

научно-практический
журнал

Гигиена и Санитария

Hygiene & Sanitation (Russian journal)



«ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА"»

1

Том 95 • 2016

www.medlit.ru

- Гигиена окружающей среды и населенных мест
- Гигиена труда
- Гигиена детей и подростков
- Гигиена питания
- Методы гигиенических исследований
- Профилактическая токсикология и гигиеническое нормирование
- Методология и практика социально-гигиенического мониторинга

ISSN 0016-9900



9 770016 990008

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Тематический номер, посвященный 20-летию
ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических
технологий управления рисками здоровью населения»

The thematic issue of the Journal is dedicated to the 20th anniversary
of the foundation of the Federal Budget Institution of Science
“Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk
Management Technologies”

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

PROBLEM SOLVING ARTICLES

Зайцева Н.В., Попова А.Ю., Онищенко Г.Г., Май И.В. Актуальные проблемы правовой и научно-методической поддержки обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации как стратегической государственной задачи..... 5

Zaytseva N.V., Popova A.Yu., Onishchenko G.G., May I.V. Current problems of regulatory and scientific-medical support for the assurance of the sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation as the strategic government task

ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ
И НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

HYGIENE OF THE ENVIRONMENT AND LOCALITIES

Клейн С.В., Вековщина С.А., Сбоев А.С. Приоритетные факторы риска питьевой воды и связанный с этим экономический ущерб..... 10

Klein S.V., Vekovshinina S.A., Sboev A.S. Priority risk factors of drinking water and the related with it economical loss

Сбоев А.С., Романенко К.В. Анализ влияния хлороорганических соединений, содержащихся в воде сети хозяйственно-питьевого водоснабжения, на здоровье населения в городах Пермского края..... 14

Sboev A.S., Romanenko Ch.V. Analysis of the impact of organochlorine compounds contained in the water network of the domestic water supply on the health of population in cities of the Perm Krai

Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Сбоев А.С. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания.. 17

Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Sboev A.S. Medical and preventive technologies for risk management of health problems associated with exposure to environmental factors

Май И.В., Клейн С.В., Вековщина С.А., Балашов С.Ю. Использование методологии оценки риска при разработке генерального плана городского поселения..... 22

May I.V., Kleyn S.V., Vekovshinina S.A., Balashov S.Yu. The use of the methodology of risk assessment in the elaboration of the general layout of an urban settlement

Никифорова Н.В., Кокоулина А.А., Загороднов С.Ю. Оценка загрязненности воздуха жилых помещений формальдегидом в условиях применения полимерсодержащих строительных и отделочных материалов..... 28

Nikiforova N.V., Kokoulina A.A., Zagorodnov S.Yu. Evaluation of indoor air pollution with formaldehyde in conditions of the use of constructional and finish materials with polymeric components

ГИГИЕНА ТРУДА

OCCUPATIONAL HYGIENE

Шляпников Д.М., Шур П.З., Алексеев В.Б., Лебедева Т.М., Костарев В.Г. Методические подходы к комплексному анализу экспозиции и стажа в оценке профессионального риска 33

Shlyapnikov D.M., Shur P.Z., Alekseev V.B., Lebedeva T.M., Kostarev V.G. Methodological approaches to the integrated evaluation of the exposure and length of service in the occupational risk assessment

Алексеев В.Б., Шляпников Д.М., Власова Е.М., Носов А.Е., Лебедева Т.М. Оценка риска и профилактика патологий органов дыхания у работников титаномагниевого производств.. 37

Alekseev V.B., Shlyapnikov D.M., Vlasova E.M., Nosov A.E., Lebedeva T.M. Risk assessment and prevention of respiratory diseases in workers occupied in titanium and magnesium production

Носов А.Е., Байдина А.С., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Анализ вариабельности ритма сердца при нарушении сердечной деятельности у работников нефтедобывающего предприятия.... 41

Nosov A.E., Baydina A.S., Vlasova E.M., Alekseev V.B. Analysis of the heart rate variability in cardiac abnormalities in workers employed in oil production

Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды..... 45

Dolgikh O.V., Starkova K.G., Kryvtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of the combined effects of industrial environmental factors

Барг А.О. Особенности поведенческих факторов риска здоровью у работников промышленных предприятий..... 48

Barg A.O. Peculiarities of behavioral risk factors for health in workers of industrial enterprises

Дубель Е.В., Унгуряну Т.Н. Гигиеническая оценка условий труда медицинского персонала клинических и параклинических отделений стационара..... 53

Dubel E.V., Unguryanu T.N. Hygienic assessment of working conditions for medical personnel in clinical and paraclinical departments of the hospital

ГИГИЕНА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

HYGIENE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS

Устинова О.Ю., Валина С.Л., Кобякова О.А., Никифорова Н.В., Алексеева А.В. Обоснование оптимальной наполняемости групп дошкольных образовательных организаций общеразвивающей направленности..... 57

Ustinova O.Yu., Valina S.L., Kobyakova O.A., Nikiforova N.V., Alekseeva A.V. Rationale for the optimal group occupancy in preschool educational institutions of general enrichment orientation

Старкова К.Г., Долгих О.В., Дианова Д.Г., Лебедева Т.М. Иммуномодулирующие эффекты у детей в условиях воздействия стронция при поступлении с питьевой водой..... 63

Starkova K.G., Dolgikh O.V., Dianova D.G., Lebedeva T.M. Immunomodulatory effects in children in conditions of the exposure to strontium due to intake with drinking water

Лужецкий К.П., Маклакова О.А., Палагина Л.Н. Нарушения жирового и углеводного обмена у детей, потребляющих питьевую воду ненормативного качества..... 66

