

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Уколов А.И.<sup>1,2</sup>, Орлова О.И.<sup>1</sup>, Баринов В.А.<sup>2</sup>, Радиллов А.С.<sup>1</sup>

# Контрольные уровни биомаркеров экспозиции вредных химических веществ в биосредах работающих во вредных условиях труда

<sup>1</sup>ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Кузьмоловский г. пос., Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России», 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Впервые введено и теоретически обосновано понятие величин «контрольных уровней биомаркеров» (КУБ) ряда вредных химических веществ, превышение которых свидетельствует о возрастающем химическом риске здоровью работающих и может служить основой предиктивной промышленной медицины и персонализации подходов к проведению медицинского обследования.

**Цель исследования** — обоснование, с использованием литературных данных, контрольных уровней биомаркеров вредных химических веществ органической природы: этиленоксида, эпихлоргидрина, трихлорэтана, фенола, три- и тетрахлорэтилена, ди- и тетрахлорметана, бензола, толуола, стирола, диметилбензолов, смесей предельных углеводородов  $C_6H_{14}$ – $C_{10}H_{22}$ , винилхлорида, бутанола-1, ацетона, *N,N*-диметилформамида и *N*-нитрозодиметиламина.

**Материал и методы.** Исходные данные для обоснования были получены из научных статей, монографий, материалов Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ASTDR, США), Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ, содержащих информацию о физико-химических свойствах, токсичности и опасности химических веществ.

**Результаты.** Обоснование контрольных уровней биомаркеров вредных химических веществ выполнено двумя способами: 1-й — путём анализа литературных данных о содержании биомаркеров в биологических средах организма работающих в производственных условиях с различными уровнями экспозиции для установления математических зависимостей между параметрами, которые могут быть экстраполированы на уровень ПДК<sub>р.з.</sub>; 2-й — путём анализа литературных данных о содержании эндогенных биомаркеров в биологических средах организма, превышение которых может служить критерием причастности к группе работающих, здоровье которых подвержено повышенному химическому риску.

**Ограничения исследования.** Обоснование контрольных уровней проведено только для ряда органических соединений с использованием литературных данных о наблюдавшихся концентрациях веществ в воздухе рабочей зоны и концентрациях в биологических средах работающих.

**Заключение.** В данной статье впервые введено понятие и обоснованы контрольные уровни биомаркеров вредных химических веществ в крови и моче работающих во вредных условиях труда. Предложено обоснование контрольных уровней биомаркеров 17 вредных химических веществ органической природы, которые составляют значительную часть химической нагрузки на работников предприятий отечественной промышленности.

**Ключевые слова:** биомаркеры; биологический мониторинг; медицинское обследование; биологические ПДК

**Соблюдение этических стандартов.** Данное исследование не требует заключения этического комитета.

**Для цитирования:** Уколов А.И., Орлова О.И., Баринов В.А., Радиллов А.С. Контрольные уровни биомаркеров экспозиции вредных химических веществ в биосредах работающих во вредных условиях труда. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(5): 316–327. <https://elibrary.ru/tdxbna> <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-5-316-327>

**Для корреспонденции:** Антон Игоревич Уколов, e-mail: [Ukolov.ai@gpech.ru](mailto:Ukolov.ai@gpech.ru)

**Участие авторов:** Уколов А.И., Радиллов А.С. — концепция и дизайн исследования; Орлова О.И. — сбор и обработка данных; Уколов А.И., Орлова О.И. — написание текста; Баринов В.А., Радиллов А.С. — редактирование.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность С.В. Тряшкину — заместителю начальника Управления научно-технологического обеспечения химической, биологической и радиационной безопасности ФМБА России за содействие в формулировании проблемы обоснования контрольных уровней биомаркеров.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 12 мая 2025 / Поступила после исправления: 15 сентября 2025 / Принята в печать: 02 октября 2025 / Опубликовано: 19 ноября 2025

Anton I. Ukolov<sup>1,2</sup>, Olga I. Orlova<sup>1</sup>, Vladimir A. Barinov<sup>2</sup>, Andrey S. Radilov<sup>1</sup>

# Reference levels of biomarkers of toxic chemicals in biosamples of workers operating under harmful working conditions

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation;

<sup>2</sup>Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** For the first time, the concept was introduced and a theoretical justification was carried out for the values of “biomarkers’ control levels” (BCL) of a number of harmful chemicals, the excess of which indicates an increased chemical risk to the health of workers and can serve as the basis for predictive industrial medicine and personalization of approaches to medical examination.

