; Землянова М. А., 2024]:

- ориентированность и преемственность результатов ранее выполненных аналитических и углубленных исследований риск-ассоциированных нарушений здоровья;
- адекватность особенностям модифицирующего действия ведущих факторов риска на патогенез развития и течения ассоциированных заболеваний;
- адресность – ориентированность на наиболее чувствительный контингент к воздействию из зон риска;
- таргетность – целенаправленность на конкретные звенья механизма патоморфоза ассоциированных заболеваний;
- комплексность, минимальная достаточность;
- базируемость на современных методах диагностических (химико-аналитических, клинических, функциональных, инструментальных, биохимических, иммунологических, цитологических, иммуногенетических, протеомных и др.) исследований и лечебно-профилактических мерах (фармакологические препараты, физиотерапевтические процедуры и др.);
- дополнение стандартов оказания медицинской помощи;
- воспроизводимость и тиражируемость подходов к формированию мероприятий различной направленности на индивидуальном, групповом, популяционном уровнях;
- социальная значимость, экономическая эффективность.

Алгоритм реализации адресных медико-профилактических технологий, направленных на предупреждение и снижение заболеваемости, ассоциированной с воздействием химических факторов среды обитания, включает последовательную реализацию мероприятий [Патент № 127378, 2021]:

1) оценку качества объектов среды обитания; расчет и оценку экспозиции, формирующей риски возникновения заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов; характеристику риска с установлением критических органов и систем; выделение зон настораживающего и высокого риска, население которых нуждается в медико-профилактической помощи; выделение чувствительных контингентов риска, подверженных экспозиции; определение содержания, объема и последовательности проведения необходимых мероприятий для выделенных контингентов;

2) углубленное обследование контингентов риска; экспертную оценку данных гигиенических, эпидемиологических, анамнестических, клинико-функциональных, химико-аналитических и лабораторных исследований; вы-

явление достоверных биологически правдоподобных причинно-следственных связей в системе «экспозиция – маркер экспозиции – маркер эффекта – ответ»; обоснование патогенетических механизмов развития негативных эффектов, модифицированных воздействием факторов риска; обоснование перечня биомаркеров негативных эффектов (ответов), ассоциированных с аэрогенным воздействием факторов экспозиции;

3) разработку протоколов диагностических и профилактических мероприятий, направленных на минимизацию или устранение негативных последствий со стороны критических органов и систем в условиях аэрогенной экспозиции химических веществ.

7.2. Методическая и программная поддержка

Ресурсное обеспечение разработки медико-профилактических технологий представлено консолидированной деятельностью 12 научных и клинических подразделений Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, реализующих мультидисциплинарный подход к решению задач.

В активе деятельности применяется более 300 методов исследований от популяционного до клеточно-молекулярного уровня.

На популяционном и групповом уровнях научные исследования и аналитические оценки базируются на методах:

- системного гигиенического, пространственно-динамического и вероятностного анализа в многофакторной постановке, расчета ожидаемой продолжительности жизни с применением методов машинного обучения (искусственный нейросетевой анализ), нечетких множеств, эволюционного и каскадного моделирования, анализа изображений в формате тепловой карты, рискометрии;
- структурно-динамического анализа медико-демографических показателей, в том числе заболеваемости, смертности, обращаемости за медицинской помощью населением.

На индивидуальном уровне углубленных исследований применяются методы:

- химико-аналитические (масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная и газовая хроматография и др.);
- протеомные, иммуногенетические, биохимические, общеклинические, гематологические и др.;
- клинические (анамнестические, физикальные, объективные, нейропсихологическое тестирование и др.), функционально-инструменталь-

ные (риноманометрия, УЗИ-сканирование органов и сосудов, электрокардиография, кардиоинтервалография, эластография, спирометрия, денситометрия, рентгенография, доплерография и др.);

- медико-социологические (раздаточное анкетирование).

Экспериментальные постановки на биологических моделях (мелкие грызуны — крысы, мыши, рыбы *Danio Reria*) реализуются токсикологическими (in vivo, in vitro), морфологическими, рентгено-спектрометрическими методами, электронной микроскопии.

Информационное обеспечение в виде оцифрованных баз данных и электронных регистров содержит сведения:

- об источниках загрязнения среды обитания, выбросах и сбросах загрязняющих веществ;
- о качестве атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы, пищевых продуктов (порядка 500 сценариев);
- о медико-демографических и социально-экономических показателях по каждому из 85 регионов РФ, 12 классах болезней по МКБ-10 (в разрезе: дети, подростки, взрослые); формируется база данных по вновь присоединенным регионам России (1,9 млрд ед. информации);
- о деперсонифицированных данных о состоянии здоровья, систематизирующих результаты углубленных индивидуальных исследований, в том числе биологического мониторинга (крови, мочи) (45 млн ед. информации);
- о маркерах экспозиции и ответа, маркерах чувствительности, белковых мишенях воздействия и др. (рис. 7.2).

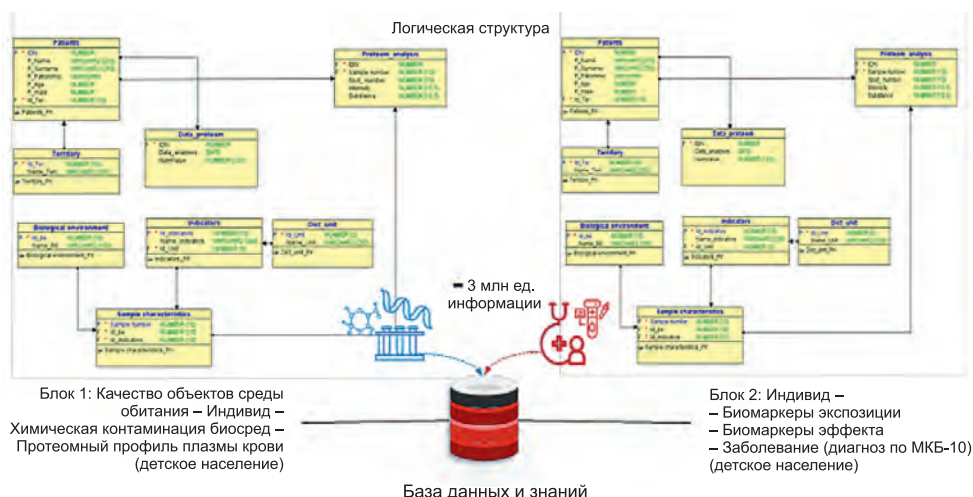


Рис. 7.2. Электронный регистр оцифрованных аутентичных данных, сопряженных в системе «среда – здоровье» [Зайцева Н. В. и др., 2024]

База данных экспериментальных исследований обеспечивает верификацию результатов натурных исследований.

Оцифровано и систематизировано в целом более 2,5 млрд единиц информации. Исследовано порядка 100 систем «биомаркер экспозиции – экспрессированные белки и пептиды». Выделено 20 молекул-мишеней. Уточнены элементы вовлечения экспрессированных белков в этиопатогенез негативных исходов со стороны сердечно-сосудистой, костной, нервной систем, органов дыхания при экспозиции рада распространенных загрязняющих веществ (например, формальдегида, взвешенных веществ, ароматических углеводородов, бенз(а)пирена, оксидов алюминия, никеля, меди, гидрофторида и др.). Ключевые звенья, на уровне которых осуществляется изменение признаков заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой, нервной, костной, эндокринной систем, зависят от тропности и характера токсического действия веществ. Показано, что модификация процесса может быть связана с механизмами прямой и опосредованной цитотоксичности и окислительной активности большинства представленных токсикантов [Казакова О. А. и др., 2017; Толмачева О. Г. и др., 2019; Устинова О. Ю. и др., 2019; Пережогин А. Н. и др., 2021; Землянова М. А. и др., 2022; Патент № 132284, 2022; Патент № 134871, 2023]. Ряд веществ (например, оксиды хрома, никеля) обуславливают специфическую сенсибилизацию, в том числе органов дыхания [Валина С. Л. и др., 2020; Riedel F. et al., 2021; Аликина И. Н., Долгих О. В., 2022; Патент № 132284, 2022]. Подавление синтеза ферментов энергетического обеспечения нейронов и эксайтотоксический эффект связаны с воздействием оксидов марганца, алюминия и др. [Патент № 2666924, 2018; Валина С. Л. и др., 2022]. Дисбаланс остеорегуляции этиопатогенетически обусловлен негативным воздействием фторсодержащих соединений, свинца и его соединений, оксидов алюминия и др. [Патент № 2670769, 2018]. В целом, нарушения структуры и функции патогенетически зависимых клеток и тканей в контексте развития метаболических нарушений определяют связанный с ними патологический процесс, патоморфоз которого обусловлен воздействием химических веществ. Важно при этом учитывать, что вещества могут действовать не изолированно, а в виде смеси переменного состава в различных концентрациях [Lin X. et al., 2016; Мирзакаримова М. А., 2017]. Тип комбинированного действия может проявляться в виде простой суммы, что учитывается в практике регулирования, но встречается примерно в 15 % случаев. Более сложные взаимодействия веществ в виде синергизма и эмерджентности, встречающиеся в 50 % случаев, практически не учитываются [Зайцева Н. В. и др., 2023а; Патент № 2824288, 2024; Патент № 2823856, 2024].

Разработка медико-профилактических технологий обеспечена более 150 методическими и руководящими документами, посвященными:

- биомониторингу с участием человека: методы химико-аналитического контроля содержания вредных веществ в биосредах (крови, моче): МУК 4.1.773-99, МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03, МУК 4.1.2102-4.1.2116-06, МУК 4.1.2771-4.1.2774-10, МУК 4.1.3041-12, МУК 4.1.3161-14, МУК 4.13160-14, МУК 4.1.3479-17, МУК 4.1.3478-17, МУК 4.1.3589-19, МУК 4.1.3742-22 МУК 4.1.3878-23 и др.
- оценке санитарно-гигиенической и медико-демографической ситуации, анализу индивидуальной экспозиции, количественной оценке и эволюции индивидуального риска здоровью, анализу ассоциированной с качеством среды обитания заболеваемости и смертности и их пространственного распределения, применению результатов углубленных медицинских исследований для выявления риск-реализованных заболеваний и доказательства причинения вреда здоровью, оценке эффективности государственных регулирующих мер, в том числе медико-профилактических технологий, и другим аспектам: МР 2.1.10.0033-11; МР 2.1.10.0057-12; МР 2.1.10.0059-12; МР 2.1.10.0061-12; МР 2.1.10.0062-12; МР 2.1.10.0067-12; МР 2.1.10.0082-13; МР 1.2.0074-13; МУ 2.1.10.3165-14 МР 5.1.0116-17; МР 2.1.6.0157-19; МУ 2.1.10.3675-20; МР 2.1.10.0269-21; МР 2.1.10.0273-22; МР 2.1.4.0289-22; Р 2.1.10.3968-23 и др.

Обработка информации и математическое моделирование причинно-следственных связей в системе «среда обитания – здоровье человека» и др. обеспечена собственными программными продуктами: программа для ЭВМ № 2021666717 «Динамический риск-анализ качества атмосферного воздуха», программа для ЭВМ № 2022614959 «Социально-экономические и санитарно-гигиенические показатели и ассоциированный с ними потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения РФ («ОПЖ»)), программа для ЭВМ № 2012618222 «Оценка риска для здоровья населения, связанного с воздействием шума («ШУМ»)), программа для ЭВМ № 2022667410 «Программный модуль для оценки риска здоровью граждан от воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде» и др. В целом, с учетом патоморфоза заболеваний и факторов, их обуславливающих, разработано 54 медицинские технологии оказания различных форм специализированной профилактической помощи по 8 классам болезней, оцениваемых как наиболее ущербобразующие потери здоровья, в том числе органов дыхания (12 технологий, 3 стандарта и протокола диагностики и лечения, 9 патентов), сердечно-сосудистой (12 технологий, 3 стандарта и протокола диагностики и лечения, 9 патентов), нервной, эндокринной

(7 технологий, 2 стандарта и протокола диагностики и лечения, 5 патентов) систем, опорно-двигательного аппарата (7 технологий, 2 стандарта и протокола диагностики и лечения, 5 патентов), органов пищеварения (2 технологии, 2 стандарта и протокола диагностики и лечения, 3 патента), системы крови и кроветворных органов (2 технологии, 2 стандарта и протокола диагностики и лечения, 3 патента).

В качестве примера разработки протоколов выбора и применения методов диагностики заболеваний с различной тяжестью клинического течения, связанных с аэрогенным воздействием химических веществ, представлено обоснование протоколов диагностики у детей хронического ринита (код по МКБ-10: J31.0) и общевариабельного иммунодефицита (код по МКБ-10: D83.9) в сочетании с билиарной дисфункцией (код по МКБ-10: K83.8), связанных с комбинированным аэрогенным воздействием особо опасного сочетания оксидов металлов (на примере оксидов никеля, хрома, меди) [Толмачева О. Г. и др., 2019; Маклакова О. А. и др., 2020; Землянова М. А. и др., 2022; Патент № 132284, 2022; Патент № 144065, 2024].

У экспонированных детей негативными клиническими эффектами, доказанно связанными с воздействием повышенного содержания в крови меди, никеля и хрома, являлись:

- воспалительно-дистрофическое заболевание органов дыхания – хронический ринит;
- иммунозависимое заболевание крови – общий вариабельный иммунодефицит.

Особенностями клинической манифестации хронического ринита и общего вариабельного иммунодефицита являлись развитие астенического типа телосложения, наличие выраженных периорбитальных теней, атопического дерматита, явлений склерита и хейлита, увеличение 3-х и более групп лимфоузлов (подчелюстных, передне- и заднешейных, паховых), существенное затруднение носового дыхания, отек, застойная гиперемия, субатрофические и атрофические изменения слизистой носа, наличие серозно-гнойного отделяемого и корок в носовых ходах, гиперплазия лимфоидной ткани носоглотки, наличие жесткого дыхания при аускультации, признаки преходящих обструктивных нарушений при аускультации и спирографии, ультразвуковые признаки гиперплазии и изменение структуры селезенки, реактивной гиперплазии шейных, подчелюстных и околощитовидных лимфоузлов.

Клиническая манифестация билиарной дисфункции (коморбидной межсистемной патологии) характеризовалась обложенностью языка, вздутием живота, задержкой стула, наличием ультразвуковых признаков реактивной гиперплазии лимфатических узлов гепатопанкреатодуоденальной зоны, увеличения размеров и изменение структуры печени, дисфункции билиарного тракта.

Лабораторными признаками патогенетических механизмов формирования хронического ринита и общего переменного иммунодефицита, доказанно связанных с маркерами экспозиции, являлись повышение окислительной активности, развитие гипоксии (повышение МДА в плазме крови), сопровождающиеся дисбалансом клеточного звена иммунитета (снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+), повышение содержания Т-лимфоцитов (CD16+CD56+, CD3+CD8+) в крови, развитие неспецифической и специфической сенсибилизации (повышение эозинофилов и индекса эозинофилии в назальном секрете, сегментоядерных нейтрофилов и абсолютного числа эозинофилов в крови, снижение уровня лимфоцитов и моноцитов в крови, повышение уровня IgE общего, IgG специфического к меди, IgE специфического к хрому, IgE специфического к никелю), снижение фагоцитарной активности (снижение относительного и абсолютного фагоцитоза, фагоцитарного индекса и процента фагоцитоза), изменения в гуморальном звене иммунного ответа (повышение IgM и IgG, снижение IgA в сыворотке крови).