Luzhetsky K.P., Maklakova O.A., Palagina L.N. Disorders of lipid and carbohydrate metabolism in children consuming drinking water of a non-normative quality

Маклакова О.А., Валина С.Л. Кардиореспираторные нарушения у детей дошкольного возраста, ассоциированные с аэрогенным воздействием бензола, фенола и формальдегида..... 70

Maklakova O.A., Valina S.L. Cardiorespiratory disorders in preschool aged children associated with aerogenic impact of benzene, phenol and formaldehyde

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

FOOD HYGIENE

Родионова Н.С., Алексеева Т.В., Попов Е.С., Калгина Ю.О., Натарова А.А. Гигиенические аспекты и перспективы отечественного производства продуктов глубокой переработки зародышей пшеницы..... 74

Rodionova N.S., Alekseeva T.V., Popov E.S., Kalgina Yu.O., Natarova A.A. Hygiene aspects and prospects for the domestic production of products of deep processing of wheat germ

Попов Е.С., Родионова Н.С., Соколова О.А., Мазуренко Н.Ю. Оценка перспектив производства сбалансированных по полиненасыщенным жирным кислотам продуктов из отечественного растительного сырья.....

79

Антипова Л.В., Дворянинова О.П., Соколов А.В. Прудовые рыбы в улучшении структуры питания населения: гигиенические аспекты.....

84

МЕТОДЫ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Цинкер М.Ю. Трехмерное моделирование дыхательной системы человека для задач оценки рисков здоровью при ингаляционной экспозиции химических веществ.....

90

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ

Ланин Д.В., Лебедева Т.М. Воздействие химических факторов среды обитания на функции и взаимосвязи регуляторных систем у детей.....

94

Землянова М.А., Пустовалова О.В., Мазунина Д.Л., Сбоев А.С. Биохимические маркерные показатели негативных эффектов у детей при воздействии хлорорганических соединений с питьевой водой.....

97

Карпова М.В., Землянова М.А., Мазунина Д.Л. Биомаркеры цитогенетических нарушений при воздействии марганца и стабильного стронция питьевой воды.....

102

МЕТОДОЛОГИЯ И ПРАКТИКА СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

Зайцева Н.В., Шур П.З., Май И.В., Кирьянов Д.А. К вопросу о применении прогнозирования эволюции риска здоровью в гигиенических оценках.....

106

Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Карнажицкая Т.Д., Гилева О.В. Методические особенности определения химических соединений и элементов в биологических средах.....

112

Гилева О.В., Уланова Т.С., Вейхман Г.А., Недошитова А.В., Стенно Е.В. Методическое обеспечение определения токсичных и эссенциальных элементов в биологических средах человека.....

116

Нурисламова Т.В., Уланова Т.С., Попова Н.А., Мальцева О.А. Методическое обеспечение социально-гигиенического мониторинга акрилонитрила в атмосферном, выдыхаемом воздухе и крови.....

122

Popov E.S., Rodionova N.S., Sokolova O.A., Mazurenko N.Yu. Estimation of prospects of the production from domestic vegetable raw materials balanced on polyunsaturated fatty acids

Antipova L.V., Dvoryaninova O.P., Sokolov A.V. Prudovyh ryby in the improvement of the structure of population nutrition: hygienic aspects

METHODS OF HYGIENIC INVESTIGATIONS

Tsinker M.Yu. Three-dimensional modeling of human respiratory system for tasks of health risk assessment in the exposure to the chemicals inhalation

PREVENTIVE TOXICOLOGY AND HYGIENIC RATING

Lanin D.V., Lebedeva T.M. The influence of chemical environmental factors on functions and interrelationships of regulatory systems in children

Zemlyanova M.A., Pustovalova O.V., Mazunina D.L., Sboev A.S. Biochemical marker indices of negative impacts in children under the exposure to the chlororganic compounds with drinking water

Karpova M.V., Zemlyanova M.A., Mazunina D.L. Biomarkers of cytogenetic disorders under the external environmental isolated exposure of manganese and stable strontium from drinking water

METHODOLOGY AND PRACTICE OF SOCIO-HYGIENIC MONITORING

Zaitseva N.V., Shur P.Z., May I.V., Kiryanov D.A. On the question of the application of the prediction of the evolution of health risk in hygienic assessments

Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Karnazhnikova T.D., Gileva O.V. Methodical peculiarities and guidelines for the determination of chemical compounds and elements in the biological matrices

Gileva O.V., Ulanova T.S., Vekhman G.A., Nedoshitova A.V., Stenko E.V. Methodical assurance of the assessment of toxic and essential elements in human biological matrices

Nurislamova T.V., Ulanova T.S., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Methodical support of social-hygienic and medical-biological monitoring of acrylonitrile in atmospheric, expired air and blood

Полнотекстовый архив 2012–2014

на сайтах www.cyberleninka.ru и www.elibrary.ru в открытом доступе

Уважаемые авторы!

Правила оформления статей можно найти на сайте Издательства "Медицина" www.medlit.ru на странице нашего журнала.

Художественный редактор
А. В. Минаичев
Корректор Т. Д. Малышева
Переводчик Л. Д. Шакина
Верстка С. М. Мешкорудникова

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Сдано в набор 21.12.2015.
Подписано в печать 25.01.2016.
Формат 60 × 88 1/8. Печать офсетная.
Печ. л. 12,0. Усл. печ. л. 11,76.
Уч.-изд. л. 12,5. Заказ 12.