*The aim of the study* was to substantiate, using literature data, indicative control levels of biomarkers of harmful chemicals of organic nature: ethylene oxide, epichlorohydrin, trichloroethane, phenol, tri- and tetrachloroethylene, di- and tetrachloromethane, benzene, toluene, styrene, dimethylbenzenes, mixtures of limit hydrocarbons C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>–C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>, vinyl chloride, butanol-1, acetone, N,N-dimethylformamide and N-nitrosodimethylamine.

**Material and methods.** The initial data for substantiation were obtained from scientific articles, monographs, materials from the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, USA), the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances containing information on the physico-chemical properties, toxicity and hazards of chemicals.

**Results.** The substantiation of the approximate control levels of biomarkers of hazardous chemicals is carried out in two ways: first – by analyzing the literature data on the content of biomarkers in the biological environments of the body working in industrial conditions with different exposure levels to establish mathematical relationships between parameters that can be extrapolated to the OEL level; second – by analyzing literature data on the content of endogenous biomarkers in the biological environment of the body, the excess of which can serve as a criterion for classifying as a group of workers whose health is at increased chemical risk.

**Limitations.** The control levels were justified only for a number of organic compounds using literature data on the observed concentrations of substances in the air of the work area and concentrations in the biological environments of workers.

**Conclusion.** In this work, the concept of reference levels of biomarkers of hazardous chemicals in the blood and urine of workers in harmful working conditions is introduced for the first time. The rationale for the control levels of biomarkers of 17 hazardous chemicals of an organic nature, which make up a significant part of the chemical burden on employees of domestic industry enterprises, is proposed.

**Keywords:** biomarkers; biological monitoring; medical examination; biological exposure indices

**Compliance with ethical standards:** This study does not require approval by the ethics committee.

**For citation:** Ukolov A.I., Orlova O.I., Barinov V.A., Radilov A.S. Reference levels of biomarkers of toxic chemicals in biosamples of workers operating under harmful working conditions. *Toxikologicheskii vestnik / Toxicological Review* 2025; 33(5): 316–327. <https://elibrary.ru/tdxbna> <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-5-316-327>

**For correspondence:** Anton I. Ukolov, e-mail: [ukolov.ai@gpech.ru](mailto:ukolov.ai@gpech.ru)

**Authors’ contribution:** Ukolov A.I., Radilov A.S. – concept and design of the study; Orlova O.I. – data collection and processing; Ukolov A.I., Orlova O.I. – writing the text; Barinov V.A., Radilov A.S. – editing. All co-authors are responsible for approving the final version of the article and ensuring the integrity of all parts of the article.

**Acknowledgment.** The authors are grateful to S.V. Tryashkin, Deputy Head of the Department of Scientific and Technological Support for Chemical, Biological and Radiation Safety of the FMBA of Russia, for valuable comments on the goals and principles of substantiating biomarker levels.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: May 12, 2025 / Revised: September 15, 2025 / Accepted: October 2, 2025 / Published: November 19, 2025

## Введение

Одним из направлений персонализации подходов к проведению медицинского обследования работающих во вредных условиях труда является индивидуальная оценка меры воздействия вредного химического вещества. Такая оценка возможна путём измерения содержания вещества или его метаболита в биологических средах организма — биомаркеров экспозиции (воздействия) или по интенсивности эффекта, соответствующей определённой экспозиции, — биомаркерам эффекта (ответа, повреждения) [1].

Измерение концентрации химического вещества (маркера экспозиции) в организме пациента (группы пациентов), согласно методическим указаниям 2.1.10.3165–14 [2], является элементом современного подхода к оценке химического риска в системе Федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Комплекс исследований по измерению содержания химических веществ в организме работающих в отечественных методических документах называется *биологическим контролем*, в иностранных — *биологическим мониторингом* [3].

Биологический контроль авторы методических рекомендаций [4] рассматривают не как замену, а как дополнение к производственному контролю. И в обоих случаях ключевыми элементами являются допустимые концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны и биологические ПДК — в биологических средах, предусмотренные действующим ГОСТ 12.1.007–76 [5].