Лабораторными признаками патогенетических механизмов формирования коморбидной межсистемной патологии, доказанно связанными с маркерами экспозиции, являлись индукция свободно-радикального окисления гипоксии (повышение МДА в плазме крови), воспалительно-дегенеративные изменения тканей печени и билиарной системы (повышение глутаматдегидрогеназы в сыворотке крови).

Концептуальной основой Протоколов являются гипотетические предположения о возможных механизмах модифицирующего воздействия и формирования прогностически неблагоприятного течения хронического ринита и общего переменного иммунодефицита у детей в условиях аэрогенного комбинированного воздействия опасного сочетания оксидов металлов (на примере никеля, хрома, меди). Основной механизм воздействия оксидов меди, никеля и хрома на развитие хронического ринита и общего переменного иммунодефицита в сочетании с билиарной дисфункцией заключается в усилении дезадаптивных, воспалительных, дистрофических, иммуноаллергических, метаболических нарушений и иммуносупрессивных состояний у детей при воздействии химических факторов риска.

Хронический ринит, связанный с аэрогенным воздействием оксидов никеля, хрома, меди, является длительным вялотекущим воспалительно-дистрофическим процессом, поражающим слизистую оболочку полости и придаточных пазух носа.

Общий переменный иммунодефицит, связанный с ингаляционным негативным воздействием оксидов никеля, хрома, меди – приобретенный клиничко-иммунологический синдром, характеризующийся снижением функций эффекторных звеньев иммунной системы, неспецифических факторов

защиты и являющийся фактором риска развития и звеном патогенеза хронических воспалительных, аутоиммунных, аллергических заболеваний. Коморбидной патологией является билиарная дисфункция вне зависимости от тяжести клинического течения патологического процесса.

На примере хронического ринита в сочетании с билиарной дисфункцией, связанного с комбинированным аэрогенным воздействием опасного сочетания оксидов металлов, *принципами диагностики* являются [Маклакова О. А. и др., 2020]:

1) при сборе анамнеза — наличие пре- и постнатальных факторов риска (токсикоз I и II половины беременности, угроза невынашивания, низкая оценка по шкале Апгар, раннее прекращение грудного вскармливания), наличие диатеза на 1-м году жизни, повторные ОРВИ (чаще 5 раз в год) до 6-летнего возраста, раннее (до 7-летнего возраста) возникновение и выраженная клиническая картина манифестации ринита (заложенность носа, чувство сухости, ринорея, снижение обоняния, тяжесть и боль в области носовых пазух на фоне нормальной температуры тела), наличие гиперплазии лимфоидной ткани в межрецидивный период, большая длительность (2–3 и более недели) клинических проявлений обострения, отсутствие сезонности, наличие сочетания типичных клинических проявлений хронического ринита с симптомами билиарной дисфункции (тяжесть и боли в правом подреберье, тошнота, эпизодическая рвота, нарастание клинической картины после приема острой, жирной пищи, физических нагрузок) и вегетативного синдрома (заторможенность, быстрая утомляемость, головные боли, непереносимость автотранспорта, эпизоды психоэмоциональной лабильности);

2) при выявлении жалоб — жалобы на клинические проявления хронического ринита (заложенность носа, чувство сухости, ринорея, снижение обоняния, тяжесть и боль в области носовых пазух на фоне нормальной температуры тела) в сочетании с жалобами на наличие тошноты, периодической рвоты, тяжести и болей в правом подреберье, усиливающихся при физической нагрузке, употреблении острой, жирной пищи, значительная детализация субъективной оценки состояния, присутствие жалоб, характерных для астеновегетативного синдрома и вегетативной дисфункции парасимпатического характера (заторможенность, быстрая утомляемость, головные боли, непереносимость автотранспорта, психоэмоциональная лабильность);

3) при визуальном обследовании — обильное серозное отделяемое из носовых ходов, затрудненное дыхание, значительный отек, застойная гиперемия слизистых носовых ходов (катаральная форма), скудное серозно-гнойное отделяемое из носовых ходов, незначительный отек, бледность и истончение слизистых, скудность сосудистого рисунка, наличие корок медового или геморрагического характера (субатрофическая и атрофическая

формы), обложенность языка, субиктеричность склер, болезненность при пальпации в правом подреберье, положительный симптом Мерфи, Кэра, наличие симптомов, характеризующих активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (бледность и мраморность кожных покровов, усиление сосудистого рисунка, красный стойкий дермографизм, гипергидроз, повышенная сальность кожи, повышенная масса тела, лабильная брадикардия, выраженная респираторная аритмия, кардиальные шумы неорганического характера);

4) при консультативном обследовании выявление клинических признаков:

- ЛОР-врачом — хронического ринита (отек, слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов, гиперемия слизистых носовых ходов с цианотичным оттенком, на более поздних стадиях — субатрофия и атрофия слизистой оболочки, носовые кровотечения);
- врачом-неврологом — астено-невротического синдрома (бледность и мраморность кожных покровов, усиление сосудистого рисунка, красный стойкий дермографизм, гипергидроз, повышенная сальность кожи, повышенная масса тела, лабильная брадикардия, выраженная респираторная аритмия, кардиальные шумы неорганического характера);
- врачом-гастроэнтерологом — билиарной дисфункции (обложенность языка, субиктеричность склер, болезненность при пальпации в правом подреберье, положительный симптом Мерфи, Кэра);

5) при функциональном обследовании: риноманометрия — снижение проходимости носовых ходов до 50 %; вариационная кардиоинтервалография — признаки активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (переход эйтонии на фоне клиноортостатической пробы в ваго-tonию);

6) при инструментальном обследовании: УЗИ желчевыводящих путей — нарушение функции желчевыводящих путей по гипомоторному типу, увеличение размеров желчного пузыря, признаки застоя желчи; R-графия — признаки пристеночного гайморита (при катаральном хроническом рините) или экссудативного гайморита (при субатрофическом и атрофическом рините);

7) при лабораторном исследовании (на примере экспозиции оксидами меди, никеля, хрома): химико-аналитический анализ биосред — повышенный уровень содержания меди, хрома, никеля в крови; цитологическое исследование назального секрета — повышение индекса эозинофилии; в общем анализе периферической крови повышение уровня абсолютного числа эозинофилов; в иммунологическом анализе крови снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного индек-

са; при иммунофенотипировании снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+) в крови; в биохимическом анализе крови повышение уровня АОА и МДА в плазме крови, повышение содержания общего билирубина за счет прямого билирубина, билирубинового коэффициента, повышение активности щелочной фосфатазы и глутаматдегидрогеназы в сыворотке крови, повышение содержания IgE общего, IgE специфического к никелю и хрому, IgG специфического к меди в сыворотке крови.

На примере общего вариабельного иммунодефицита в сочетании с билиарной дисфункцией, связанных с комбинированным аэрогенным воздействием оксидов металлов, *принципами диагностики* являются:

1) при сборе анамнеза — наличие пре- и постнатальных факторов риска (токсикоз I и II половины беременности, угроза невынашивания, персистенция вируса простого герпеса, вируса Эпштейн-Барр или цитомегаловируса у матери, низкая оценка по шкале Апгар, раннее прекращение грудного вскармливания), наличие на 1-м году жизни повторных ОРВИ (более 4 эпизодов), длительное (более 7–10 дней) течение ОРВИ с развитием осложнений, повторные (более 4 эпизодов в год) вирусно-бактериальные инфекции до 6-летнего возраста ребенка с формированием очагов хронических воспалительных заболеваний (хронические синусит, тонзиллит, бронхит, холецистит, пиелит, пиелонефрит), наличие постоянной гиперплазии подчелюстных, шейных, брюшных, паховых лимфоузлов, отсутствие сезонности в частоте возникновения вирусно-бактериальных инфекций и их сочетание с симптомами билиарной дисфункции (тяжесть и боли в правом подреберье, тошнота, эпизодическая рвота, нарастание клинической картины после приема острой, жирной пищи, физических нагрузок) и вегетативного синдрома (заторможенность, быстрая утомляемость, головные боли, непереносимость автотранспорта, эпизоды психоэмоциональной лабильности);

2) при выявлении жалоб — жалобы на частые головные боли, быструю утомляемость, слабость, заторможенность, психоэмоциональную лабильность, длительный субфебрилитет после перенесенных ОРВИ в сочетании с жалобами на тошноту по утрам, периодическую рвоту, тяжесть и боли в правом подреберье, усиливающиеся при физической нагрузке, употреблении острой, жирной пищи;

3) при визуальном обследовании — бледность кожи и слизистых, темные круги под глазами, смазанный сосудистый рисунок слизистых рото- и носоглотки, увеличение лимфоидных фолликулов задней стенки глотки, гипертрофия небных и носоглоточных миндалин I–II степени, ткань миндалин рыхлая с наличием лакунарных налетов, пальпаторное увеличение подчелюстных, шейных, паховых лимфоузлов более 1,5 см, обложенность языка, субиктеричность склер, болезненность при пальпации в правом под-

реберье, положительный симптом Мерфи, Кэра; наличие симптомов, характеризующих активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (бледность и мраморность кожных покровов, усиление сосудистого рисунка, красный стойкий дермографизм, гипергидроз, повышенная влажность кожи, повышенная масса тела, лабильная брадикардия, выраженная респираторная аритмия, кардиальные шумы неорганического характера);

4) при консультативном обследовании выявление клинических признаков:

- ЛОР-врачом — хронического риносинусита, тонзиллита, аденоидита (отек, рыхлость лимфоидной ткани, слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов, гиперемия слизистых носовых ходов с цианотичным оттенком);
- врачом-неврологом — астено-невротического синдрома (бледность и мраморность кожных покровов, усиление сосудистого рисунка, красный стойкий дермографизм, гипергидроз, повышенная влажность кожи, повышенная масса тела, лабильная брадикардия, выраженная респираторная аритмия, кардиальные шумы неорганического характера);
- врачом-гастроэнтерологом — билиарной дисфункции или хронического холецистита (обложенность языка, субиктеричность склер, болезненность при пальпации в правом подреберье, положительный симптом Мерфи, Кэра), пальпаторно гепатомегалия;

5) при функциональном обследовании: риноманометрия — снижение проходимости носовых ходов более чем на 50 %; вариационная кардиоинтервалография — признаки активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (переход эйтонии на фоне клиноортостатической пробы в ваготонию);

6) при инструментальном обследовании: УЗИ желчевыводящих путей — нарушение функции желчевыводящих путей по гипомоторному типу, увеличение размеров и утолщение стенок желчного пузыря, признаки застоя желчи, увеличение лимфоузлов в воротах печени; УЗИ селезенки — увеличение размеров и изменение структуры органа; R-графия — признаки пристеночного или экссудативного гайморита или фронтита;

7) при лабораторном исследовании (на примере экспозиции оксидами меди, никеля, хрома): химико-аналитический анализ биосред — повышенный уровень содержания меди, хрома, никеля в крови; цитологическое исследование назального секрета — повышение индекса эозинофилии; в общем анализе периферической крови снижение уровня лейкоцитов, повышение абсолютного числа эозинофилов, лимфоцитоз; в иммунологическом анализе крови снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G), фагоцитарной активности нейтрофилов, абсолютного фагоцитоза

и фагоцитарного индекса; при иммунофенотипировании снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+), повышение содержания Т-лимфоцитов (CD16+CD56+, CD3+CD8+) в крови; в биохимическом анализе крови повышение/снижение уровня АОА, повышение МДА в плазме крови, повышение содержания общего билирубина за счет прямого билирубина, билирубинового коэффициента, повышение активности щелочной фосфатазы и глутаматдегидрогеназы в сыворотке крови, повышение содержания IgE общего, IgE специфического к никелю и хрому, IgG специфического к меди в сыворотке крови.

Разработанные протоколы содержат необходимый перечень и объем основных и дополнительных клинических, функциональных, инструментальных и лабораторных мероприятий с учетом формы и тяжести течения основного заболевания. Внедрение разработанных протоколов в практическое здравоохранение территорий, характеризующихся длительной аэрогенной химической экспозицией, в том числе комбинированной, позволит своевременно выявлять и оценивать факторы риска, повысит эффективность ранней диагностики и профилактики заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов риска.

Комплекс основной и индивидуальной схемы лечебно-профилактических мер базируется на целевом сочетании основных рекомендаций Минздрава России и технологий, направленных на ускорение снижения уровня избыточного содержания приоритетных токсичных соединений в организме и на коррекцию вызываемых ими основных патофизиологических сдвигов в органах-мишенях, оцениваемых как риск-реализованные состояния [Зайцева Н. В. и др., 2014а, 2015, 2016; Устинова О. Ю., 2024]. Содержание медико-профилактических технологий предусматривает этиотропный и патогенетический блоки.

Этиотропный блок направлен на снижение химической контаминации в организме, и его наполнение зависит от уровня содержания веществ в биосредах. При концентрации веществ, до 2 раз превышающей референтный уровень, осуществляется подбор способов и средств, стимулирующих механизмы естественного выведения и клеточно-органные механизмы активности биотрансформации (диетотерапия, усиленный питьевой режим, термотерапия, водные и физиопроцедуры). При уровне контаминации более чем 2 раза выше референтного дополнительно включают технологии сорбционного и элиминационного воздействия (энтеросорбенты, холеретики, холесекреттики, активаторы системы цитохрома Р-450), дезинтоксикационную терапию.

Патогенетический блок является целевым и предусматривает комплекс корректирующих и профилактических мер, дифференцированных по направлениям с учетом степени выраженности патологического процесса:

1) профилактика осложнений и лечение риск-детерминированных заболеваний:

- инфузионно-детоксикационные средства;
- противовоспалительные, иммуностропные, десенсибилизирующие;
- холеретики, бронхолитики, ферменты;
- антигипоксантаы, антиконгестанты, анксиолитики;
- цитопротекторы, стимуляторы гемопозза и др.;

2) профилактика риск-детерминированных и лечение хронических риск-ассоциированных заболеваний:

- деконгестанты, противовоспалительные, антигистаминные иммуностропные препараты;
- желчегонные, муколитики, ферменты, гепатопротекторы, анксиолитики;
- антиоксиданты, мембраностабилизаторы;

3) профилактика хронических соматических риск-ассоциированных и лечение рекуррентных заболеваний:

- десенсибилизирующие средства;
- гепатопротекторы, метаболики;
- иммуномодуляторы, антиоксиданты;
- микро- и макроэлементы, витамины;

4) профилактика нарушений дезадаптации для предупреждения риск-ассоциированных, в том числе рекуррентных заболеваний:

- метаболики, антиоксиданты, адаптогены, микро-макронутриенты. Наибольший перечень препаратов (6 групп фармакологического действия), в том числе детоксикационные средства, иммуностропные, десенсибилизирующие, антиоксиданты, антигипоксантаы, цитопротекторы и другие, включен в технологии профилактики осложнений и лечения риск-реализованных заболеваний.