Отпечатано в ООО "Подольская Периодика",
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 613.31:546.13]:616-053.2-008.9-074

Землянова М.А.^{1,3}, Пустовалова О.В.¹, Мазунина Д.Л.², Сбоев А.С.⁴**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ**

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь; ²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь; ³ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский технический университет», 614048, Пермь; ⁴Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, 614016, Пермь

Показано, что экспозиция хлороформом, дихлорбромметаном, тетрахлорметаном и хлором остаточным с питьевой водой на уровне до 0,008 мг/(кг·день) обуславливает у детей опасность развития заболеваний печени и почек, ЦНС, системы крови и эндокринной системы, превышающую приемлемый уровень в 1,5–1,7 раза. Доказано, что маркером экспозиции хлороформом с питьевой водой является идентифицируемая концентрация хлороформа в крови детей на уровне 0,0002–0,0008 мг/дм³. Биомаркерами неканцерогенных эффектов являются показатели нарушения баланса окислительных и антиоксидантных процессов (повышение содержания гидропероксидов липидов, малонового диальдегида, глутатионпероксидазы, Cu/Zn- супероксиддисмутазы, антиоксидантной активности в сыворотке крови, 8-OHdG в моче), баланса нейромедиаторов возбуждения и торможения в ЦНС (повышение глутамата и снижение гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови), усиления цитолиза (повышение активности аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови) и развития воспалительной реакции (повышение содержания C-реактивного белка в сыворотке крови).

Ключевые слова: хлорорганические соединения; питьевая вода; неканцерогенный эффект; биомаркеры; дети.

Для цитирования: Землянова М.А., Пустовалова О.В., Мазунина Д.Л., Сбоев А.С. Биохимические маркерные показатели негативных эффектов у детей при воздействии хлорорганических соединений с питьевой водой. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 97-101. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-97-101.

Zemlyanova M.A.¹, Pustovalova O.V.¹, Mazunina D.L.², Sbov A.S.³

BIOCHEMICAL MARKER INDICES OF NEGATIVE IMPACTS IN CHILDREN UNDER THE EXPOSURE TO THE CHLORORGANIC COMPOUNDS WITH DRINKING WATER

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation, 614045; ²Perm State National Research University, Perm, Russian Federation, 614990; ³Administration of the Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Welfare for the Perm Territory, Perm, Russian Federation, 614016

The exposure to chloroform, dichlorobrommethane, tetrachloromethane and residual chlorine with drinking water at the level of up to 0,008 mg/(kg·day) was shown to stipulate in children the risk for the development of diseases of liver and kidneys, central nervous system, blood and endocrine system which exceeds the acceptable level by 1,5–1,7 times. The marker of exposure to chloroform with drinking water was proved to be the identifiable concentration of chloroform in the blood of children at the level of 0,0002–0,0008 mg/dm³. The biomarkers of noncarcinogenic impacts are the indices of the violation of the balance between the oxidative and antioxidative processes (the elevation of the content of hydroperoxides of lipids, malondialdehyde, glutathione peroxidase, Cu/Zn-SOD, antioxidative activity in blood serum, 8-OHdG in urine), the balance of neuromediators of excitation and inhibition in the central nervous system (increase of glutamate and decrease of gamma-aminobutyric acid in the blood serum), enhancement of cytolysis (increase of the ASAT activity in the blood serum) and development of the inflammatory response (elevation of C-reactive protein in the blood serum).

Key words: chlororganic compounds; drinking water; noncarcinogenic effect; biomarkers; children.

For citation: Zemlyanova M. A., Pustovalova O.V., Mazunina D. L., Sbov A. S. Biochemical marker indices of negative impacts in children under the exposure to the chlororganic compounds with drinking water. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2016; 95(1): 97-101. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-97-101.

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, E-mail: zem@fcrisk.ru

Received 22.06.15

Проблема питьевого водоснабжения населенных мест в большинстве регионов Российской Федерации остается острой на сегодняшний день. Около 70% населения России обеспечивается питьевой водой из поверхностных источников, в 40% случаев не соответствующей санитарным нормам [1]. Среди основных загрязнителей питьевой воды особое внимание уделяют хлорорганическим соединениям (ХОС), стабильно регистрирующимся в 8–13% проб питьевой воды в концентрациях в 2–8 раза выше установленных гигиенических нормативов [2]. Остаточный хлор входит в список основных показателей каче-

ства воды по требованиям санитарных норм РФ и ВОЗ. Хлорорганические соединения по сумме тригалометанов (производные активного хлора) входят в список загрязняющих веществ, рекомендуемый для контроля питьевой воды в соответствии с директивой ЕС (№ 98/83/ЕС).

Основным источником поступления хлора являются существующие технологические решения водоподготовки в условиях ухудшения качества воды, предусматривающие интенсивное обеззараживание воды перед подачей в систему хозяйственно-питьевого водоснабжения населения. Хлорирование воды является причиной образования и поступления в питьевую воду не только хлора, но и при существующем уровне санитарно-химического загрязнения воды источника водоснабжения хлорсодержащих органических продуктов (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан). Данные соединения образуются при взаимодействии активного хлора с органическими веще-

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, E-mail: zem@fcrisk.ru

ства природного происхождения, содержащимися в исходной воде, относятся к высокотоксичным и представляют опасность для здоровья населения [3–5].

По данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (ATSDR, 1997, 2005, 2007), длительное потребление питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию ХОС характеризуется развитием как неканцерогенных эффектов, в первую очередь со стороны центральной нервной системы (ЦНС), крови, печени, почек, поджелудочной железы, органов эндокринной системы, так и канцерогенных, мутагенных эффектов. Полиорганность негативных эффектов связана с тем, что хлор и его соединения при поступлении в организм в процессе биотрансформации обладают способностью образовывать более токсичные по сравнению с исходными загрязнителями метаболиты. Высокоактивные метаболиты преодолевают гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, кумулируют в жировой ткани, путем алкилирования и (или) стимуляции перекисного окисления липидов повреждают плазматические и внутриклеточные мембраны, запуская кальциевый механизм гибели клеток и нарушение липидного обмена. Следствием этих изменений при хронической экспозиции с питьевой водой являются дистрофические (по типу жировой дистрофии) и некротические поражения клеток паренхиматозных органов (преимущественно печени, почек, поджелудочной железы). Гемотоксический эффект реализуется на субклеточно-клеточном уровне в виде индукции свободнорадикальных процессов, что приводит к разрушению белково-липидного слоя мембраны эритроцитов, вызывая гемолиз и снижение поступления кислорода в ткани [6]. Нейротоксический эффект проявляется диффузным поражением нейронов ЦНС, развитием патологического дисбаланса нейромедиаторов и вторичных мессенджеров, регулирующих процессы возбуждения и торможения, при участии внутриклеточных ионов Ca^{2+} [7].

Широкое применение как в России, так и за рубежом, процедуры гиперхлорирования или дохлорирования при водоподготовке питьевой воды, обуславливающих опасную для здоровья населения экспозицию ХОС, диктует необходимость научного обоснования и использования биохимических маркеров негативных эффектов для доказательства причинения вреда здоровью в условиях неприемлемого риска, формируемого факторами среды обитания [8, 9].

Целью настоящего исследования являлась гигиеническая оценка и научное обоснование биохимических маркеров негативных эффектов для доказательства причинения вреда здоровью при длительном потреблении воды неудовлетворительного качества по содержанию ХОС.

Материалы и методы

Гигиеническая оценка качества питьевой воды, на содержание ХОС (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан, дибромхлорметан) выполнена на примере территорий (Кировский район г. Перми и г. Нытва Пермского края), население которых (до 115 тыс. взрослых и до 20 тыс. детей) при централизованном хозяйственно-питьевом водоснабжении постоянно потребляет воду с повышенным содержанием ХОС. Использованы результаты мониторинговых наблюдений за период 2013–2014 гг. (данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае») и натуральных исследований (данные «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения»). Оценка полученных концентраций ХОС в питьевой воде выполнена на основании сравнительного анализа с предельно допустимыми концентрациями в воде водных объектов в соответствии с ГН 2.1.5.1315–03 «Предельно-допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Оценка хронической экспозиции и риска развития неканцерогенных эффектов при действии ХОС выполнена на основании расчета стандартными методами хронической суммарной суточной дозы, сравнительного анализа с референтной средней суточной дозой при хроническом пероральном поступлении (RfDchr) с питьевой водой, расчета коэффициентов и индекса опасности (HQ, HI) для веществ с однонаправленным действием [13].

Для исключения ингаляционной экспозиции ХОС выполнена оценка объема и состава выбросов в атмосферный воздух на основании анализа информации об объеме и составе выбросов от стационарных источников (по форме госстатотчетности 2ТП-Воздух) за период 2012–2013 гг., а также оценка качества атмосферного воздуха в селитебной застройке исследуемых территорий по результатам натурных исследований за период 2013–2014 гг. (данные «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»).

Углубленное исследование крови выполнено детям в возрасте 4–7 лет детских организованных коллективов (184 человек), постоянно потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием ХОС (группа наблюдения). Для сравнительного анализа сформирована выборка детей аналогичного возраста (57 человек), проживающих на территории (поселок городского типа Сива Пермского края) с удовлетворительным качеством питьевой воды по содержанию ХОС (группа сравнения). Выборки детей были сопоставимы по анамнестическим данным (доля патологии в группе наблюдения 9%, в группе контроля 10%), социально-бытовым условиям жизни (средний уровень материальной обеспеченности относительно среднедушевого прожиточного минимума, благоустроенное жилье в группе наблюдения 78% лиц, в группе сравнения 80%), наличию отягощенного наследственного анамнеза (доля лиц в группе наблюдения 10%, в группе контроля 12%), по частоте и характеру вредных привычек и профессиональных вредностей у родственников 1-й и 2-й линии (доля в группе наблюдения 8%, в группе контроля 10%). Обследование выполнено при обязательном получении письменного информированного согласия родителей детей, включенных в выборку, в соответствии с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008). Качество исследований обеспечено систематическим участием в федеральной и международной системе оценки качества.

Химико-аналитическое исследование содержания ХОС (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан, дибромхлорметан) в крови обследуемых лиц выполнено методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2112–06 «Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана, хлорбензола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом». Результаты содержания ХОС в крови детей группы наблюдения оценивали на основании сравнительного анализа с результатами у детей контрольной группы (исследования выполнены в отделе химико-аналитических методов, зав. – д.б.н. Т.С. Уланова).

Изучение биохимических и гематологических показателей негативных эффектов у детей выполнено унифицированными методами с помощью автоматического гематологического АТ5diff AL (США, Франция Backman Coulter Inc.), биохимического «Konelab 20» (ThermoFisher, Финляндия), иммуноферментного «Infinite F50» (Австрия, Tecan) анализаторов. Исследование включало [14–16] оценку активности окислительных процессов (по содержанию гидроперекисей липидов, малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (8-OHdG) в моче), антиоксидантной защиты (по активности глутатионпероксидазы (ГПО), Cu/Zn-супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD), глутатион-S-трансферазы (ГСТ), глутатионредуктазы (ГР), общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови). Содержание представленных ферментов в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом в соответствии с инструкциями, представленными в коммерческих наборах. Функциональное состояние ЦНС оценивали по содержанию нейротрансмиттеров (глутамата, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) серотонина, кортизола в сыворотке крови), вторичного мессенджера (оксида азота), внутриклеточных ионов Ca^{2+} в цельной крови. Состояние системы крови и кровотока оценивали по содержанию гемоглобина, эритроцитов в цельной крови, средней концентрации гемоглобина в эритроците, гематокриту, анизоцитозу эритроцитов, содержанию железа в сыворотке крови. Оценку функционального состояния печени и выделительно-концентрационной функции желчевыводящей системы проводили по результатам исследования активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы, содержания С-реактивного белка (СРБ) высокочув-

ствительного, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина в сыворотке крови. Выделительную функцию почек оценивали по содержанию креатинина, β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации.