Согласно руководству Р 2.1.10.3968–23 [6], критерием оценки уровня биомаркера является его референтное значение (референтный предел) или фоновые уровни. Референтные значения (пределы) содержания некоторых вредных химических веществ в биосредах человека представлены в приложении 12 к руководству Р 2.1.10.3968–23 [6]. Однако органических соединений, для которых указаны референтные пределы, всего три: пентахлорфенол, диоктилфталат и формальдегид. В то время как на предприятиях, подлежащих обслуживанию ФМБА России, число вредных химических веществ органической природы, которые декларированы в качестве химического фактора, достигает 60 [7].

Биологические среды человека давно рассматриваются в токсикологии как объект гигиенического нормирования, при котором одной из основных задач промышленной токсикологии является «гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в объектах производственной среды и биосредах». Однако в настоящее время вторая часть объектов для гигиенического

нормирования не рассматривается: действующее законодательство не устанавливает ни одной величины, которую можно было бы считать даже приблизительным аналогом биологической ПДК. Кроме того, отсутствуют методические рекомендации и законодательные инструменты для утверждения биологических ПДК.

Для преодоления сформировавшегося разрыва между современными достижениями аналитической токсикологии, реалиями промышленной медицины и гигиены труда в настоящей работе предложено ввести понятие «контрольный уровень биомаркера» (КУБ) вредного химического вещества, превышение которого свидетельствует о повышенном химическом риске здоровью работающего и может служить основой предиктивной промышленной медицины.

Контрольный уровень биомаркера представляет собой экспериментальное или расчётное значение концентрации вещества или его метаболита в моче или крови, превышение которого свидетельствует о увеличивающемся химическом риске здоровью работающего и может служить основой персонализации медицинского обследования.

Измерение в биологической среде концентрации биомаркера вредного химического вещества это, по сути, дополнительный лабораторный метод исследования, завершающим этапом которого является интерпретация результатов. Именно надлежащим образом интерпретированный результат помогает врачу подтвердить или исключить предполагаемый диагноз, охарактеризовать состояние обследуемого и определить необходимые лечебные меры [8].

*Цель работы* — обосновать, по данным литературы, контрольные уровни биомаркеров вредных химических веществ органической природы: гексахлорбутадиена, гекса- и пентахлорэтана, трихлорацетона, изомеров трихлорэтана, этиленоксида, эпихлоргидрина, газообразного хлора, фенола, три- и тетрахлорэтилена, ди-, три- и тетрахлорметана, бензола, толуола, стирола, диметилбензолов, смесей предельных углеводородов  $C_1H_4$ – $C_5H_{12}$  и  $C_6H_{14}$ – $C_{10}H_{22}$ , винилхлорида, бенз[*a*]пирена, бутанола-1, изопропанола, ацетона, акролеина, акрилонитрила, N,N-диметилформамида, N-нитрозодиметиламина и 1,1-диметилгидразина.

## Материал и методы

Исходные данные для обоснования были получены из научных статей, монографий, материалов Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ASTDR, США) и Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ, содержащих информацию о физико-химических свойствах, токсичности и опасности химических веществ.

Обоснование КУБ вредных химических веществ в данной работе выполнено двумя способами:

- способ № 1: путём анализа данных литературы о содержании биомаркеров в биологических средах организма работающих на производстве в условиях с различными уровнями экспозиции для установления математических зависимостей между параметрами, которые могут быть экстраполированы на уровень ПДК<sub>р.з.</sub>;
- способ № 2: путём анализа литературных данных о содержании эндогенных биомаркеров в биологических средах организма, превышение которых может служить критерием отнесения к группе работающих, здоровье которых подвержено повышенному химическому риску.

В условиях медицинского осмотра затруднён отбор суточных образцов мочи у работающих, поэтому результаты измерения биомаркеров вредных химических веществ в их образцах обычно нормируют на концентрацию креатинина [9]. Помимо нормирования, концентрация креатинина может быть использована для отбраковки образцов мочи с низким (< 30 мг/дл) и высоким (> 300 мг/дл) содержанием креатинина (рекомендации ВОЗ [10]).

Популяционные исследования распределения величины концентрации креатинина у обследуемых ( $n = 22\ 245$ ) в зависимости от пола и возраста (см. рисунок) приведены в работе [9].