Научное обоснование маркеров экспозиции и негативных эффектов с учетом стадий процесса адаптации позволяет обосновывать принципы и подходы к предупреждению и устранению негативных последствий воздействия факторов риска, базирующиеся на взаимосвязанных мероприятиях медико-профилактического характера [Землянова М. А., Звездин В. Н., 2009; Землянова М. А. и др., 2010; Зайцева Н. В. и др., 2013; Штина И. Е. и др., 2021]:

- на стадии тренировки адаптации предусмотрено:

1) снижение уровня избыточного содержания металлов в крови мерами элиминационного воздействия и активации ферментов, обеспечивающих конъюгацию и выведение металлов из организма;

2) снижение неспецифической сенсibilизации мерами элиминации;

3) мембранопротективное действие алиментарным восполнением структурных компонентов мембран клеток;

4) восстановление митохондриальных функций по утилизации кислородных метаболитов и профилактика снижения энерготрофного обеспечения;

- на стадии напряжения адаптации дополнительно предусмотрено:

1) снижение повышенной чувствительности иммунокомпетентных клеток к первично секретированному IgE за счет стабилизации мембран;

2) восстановление физиологического уровня антиоксидантной функции препаратами, обладающими антигипоксическим действием и повышающими активность ферментов антиоксидантной защиты;

3) нормализация соотношения симпатического и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы препаратами, восстанавливающими баланс возбуждающих и тормозящих аминокислот в условиях избыточного окислительного метаболизма;

- на стадии истощения адаптации дополнительно необходимо:

1) восстановление уровня энерготрофного обеспечения адаптации препаратами, повышающими эффективность окислительного фосфорилирования на клеточном уровне;

2) восстановление симпатико-адреналовой активности вегетативной нервной системы и повышение неспецифической резистентности организма применением адаптогенов.

Реализация предлагаемых технологий позволит снизить количество дополнительных случаев нарушения процессов адаптации у детей и профилактировать развитие заболеваний органов дыхания с аллергическим компонентом, вегетативных дисфункций и др.

Существующие в настоящее время в системе обязательного медицинского страхования протоколы диагностики практически не учитывают модифицирующего влияния химических факторов риска техногенного происхождения на возникновение, развитие и течение заболеваний органов-мишеней, что не позволяет своевременно диагностировать патологический процесс и адекватно оценивать степень его тяжести. Отсутствие специализированных протоколов диагностики обуславливает позднее выявление заболеваний, недостаточную эффективность применяемых методов профилактики и лечения, что провоцирует первичную хронизацию патологических процессов, следствием чего является формирование осложненных форм, снижение продолжительности и качества жизни населения [Зайцева Н. В. и др., 2014а; Землянова М. А., 2024].

Разработанные медико-профилактические технологии дополняют существующие стандарты медицинской помощи по конкретному заболеванию. Например, дополнение «Специализированная медицинская помощь детям при аллергическом рините, связанном с воздействием формальдегида (ди-

агностика, лечение, профилактика)» к Стандарту медицинской помощи детям при ординарном аллергическом рините (диагностика, лечение) от 16.03.2022 года № 171н включает дополнительные диагностические и лечебные мероприятия. Диагностические мероприятия с учетом установленной сочетанности формальдегид-ассоциированного аллергического ринита с функциональной недостаточностью печени дополнительно предусматривают консультацию гастроэнтеролога. Лабораторные исследования расширены за счет тестов на подтверждение воздействия формальдегида (например, определение его содержания в крови, оценка специфической сенсибилизации к формальдегиду) (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
1	2	3	4
1.1 Прием (осмотр, консультация) врачом-специалистом			
B01.002.001	Прием (осмотр, консультация) врачом-аллергологом-иммунологом первичный	0,9	1
B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врачом-оториноларингологом первичный	0,9	1
B01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врачом-педиатром первичный	0,5	1
Дополнительно			
B01.004.001	Прием (осмотр, консультация) врачом-гастроэнтерологом первичный	0,5	1
1.2 Лабораторные методы исследования			
A08.08.006	Цитологическое исследование смывов с верхних дыхательных путей	0,53	1
A12.06.006	Накожные исследования реакции на аллергены	0,3	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,54	1
Дополнительно			
A09.05.118.000.234	Исследование уровня антител IgE к аллергену (κ80) Формальдегид	1	1
A09.05.062	Фенотипирование Т-лимфоцитов в крови (CD-иммунограмма)	0,5	1
A12.06.005	Исследование макрофагальной активности нейтрофилов	0,5	1

Окончание таблицы 7.3

1	2	3	4
A09.05.238.000.01	Исследование общей антиоксидантной активности крови	0,5	1
A09.05.054.002	Исследование уровня иммуноглобулина А в крови	0,5	1
A09.05.054.001	Исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови	0,5	1
A12.07.006	Определение секреторного иммуноглобулина А в слюне	0,5	1
A09.05.041	Определение активности аланина-мино-трансферазы в крови	0,5	1
A09.05.192	Определение содержания МДА в крови	0,5	1
	Исследование содержания формальдегида (к80) в крови	1	1
1.3. Инструментальные методы исследования			
A03.08.004.001	Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки	0,43	1
A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,075	1
Дополнительно			
A12.08.003	Передняя риноманометрия	0,5	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,5	1

Лечебные мероприятия дополнительно включают энтеросорбенты, направленные на выведение формальдегида из организма, препараты-гепатопротекторы, антиоксиданты и др. Пример дополнительных диагностических и лечебных мероприятий для аллергического ринита, связанного с воздействием формальдегида, представлен в таблице 7.4 [Маклакова О. А. и др., 2012, 2018; Уланова Т. С. и др., 2022].

Для повышения предиктивного потенциала диагностики и эффективности оказания специализированной медико-профилактической помощи при хронических неинфекционных заболеваниях критических органов и систем в условиях хронического воздействия химических веществ техногенного происхождения необходима оптимизация медицинской помощи на основе унификации протоколов диагностических и профилактических мероприятий. Всего разработано и апробировано 29 дополнений к стандартам и протоколам медицинской помощи (диагностика, лечение и профилактика) при забо-

леваниях по 8 классам болезней. Они базируются более чем на 100 обоснованных молекулярно-генетических, цитогенетических, протеомных, биохимических маркерах негативных эффектов. В последние годы определены безопасные уровни содержания 20 маркеров экспозиции в крови или в моче (например, марганца), в том числе с учетом комбинированного действия экспозиции (например, алюминия, фтора, бенз(а)пирена). Рекомендовано 35 диагностических тест-систем для мониторинга функционального состояния органов и систем при скрининговых и углубленных исследованиях.

Таблица 7.4

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
1	2	3	4	5	6	7
H02AB	Глюкокортикоиды	Дексаметазон	0,0025	мг	1	7
		Метилпреднизолон	0,00082	мг	21	147
		Преднизолон	0,0049	мг	15	105
R01AA	Адреномиметики	Ксилометазолин	0,03	мл	0,84	12,6
		Оксиметазолин	0,03	мл	0,27	4,05
R01AC	Противоаллергические препараты, кроме кортикостероидов	Азеластин	0,034	доза	4	308
		Кромоглициевая кислота	0,011	доза	8	720
		Левакабастин	0,081	доза	8	616
R01AD	Кортикостероиды	Флутиказон	0,015	доза	4	480
		Беклометазон	0,02	доза	4	560
		Будесонид	0,02	доза	8	1120
		Мометазон	0,16	доза	2	280
R01AX	Прочие назальные препараты для местного применения	Морская вода	0,72	мл	2,4	876
		Натрия хлорид	0,18	мл	0,8	292
Дополнительно						
A07BC	Адсорбирующие кишечные препараты другие	Энтеродезгель	0,0025	г	2,5	15,0
		Энтерумин	0,0025	г	5,0	10,0
		Энтеротокс	0,0025	г	2,5	5,0

Окончание таблицы 7.4

1	2	3	4	5	6	7
L03AX	Иммуномодуляторы	Полиоксидоний	0,03	мг	6	60
		Деринат	0,03	мг	1,5	10,5
		Ликопид	0,03	мг	1,0	30,0
A05AX	Препараты для заболеланий желчевыводящих путей другие	Хофитол	0,03	мг	600	8400
		Холемакс	0,03	г	1,0	7,0
		Фосфоглив форте	0,0011	мг	1200	25200
N07XX	Антигипоксантное средство	Веторон иммуно	0,03	мг	24,2	242,0
		Ретинола ацетат (витамин А)	0,0011	мг	11,35	113,5
		Антиоксикапс с селеном	0,0011	мг	136,03	1360,3

7.3. Практика внедрения медико-профилактических технологий

Современные инновационные технологии диагностики и профилактики нарушений состояния здоровья, обусловленных факторами риска среды обитания и образа жизни населения регионов Российской Федерации, разработанные ФБУН «Федеральным научным центром медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» за период 1996-2024 гг., внедрены в регионах Российской Федерации (Пермском крае, Красноярском крае, Республике Бурятия, Республике Алтай, Республике Татарстан, Республике Крым, Свердловской области, Иркутской области, Оренбургской области, Читинской области, Кировской области, г. Санкт-Петербург) для осуществления деятельности, направленной на предотвращение и снижение риска и вреда здоровью населения из зон высоких и чрезвычайно высоких экспозиций загрязняющих веществ (рис. 7.3).

Опыт тиражирования специализированных адресных медико-профилактических мероприятий, как социально-ориентированной поддержки населения, накоплен центром достаточно большой. Охвачено более 1 млн человек из 15 регионов и республик страны.

Реализация технологий в городах и муниципалитетах при активном содействии органов исполнительной власти и Роспотребнадзора осуществлена в виде комплексных программ адресных медико-профилактических мероприятий различной направленности в отношении риск-ассоциированных заболеваний (как, например, в Братске, Красноярске. Ачинске, Норильске, Пермском крае) или дорожных карт мероприятий (например, в городе Шелехове, Усолье-Сибирском):

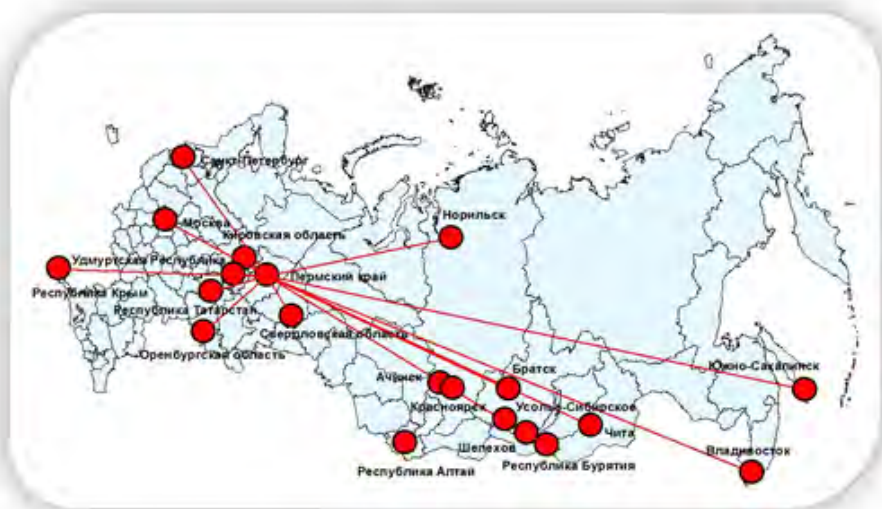


Рис. 7.3. Регионы и города РФ, в которых внедрены медико-профилактические технологии в отношении риск-ассоциированных заболеваний для населения с риск-реализованными заболеваниями

- Целевая комплексная Программа «Охрана окружающей среды Пермской области на 2001–2005 гг.» (блок «Медико-экологическая реабилитация детского населения»);
- Комплексная Программа «Обеспечение экологической безопасности на территории города Братска на 2019–2021 годы, на 2022–2024 годы» (блок «Оказание специализированной медико-профилактической помощи населению в зоне наибольшего риска здоровью»);
- Программа «Выявление, количественная оценка и доказательство связи нарушений здоровья населения, проживающего в г. Закаменск (Республика Бурятия), с факторами среды обитания, обусловленными воздействием отходов Джидинского вольфрамово-молибденового комбината» (2015–2016 гг.);
- Комплексная Программа «Оценка комплексного влияния внешне-средовых, климатогеографических, социальных и поведенческих факторов для обоснования мер по митигированию рисков здоровью населения г. Норильска» (на 2019–2022 гг.);
- Программа мероприятий «Оценка состояния здоровья населения городского округа г. Усолье-Сибирское Иркутской области в связи с экономической деятельностью, связанной с производством химической продукции» (2020–2021 гг.);

- Программа «Оценка эффективности и социальной значимости комплекса воздухоохраных и компенсационных медико-профилактических мероприятий по критериям здоровья населения в зонах влияния АО «РУСАЛ Красноярск» (2021–2025 гг.);

- Программа мероприятий, направленных на снижение риска и вреда здоровью детского и взрослого населения, находящегося под воздействием факторов хозяйственной деятельности в г. Шелехове на период 2021–2023 годы;

- Программа «Оценка экологической и санитарно-гигиенической ситуации и ее воздействия на здоровье населения г. Ачинска в зонах влияния выбросов основных хозяйствующих субъектов. Обоснование системы мер по митигации риска здоровью и его реализации» (на 2022–2024 гг.).

Программа включает последовательное выполнение комплекса мероприятий:

- проведение санитарно-гигиенических мероприятий для оценки текущих рисков здоровью, предусматривающих оценку экспозиции, формируемой существующим качеством объектов среды обитания, выделение приоритетных факторов риска;
- установление индивидуального профиля выявленных риск-ассоциированных нарушений здоровья обследованных лиц, являющегося основой перечня и объема диагностических исследований, уточняющих на персональном уровне патогенетическую направленность негативного воздействия приоритетных химических веществ, форму и выраженность манифестации патологического процесса;
- осуществление индивидуальных диагностических исследований (химико-аналитических, клинических, функциональных, биохимических, иммуногенетических, цитологических и др.);
- обоснование содержания и объема лечебно-профилактических мероприятий с учетом формы и тяжести течения заболевания, определяемых дозозависимой и временной модификацией;
- реализация лечебно-профилактических мер, направленных на снижение выраженности клинических проявлений нарушений здоровья, профилактику осложнений, а также предотвращение развития функциональных расстройств систем адаптации, ассоциированных с воздействием загрязнителей;
- разработка индивидуальных рекомендаций по последующим поддерживающим профилактическим мерам в течение года, адекватным текущей гигиенической ситуации и состоянию здоровья;
- диспансерное наблюдение населения, охваченного медико-профилактическими мероприятиями программы, включающее диагностиче-

ское обследование по маркерным показателям для последующей оценки эффективности и индивидуальные рекомендации по коррекции лечебно-профилактических мероприятий на последующий период в течение года;

- оценка эффективности реализованных медико-профилактических мероприятий программы, включающая оценку социальной эффективности (по клиническим критериям: частота и длительность обострений и ремиссий, осложнений в течение года до и после проведения медико-профилактических мероприятий) и экономической эффективности (по критериям предотвращенного ущерба и затраты/выгоды в рублях на 1 рубль затрат);
- дистанционное медицинское консультирование в очно/заочном формате по представленным документам;
- тиражирование наиболее эффективных способов профилактики и лечения для всего населения из зон риска.