Для оценки достоверности различий полученных результатов в исследуемых выборках использовали *t*-критерий Стьюдента (сравнение показателей исследуемых выборок по абсолютным значениям признака) и *Z*-тест Фишера (сравнение показателей исследуемых выборок по долям признака). Различия являлись статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [17]. Выявление и оценку связи между изменением исследуемых показателей у детей и концентрацией ХОС в крови выполняли на основании расчета показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI) [18]. Критерием наличия связи концентрация ХОС в крови – показатель эффекта являлось $OR \geq 1$.

Обоснование маркеров экспозиции выполнено на основании установленной достоверной зависимости концентрации конкретного ХОС в крови от средней суточной концентрации в питьевой воде. Математическая модель, описывающая анализируемую зависимость в условиях низких концентраций, представляет собой линейное уравнение вида:

$$x = b_1 D + b_0,$$

где D – средняя месячная концентрация конкретного ХОС в питьевой воде, мг/дм³; x – концентрация ХОС в крови, мг/дм³; b_0 , b_1 – параметры модели, характеризующие начальный уровень концентрации ХОС в крови и скорость абсорбции [17]. Обоснование маркеров эффекта осуществляли по оценке параметров зависимости изменения показателя отношения шансов для каждого изучаемого биохимического и гематологического показателя от концентрации ХОС в крови, описываемой регрессионной моделью в виде экспоненциальной функции. В качестве критерия для проверки статистических гипотез использовали критерий Фишера (F) при $p \leq 0,05$ [17] (исследования выполнены в отделе математического моделирования систем и процессов, зав. – канд. техн. наук Д.А. Кирьянов).

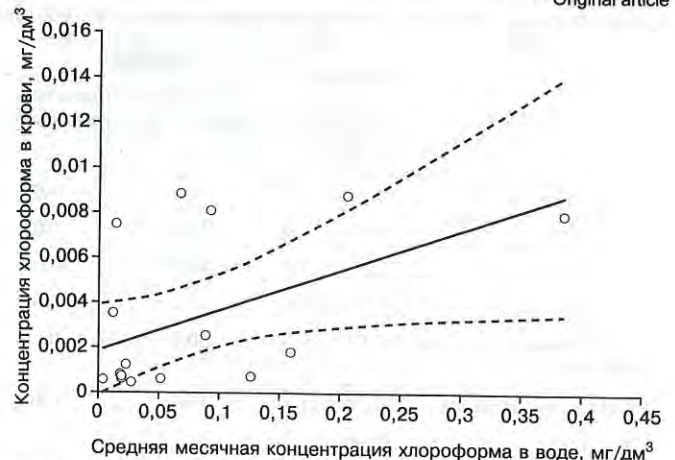
Результаты и обсуждение

Оценка качества питьевой воды на исследуемых территориях свидетельствует о превышении гигиенических нормативов по содержанию хлороформа в среднем до 2,8–3,3 ПДК (максимум до 5,3–7,3 ПДК), дихлорбромметана в среднем до 3,6 ПДК, тетрахлорметана и хлора остаточного максимум до 2,1 ПДК и до 3 ПДК соответственно. Доля нестандартных проб по содержанию хлороформа составила 78–100% от общего количества исследованных проб, тетрахлорметана и дихлорбромметана – 12,5–14,3%, хлора остаточного свободного и связанного – до 35,7%.

Хроническая экспозиция ХОС с питьевой водой, характеризующаяся средней суточной дозой от 0,00005 до 0,008 мг/(кг·день), обуславливает опасность, превышающую приемлемый уровень ($HQ \leq 1$) развития заболеваний печени и почек до 1,7 раза, ЦНС, системы крови и эндокринной системы – до 1,5 раза. Экспонируемая субпопуляция представляет порядка 120 тыс. населения, в том числе около 18 тыс. детей в возрасте от 0 до 14 лет.

Оценка состава и объема валовых выбросов в атмосферный воздух селитебной застройки исследуемых территорий на содержание ХОС показала наличие дихлорэтана и тетрахлорметана с суммарным объемом выбросов в 2012 г. 0,0011 т, что соответствует долевого вкладу менее 0,00004% от общего объема выбросов в атмосферный воздух. Оценка качества атмосферного воздуха на содержание ХОС свидетельствует об отсутствии превышений гигиенических нормативов, предусмотренных СанПиН 2.1.6.1032–01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест», что позволило в дальнейшем не учитывать ингаляционный путь поступления ХОС при оценке экспозиции.

Углубленными исследованиями показано, что в крови экспонированных детей регистрируют хлороформ на уровне 0,0002–0,0008 мг/дм³, тетрахлорметан на уровне 0,00001–0,00003 мг/дм³, дибромхлорметан 0,000002–0,000008 мг/дм³, не идентифицированные (ниже предела обнаружения) в крови детей контрольной группы ($p = 0,000$). Частота регистрации проб крови с наличием хлороформа составила 95–97% от общего числа исследованных



Зависимость концентрации хлороформа в крови от средней месячной концентрации хлороформа в питьевой воде.