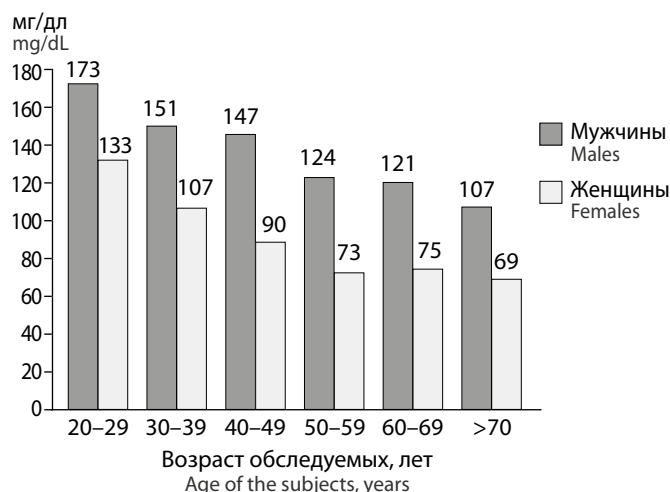
При оценке контрольных уровней биомаркеров вредных веществ целесообразно ориентироваться на подгруппу людей с наименьшей концентрацией креатинина в моче: женщины старше 50 лет. Его средняя концентрация в их моче составляет 86; медианная – 73; 10% квантиль – 23; 90% квантиль – 166 мг/дл. Таким образом, у 90% данной подгруппы ожидаемая концентрация креатинина будет > 23 мг/дл (230 мг/л; 2 мМ). В таблице КУБ, нормированные на креатинин в моче, вычислены для 2 мМ креатинина.

## Результаты

Далее приведены результаты обоснования КУБ вредных веществ путём анализа литературных данных о содержании биомаркеров в биологических средах организма работающих на производстве в условиях с различными уровнями экспозиции.

### *N,N*-диметилформамид

*N,N*-диметилформамид (ДМФА), относится ко 2-му классу опасности. ПДК<sub>р.з.</sub> 10,0 мг/м<sup>3</sup>. BLV (biological limit value, иностранный аналог биологической ПДК) установлен по содержанию *N*-метилформамида в моче на уровне 15 мг/л в конце смены.



Результаты популяционной оценки медианных концентраций креатинина (мг/дл) в моче в зависимости от пола и возраста.

Results of population-based assessment of urinary creatinine concentration (*Me*) by sex and age, mg/dL.

ДМФА в организме окисляется посредством цитохрома P450 в *N*-гидроксиметил-*N*-метилформамид, из которого образуется основной метаболит – *N*-метилформамид [11] и *N*-гидроксиметилформамид. Наиболее реакционноспособным лабильным метаболитом ДМФА является метилизоцианат [12], который может образовывать аддукты с глобином (*N*-метилкарбамоилгемоглобин) и цистеином (*N*-ацетил-*S*-(*N*-метилкарбамоил)цистеин).

Литературные данные о связи экспозиции рабочих к ДМФА с концентрациями биомаркеров в моче, по данным [13]: экспозиция к ДМФА на уровне  $13,3 \pm 8,6$  мг/м<sup>3</sup> за 8-часовую смену приводит к  $0,64 \pm 3,87$  мг/л диметилформамида и  $20,8 \pm 2,80$  мг/л метилформамида в моче рабочих. Уравнение линейной регрессии: концентрация метилформамида в моче, мкг/л =  $1,56 \times$  концентрация ДМФА в воздухе рабочей зоны, мг/м<sup>3</sup>.

Отечественная ПДК<sub>р.з.</sub> меньше, чем зарубежная TWA8h, и составляет 10 мг/м<sup>3</sup>, следовательно, ожидаемые концентрации метилформамида в моче составят 15,6 мкг/мл, а верхняя граница доверительного интервала 95 % – 21,2 мкг/мл.

Однако, руководствуясь принципом выбора наименьшей величины при гигиеническом нормировании, следует использовать в качестве КУБ ДМФА величину BLV 15 мкг/мл метилформамида в моче.

### Ацетон

Ацетон относится к 4-му классу опасности, является продуктом нормального метаболизма в организме человека. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> – 800 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> – 200 мг/м<sup>3</sup>. Иностранные аналоги био-

логических ПДК: 50 мг/л ацетона в моче в Новой Зеландии, 25 мг/л в США, 40 мг/л в ФРГ. У неэкспонированных людей средняя концентрация ацетона в моче не превышает 10 мг/л.