Программа предусматривает выполнение обозначенного комплекса медико-профилактических мероприятий для каждой возрастной выборки дифференцированно по видам нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов риска.

В настоящее время этот подход демонстрирует широкую востребованность на территориях со значительными уровнями загрязнения объектов среды обитания. В городах с высоким экономическим потенциалом (например, Красноярского края, Пермского края, Иркутской области, Свердловской области, Республики Бурятия и др.) достигнута высокая результативность предложенных мер в отношении программного планирования дополнительных адресных мероприятий, направленных на профилактику и снижение негативных последствий риск-ассоциированных заболеваний, формирующих наиболее значимые потери здоровья. К числу приоритетных относятся болезни органов дыхания, иммунной, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, костно-мышечной систем. Онкопатология также входит в перечень [Алексеев В. Б. и др., 2010; Зайцева Н. В. и др., 2014b; Лужецкий К. П. и др., 2018, 2019; Землянова М. А., 2024].

Реализация предложенных подходов к разработке Программы адресных медико-профилактических мероприятий выполнена на примере типичного промышленно развитого города с размещением крупных производств металлургического профиля, хозяйствующая деятельность которых обуславливает стабильно высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха. Неблагоприятная гигиеническая ситуация усугубляется одновременным воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата. Ведущими характеристиками являются снижение до 4,3 раза индексов нормальной эквивалентно-эффективной температуры и повышение до 2,4 раза су-

точных перепадов атмосферного давления с большой амплитудой [Клейн С. В. и др., 2022].

Исследованиями показано, что в атмосферном воздухе населенных мест стабильно присутствуют вещества, входящие в состав пылегазовых выбросов от источников производства. Например, в регионах с размещением объектов металлургического производства насчитывается от 20 до 45 компонентов различной химической структуры и агрегатного состояния, большая часть которых относятся к чрезвычайно и высокоопасным. К ним относятся взвешенные вещества, оксиды меди, никеля, хрома, бенз(а)пирен, фторсодержащие соединения и др. Загрязнения атмосферного воздуха обуславливают экспозицию населения, формирующую значительные риски развития заболеваний органов дыхания, нервной, эндокринной, костной, сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения, превышающие допустимые уровни до 45 раз [Землянова М. А. и др., 2020]. В зонах риска проживает до 30 тыс. детей в возрасте 3–14 лет и подростков 15–17 лет, до 100 тыс. взрослых фертильного возраста (18–48 лет).

Данные о первичной заболеваемости экспонированного населения, например, болезнями органов дыхания, стабильно превышающей на 25–30 % среднероссийские показатели и на 15–20 % показатели заболеваемости неэкспонированного населения группы сравнения, подтверждают развитие дополнительных случаев риск-ассоциированных заболеваний. При этом 93 % углубленно обследованных взрослых трудоспособного возраста и порядка 80 % родителей детей 3–6 и 7–14 лет (всего около 1000 человек) связывают свои жалобы на заболевания органов дыхания с появлением неприятного запаха на улице, дыма, выбросов предприятий в виде тумана в атмосферный воздух (данные анкетирования). На связь жалоб респираторного характера с климатическими условиями указывали от 7 до 15 %.

В углубленных исследованиях показано, что у экспонированных детей формируется повышенное относительно неэкспонированных в 1,2–3,0 раза содержание в биосредах химических веществ (медь, никель, хром, мышьяк, свинец, бензол, толуол, этилбензол и др.), адекватных факторам аэрогенной экспозиции. Доля проб с повышенным содержанием веществ составляет от 40 до 75 % от общего количества исследованных проб [Зайцева Н. В. и др., 2019].

Это может способствовать расширению спектра и усугублению степени выраженности текущих нарушений со стороны здоровья. Выявлен комплекс показателей, отклонения которых характеризуют развитие негативных эффектов в ответ на сочетанное воздействие химических и неблагоприятных погодноклиматических факторов (табл. 7.5). К ним относятся сенсibilизации верхних и нижних отделов дыхательных путей, о чем свидетельствует повышение до 1,3 раза относительно группы сравнения эозинофилов

Таблица 7.5

Показатели негативных эффектов у детей, подвергающихся негативному воздействию неблагоприятных химических и погодно-климатических факторов

Показатель	Среднегрупповое значение показателя у детей групп наблюдения, $\bar{X} \pm$ ошибка		Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
	в условиях сочетанного воздействия химических и погодно-климатических факторов	в условиях воздействия погодно-климатических факторов	
Назальный секрет			
Индекс эозинофилии, %	$1,890 \pm 0,426$	$2,001 \pm 0,682$	0,789
Нейтрофилы, ед./п.зр.	$22,806 \pm 1,621$	$21,956 \pm 2,753$	0,602
Эозинофилы, ед./п. зр.	$5,931 \pm 1,874$	$5,112 \pm 1,029$	0,046
Кровь			
Гемоглобин, г/дм ³	$133,27 \pm 1,36$	$132,87 \pm 1,72$	0,721
Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$	$4,77 \pm 0,05$	$4,71 \pm 0,06$	0,127
Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$	$6,28 \pm 0,32$	$6,68 \pm 0,35$	0,104
СОЭ, мм/ч	$5,79 \pm 0,82$	$7,53 \pm 0,65$	0,002
Сыворотка крови			
IgE общий, МЕ/см ³	$106,92 \pm 29,45$	$75,60 \pm 18,724$	0,039
Нейротропин-3, пг/см ³	$8,39 \pm 1,26$	$6,74 \pm 1,05$	0,048
Ацетилхолин, пг/см ³	$28,18 \pm 1,33$	$33,02 \pm 2,09$	0,0001
IgG, г/дм ³	$10,23 \pm 0,22$	$11,39 \pm 0,38$	0,0001
IgM, г/дм ³	$1,39 \pm 0,04$	$1,49 \pm 0,06$	0,011
IgA, г/дм ³	$1,22 \pm 0,05$	$1,34 \pm 0,08$	0,022
АпоВ/АпоА1, г/дм ³	$0,59 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,03$	0,191
Аполипопротеин А1, г/дм ³	$1,61 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,03$	0,0001
Аполипопротеин В-100, г/дм ³	$0,89 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,03$	0,001
Т ₄ свободный, пмоль/дм ³	$13,43 \pm 0,16$	$12,42 \pm 0,36$	0,095
ТТГ, мкМЕ/см ³	$2,93 \pm 0,15$	$3,20 \pm 0,25$	0,069
Кортизол, нмоль/см ³	$277,28 \pm 20,60$	$241,59 \pm 18,71$	0,141
Плазма крови			
Дофамин, пг/см ³	$62,35 \pm 2,01$	$58,44 \pm 2,94$	0,034
Норадреналин, пг/см ³	$389,46 \pm 12,75$	$383,99 \pm 19,29$	0,637
Адреналин, пг/см ³	$77,49 \pm 1,54$	$79,49 \pm 2,01$	0,122
Серотонин, нг/см ³	$185,24 \pm 14,88$	$99,18 \pm 13,57$	0,0001

в назальном секрете и уровня IgE общего в крови до 1,5 раза ($p = 0,046$ – $0,048$). Выявлено нарушение баланса нейромедиаторов в виде снижения до 1,2 раза уровня ацетилхолина и повышения в 1,9 раза серотонина в сыворотке крови ($p = 0,0001$) и нарушения восстановления поврежденных нейро-

нальных структур (повышение в 1,3 раза уровня нейротропина-3 в сыворотке крови, $p = 0,048$). Установлен дисбаланс показателей гуморального иммунитета в виде разнонаправленного изменения иммуноглобулинов в сыворотке крови. При этом уровень IgG достоверно повышен, а уровень IgA достоверно снижен ($p = 0,0001$).

Установленные изменения биохимических и иммунологических показателей, характеризующих развитие негативных эффектов со стороны критических органов и систем, а именно, эндокринной, нервной и сердечно-сосудистой, фактически подтверждаются частотой развития соответствующих им заболеваний, превышающей показатели группы сравнения от 1,2 до 5,6 раза.

Детальный анализ показал, что в условиях сочетанного неблагоприятного воздействия химических и погодно-климатических факторов у детей относительно данных сравниваемой группы выявлена повышенная от 1,5 до 2,2 раза частота встречаемости болезней органов дыхания, преимущественно в виде гипертрофии миндалин, хронического ринита ($p = 0,010-0,024$), до 5,9 раза — болезней системы кровообращения в виде кардиомиопатии и синдрома слабости синусового узла ($p = 0,0001-0,007$), до 2,6 раза — функциональных расстройств нервной системы ($p = 0,031$), до 5,9 раза — болезней щитовидной железы ($p = 0,033$) (табл. 7.6) [Клейн С. В. и др., 2022].

Долевой вклад химических факторов в ассоциированные случаи заболеваний органов дыхания составил от 31,0 до 94,0 %, нервной системы — от 25 до 84 %. Вклад неблагоприятных погодно-климатических факторов в ассоциированные случаи заболеваний нервной системы составил от 12 до 40 %. Полученные данные по структуре заболеваемости обследуемых детей коррелируют с результатами отечественных и зарубежных исследований, свидетельствующими о влиянии неблагоприятных погодно-климатических и химических факторов на формирование заболеваемости болезнями органов дыхания и нейроэндокринной системы [Gauderman W. J. et al., 2015; Устинова О. Ю. и др., 2019; Валина С. Л. и др., 2020; Зайцева Н. В. и др., 2020; Riedel F. et al., 2021; Землянова М. А. и др., 2022].

Доказана причинно-следственная связь возникновения болезней органов дыхания, нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем (как приоритетных из девяти классов болезней, выявленных по данным обращаемости за медицинской помощью и при углубленном обследовании детей) с повышенным содержанием приоритетных веществ (в том числе никеля, меди, мышьяка, хрома, свинца, бензола, этилбензола, ксилола, толуола, $b_0 = 0,000024-0,0011$; $b_1 = 12,65-56,48$; $p = 0,0001-0,001$) в атмосферном воздухе и в биосредах населения [Зайцева Н. В. и др., 2019].

Таблица 7.6

Сравнительный анализ структуры заболеваемости детей, подвергающихся негативному воздействию химических и неблагоприятных погодно-климатических факторов, %

Класс болезней / нозология (МКБ-10)	Частота встречаемости заболевания у детей, %		Статисти- ческая зна- чимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
	в условиях сочетанно- го воздействия хими- ческих и погодно- климатических факторов	в условиях воздействия погодно- климатических факторов	
Болезни органов дыхания, в том числе:	59,2	44,9	0,010
– гипертрофия небных миндалин (J35.1)	24,8	14,7	0,024
– хронический ринит (J31)	19,3	8,7	0,003
Болезни системы кровообра- щения, в том числе:	18,8	5,5	0,0001
– кардиомиопатия (I42.9)	5,9	0,0	0,010
– синдром слабости синусового узла (I49.5)	10,1	1,8	0,007
Болезни эндокринной системы, в том числе:	53,7	44,9	0,033
– заболевания щитовидной же- лезы (E00–E07)	5,9	0,0	0,010
Расстройства вегетативной нервной системы, в том числе синдром вегетативных дис- функций, астено-невротический синдром (F48.0)	11,9	4,6	0,031

Количество дополнительных случаев заболеваний органов дыхания, нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения, связанных с воздействием загрязнения атмосферного воздуха, в обследованной возрастной группе составляет от 24 до 105 случаев на 1000 человек в год; с воздействием климатических факторов — от 3 до 17 случаев. Прогнозируемые экономические потери при реализации риска составляют более 360 млн рублей в год.

Сложившаяся санитарно-гигиеническая ситуация на фоне суровых погодно-климатических условий, неблагоприятные тенденции заболеваемости экспонированного детского и взрослого населения, установленная связь заболеваний с воздействием химических факторов риска определяют необходимость разработки и реализации Программы адресных медико-профилактических мероприятий для населения в зоне наибольшего риска здоровью.

В конкретных медико-профилактических мероприятиях нуждаются порядка 1–2 % от численности экспонированного населения.

Медико-профилактические мероприятия адресованы:

1) детям в возрасте 3–6 лет:

- с воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, характер повреждения которых доказанно связан с экспозицией никеля, хрома, мышьяка на фоне неблагоприятных климатических условий. Химические вещества оказывают сенсibiliзирующее и иммуносупрессивное действие в результате алтерации клеток реснитчатого эпителия дыхательных путей, активации взаимодействия макрофагов с Т- и В-лимфоцитами, усиления образования сенсibiliзированных лимфоцитов (Т-эффекторов) и значительного подавления продукции интерлейкинов и интерферонов;
- с функциональными расстройствами центральной нервной системы, ассоциированными с экспозицией алюминия, свинца, мышьяка, никеля и ксилола на фоне неблагоприятных климатических условий. Химические вещества оказывают нейротропное действие, обусловленное дисбалансом нейромедиаторов, нарушением синаптической передачи нервного импульса между нейронами центральной и периферической нервной системы с обязательным участием вегетативного ствола, что ведет к дисрегуляции процессов в системе возбуждения-торможения и корково-подкорковых отношений;
- с нарушением массо-ростовых показателей и функциональными нарушениями щитовидной железы, доказанно связанными с экспозицией никеля, хрома и свинца на фоне неблагоприятных климатических условий и природно-обусловленного йодного дефицита. Негативное влияние химических веществ на железы внутренней секреции реализуется через центры нервной системы. Оказывают струмогенный эффект в результате прямого цитотоксического действия на тиреоциты и гипофизарные структуры, блокирование ферментов йодного обмена, нейроэндокринной дисрегуляции;

2) детям в возрасте 7–14 лет:

- с заболеваниями верхних дыхательных путей пролиферативного характера, ассоциированными с экспозицией меди, мышьяка, ксилола и этилбензола на фоне неблагоприятных климатических условий, оказывающих прямое цитотоксическое и окислительное действие в результате повышения функциональной активности цитокинового звена иммунорегуляции и воспалительных медиаторов, вызывающих окислительное повреждение и гиперплазию эпителиоцитов слизистой верхних дыхательных путей;

- с функциональными нарушениями печени и желчевыводящих путей, доказанно связанными с экспозицией меди, мышьяка, ксилола и бензола на фоне неблагоприятных климатических условий, обладающих одновременным гепатотропным и вегетотропным действием в результате активации цитолиза гепатоцитов, подавления синтеза печеночных ферментов, нарушения транспорта желчи по желчным протокам из-за секреторно-моторной дисфункции по гипомоторному типу;
 - с функциональными нарушениями системы кровообращения, обусловленными экспозицией меди и бензола на фоне неблагоприятных климатических условий, оказывающих кардиовазотропное действие в результате подавления синтеза ферментов энергетического обеспечения эндотелия сосудов и миокарда, активации свободнорадикального окисления, усиливающего проницаемость кровеносных сосудов;
- 3) подросткам 15–17 лет:
- с функциональными нарушениями центральной и вегетативной нервной систем, ассоциированными с экспозицией никеля, свинца, ксилола на фоне неблагоприятных климатических условий, обуславливающих нейротропное действие в результате нарушения баланса нейротрансмиттеров, обеспечивающих холинэргическую передачу нервного импульса и клеточно-внутриклеточную сигнализацию, повреждение незрелых астроцитов, ведущее к разобщению взаимосвязей центров вегетативной иннервации;
 - с функциональными нарушениями системы кровообращения, ассоциированными с экспозицией меди и бензола на фоне неблагоприятных климатических условий, оказывающих кардиовазотропное действие в результате подавления синтеза ферментов энергетического обеспечения эндотелия сосудов и кардиомиоцитов, активации свободнорадикального окисления, усиливающего проницаемость кровеносных сосудов;
- 4) взрослым 18–48 лет:
- с функциональными нарушениями щитовидной железы, обмена липидов и избыточным питанием, доказанно связанными с экспозицией никеля, свинца, мышьяка, этилбензола на фоне неблагоприятных климатических условий и природного йодного дефицита, обладающих тиреотропным действием в виде угнетения йодфиксирующей способности щитовидной железы, вазотоксическим действием в результате прямого повреждения эндотелия сосудистого русла и усиления дисбаланса энергетического и липидного обменов, расстройства нейроэндокринной регуляции по гипофизарно-гипоталамо-тиреоидной оси;
 - с заболеваниями системы кровообращения, ассоциированными с экспозицией никеля и мышьяка на фоне неблагоприятных климатических

условий, в результате прямого цитотоксического действия на эндотелий сосудов и клетки миокарда с развитием их дегенеративных изменений и активации атерогенеза;

- с функциональными нарушениями центральной и вегетативной нервной систем, ассоциированными с комплексной экспозицией никеля, алюминия, свинца, ксилола на фоне неблагоприятных климатических условий, обладающих нейротропным действием в результате подавления высвобождения нейротрансмиттеров, обеспечивающих внутри- и внеклеточную рецепторную сигнализацию, повышения возбудимости вегетативного отдела нервной системы и развития охранительного торможения в коре больших полушарий.