проб, тетрахлорметана – 82–86%, дибромхлорметана – 10–16% от общего числа исследованных проб в группе наблюдения. У детей группы наблюдения из перечня изучаемых ХОС доказана достоверная зависимость концентрации хлороформа в крови от средней месячной концентрации хлороформа в питьевой воде, описываемая уравнением вида $y = 0,00188 + 0,01782x$ ($F = 5,36$, $R^2 = 0,263$, $p = 0,035$), см. рисунок. Для детей контрольной группы такой зависимости не установлено. Следовательно, концентрация хлороформа в крови на уровне 0,0002–0,0008 мг/дм³ является маркером экспозиции хлороформом с питьевой водой.

При исследовании биохимических показателей у детей установлена активация окислительного повреждения на клеточном уровне: уровень гидроперекисей липидов и МДА в сыворотке крови, 8-OHdG в моче в 1,2–1,7 раза выше показателей в контроле ($p = 0,0001–0,007$). Частота регистрации проб с повышенным уровнем 8-OHdG в моче составила 10% при отсутствии проб с изменением показателя в контрольной группе. Частота проб с повышенным уровнем гидроперекисей липидов и МДА – 50,7–73,3%, что до 3,5 раза выше аналогичных показателей в контроле (см. таблицу).

Выявленный дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов обусловлен истощением ресурсов антиоксидантной защиты от субклеточного до системного уровня. Об этом свидетельствует в 1,4–1,5 раза сниженное содержание ГПО и Cu/Zn-СОД в сыворотке крови относительно показателей в контроле ($p = 0,0001$). Частота регистрации проб со сниженным уровнем Cu/Zn-СОД составила 85,5% от общего количества проб при 28,5% в контроле. Частота регистрации проб с сниженным уровнем ГПО составила 58% при отсутствии изменений показателя в контрольной группе ($p = 0,0001$). Общая антиоксидантная активность как интегральный показатель интенсивности антиоксидантных процессов у 57% детей свидетельствует о снижении активности процессов антиоксидантной защиты. В контрольной группе детей снижение показателя общей антиоксидантной активности установлено в 38% случаев от общего числа обследованных детей в группе ($p = 0,03$). Установлена связь показателей окислительного повреждения на клеточном и ядерном уровне и антиоксидантной защиты с концентрацией хлороформа в крови ($OR = 2,6–3,5$; $DI = 2,0–4,2$; $p = 0,0001–0,001$). Доля вклада хлороформа в изменение данных показателей составила 15–51% ($F = 13,9–520,8$; $p = 0,0001$).

Выявлена активация процесса цитолиза, сопровождающаяся воспалительной реакцией. Об этом свидетельствует средний уровень и частота проб с повышенной активностью АсАТ (до 45,2% от общего количества проб, $p = 0,001$) и повышенным уровнем СРБ в сыворотке крови (до 91%, $p = 0,0001$), превышающие данные показатели в контроле в 1,5–3,6 раза ($p = 0,000–0,001$). Установлена связь изменения активности АсАТ и содержания СРБ с повышенным содержанием хлороформа в крови ($OR = 1,8–2,5$; $DI = 1,4–3,2$; $p = 0,000$), вклад хлороформа составил 15–38% ($F = 12,8–48,4$; $p = 0,0001$).

Установлен патологический дисбаланс обмена нейромедиаторов ЦНС, регулирующих процессы возбуждения и торможения

Показатель	Группа исследования			Контрольная группа			Межгрупповое различие (p)	
	среднее значение ($M \pm m$)	частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		среднее значение ($M \pm m$)	частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		по средним значениям	по кратностям превышения нормы
		выше	ниже		выше	ниже		
АлАТ, Е/дм ³	16,05 ± 0,94	0,0	0,0	15,37 ± 0,821	0,0	0,0	0,289	0,345
АсАТ, Е/дм ³	36,61 ± 2,96	45,2	0,0	24,44 ± 2,85	19,6	0,0	0,001	0,001
СРБ, мг/дм ³	2,85 ± 0,10	91,0	0,0	1,99 ± 0,40	25,0	0,0	0,0001	0,003
МДА, мкмоль/дм ³	3,28 ± 0,24	73,3	0,0	2,84 ± 0,15	56,3	0,0	0,002	0,007
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	343,91 ± 30,44	50,7	0,0	194,16 ± 56,01	14,3	0,0	0,000	0,0001
8-ОНдG (моча), нг/см ³	205,18 ± 11,72	10,0	0,0	122,20 ± 11,58	0,0	0,0	0,000	0,076
ГПО, нг/см ³	30,46 ± 5,12	4,8	58,1	40,91 ± 4,65	0,0	0,0	0,003	0,085
Оксид азота, мкмоль/дм ³	103,01 ± 4,91	24,2	0,0	85,62 ± 9,67	7,1	0,0	0,002	0,002
Cu/Zn-СОД, нг/см ³	36,38 ± 2,83	0,0	85,5	53,88 ± 8,42	0,0	28,6	0,0001	0,0001
ГАМК, мкмоль/дм ³	0,05 ± 0,01	10,5	89,5	0,09 ± 0,01	12,5	18,8	0,0001	0,0001
Глутамат, мкмоль/дм ³	148,87 ± 16,76	56,3	0,0	97,60 ± 13,81	13,3	20,0	0,0001	0,002

ния у детей группы наблюдения: повышенный в 56,3% случаев относительно физиологического значения уровень возбуждающей аминокислоты – глутамата, и сниженный в 89,5% случаев уровень тормозной аминокислоты – ГАМК, что в 4,3–4,8 раза выше контроля. При этом среднее значение глутамата зарегистрировано в 1,5 раза выше относительно показателя в контроле ($p = 0,0001$), а ГАМК – в 1,8 раза ниже показателя в контроле ($p = 0,0001$). На фоне повышенного среднего уровня глутамата зарегистрировано повышенное содержание оксида азота в сыворотке крови на 18% относительно показателя в контроле ($p = 0,002$). Частота проб с повышенным уровнем оксида азота составила 24%, что в 3,4 раза больше по сравнению с контролем ($p = 0,002$). Установлена связь снижения ГАМК и повышения глутамата с концентрацией хлороформа в крови ($OR = 2,8-7$; $DI = 2,2-4,5$; $p = 0,000$). Доля вклада хлороформа в развитие нейромедиаторного дисбаланса составила до 90% ($F = 725,5$, $p = 0,0001$).