Путь биотрансформации ацетона не зависит от пути введения и составляет три отдельных глюко-неогенных пути с конечным включением атомов углерода в глюкозу и другие продукты и субстраты промежуточного метаболизма с образованием углекислого газа. В первичный (главный) путь входит печёночный метаболизм ацетона в ацетол и печёночный метаболизм ацетона в метилглиоксаль, в то время как два вторичных (второстепенных) пути являются частично внепеченочными, включая внепеченочное восстановление ацетона в L-1,2-пропандиол.

Согласно [14], математическая зависимость концентрации ацетона в моче от концентрации во вдыхаемом воздухе имеет следующий вид: концентрация в моче (мкг/л) =  $100 + 1100 \times$  концентрация в рабочей зоне (мг/м<sup>3</sup>). Таким образом, при постоянной экспозиции на уровне ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> 200 мг/м<sup>3</sup> ожидаемая концентрация ацетона в моче составит 28 900 мкг/л, что можно считать КУБ.

#### **Бутанол-1**

Бутанол-1 относится к 3-му классу опасности, является продуктом метаболизма микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 30 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 10 мг/м<sup>3</sup>. Иностранные аналоги биологических ПДК не известны.

Бутанол-1 полностью метаболизируется способом, аналогичным этанолу: алкогольдегидрогеназа преобразует 1-бутанол в масляный альдегид, который затем преобразуется в масляную кислоту альдегиддегидрогеназой. Масляная кислота может быть полностью метаболизирована в углекислый газ и воду путем β-окисления.

Экспозиция в течение 4 ч на уровне 285 мг/м<sup>3</sup> приводила к концентрации бутанола-1 в крови на уровне 162 нг/мл [15]. При экспозиции на уровне среднесменной ПДК в воздухе рабочей зоны концентрация бутанола-1 в крови составит 5,6 нг/мл, которую можно считать КУБ.

#### **Бензол**

Бензол — вещество 2-го класса опасности. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 15 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 5 мг/м<sup>3</sup>. ВЕI (иностранный аналог биологической ПДК) установлен по содержанию S-фенилмеркаптуровой кислоты в моче на уровне 2 мкг/г креатинина.

Бензол в организме подвергается многостадийному окислению первоначально под действием CYP2E1 до бензолоксида (бициклический эпиксид) — наиболее реакционноспособного

метаболита, затем метаболизм протекает тремя путями: 1-й — дальнейшее гидроксирование до фенола, гидрохинона и 1,4-бензохинона; 2-й — внутримолекулярная перегруппировка до оксепина и раскрытие цикла до *цис-цис*-муконового альдегида и его транс-транс-стереоизомера; 3-й — под воздействием эпиксидгидролазы до катехола, 1,2-бензохинона, бензол-1,2-диолэпоксида [16].

Согласно [17], математическая зависимость концентрации S-фенилмеркаптуровой кислоты в моче от концентрации бензола во вдыхаемом воздухе имеет следующий вид: концентрация в моче (мкг/л) =  $4,1 + 13,9 \times$  концентрация в рабочей зоне (мг/м<sup>3</sup>). Таким образом, при постоянной экспозиции на уровне ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 5 мг/м<sup>3</sup>, ожидаемая концентрация S-фенилмеркаптуровой кислоты в моче составит 73,6 мкг/г креатинина в моче.

С учётом ожидаемой концентрации креатинина у избранной подгруппы работающих (женщины старше 50 лет) в 2 мМ — 73,6 мкг S-фенилмеркаптуровой кислоты на грамм креатинина в моче соответствует 31 800 мкг/л, что можно считать КУБ в моче.

#### **Винилхлорид**

Винилхлорид — вещество 1-го класса опасности. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 5 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 1 мг/м<sup>3</sup>. Иностранные аналоги биологической ПДК не установлены.

Винилхлорид в организме под действием оксидаз образует реакционноспособный эпиксидный интермедиат (1-хлороксиран), который перегруппировывается в 2-хлорацетальдегид и присоединяет воду с образованием гликольальдегида. 1-Хлороксиран образует аддукты с GSH, 2-хлорацетальдегид — с белками. Минорным метаболитом является 2-хлоруксусная кислота.