Мероприятия программы формируются по модульному типу. Пример медико-профилактических мероприятий и их содержания представлен в таблице 7.7.

Конкретная реализация предложенных методических подходов к разработке и осуществлению Программ адресных медико-профилактических мероприятий представлена в ряде регионов с высоким уровнем напряженности гигиенических проблем.

Примерами тиражирования положительного опыта являются решения, принятые Администрацией г. Братска, по организации и обеспечению реализации программных мер адресной медико-профилактической помощи детям и взрослым, подвергающимся воздействию химических факторов, причиняющих вред здоровью. Предложения по оказанию специализированной медико-профилактической помощи населению из зоны высокого риска, разработанные ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения при поддержке Управления Роспотребнадзора по Иркутской области и направленные в Администрацию г. Братска, вошли составной частью в раздел «Комплекс социально-направленных мероприятий» Комплексной программы «Обеспечение экологической безопасности на территории города Братска на 2019–2021 годы». Это стало первым опытом для города по программному планированию такого рода мероприятий, которые были в дальнейшем пролонгированы на 2022–2023 гг. и являлись социально ориентированной поддержкой населения.

В городе Шелехове Иркутской области Администрацией Шелеховского муниципального района для обоснования управленческих решений в рамках полномочий по инициативе ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения разработана Дорожная карта по выполнению мероприятий, направленных на снижение риска и вреда здоровью детского и взрослого населения, находящегося под воздействием факторов хозяйственной деятельности в г. Шелехове, на период 2021–2023 гг.

Таблица 7.7

Содержание программных медико-профилактических мероприятий

№ п/п	Наименование мероприятия	Содержание мероприятий
1	2	3
1	<i>Адресные медико-профилактические мероприятия Программы для экспонированного населения из зон риска на фоне суровых климатических условий в соответствии с индивидуальным профилем риск-ассоциированных нарушений здоровья</i>	Лечебно-профилактические мероприятия направлены на снижение выраженности диагностированных клинических проявлений нарушений здоровья, профилактику осложнений, предотвращение развития функциональных расстройств систем адаптации, ассоциированных с воздействием контаминантов
1.1	<i>Для детей в возрасте 3–6 лет</i>	
1.1.1	С воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, ассоциированными с воздействием металлов	Лечебно-профилактические меры элиминационного, противовоспалительного, антигистаминного, иммуномодулирующего, антиконгестантного, секретолитического действия, индукторы интерферона, стимуляторы нарушения моторной функции дыхательных путей
1.1.2	С функциональными расстройствами центральной нервной системы, ассоциированными с воздействием металлов и ароматических углеводородов	Лечебно-профилактические меры элиминационного, ноотропного, ГАМК-эргического и глутаматрегулирующего, вегетотропного, анксиолитического, заместительного (витамины, ферменты) действия
1.1.3	С нарушением массо-ростовых показателей и функциональными нарушениями щитовидной железы, ассоциированными с воздействием никеля, хрома и свинца	Лечебно-профилактические меры элиминационного, заместительного (йодсодержащие препараты), мембраностабилизирующего, метаболического (корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани) действия
1.2	<i>Для детей в возрасте 7–14 лет</i>	
1.2.1	С заболеваниями верхних дыхательных путей лимфопролиферативного характера, ассоциированными с воздействием меди, мышьяка, ксилола	Лечебно-профилактические меры элиминационного, противовоспалительного, мембраностабилизирующего, антиоксидантного, регенераторно-репаратного, антисептического действия
1.2.2	С функциональными нарушениями печени и желчевыводящих путей, ассоциированными с воздействием меди, мышьяка, ксилола и бензола	Лечебно-профилактические меры элиминационного, антиоксидантного, гепатопротекторного, холиолитического, стимулирующего (холеретики, холесекретики), заместительного (ферменты, про- и пребиотики) действия
1.2.3	С функциональными нарушениями системы кровообращения, ассоциированными с воздействием меди и бензола	Лечебно-профилактические меры элиминационного, антигипоксантного, антиоксидантного, ангиопротекторного и микроциркуляторного действия

1	2	3
1.3	<i>Для подростков 15–17 лет</i>	
1.3.1	С функциональными нарушениями центральной и вегетативной нервной систем, ассоциированными с воздействием никеля, свинца, ксилола	Лечебно-профилактические меры элиминационного, ГАМК-эргического и глутаматрегулирующего, анксиолитического, ноотропного, общетонизирующего и адаптогенного действия
1.3.2	С функциональными нарушениями системы кровообращения, ассоциированными с воздействием меди и бензола	Лечебно-профилактические меры элиминационного, вазостабилизирующего, антиоксидантного, аденозинергического действия
1.4	<i>Для взрослых 18–48 лет</i>	
1.4.1	С функциональными нарушениями щитовидной железы, обмена липидов и избыточным питанием, ассоциированными с воздействием никеля, свинца, мышьяка, этилбензола	Лечебно-профилактические меры элиминационного, гипогликемического, гиполипидемического, метаболического действия
1.4.2	С функциональными нарушениями системы кровообращения, ассоциированными с воздействием никеля и мышьяка	Лечебно-профилактические меры элиминационного, гипогликемического, антигипоксантного, антиоксидантного, антиагрегантного действия
1.4.3	С функциональными нарушениями нервной системы, ассоциированными с воздействием никеля, свинца, ксилола	Лечебно-профилактические меры элиминационного, ГАМК-эргического и глутаматрегулирующего, анксиолитического, вегетотропного действия
2	<i>Разработка индивидуальных рекомендаций по последующим поддерживающим профилактическим мерам в течение 6–12 месяцев</i>	Рекомендации по диетическому питанию и образу жизни, динамическому наблюдению за функциональными и лабораторными показателями, по поддерживающей межрецидивной терапии
3	<i>Диспансерное наблюдение населения, охваченного Программой медико-профилактических мероприятий</i>	Клинико-функциональное и лабораторное обследование по маркерным показателям для последующей оценки эффективности превентивных мер (через 6–12 месяцев) после проведения Программы медико-профилактических мероприятий). Разработка индивидуальных рекомендаций по коррекции лечебно-профилактических мероприятий
4	<i>Дистанционное медицинское консультирование</i>	В формате очно/заочного консультирования по представленным документам
5	<i>Оценка эффективности Программы медико-профилактических мероприятий</i>	Социальная эффективность (частота и длительность обострений и ремиссий, осложнений в случаях в год; предотвращенный ущерб в случаях в год). Экономическая эффективность (эффективность в рублях на 1 рубль затрат)
6	<i>Масштабирование мероприятий Программы по итогам реализации и оценки ее эффективности</i>	

В городе Красноярске инициирована Роспотребнадзором по Красноярскому краю и поддержана на всех этапах реализации разработанная Центром трехступенчатая Программа медико-профилактических мер, дифференцированных по критериям причиненного вреда здоровью наиболее чувствительных групп населения (дети 4–7 лет) в зонах аэрогенного воздействия факторов риска. Программа реализована в период 2022–2024 гг.

Таким образом, обеспечивается адресное применение специализированных медико-профилактических технологий и программ профилактики, следствием чего является достаточно высокая их эффективность. Дополнительные адресные медико-профилактические технологии для населения, проживающего в зонах риска здоровью, в том числе трудоспособного возраста, являются компенсационными, социально значимыми и повышающими эффективность здоровьесберегающей политики, реализуемой в отношении населения органами власти и заинтересованными юридическими лицами.

7.4. Оценка эффективности мероприятий по профилактике риска и снижению негативных последствий здоровью населения

В настоящее время подчеркивается обоснованность и корректность разработки рекомендаций по критериям здоровья для принятия управленческих решений по формированию планов мероприятий, направленных на снижение риска и устранение негативных последствий его реализации, в том числе причиненного вреда здоровью населения, находящегося под воздействием факторов хозяйственной деятельности [Зайцева Н. В. и др., 2006; Зайцева Н. В., 2019; Пережогин А. Н. и др., 2021]. В связи с этим значимым является оценка результативности и эффективности адресных медико-профилактических мероприятий [Румянцева А. Н. и др., 2011 Landrigan P. J., Goldman L. R., 2011; Устинова О. Ю., 2013; Штина И. Е. и др., 2017; Лужецкий К. П. и др., 2018; Ракитский В. Н. и др., 2020].

Оценка эффективности адресных медико-профилактических мероприятий для населения из зон рисков здоровью включает в себя оценку предотвращенного ущерба (результативности) и экономической эффективности.

Результативность оценивается сразу после завершения лечебно-профилактических мероприятий по критериям содержания биомаркеров экспозиции в биосредах и клинических проявлений и в анамнезе (через

12 месяцев после их проведения) по критериям частоты и длительности риск-реализованных заболеваний до и после лечения.

Практическая реализация предусматривает поэтапное выполнение комплекса мер. В конкретном исследовании на основании результатов первичного углубленного обследования (химико-аналитическими, клиническими, функционально-инструментальными, биохимическими, иммунологическими, общеклиническими и др. методами) детей 4–7 лет из зон высокого риска здоровью сформирована выборка, дифференцированная по нарушений здоровья:

- дети с высоким риском развития хронических заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием факторов риска (группа А);
- дети с наличием хронических заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием факторов риска (группа Б);
- дети с установленным фактом причинения вреда здоровью, детерминированного аэрогенным воздействием факторов риска (группа С).

Анализ модифицирующего действия факторов риска позволил уточнить патогенетический механизм течения заболеваний и обосновать лечебно-профилактические меры, направленные на снижение тяжести и профилактики осложнений. Для каждой выборки детей уточнены направления и объем целевых Программ медико-профилактических мероприятий:

- Программа А — профилактика развития функциональных расстройств систем адаптации заболеваний, обусловленных аэрогенным воздействием факторов риска;
- Программа Б — профилактика прогрессирования заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием факторов риска;
- Программа С — реабилитация и профилактика осложнений хронических заболеваний и коморбидных состояний, детерминированных аэрогенным воздействием факторов риска.

Все программы включали базовый и симптоматический блоки фармакотерапии. Базовый блок включал комплекс фармакологических препаратов этиопатогенетической направленности, обеспечивающий:

- стимуляцию клеточно-органных механизмов биотрансформации и элиминации токсичных химических веществ (стимуляция клубочковой фильтрации и экстраренальных механизмов элиминации, повышение каталитической (редуктазной) и синтетической (трансферазной) активности печени и др.;
- коррекцию патогенетических механизмов риск-ассоциированных нарушений здоровья (противовоспалительное, мембраностабилизирующее, антиоксидантное, десенсибилизирующее, иммунокоррегирующее дей-

ствие, стимуляция факторов неспецифической резистентности и энергетического баланса клеток, восстановление микробиоты слизистой, регуляция макро- и микроэлементного гомеостаза и др.) (табл. 7.8).

Таблица 7.8

Обоснование выбора фармакологических препаратов для Программ медико-профилактических мероприятий с учетом механизма действия приоритетных химических веществ на органы-мишени

Вещество	Механизм действия	Программа, нозологическая форма заболевания	Препарат, механизм действия, схема применения
1	2	3	4
Болезни органов дыхания			
Алюминий	Окислительное повреждение с последующей воспалительной реакцией	Программа А Ринопатия в стадии ремиссии (J34)	Энтеросгель (паста) — энтеросорбент, обладает высокой сорбирующей активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием; связывает в кишечнике и выводит из организма токсичные вещества, гистамин, серотонин, стимулирует рост бифидо- и лактобактерий, стимулирует перистальтику. Компливит актив (драже) — комбинированный препарат, содержащий комплекс витаминов и минералов, являющихся важными факторами метаболических процессов, антиоксидант, восстанавливает клеточное дыхание, стимулирует регенерацию эпителиальных клеток, участвует в синтезе АТФ
Марганец	Воспалительная реакция верхних дыхательных путей лимфо-пролиферативного характера		
Фториды газообразные и твердые	Воспалительные изменения слизистой дыхательных путей атрофического характера		
Фториды газообразные и твердые	Воспалительные изменения слизистой дыхательных путей атрофического характера	Программа Б Гипертрофия небных миндалин	Иммунал (табл.) — иммуномодулятор, оказывает противовоспалительный эффект, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, продукцию интерлейкина-1, индуцирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, улучшает функции Т-хелперов. Аквалор Форте (спрей) антисептик, оказывает противовоспалительное действие