На основании установленных статистически достоверных причинно-следственных связей показано, что у детей на популяционном уровне при концентрации хлороформа в питьевой воде от 1,2 до 2 ПДК, обуславливающей концентрацию хлороформа в крови на уровне 0,0002–0,0005 мг/дм³, биохимическим маркером неканцерогенных эффектов является комплекс показателей:

- повышение уровней гидроперекисей липидов и МДА на 20–30% относительно физиологического уровня с частотой регистрации измененных показателей на уровне 35–55%, характеризующих активацию окислительных процессов;

- повышение содержания ГПО, Cu/Zn-СОД на 20–30% относительно физиологической нормы с частотой изменений показателей 34–65%, характеризующих напряжение антиоксидантной защиты;

- повышение уровня глутамата на 15–18% с распространенностью изменений 25–35% относительно физиологической нормы, что характеризует нарастание процесса возбуждения в ЦНС, инициируемого окислительным повреждением клеточно-субклеточных структур;

- повышение активности АсАТ на 15–20% относительно физиологической нормы с распространенностью изменений показателя 18–20%, что характеризует активацию цитолитического повреждения клеток и как следствие повышение ферментативной активности.

При концентрации хлороформа в воде от 2,1 до 3,3 ПДК, обуславливающей концентрацию хлороформа в крови на уровне 0,0006–0,0008 мг/дм³, биохимическими маркерами негативных эффектов являются:

- повышение уровня гидроперекисей липидов, МДА, 8-ОНдG на 35–60% относительно физиологического уровня с распространенностью изменений показателей на уровне 55–

70%, характеризующих выраженную активацию окислительных процессов;

- снижение содержания ГПО, Cu/Zn-СОД, АОА на 45–65% относительно физиологической нормы с распространенностью изменений показателей 55–75%, характеризующих истощение ресурсов антиоксидантной защиты;

- повышение уровня глутамата и снижение ГАМК на 20–35% с распространенностью изменений показателей на уровне 37–50% относительно физиологической нормы, что характеризует нарушение баланса нейромедиаторов возбуждения и торможения в ЦНС;

- повышение активности АсАТ и уровня СРБ на 25–55% относительно физиологической нормы с распространенностью изменений показателей 30–70%, что характеризует выраженную активацию цитолитического повреждения клеток и повышение ферментативной активности на фоне воспалительной реакции.

Для заключения о причинении вреда здоровью на индивидуальном уровне при наличии хлороформа в крови на уровне 0,0002–0,0005 мг/дм³ необходимо, чтобы из представленного комплекса (10 показателей) имело место изменение 5 показателей (легкая степень реализации риска); при концентрации 0,0006–0,0008 мг/дм³ – изменение 8 показателей (средняя степень реализации риска).

Факт причинения вреда здоровью на индивидуальном уровне с использованием установленного комплекса биомаркеров негативных эффектов доказан в 10% случаев от общего числа обследованных детей. Следствием выявленных негативных эффектов на популяционном уровне является рост заболеваемости детей болезнями органов пищеварения (печени, желчевыводящих путей), ЦНС, ассоциированных с воздействием ХОС в питьевой воде. Количество дополнительных случаев заболеваний среди детского населения составило 166 случаев в год, в том числе по классу болезней нервной системы в виде астеновегетативного и неврозоподобного синдромов, синдрома вегетативной дистонии (G90.3, G93.8) – 111 случаев; органов пищеварения в виде синдрома билиарной дисфункции, функциональной диспепсии (K30, K83.8) – 55 случаев.

Полученные результаты выполненных исследований позволили обосновать практические рекомендации, направленные на снижение или устранение негативных последствий для здоровья населения, подвергающегося экспозиции ХОС с питьевой водой:

- в связи с тем, что факт экспозиции доказан, содержание хлорорганических соединений (хлороформа, тетрахлорметана, дибромхлорметана) в питьевой воде должно быть доведено до нормативного уровня;

- для повышения качества питьевой воды целесообразно наряду с методами очистки от ХОС (сорбция активированным углем, аэрация) использовать альтернативные дополнительные методы обеззараживания воды на станции водоподготовки,

в том числе метод озонирования и ультрафиолетового обеззараживания с последующей тонкой фильтрацией через модифицированную загрузку;

– в связи с обнаруженными проявлениями негативных эффектов у детского населения употребление питьевой воды этого состава является неприемлемым и необходимо использовать бутилированную воду исследованных марок надлежащего качества в детских дошкольных и школьных общеобразовательных учреждениях;

– детскому населению, находящемуся в зонах риска, рекомендуются меры адресной индивидуальной профилактической помощи, направленные на элиминацию ХОС из организма, коррекцию иммунорезистентности и адаптационных возможностей организма.

– при доказательстве причинения вреда здоровью населения, потребляющего питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию ХОС, целесообразно использовать биохимические маркерные показатели неканцерогенных эффектов.

Выводы

Обобщение результатов углубленных исследований детей, длительно потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию ХОС, позволило заключить:

1. Экспозиция хлороформом, дихлорбромметаном, тетрагидрометаном и хлором остаточным с питьевой водой на уровне до 0,008 мг/(кг·день) обуславливает опасность развития заболеваний печени и почек, превышающую приемлемый уровень до 1,7 раза, ЦНС, системы крови и эндокринной системы – до 1,5 раза.