В работе [18] дана оценка связи экспозиции к винилхлориду с содержанием тиодиксусной кислоты в моче, на уровне ПДК<sub>р.з.</sub> она определена в 0,27 мкг/мл в конце смены, что и можно рекомендовать в качестве КУБ.

#### **Диметилбензол (смесь орто-, мета-, пара-изомеров)**

Диметилбензол представляет собой смесь трёх изомеров, нормированных каждый по отдельности. Для диметилбензола установлены ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 150 мг/м<sup>3</sup> и ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 50 мг/м<sup>3</sup>. ВЕI (иностранный аналог биологической ПДК) установлен по суммарному содержанию метилгиппуровых кислот в моче на уровне 1,5 г/л в конце смены.

Биотрансформация ксилолов в организме протекает двумя путями: *основной* — гидроксирование метильной группы (метилбензиловые спирты) и далее окисление до метилбензойных

кислот, основным экскретируемым метаболитом которых являются метилгиппуровые кислоты (2-, 3- или 4-, соответственно); *минорный* — окисление бензольного кольца с образованием ксиленолов (2,3-, 3,4-, 2,4-, и 2,5-) и их конъюгатов (глюкуронидов и сульфатов).

Фоновые концентрации метилгиппуровых кислот в моче у неэкспонированных на производстве лиц составляли менее 2 мг/г креатинина. В работе [19] приведена математическая зависимость концентрации в моче метилгиппуровой кислоты от экспозиции к смеси изомеров ксилола: угол наклона прямой составил 2,8 мг метилгиппуровой кислоты/л/мг/м<sup>3</sup>. Следовательно, при постоянной экспозиции на уровне среднесменной ПДК<sub>р.з.</sub> (50 мг/м<sup>3</sup>) концентрация смеси метилгиппуровых кислот в моче составит 140 мг/л, что значительно ниже ВЕИ (1500 мг/л). Таким образом, в качестве КУБ метилгиппуровых кислот в моче можно рекомендовать 140 мг/л.

#### **Дихлорметан**

Дихлорметан — вещество 4-го класса опасности. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 100 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 50 мг/м<sup>3</sup>. ВЕИ установлен по содержанию дихлорметана в моче на уровне 0,3 мг/л и крови — 1 мг/л.

Биотрансформация протекает двумя путями: окисление до монооксида углерода под действием оксидаз и окисление до диоксида углерода с участием глутатионтрансферазы (через образование формилхлорида — наиболее реакционно-способного интермедиата), кроме того, возможно образование формальдегида (из GS-CHO) [20].

По данным ASTDR, коэффициент линейной регрессии концентрации дихлорметана в моче при различных концентрациях во вдыхаемом воздухе составляет 0,089 мкг/л/мг/м<sup>3</sup>. Таким образом, при постоянной экспозиции на уровне среднесменной ПДК<sub>р.з.</sub> (50 мг/м<sup>3</sup>) концентрация дихлорметана в моче составит 4,5 мкг/л, что значительно ниже ВЕИ (300 мкг/л). Следовательно, 4,5 мкг/л дихлорметана в моче можно считать контрольным уровнем.

#### **Смесь предельных углеводородов C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>–C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>**

Смесь предельных углеводородов C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>–C<sub>10</sub>H<sub>22</sub> представляет собой вещество 3-го класса опасности, смесь 5 соединений: гексан, гептан, октан, нонан и декан. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 30 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.</sub> не установлена.

Соотношения в атмосферном воздухе вблизи нефтеперерабатывающих заводов (% масс.): гексан — 16%, гептан — 65%, октан — 16%, нонан — 1%, декан — 1% [21].

Иностранные аналоги биологической ПДК установлены по содержанию общего (после кислотного гидролиза) 2,5-гександиона в моче на уровне 5 мг/л, свободного — 0,4 мг/л. В ФРГ ВАТ установлен на уровне 3,5 мг/л, в Швейцарии (SUVA) — 5 мг/л, в Японии предельный уровень общего 2,5-гександиона в моче — 3 мг/г креатинина и свободного — 0,3 мг/г креатинина.