Продолжение таблицы 7.8

1	2	3	4
		Программа С Хронический тонзиллит, хронический фарингит, аденоидит, аденоиды (J35.0). Хроническая болезнь миндалин и аденоидов (хронический аденоидит, аденоиды, аденоид) (J35.9)	Исмиген (табл. по 7,0 мг) — иммуностимулятор местного и системного неспецифического и специфического иммунитета, повышает содержание иммунных клеток с возрастанием числа клеток миелоидного и лимфоидного ряда и повышением экспрессии рецепторов на поверхности клеток. Мирамистин (раствор) — антисептик, оказывает противовоспалительное, антимикробное (бактерицидное), противовирусное, противогрибковое действие, стимулирует местный иммунитет, активирует моноцитарно-макрофагальную систему, восстанавливает взаимосвязи между клеточными и гуморальными факторами ротоглотки
Хром	Альтерация клеток реснитчатого эпителия с последующим повреждением слизистой оболочки	Программа С Аллергический ринит, риносинусит (J30.3). Хронический ринит, в т. ч. с вазомоторным компонентом, риноаденоидит, хронический риносинусит (J31.0)	Назефрин (спрей) — деконгестант. Оказывает противовоспалительное противоаллергическое действие. Цетрифаст (капли) — противоаллергическое средство, подавляет гистаминзависимую стадию аллергических реакций немедленного типа, уменьшает миграцию эозинофилов, ограничивает высвобождение медиаторов аллергических реакций замедленного типа
Болезни опорно-двигательного аппарата			
Марганец	Нарушение костного ремоделирования, избыточная оксификация метафизарных отделов	Программа Б Вальгусная деформация искривление ног (M21.0). Плоская стопа, плосковальгусные стопы, вальгусные стопы, уплощение стоп (M21.0, M21.4)	Аквадетрим (капли) — витамин D ₃ . Регулирует метаболизм кальция и фосфатов, что способствует физиологической минерализации и росту скелета; восстанавливает функционирование иммунной системы путем модуляции уровня цитокинов, регулирует деление Т-хелперов и дифференцировку В-лимфоцитов
Хром	Замедление процесса энхондрального костеобразования		

Продолжение таблицы 7.8

1	2	3	4
Фториды газообразные и твердые	Резорбция костной ткани, декальцинация	Программа С Деформирующая дорсопатия (нарушение осанки, сутулость) (M53.2). Спинальная нестабильность (M53.2). Сколиоз (M41.9)	Аквадетрим (капли) — витамин D ₃ . Регулирует метаболизм кальция и фосфатов, что способствует физиологической минерализации и росту скелета; восстанавливает функционирование иммунной системы путем модуляции уровня цитокинов, регулирует деление Т-хелперов и дифференцировку В-лимфоцитов
Алюминий			
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм			
Марганец	Окислительный стресс, уменьшение абсорбции и метаболизма железа	Программа А Субклинический дефицит железа (E 61.1)	Энтеросгель (паста) — энтеросорбент, обладает высокой сорбирующей активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием; связывает в кишечнике и выводит из организма токсичные вещества, гистамин, серотонин, стимулирует рост бифидо- и лактобактерий, перистальтику. Компливит актив (драже) — комплекс витаминов и минералов, являющихся важными факторами метаболических процессов, восстанавливает клеточное дыхание, стимулирует кроветворение, влияет на образование гемоглобина, метаболизм фолиевой кислоты, АТФ, восполняет дефицит железа
Хром	Окислительный стресс, нарушение упругоэластических и реологических свойств крови и полноценного газообмена		
Фториды газообразные и твердые	Нарушение показателей гематологического профиля		
Бенз(а)пирен	Иммуносупрессивное подавление выработки ИФН	Программа Б Сенсибилизация или гиперчувствительность к марганцу, бенз(а)пирену, фтору, алюминию (T53.9, T57.2)	Полиоксидоний (свечи) — иммуномодулятор, оказывает детоксицирующее, антиоксидантное действие

Продолжение таблицы 7.8

1	2	3	4
		Программа С Вторичное тран- зиторное имму- нодефицитное состояние, вто- ричная иммунная недостаточность, в т. ч. по гумо- ральному типу, (D80.2, D80.3)	Полиоксидоний (свечи) — иммуномоду- лятор, оказывает детоксицирующее, антиоксидантное действие. Имунорикс (раствор) — имуностимуля- тор, регулирует клеточный иммунитет, созревание иммунокомпетентных Т- лимфоцитов, макрофагов, стимулирует хемотаксис, фагоцитоз, продукцию ан- тител, цитокинов, цитотоксическую ак- тивность естественных киллеров, пре- пятствует развитию апоптоза
Болезни нервной системы			
Марганец	Цитотоксиче- ское действие на нейроглию и дисбаланс ВНС	Программа А Астеновегетатив- ный синдром в стадии ремиссии (G90.8)	Энтеросгель (паста) — энтеросорбент, обладает высокой сорбирующей актив- ностью и неспецифическим дезинтокси- кационным действием; связывает в ки- шечнике и выводит из организма ток- сичные вещества, гистамин, серотонин, стимулирует рост бифидо- и лактобак- терий, стимулирует перистальтику. Компливит актив (драже) — комбини- рованный препарат, содержащий ком- плекс витаминов и минералов, являю- щихся важными факторами метаболи- ческих процессов, восстанавливает кле- точное дыхание, функциональное со- стояние нервной системы, синтез АТФ, нейромедиаторов, миелина
Хром	Центральное (перифериче- ское) холино- литическое действие		
Алюминий	Нарушение холинэргиче- ской переда- чи нервного импульса, окислитель- ный стресс		
		Программа Б Расстройство развития речи и языка (дизарт- рия, дислалия, задержка речево- го развития) (R47.1, R47.8). Нарушение сна неуточненное (G47.9, G47.8). Расстройство экспрессивной речи (F80.1)	Тенотен детский (табл.) — анксиолитик, оказывает успокаивающее, противотре- вожное действие, улучшает переноси- мость психоэмоциональных нагрузок; обладает стресс-протекторным, анти- амнестическим, противогипоксическим, нейропротекторным, антиастеническим, антидепрессивным действием; норма- лизует процессы обучения и памяти, ингибирует ПОЛ, модифицирует актив- ность белка S-100, осуществляющего в мозге сопряжение информационных и метаболических процессов, повышает активность стресслимитирующих сис- тем, способствует восстановлению ней- рональной пластичности

Продолжение таблицы 7.8

1	2	3	4
		Программа С Астеноневротический синдром, астеновегетативный синдром, синдром гиперреактивности, неврозоподобный синдром, синдром вегетативной дисфункции, ВСД по симпатикотоническому типу, вегетативная дисфункция синусового узла (G90.8, G90.9)	
Марганец	Подавление дофаминергической ингибирующей функции на оси гипоталамус-гипофиз-гипофиз	Программа Б Субклинический гипотиреоз (E02). Дефицит или избыток массы тела (E46)	Элькар (раствор) – метаболит. Улучшает белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность ЖКТ, снижает избыточную массу тела содержание жира в мышцах
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ			
Хром	Струмогенный эффект с увеличением массы щитовидной железы и продукции тиреоидных гормонов, блокирование ряда ферментов, нарушение йодного обмена, окислительный стресс	Программа В Изолированная гипотироксинемия (E02). Недостаточность питания, белково-энергетическая недостаточность (E46). Гиперлипидемия, дислипидемия, гиперхолестеринемия (E02). Высокорослость, низкорослость (E34.4)	Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, уменьшает степень лактацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и в мышцах, оказывает анаболическое и липолитическое действие. Улучшает обмен веществ и энергообеспечение тканей

Окончание таблицы 7.8

1	2	3	4
Хром		Программа С Эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью (Е01). Гипотиреоз на фоне гипоплазии щитовидной железы (Е02). Фокальные изменения щитовидной железы (Е07.8). Ожирение (Е66)	Компливит актив (драже) — комбинированный препарат, содержащий комплекс витаминов и минералов, в том числе йод (в виде натрия йодида), являющихся важными факторами метаболических процессов
Болезни органов пищеварения (печень, желчевыводящие пути)			
Хром	Цитолитическое действие на мембрану гепатоцитов	Программа Б Хронический холецистит (К 81). Реактивные изменения печени (К75.2)	Эслидин (капс.) — гепатопротектор, регулирует липидный и углеводный обмен, препятствует отложению нейтрального жира в печени, усиливает синтез <i>фосфолипидов</i> , принимает участие в процессе синтеза холина. Инактивирует <i>ксенобиотики</i> , участвует в реакциях декарбоксилирования, дезаминирования, трансметилирования. Усиливает экскреторную дезинтоксикационную функцию печеночных клеток; восстанавливает целостность мембран поврежденных клеток печени
Марганец	Дегенеративные изменения в печени, увеличение ее размеров		
Алюминий	Увеличение ферментативной активности (цитоллиз, холестаза)	Программа С Билиарная дисфункция (К82.8)	

Блок симптоматической терапии (индивидуальной) включал комплекс фармакологических препаратов с учетом формы, тяжести и стадии течения заболевания (гепатопротекторы, холеретики, остеопротекторы, препараты нейровегетативной регуляции, заместительная терапия и др.).

Выбор фармакологических препаратов для Программ медико-профилактических мероприятий обоснован с учетом механизма действия приоритетных химических факторов риска на органы-мишени.

Дозировки, кратность и время приема препаратов представлены в таблице 7.9.

Оценка результативности лечебно-профилактических мероприятий выполнена на основании сравнительного анализа результатов диагностического обследования состояния здоровья детей по маркерным показателям содержания токсичных веществ биосредах и маркерам негативных эффектов до и после лечения. Маркерные показатели обоснованы исходя из ранее выявленных негативных эффектов и оценки причинно-следственных

связей с воздействием факторов риска в зонах влияния выбросов до проведения медико-профилактических мероприятий.

Таблица 7.9

Дозировки, кратность и время приема препаратов, включенных в Программы А, Б, С

Направления медико- профилактических мероприятий	Программа С	Программа Б	Программа А
Элиминационная терапия	Энтеросгель по 1 ч. л. 2 раза в день, с 1 по 10 день (7-00 и 20-00)	Энтеросгель по 1 ч. л. 2 раза в день, с 1 по 10 день (7-00 и 20-00)	Энтеросгель по 1 ч. л. 2 раза в день, с 1 по 10 день (7-00 и 20-00)
	Полиоксидоний по ½ таб. 1 раз в день, с 1 по 10 день (18-00)	Полиоксидоний по ½ табл. 1 раз в день, с 1 по 10 день (18-00)	
	Эслидин по 1 капс. 2 раза в день, с 11 по 20 день (7-00 и 19-00)		
Патогенетическая терапия	Исмиген (7,0 мг) по 1 табл. 1 раз в сутки с 11 по 20 день (19-00)	Иммунал (табл.) по 1 табл. 1 раз в сутки, с 11 по 30 день (18-00)	Компливит ак- тив по 1 драже 1 раз в день, с 11 по 30 день
	Мирамистин — ороше- ние зева 2 раза в день, с 1 по 10 день (7-00 и 20-00)	Аквалор форте — оро- шение зева 2 раза в день, с 1 по 10 день (7-30 и 20-00)	
	Аквадетрим по 3 капли 1 раз в сутки, с 11 по 20 день (12-00)	Аквадетрим по 3 капли 1 раз в сутки, с 11 по 30 день (7-30)	
	Тенотен детский (табл.) по 1 табл. 1 раз в день, с 21 по 30 день (17-30)	Тенотен детский (табл.) по 1 табл. 1 раз в день, с 1 по 10 день (20-00)	
	Компливит актив по 1 драже 1 раз в день, с 11 по 30 день		
Препараты выбора для индивидуаль- ной терапии	Аллергопатология органов дыхания: Назарел — инстилляция носовых ходов 1 раз в день, с 1 по 20 день. Ксизал — по 15 капель 1 раз в сутки, 10 дней	Болезни нервной системы: Тенотен детский (табл.) по 1 табл. 1 раз в день, с 1 по 10 день (20-00)	—
	ВИДС: Имунорикс по 1 флако- ну 1 раз в день через 2 часа после еды, с 21 по 30 день	Болезни обмена веществ: Элькар по 5 капель 2 раза в сутки, 14 дней	—

Перечень маркерных показателей и направление их изменений относительно физиологической нормы представлены в таблице 7.10.

Таблица 7.10

Маркерные химико-аналитические, лабораторные и клинические показатели и критерий опасности их изменений относительно физиологической нормы для оценки эффективности медико-профилактических мероприятий

Классы болезней	Маркерные химико-аналитические показатели в биосредах	Маркерные биохимические и иммунологические показатели, критерий опасности их изменений относительно физиологической нормы	Маркерные клинические показатели
Болезни органов дыхания	Алюминий в моче	Повышение IgG спец. к алюминию, фтору, марганцу, IgE спец. к хрому в сыворотке крови; повышение лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и эозинофильно-лимфоцитарного индекса в крови	Снижение частоты обострений заболевания, выраженности сенсибилизации и лимфопролиферативных процессов, отсутствие осложнений
	Марганец в крови		
	Фториды в моче		
	Хром в крови		
Болезни опорно-двигательного аппарата	Марганец в крови	Повышение IgG спец. к марганцу, фтору, алюминию, IgE спец. к хрому в сыворотке крови	Снижение частоты жалоб на болевой синдром, отсутствие прогрессирования клинических симптомов
	Алюминий в моче		
	Фториды в моче		
	Хром в крови		
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	Бенз(а)пирен в крови	УЗ-признаки спленомегалии и нарушения структуры селезенки. Повышение IgG спец. к бенз(а)пирену, марганцу, алюминию, IgE спец. к хрому в сыворотке крови. Снижение сывороточного железа, гемоглобина, эритроцитов, в крови; повышение анизоцитоза.	Снижение частоты развития респираторных инфекций, выраженности сенсибилизации и лимфопролиферативных процессов, физиологический цвет кожных покровов и слизистых
	Марганец в крови		
	Хром в крови		
	Алюминий в моче		
Болезни нервной системы	Марганец в крови	Повышение IgG спец. к марганцу, алюминию, IgE спец. к хрому, кортизола в сыворотке крови	Снижение частоты жалоб астеновегетативного характера, выраженности клинических симптомов хронического стресса
	Хром в крови		
	Алюминий в моче		

Окончание таблицы 7.10

Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	Марганец в крови	УЗ-признаки увеличения объема щитовидной железы. Повышение IgG спец. к марганцу, фтору, IgE спец. к хрому в сыворотке крови. Повышение ТТГ, снижение Т4 своб. в сыворотке крови	Снижение частоты жалоб астеновегетативного характера. Нормализация показателей гемодинамики
	Хром в крови		
	Фториды в моче		
Болезни органов пищеварения (печень, желчевыводящие пути)	Марганец в крови	УЗ-признаки увеличения размеров печени, дисхолии. Повышение IgG спец. к марганцу, алюминию, IgE спец. к хрому в сыворотке крови. Повышение АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина в сыворотке крови	Снижение частоты жалоб гепатобилиарного характера. Сокращение размеров печени, отрицательные симптомы холангита и холецистита

Оценка эффекта от реализации мероприятий сразу после завершения лечения по критерию содержания маркерных химических веществ в биосредах о результативности Программ медико-профилактических мероприятий во всех трех выборках детей. В результате применения элиминационных мер установлена положительная тенденция снижения содержания марганца и хрома в крови, выявлено преимущественное увеличение выведения алюминия и фторид-иона с мочой, что подтверждает усиление их выведения из биологических депо (табл. 7.11).

Динамика маркерных показателей негативных эффектов также свидетельствуют об эффективности реализованных Программ медико-профилактических мероприятий, которая выразилась в снижении интенсивности и частоты (от 1,5 до 3,5 раза) проявлений риск-реализованных негативных эффектов со стороны органов дыхания, нервной системы, кожи, органов пищеварения (печени, желчного пузыря), крови и кроветворных органов, что этиопатогенетически обусловлено снижением содержания в организме маркерных химических веществ — бенз(а)пирена, алюминия, фтора, марганца и хрома.