2. Маркером экспозиции хлороформом, как приоритетным соединением из группы изученных тригалометанов, с питьевой водой является концентрация хлороформа в крови детей, идентифицируемая на уровне 0,0002–0,0008 мг/дм³.

3. Биомаркерами неканцерогенных эффектов являются показатели нарушения баланса окислительных процессов (повышение гидроперекисей липидов, МДА в сыворотке крови, 8-ОНдГ в моче) и антиоксидантных реакций (повышение ГПО, Cu/Zn-СОД, АОА в сыворотке крови), баланса нейромедиаторов возбуждения и торможения в ЦНС (повышение глутамата и снижение ГАМК в сыворотке крови), повышения цитолитической активности (повышение активности АсАТ в сыворотке крови) на фоне развития воспалительной реакции (повышение СРБ в сыворотке крови).

4. Биохимические маркерные показатели неканцерогенных эффектов формируют доказательную базу причинения вреда здоровью населения, потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием ХОС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Гигиенические основы формирования перечней показателей для оценки и контроля безопасности питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2010; 4: 8–13.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2014.
3. Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В., Журков В.С., Синицина О.О. К обоснованию безвредных уровней для единого гигиенического нормирования веществ. *Гигиена и санитария*. 2000; 6: 51–4.
4. Иксанова Т.И., Малышева А.Г., Растяников Е.Г., Егорова Н.А. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2006; 2: 8–11.
5. Бахир В.М. Дезинфекция питьевой воды: проблемы и решения. *Питьевая вода*. 2003; 1: 25–8.
6. Филов В.А., ред. *Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов: Справочник*. Ленинград: Химия; 1990.
7. Малахов В.О., Завгородня Г.М., Личко В.С., Джанелидзе Т.Т., Волох Ф.О. *Проблема оксида азота в неврологии: Монография*. Суми: Видавництво СумДПУ ім. А.С.Макаренка; 2009.

8. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. *Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов: Монография*. Пермь: Книжный формат; 2011.
9. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания. *Анализ риска здоровью*. 2013; 2: 14–27.
10. Р 2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.
11. Тица Н.У., ред. *Клиническая оценка лабораторных тестов*. М.: Медицина; 1986.
12. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Середенин С.Б. Перспективы определения 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в качестве биомаркера окислительного стресса в эксперименте и клинике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2002; 2: 45–9.
13. Меньшиков В.В., ред. *Лабораторные методы исследования в клинике: справочник*. М.: Медицина; 1987.
14. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1998.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера; 1998.

References

1. Krasovskiy G.N., Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A. Hygienic bases for listing the indicators for evaluation and control of the safety of drinking water. *Gigiena i sanitariya*. 2010; 4: 8–13. (in Russian)
2. On the condition of sanitary and epidemiological welfare in the Russian Federation in 2013: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2014. (in Russian)
3. Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V., Zhurkov B.C., Sinitsina O.O. To justifying the harmless levels for common hygienic standardization of substances. *Gigiena i sanitariya*. 2000; 6: 51–4. (in Russian)
4. Iksanova T.I., Malysheva A.G., Rastyanikov E.G., Egorova N.A. Assessing the complex effect of chloroform in drinking water. *Gigiena i sanitariya*. 2006; 2: 8–11. (in Russian)
5. Bakhir V.M. Drinking water disinfection: problems and solutions. *Pit'evaya voda*. 2003; 1: 25–8. (in Russian)
6. Filov V.A., ed. *Harmful Chemical Substances. Hydrocarbons. Halogen Derivatives of Hydrocarbons: Handbook [Vrednye khimicheskie veshchestva. Uglevodороды. Galogenproizvodnye uglevodородов: Spravochnik]*. Leningrad: Khimiya; 1990. (in Russian)
7. Malakhov V.O., Zavgorodnya G.M., Lichko V.S., Dzhanelidze T.T., Volokh F.O. *The Problem of Nitrogen Oxide in Neurology: Monograph [Problema oksida azota v neurologii: Monografiya]*. Sumi: Vidavnitstvo SumDPU ім. А.С.Макаренка; 2009. (in Russian)
8. Onishchenko G.G., Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A. *Hygienic Indication of Consequences for Health at the External Environmental Exposure to Chemical Factors: Monograph [Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoy ekspozitsii khimicheskikh faktorov: Monografiya]*. Perm': Knizhnyy format; 2011. (in Russian)
9. Zaytseva N.V., May I.V., Kleyn S.V. On establishing and proving the harm to the health of population at the detection of unacceptable risk stipulated by the living environment factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; 2: 14–27. (in Russian)
10. Manual 2.1.10.1920-04. Manual on the public health risk assessment when exposed to the chemical substances contaminating the environment. Moscow: Federal Centre for Sanitary Inspection Ministry of Health of Russia; 2004. (in Russian)
11. Titsa N.U., ed. *Clinical Assessment of Laboratory Tests [Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov]*. Moscow: Meditsina; 1986. (in Russian)
12. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Seredenin S.B. The prospects for determining 8-hydroxy-2-deoxyguanosine as the biomarker of oxidative stress in the experiment and clinic. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2002; 2: 45–9. (in Russian)
13. Men'shikov V.V., ed. *The Laboratory Methods of Analysis in Clinic: Handbook [Laboratornye metody issledovaniya v klinike: spravochnik]*. Moscow: Meditsina; 1987. (in Russian)
14. Glants S. *Medical and Biological Statistics [Mediko-biologicheskaya statistika]*. Moscow: Praktika; 1998. (in Russian)
15. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Clinical Epidemiology. Basics of Demonstrative Medicine [Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny]*. Moscow: Media Sfera; 1998. (in Russian)