Основные превращения *n*-гексана в организме состоят в окислении до спиртов (2- и 1-гексанола) и кетонов (2-гексанона и 2,5-гександиона) преимущественно в печени и лёгких. Токсические эффекты *n*-гексана в основном обусловлены образованием 2,5-гександиона за счет диметилпиррольных соединений с аминогруппами лизина в нервной ткани [21].

Около 3 мг/г креатинина 2,5-гександиона соответствует примерно 240 мг/м<sup>3</sup> *n*-гексана в воздухе (среднесуточное воздействие): следовательно, на уровне среднесуточной концентрации в атмосферном воздухе в моче можно определить 0,625 мг/г креатинина, 2,5-гександиона или в среднем 0,61 мг/л мочи. Что выше ВЕИ для свободного 2,5-гександиона (0,4 мг/л), который и целесообразно использовать в качестве верхнего предела допустимого содержания.

Согласно данным, приведённым в работе [21], в качестве КУБ можно рекомендовать 80 мкг/л диметилпирролнорлейцина в моче.

#### **Стирол**

Стирол — вещество 2-го класса опасности. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 30 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 10 мг/м<sup>3</sup>. Иностранный аналог биологической ПДК (ВЕИ) установлен по сумме миндальной и фенилглиоксальной кислот в моче на уровне 400 мг/г креатинина или стирола на уровне 40 мкг/л.

Стирол — потенциальный канцероген (группа 2В). Восстановительное гидроксирование стирола может проходить по винильной группе с образованием α- и β-гидроксиэтилбензолов или по бензольному кольцу с образованием 4-гидроксистерола. Основной промежуточный метаболит стирола, ответственный за генотоксическое действие, — стирол-7,8-оксид (канцероген 2А), образующий аддукты с глутатионом, а затем из них меркаптуровые кислоты. Гидролиз стирол-7,8-оксида приводит к образованию соответствующего *виц*-диола, и его аддуктов с глюкуроновой и серной кислотами, а последовательное действие алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы приводит к образованию миндальной, фенилглиоксальной и гиппуровой кислот.

В работе [22] приведена математическая зависимость концентрации в моче суммы миндальной и фенилглиоксалевого кислот от уровня внешней экспозиции к стиролу. Коэффициент регрессии составил 7857 мкг/л/мг/м<sup>3</sup>. Таким образом, при постоянной экспозиции на уровне среднесменной ПДК<sub>р.з.</sub> (10 мг/м<sup>3</sup>) суммарная концентрация миндальной и фенилглиоксалевого кислот в моче составит 78 570 мкг/л, что ниже ВЕИ (400 мг/л). Таким образом, с учётом более низкого отечественного норматива (TWA установлен на уровне 10 ppm ~35 мг/м<sup>3</sup>) в качестве КУБ стирола можно рекомендовать 78 570 мкг/л суммы миндальной и фенилглиоксалевого кислот в моче.

### **Тетрахлорметан**

Тетрахлорметан — вещество 2-го класса опасности. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 20 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 10 мг/м<sup>3</sup>. Иностранные аналоги биологической ПДК не установлены.

Основной патогенез отравлений тетрачлорметаном — взаимодействие свободных радикалов с биологическими макромолекулами. Тетрахлорметан под воздействием СУР2Е1 образует активные трихлорметильные радикалы (Cl<sub>3</sub>C•), рекомбинация которых с водой, друг с другом и кислородом приводит к образованию хлороформа, гексахлорэтана и трихлорметилпероксильных радикалов (Cl<sub>3</sub>COO•) соответственно [23]. Восстановление Cl<sub>3</sub>COO• радикалов глутатионом способствует образованию фосгена, который образует 2-оксотиазолидин-4-карбоновую кислоту, диглутатионилдителиокарбонат и разнообразные аддукты [24].

В работе [25] описана математическая зависимость концентрации тетрачлорметана в крови и моче от уровня внешней экспозиции:

- концентрация тетрачлорметана в крови (мкг/л) = 1,55 · внешнюю экспозицию (мг/м<sup>3</sup>) — 0,16;
- концентрация тетрачлорметана в моче (мкг/л) = 0,13 · внешнюю экспозицию (мг/м<sup>3</sup>) + 0,056.

При постоянной экспозиции на уровне среднесменной ПДК<sub>р.з.</sub> (10 мг/м<sup>3</sup>) концентрация тетрачлорметана в крови составит 15 нг/мл, в моче — 1,3 нг/мл (можно рекомендовать в качестве КУБ).