Оценка результативности медико-профилактических мероприятий в катамнезе (через 12 месяцев после их проведения) по результатам опроса родителей детей выявила в 83,3 % случаев положительное влияние мероприятий на состояние здоровья ребенка, которое выразилось в следующих оценках: «практически перестал болеть», «набрал вес, подрос», «не болел», «стал более активным и внимательным», «установлен полный диагноз». Установлена положительная динамика показателя частоты обострений и длительности течения основного заболевания (например, бронхиальной астмы с преобладанием аллергического компонента, хронического тонзиллита, вегето-сосудистой дистонии, общего иммунодефицита и др.) (табл. 7.12).

Общее количество заболеваний в год у детей снизилось в 2,1 раза (с 49 случаев в год до лечения до 23 случаев в год после лечения). Оценка обострений основного заболевания показала, что средняя частота заболеваний в год на одного человека достоверно снизилась в 3,2 раза ($p = 0,0001$). Средняя длительность течения одного случая обострения снизилась в 1,4 раза ($p = 0,023$). Оценка состояния общей резистентности у детей по критерию ОРВИ показала, что частота заболевания в среднем на одного ребенка в год снизилась в 2,3 раза ($p = 0,0001$), средняя длительность течения одного случая заболевания снизилась в 1,4 раза ($p = 0,026$).

Таблица 7.11

Сравнительный анализ содержания маркерных химических веществ в биосредах

Показатель	Концентрация ($M \pm m$), мг/дм ³		Статистическая значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
	до лечебно-профилактических мероприятий	после лечебно-профилактических мероприятий	
Дети с высоким риском развития хронических заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием факторов среды обитания (Программа А)			
Кровь			
Марганец	0,015±0,008	0,012±0,005	0,243
Хром	0,0054±0,0021	0,0052±0,0019	0,776
Бенз(а)пирен	0,0±0,0	0,0±0,0	—
Моча			
Алюминий	0,0045±0,0020	0,0116±0,0025	0,0007
Фторид-ион	0,86±0,25	0,84±0,24	0,816
Дети с хроническими заболеваниями, ассоциированными с аэрогенным воздействием факторов риск (Программа Б)			
Кровь			
Марганец	0,012±0,003	0,011±0,002	0,680
Хром	0,0059±0,0008	0,0051±0,0017	0,377
Бенз(а)пирен	0,0±0,0	0,0±0,0	—
Моча			
Алюминий	0,0042±0,0013	0,006±0,0008	0,016
Фторид-ион	0,64±0,21	2,18±0,68	0,001
Дети с установленным фактом причинения вреда здоровью, детерминированного аэрогенным воздействием факторов риска (Программа С)			
Кровь			
Марганец	0,014±0,003	0,011±0,002	0,077
Хром	0,0064±0,0009	0,0057±0,0019	0,535
Бенз(а)пирен	0,0±0,0	0,0±0,0	—
Моча			
Алюминий	0,0048±0,0013	0,0091±0,0029	0,007
Фторид-ион	0,80±0,21	1,50±0,47	0,006

Таблица 7.12

Частота и длительность заболеваний у детей, получивших схему лечения, в катмнезе

Показатель	Среднее количество заболеваний на одного человека в год, случаи		Средняя длительность течения одного случая заболевания на одного человека, дни		Статистическая значимость различий до и после лечения, $p \leq 0,05$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	частота	длительность
Основное заболевание, обострение	$4,8 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,4$	$10,7 \pm 2,2$	$7,7 \pm 1,5$	0,0001	0,023
ОРВИ	$4,0 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,3$	$8,4 \pm 1,7$	$6,0 \pm 1,5$	0,0001	0,026

В целом, примененный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на профилактику риска и устранению негативных последствий его реализации со стороны здоровья детей из зон риска, по своей сути является социально значимым, экономически эффективным и компенсационным. Экономическая эффективность медико-профилактических технологий на 1 пациента составляет порядка 6,5 рублей на 1 рубль затрат при амбулаторной форме реализации мероприятий и 1,8 рубля на 1 рубль затрат при стационарной форме.

На основании достигнутой эффективности для повышения адекватности и надежности принимаемых управленческих решений по проблемным гигиеническим аспектам, направленным на снижение рисков здоровью и устранение негативных последствий их реализации, рекомендовано в рамках оказания адресной социально ориентированной поддержки населению обеспечить продолжение реализации медико-профилактической помощи детям и взрослым в зоне наибольшего риска здоровью.

Список литературы к главе 7

Акатова, А. А. Особенности течения и профилактики бронхиальной астмы на территориях сочетанной геотехногенной химической нагрузки / А. А. Акатова, А. И. Аминова, С. Л. Фарносова, О. В. Возгомент // Успехи современного естествознания. 2010; 6: 70–71.

Алексеев, В. Б. Научно-методическое обоснование индикаторов эффективности внедрения клинических протоколов [Электронный ресурс] / В. Б. Алексеев, Д. А. Кирьянов, А. Г. Трушков // Здоровье семьи – 21 век. 2010; 1. URL: <http://fh-21.perm.ru/arhiv.php?num=3> (дата обращения 27.03.2025).

Аликина, И. Н. Иммунологические маркеры формирования бронхиальной астмы у детей в условиях контаминации биосред техногенными химическими факторами / И. Н. Аликина, О. В. Долгих // Гигиена и санитария. 2022; 101(6): 670–674. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-670-674.

Валина, С. Л. Маркерные показатели реализации у детского населения аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений марганца и никеля / С. Л. Валина, И. Е. Штина, О. А. Маклакова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2020; 4: 84–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.09.

Валина, С. Л. Роль техногенных химических факторов риска в развитии когнитивных дисфункций у детей в зоне влияния предприятий цветной металлургии / С. Л. Валина, О. Ю. Устинова, М. А. Савинков [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(11): 1354–1361. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1354-1361.

Государственный доклад, 2024. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с.

Долгих, О. В. Особенности формирования специфической гаптенной сенсибилизации к фенолу у детей / О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Анализ риска здоровью. 2022; 1: 133–139. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.

Долгих, О. В. Оценка иммунного статуса детского населения с функциональными нарушениями дыхательной системы, проживающего в зоне аэрогенной экспозиции алюминием / О. В. Долгих, И. Н. Аликина, М. А. Гусельников // Пермский медицинский журнал. 2019; 36(5): 44–51. DOI: 10.17816/pmj36544-51.

Жолус, Б. И. Опыт медико-профилактической работы при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Б. И. Жолус // Военно-медицинский журнал. 2016; 337(5): 35–43.

Зайцева, Н. В. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения // Н. В. Зайцева, Г. Г. Онищенко, И. В. Май, П. З. Шур // Анализ риска здоровью. 2022; 3: 4–20. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.01.

Зайцева, Н. В. Адаптационные возможности иммунной системы в условиях хронического воздействия фенола / Н. В. Зайцева, Д. Г. Дианова, О. В. Долгих // Известия Самарского научного центра Российской Академии наук. 2013; 15(3-6): 1779–1782.

Зайцева, Н. В. Анализ эффективности санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий с учетом критериев ущерба здоровью населения / Н. В. Зайцева, П. З. Шур, И. В. Май [и др.] // Гигиена и санитария. 2006; 5: 24–26.

Зайцева, Н. В. Белковые маркеры негативных эффектов у детей в условиях воздействия естественного холода / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2023; 1(81): 83–87. DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.21.

Зайцева, Н. В. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова // Гигиена и санитария. 2015; 94(2): 109–113.

Зайцева, Н. В. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, А. С. Сбоев // Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 17–22. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-17-22.

Зайцева, Н. В. Методические аспекты управления рисками здоровью населения: глава 3 / Н. В. Зайцева, Г. Г., Онищенко, П. З. Шур [и др.] // Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, И. В. Май [и др.]; под общ. ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой. М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2014: 325–487. ISBN: 978-5-398-01344-3.

Зайцева, Н. В. Научно-методические основы итерационного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания: от белковых мишеней до системных метаболических нарушений / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Е. В. Пескова // Анализ риска здоровью. 2024; 2: 18–31. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.02.

Зайцева, Н. В. Научно-методические подходы к обоснованию и организации профилактической помощи детям с заболеваниями органов дыхания, ассоциированными с воздействием химических факторов среды обитания / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова, О. А. Маклакова // Гигиена и санитария. 2014а; 93(6): 104–107.

Зайцева, Н. В. Научно-методические подходы к проведению исследования для установления связи нарушений здоровья населения с многосредовым воздействием химических факторов в зоне влияния предприятий по производству алюминия и целлюлозно-бумажной промышленности / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, А. Н. Пережогин, И. Г. Жданова-Заплесвичко // Здоровье населения и среда обитания. 2017; 9(294): 29–32. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-294-9-29-32.

Зайцева, Н. В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. А. Кольдибекова, Е. В. Пескова // Экология человека. 2020; 3: 47–53. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-3-47-53.

Зайцева, Н. В. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на детское население в зоне влияния предприятий по производству алюминия / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(1): 68–75. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-68-75.

Зайцева, Н. В. Оценка особенности комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей маркёров экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2023a; 102(10): 1132–1142. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142.

Зайцева, Н. В. Оценка риска развития нарушений костного метаболизма у детей с хронической гастродуоденальной патологией в условиях экологического неблагополучия / Н. В. Зайцева, А. И. Аминова, Е. Ю. Минченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014b; 6(106): 19–24.

Зайцева, Н. В. Резервы и ограничения роста ожидаемой продолжительности жизни населения промышленного региона, связанные с потерями по причине болезней системы кровообращения / Н. В. Зайцева, В. Г. Костарев, С. В. Клейн [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. 2024a; 68(6): 480–487. DOI: 10.47470/0044-197X-2024-68-6-480-487.

Зайцева, Н. В. Этиопатогенетические программы профилактики у детей риск-ассоциированных болезней, опосредованных влиянием компонентов выбросов крупного производства цветной металлургии / Н. В. Зайцева, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова [и др.] // Гигиена и санитария. 2025; 104(1): 84–95. DOI: 10.47470/0016-9900-2025-104-1-84-95.

Зайцева, Н. В. Эффективность и резервы достижения стратегических приоритетов в снижении неинфекционных заболеваний, связанных с факторами окружающей среды / Н. В. Зайцева // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. — С. 7–12.

Землянова, М. А. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие дезадаптации у детей (на примере г. Пермь) / М. А. Землянова, В. Н. Звездин // Здоровье населения и среда обитания. 2009; 12: 43–46.

Землянова, М. А. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие донозологических изменений иммунной и антиоксидантной систем у детей / М. А. Землянова, В. Н. Звездин,

Т. С. Лыхина, Ю. В. Городнова // Здоровье населения и среда обитания. 2010; 3: 21–25.

Землянова, М. А. Маркеры аэрогенной комбинированной экспозиции металлоксидными соединениями и трансформированного протеомного профиля плазмы крови у детей / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2023; 1: 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.13.

Землянова, М. А. Методические подходы к оценке и прогнозированию индивидуального риска здоровью при воздействии комплекса разнородных факторов для задач персонализированной профилактики / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Д. А. Кирьянов, О. Ю. Устинова // Гигиена и санитария. 2018; 97(1): 34–43. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-34-43.

Землянова, М. А. Методология, практика оценки и адресной профилактики нарушений здоровья, связанных с модифицирующим воздействием риск-индуцирующих факторов: глава 9 / М. А. Землянова // Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография в 2 т. / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, А. Ю. Попова [и др.] / под общей ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой. 2-е изд., перераб. и доп. — М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та. 2024. Т. 2. — С. 765–846. ISBN: 978-5-5398-03131-7 (общ.).

Землянова, М. А. Обоснование ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови и иммунной системы у детей с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(11): 1347–1353. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1347-1353.

Землянова, М. А. Половозрастные особенности биомаркеров экспозиции и негативных эффектов у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидных им состояний, ассоциированных с аэрогенной комбинированной экспозицией химическими факторами / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, Д. В. Горяев, О. В. Пустовалова // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2023; 31(3): 43–51. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-3-43-51.

Землянова, М. А. Протеомное профилирование плазмы крови при хронической экспериментальной экспозиции оксидом алюминия как инструмент прогноза негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека / М. А. Землянова, Е. В. Пескова, М. С. Степанков // Гигиена и санитария. 2023; 102(11): 1125–1131. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1125-1131.

Землянова, М. А. Реализация рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических факторов экспо-

зиции, связанной с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема / М. А. Землянова, И. В. Тихонова // Здоровье населения и среда обитания. 2019; 11(320): 42–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47.

Землянова, М. А. Создание биоинформационной матрицы молекулярных маркеров для прогнозирования риск-ассоциированных нарушений здоровья / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022а; 2: 174–184. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.16.

Землянова, М. А. Тенденции состояния здоровья детского населения и их связь с основными аэрогенными факторами риска в условиях специфического загрязнения атмосферного воздуха предприятиями металлургического и деревообрабатывающего профиля / М. А. Землянова, А. Н. Пережогин, Ю. В. Кольдибекова // Анализ риска здоровью. 2020; 4: 46–53. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.05.

Казакова, О. А. Иммуногенетические особенности у женщин с нарушениями репродуктивной функции, экспонированных фенолами / О. А. Казакова, О. В. Долгих, А. В. Кривцов [и др.] // Российский иммунологический журнал. 2017; 11(2)(20): 141–143.

Кириянов, Д. А. К расчету количества случаев заболеваний населения, ассоциированных с острым кратковременным воздействием вредных химических веществ в атмосферном воздухе / Д. А. Кириянов, М. Ю. Цинкер, Д. Р. Хисматуллин // Анализ риска здоровью. 2023; 2: 69–79. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.06.

Кириянов, Д. А. Параметризация зависимостей между факторами риска и здоровьем населения при хроническом воздействии многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха / Д. А. Кириянов, М. Р. Камалтдинов, М. Ю. Цинкер [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022; 4: 33–44. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.03.

Клейн, С. В. Анализ причинно-следственных связей уровней биологических маркеров экспозиции тяжелых металлов с их персонифицированной дозовой нагрузкой в зоне влияния отходов крупного металлургического комбината / С. В. Клейн, С. А. Вековшина, С. Ю. Балашов [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(1): 29–35. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-29-35.

Клейн, С. В. Климатические и химические факторы риска здоровью населения регионов арктической и субарктической зон: популяционный и субпопуляционный уровни // С. В. Клейн, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, М. В. Глухих // Анализ риска здоровью. 2022; 3: 39–52. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.03.

Кольдибекова, Ю. В. Оценка вероятности развития коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения у детей при сочетанном воздействии химических факторов и факторов образовательного процесса /

Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, М. Ю. Цинкер // Анализ риска здоровью. 2020; 3: 100–107. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.12.

Кузьмина, Е. А. Адресные системы медико-профилактической помощи группам риска среди наиболее чувствительных категорий населения, проживающего в зонах влияния промышленных предприятий / Е. А. Кузьмина, О. Л. Малых, Ю. И. Солобоева [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(12): 1140–1146. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1140-1146.

Кузьмина, Е. А. Гигиеническая диагностика — ключевой элемент в системе оценки медико-профилактических технологий / Е. А. Кузьмина // Гигиена и санитария. 2015; 94(2): 99–104.

Ларионова, Т. К. Использование биологического мониторинга для оценки вреда здоровью в условиях загрязнения окружающей среды металлами / Т. К. Ларионова, Р. А. Даукаев, М. А. Землянова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания — ЗНISO. 2023; 31(6): 44–53. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-6-44-53.

Лужецкий, К. П. Анализ эффективности технологий коррекции нарушений физического развития у детей, проживающих в условиях низкоуровневого загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, хром, кадмий) / К. П. Лужецкий, О. Ю. Устинова, О. И. Голева, И. Е. Штина // Гигиена и санитария. 2018; 97(1): 75–81. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-75-81.

Лужецкий, К. П. Методические подходы к управлению риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием внешнесредовых факторов селитебных территорий / К. П. Лужецкий // Анализ риска здоровью. 2017; 2: 47–56. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.05.

Лужецкий, К. П. Оценка эффективности программ коррекции нарушений жирового обмена у детей, потребляющих питьевую воду с ненормативным уровнем хлорорганических соединений (хлороформ) / К. П. Лужецкий, О. Ю. Устинова, А. Ю. Вандышева // Гигиена и санитария. 2019; 98(2): 171–177. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-171-177.

Маклакова, О. А. Клинико-лабораторные особенности заболеваний органов дыхания у детей в условиях воздействия фенолов и формальдегида / О. А. Маклакова, О. Ю. Устинова, А. И. Аминова, К. П. Лужецкий // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2012; 2: 79–85.

Маклакова, О. А. Особенности дыхательной патологии у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия акролеина и формальдегида / О. А. Маклакова, И. П. Коротаева, О. Ю. Устинова // Здоровье населения и среда обитания. 2018; 6: 27–30. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-303-6-27-30.

Маклакова, О. А. Особенности неконтролируемых форм бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия соедине-

ний металлов (марганец, ванадий) / О. А. Маклакова, О. Ю. Устинова, С. Л. Валина // Фундаментальные исследования. 2014; 7-4: 739–742.

Маклакова, О. А. Особенности формирования сочетанной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха / О. А. Маклакова, Н. В. Зайцева, Д. А. Эйфельд // Гигиена и санитария. 2020; 99(11): 1246–1251. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-11-1246-1251.

Мирзакаримова, М. А. Сравнительная гигиеническая оценка комбинированного действия сложных смесей химических загрязнений атмосферного воздуха / М. А. Мирзакаримова // Гигиена и санитария. 2017; 96(6): 528–531. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-6-528-531.

Онищенко, Г. Г. Оценка и управление внешними рисками для здоровья как эффективный инструмент решения задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации / Г. Г. Онищенко // Анализ риска здоровью. 2013; 1: 4–14. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.01.

Онищенко, Г. Г. Роль государственной санитарно-эпидемиологической службы России в защите здоровья населения / Г. Г. Онищенко // Здравоохранение Российской Федерации. 2013; 2: 3–10.

Патент № 2823856. Способ количественной оценки дополнительного риска нарушения здоровья у детей 4–7 лет, обусловленного аэрогенным комбинированным воздействием химических веществ: оксида алюминия, бенз(а)-пирена и гидрофторида, при их одновременном поступлении в организм, по сравнению с изолированным действием каждого вещества: Патент РФ на изобретение; № 2023129608; заявл. 15.11.2023; опубл. 30.07.2024 / Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Д. А. Кирьянов, В. М. Чигвинцев.

Патент № 124949. Схема основных причинно-следственных связей в системе «маркер экспозиции – маркер ответа – заболевание» для населения в условиях воздействия факторов риска в зоне влияния прошлой хозяйственной деятельности «Добыча полезных ископаемых»: Патент РФ на промышленный образец; № 2020505951; заявл. 04.12.2020; опубл. 22.04.2021 / А. М. Игнатова, Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, М. С. Степанков, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 2760036. Способ прогнозирования морфологических изменений в тканях внутренних органов от токсического воздействия микро- и наноразмерных частиц оксидов магния, алюминия, кремния, марганца и никеля: Патент РФ на изобретение; № 2021113990, заявл. 17.05.2021; опубл. 22.11.2021 / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, М. С. Степанков, Н. И. Булатова, Е. В. Пескова.

Патент № 119069. Схема внедрения результатов биомониторинга в практику: Патент РФ на промышленный образец; № 2019504681; заявл.

22.10.2019; опубл. 18.03.2020 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, И. Г. Жданова-Заплесвичко, И. В. Тихонова, А. Н. Пережогин.

Патент № 132284. Схема этиопатогенеза развития заболеваний и патологических состояний органов дыхания и системы крови, а также коморбидных им состояний при аэрогенном воздействии хрома, никеля и меди: Патент РФ на промышленный образец; № 2022500964; заявл. 02.03.2022; опубл. 21.07.2022 / М. А. Землянова, Е. В. Пескова, Ю. В. Кольдибекова, М. С. Степанков, О. Ю. Устинова, А. Е. Носов, И. Е. Штина.

Патент № 134871. Схема алгоритма обоснования индикаторных молекулярных маркеров негативных эффектов, ассоциированных с комбинированным хроническим аэрогенным воздействием химических веществ в эксперименте на биологической модели: Патент РФ на промышленный образец; № 2022503959; заявл. 12.09.2022; опубл. 12.01.2023 / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, М. С. Степанков, Н. И. Булатова, Е. В. Пескова.

Патент № 137550. Схема «Алгоритм обоснования омик-маркеров и генов, кодирующих их экспрессию, для прогнозирования негативных эффектов, ассоциированных с комбинированным воздействием маркеров экспозиции»: Патент РФ на промышленный образец; № 2023501389; заявл. 23.03.2023; опубл. 14.07.2023 / М. А. Землянова, Е. В. Пескова, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 144065. Схема «Алгоритм диагностики вторичного иммунодефицита в сочетании с билиарной дисфункцией, связанного с воздействием оксидов никеля, хрома, меди»: Патент РФ на промышленный образец; № 2024504197; заявл. 26.07.2024; опубл. 02.10.2024 / С. Л. Валина, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова, И. Е. Штина.

Патент № 2670769. Способ обоснования возникновения у детей негативного эффекта в виде заболевания костной системы, ассоциированного с аэрогенным воздействием соединений фтора: Патент РФ на изобретение; № 2017140929; заявл. 23.11.2017; опубл. 25.10.2018 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, И. Г. Жданова-Заплесвичко, О. В. Пустовалова.

Патент № 127378. Схема алгоритма действий по установлению и доказательству связи выявленных и риск-реализованных нарушений здоровья и аэротехногенным воздействием химических факторов: Патент РФ на промышленный образец; № 2021501625; заявл. 29.03.2021; опубл. 10.09.2021 / М. А. Землянова, Н. В. Зайцева, А. Н. Пережогин, И. Г. Жданова-Заплесвичко, Ю. В. Кольдибекова.

Патент № 2666924. Способ обоснования возникновения у детей негативного эффекта в виде заболевания, связанного с центральной или вегетативной нервной системой, ассоциированного с аэрогенной экспозицией алю-

миния: Патент РФ на изобретение; № 2017132803; заявл. 19.09.2017; опубл. 13.09.2018 / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, В. М. Чигвинцев, О. В. Пустовалова.

Патент № 2824288. Способ дифференциальной оценки преобладающего типа комбинированного аэрогенного воздействия химических веществ: оксида алюминия, бенз(а)пирена и гидрофторида, на здоровье детей 4–7 лет: Патент РФ на изобретение; № 2023129604; заявл. 15.11.2023; опубл. 07.08.2024 / Н. В. Зайцева, Ю. В. Кольдибекова, М. А. Землянова, Д. А. Кирьянов, В. М. Чигвинцев.

Пережогин, А. Н. Связь заболеваний у детей с воздействием компонентов выбросов целлюлозно-бумажных предприятий / А. Н. Пережогин, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2021; 3: 33–40. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40.

Попова, А. Ю. Современные вопросы оценки и управления риском для здоровья / А. Ю. Попова, В. Б. Гурвич, С. В. Кузьмин [и др.] // Гигиена и санитария. 2017; 96(12): 1125–1129. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129.

Попова, А. Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации / А. Ю. Попова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2014; 251(2): 4–7.

Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Р 2.1.10.3968-23. М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2023. 221 с.

Ракитский, В. Н. Анализ риска здоровью при воздействии атмосферных загрязнений как составная часть стратегии уменьшения глобальной эпидемии неинфекционных заболеваний / В. Н. Ракитский, С. Л. Авалиани, С. М. Новиков [и др.] // Анализ риска здоровью. 2019; 4: 30–36. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.03.

Ракитский, В. Н. Современные вызовы и пути совершенствования оценки и управления рисками здоровью населения / В. Н. Ракитский, С. В. Кузьмин, С. Л. Авалиани [и др.] // Анализ риска здоровью. 2020; 3: 23–29. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.03.

Рахманин, Ю. А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования / Ю. А. Рахманин, С. М. Новиков, С. Л. Авалиани [и др.] // Анализ риска здоровью. 2015; 2: 4–14. DOI: 10.21668/health.risk/2015.2.01.

Румянцева, А. Н. Оценка эффективности вегетомодулирующей терапии у детей с гепатобилиарной патологией, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки / А. Н. Румянцева, А. И. Аминова, О. Ю. Устинова, О. Г. Толмачева // Медицинская наука и образование Урала. 2011; 3: 37–40.

Салдан, И. П. Обоснование необходимости разработки и внедрения программы медико-профилактической помощи населению в зоне экспозиции химическими веществами / И. П. Салдан, П. З. Шур, А. А. Ушаков [и др.] // Экология человека. 2015; 9: 56–64.

Тиц, Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам; под ред. проф. Норберта У. Тица; пер. с англ. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 960 с. ISBN 5-89429-004-X.

Толмачева, О. Г. Особенности формирования билиарных дисфункций у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов / О. Г. Толмачева, О. Ю. Устинова, О. А. Маклакова [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2019; 36(5): 65–70. DOI: 10.17816/pmj36565-70.

Уланова, Т. С. Исследование аэрогенного воздействия формальдегида на здоровье детского населения / Т. С. Уланова, К. П. Лужецкий, Т. Д. Карнажицкая [и др.] // Гигиена и санитария. 2022; 101(2): 194–200. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-2-194-200.

Устинова, О. Ю. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания: глава 4.5 / О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография в 2 т. / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, А. Ю. Попова [и др.] / под общей ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой. 2-е изд., перераб. и доп. — М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та. 2024. Т. 1. — С. 437–550. ISBN 978-5-5398-03131-7 (общ.).

Устинова, О. Ю. Особенности заболеваемости детей, проживающих в зоне влияния предприятий по производству глинозема / О. Ю. Устинова, С. Л. Валина, И. Е. Штина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2019; 1(310): 18–23. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-310-1-18-23.

Устинова, О. Ю. Сравнительная оценка эффективности элиминационной терапии энтеросорбентами различного происхождения у детей с бронхиальной астмой, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания / О. Ю. Устинова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2013; 2: 59–63.

Шилов, В. В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров (обзор литературы) / В. В. Шилов, О. Л. Маркова, А. В. Кузнецов // Гигиена и санитария. 2019; 98(6): 591–596. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596.

Штина, И. Е. Особенности адаптационных резервов и моторных показателей психофизиологического статуса у учащихся кадетской школы: одномоментное исследование / И. Е. Штина, С. Л. Валина, О. А. Маклакова [и др.] // Профилактическая медицина. 2021; 24(12): 65–71. DOI: 10.17116/profmed20212412165.

Штина, И. Е. Оценка эффективности технологии профилактики нарушений физического развития и недостаточности питания (Е44-46), ассоциированных с воздействием металлов (свинец, марганец, никель, кадмий, хром) / И. Е. Штина, К. П. Лужецкий, О. Ю. Устинова // *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; 4: 38–42. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-289-4-38-42.

Шур, П. З. Анализ риска здоровью населения: теория, парадигма, этапы и перспективы развития: глава 1 / П. З. Шур // *Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография в 2 т. / Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцева, А. Ю. Попова [и др.]; под общей ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой*. 2-е изд., перераб. и доп. — М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та. 2024. Т. 1. — С. 11–63. ISBN 978-5-5398-03131-7 (общ.).

Ahmad, A. Biomarkers as Biomedical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases / A. Ahmad, M. Imran, H. Ahsan // *Pharmaceutics*. 2023; 15(6): 1630. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061630.

Gauderman, W. J. Association of improved air quality with lung development in children / W. J. Gauderman, R. Urman, E. Avol [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(10): 905–913. DOI: 10.1056/NEJMoa1414123.

Gayer, A. Air quality health indices – Review / A. Gayer, Ł. Adamkiewicz, D. Mucha, A. Badyda // *MATEC Web of Conferences*. 2018; 247: 00002. DOI: 10.1051/mateconf/201824700002.

GBD, 2019. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources [Электронный ресурс]. Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019. — URL: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019> (дата обращения 17.03.2025).

Landrigan, P. J. Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy / P. J. Landrigan, L. R. Goldman // *Health affairs (Project Hope)*. 2011; 30(5): 842–850. DOI: 10.1377/hlthaff.2011.0151.

Landrigan, P. J. The Lancet Commission on pollution and health / P. J. Landrigan, R. Fuller, N. J.R. Acosta [et al.] // *Lancet*. 2018; 391(10119): 462–512. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.

Lin, X. Combined toxicity of heavy metal mixtures in liver cells / X. Lin, Y. Gu, Q. Zhou [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* 2016; 36(9): 1163–1172. DOI: 10.1002/jat.3283.

Prüss-Üstün, A. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks / A. Prüss-Üstün, J. Wolf, C. Corvalán [et al.]. WHO, 2016. 149 p.

Riedel, F. Immunological mechanisms of metal allergies and the nickel-specific TCR-pMHC interface / F. Riedel, M. Aparicio-Soto, C. Curato [et al.] // *Int.*

J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(20): 10867. DOI: 10.3390/ijerph182010867.

WHO, 2011. Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment: WHO Training Package for the Health Sector [Электронный ресурс]. World Health Organization, 2011. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337040> (дата обращения 20.03.2025).

WHO, 2018. Burden of disease from ambient air pollution for 2016. Version 2 May 2018: Summary of results [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2018. — URL: <http://www.who.int/airpollution/data/en/> (дата обращения 20.02.2025).

WHO, 2018a. Draft WHO global strategy on health, environment and climate change [Электронный ресурс]. World Health Organization, 2018. — URL: <https://www.who.int/phe/publications/global-strategy/en/> (дата обращения 10.12.2024).

Научное издание



ISBN 978-5-6054514-0-2



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

**Клеточно-молекулярные и системные биомаркеры
в гигиене**

Монография

Технический редактор А. В. Бакиев

Подписано в печать 30.06.2025. Формат 70×100 1/16.

Усл. печ. л. 59,99. Тираж 60 экз. Заказ № 1952.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии
АО «Ижевский полиграфический комбинат»
426039, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ш. Воткинское, д. 180.