### **Тетрахлорэтилен**

Тетрахлорэтилен — вещество 2-го класса опасности, канцероген. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 30 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 10 мг/м<sup>3</sup>. Иностранные аналоги биологической ПДК не установлены.

Биотрансформация тетрачлорэтилена в организме протекает по двум необратимым путям: окисление на СУР450 (продукты — трихлорацетилхлорид и трихлоруксусная кислота), промежуточное образование тетрачлороксирана, способного гидролизиро-

ваться до нестабильного 1,2-дихлорэтан-1,2-диола, и конъюгация с GSH. Реакционный интермедиат дихлортиокетен образуется из S-трихлорвинил-L-цистеина под действием бета-лиаз.

Для биологического мониторинга воздействия тетрачлорэтилена в США рекомендованы, но не установлены, уровни трихлоруксусной кислоты в моче — 3,5 мг/л (соответствует экспозиции 167 мг/м<sup>3</sup>; коэффициент регрессии — 20,9 мкг/л/мг/м<sup>3</sup>) и 0,5 мг/л тетрачлорэтилена в крови. При постоянной экспозиции на уровне среднесменной ПДК<sub>р.з.</sub> (10 мг/м<sup>3</sup>) уровень трихлоруксусной кислоты в моче составит 209 мкг/л, что можно рекомендовать в качестве КУБ.

### **1,1,1-Трихлорэтан**

Трихлорэтан — вещество 4-го класса опасности. Потенциальный канцероген (2А по МАИР). ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 20 мг/м<sup>3</sup>. ВЕИ не установлен. 97 % трихлорэтана выводится из организма в неизменённом виде через легкие, а оставшаяся часть окисляется системой цитохрома Р450 до 2,2,2-трихлорэтанола, а затем до трихлоруксусной кислоты. Однако при оценке их полезности в качестве биомаркеров воздействия важно отметить, что эти метаболиты также являются продуктами метаболизма трихлорэтилена и тетрачлорэтилена [26]. Поэтому КУБ трихлорэтана в моче целесообразно определять как и для тетрачлорэтилена по трихлоруксусной кислоте — 0,2 мг/л.

### **Толуол**

Толуол — вещество 3-го класса опасности. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 150 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 50 мг/м<sup>3</sup>.

Начальными стадиями биотрансформации толуола являются метилирование и гидрокселирование по кольцу, которые катализируются изоферментами цитохрома Р450.

Считается, что бензиловый спирт превращается в бензойную кислоту в две стадии под действием алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. Бензойная кислота затем выводится в виде конъюгата с глицином — гиппуровой кислоты. Однако при экспозиции к толуолу на уровне ПДК не происходит превышения концентрации гиппуровой кислоты относительно высокого естественного фона.

Согласно [27], коэффициент корреляции между содержанием *орто*-крезола в моче и толуола во вдыхаемом воздухе является переменной величиной и на уровне ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> составляет 0,04 мкг/л/мг/м<sup>3</sup>, следовательно, в качестве контрольного уровня *орто*-крезола в моче можно рекомендовать 1,9 мкг/л.

### **Трихлорэтилен**

Трихлорэтилен — вещество 3-го класса опасности, канцероген. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 30 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> —

10 мг/м<sup>3</sup>. ВЕI установлен по содержанию трихлоруксусной кислоты в моче на уровне 15 мг/л.

Трихлорэтилен подвергается метаболизму цитохромом P450 с образованием эпоксида, трихлорэтиленоксида, который затем метаболизируется до хлоралгидрата, который либо дополнительно окисляется альдегиддегидрогеназой до трихлоруксусной кислоты, либо восстанавливается алкогольдегидрогеназой до трихлорэтанола. Трихлорэтанол образует конъюгаты с глюкурономидом и выводится почками. Согласно [28], референтным уровнем трихлоруксусной кислоты в моче является 1 мг/л.

В работе [28] приведена математическая зависимость концентрации трихлорэтилена в моче от уровня внешней экспозиции: концентрация трихлорэтилена в моче (мкг/л) = 0,081 внешняя экспозиция (мг/м<sup>3</sup>) + 4,27.

При постоянной экспозиции на уровне среднесуточной ПДК<sub>р.з.</sub> (10 мг/м<sup>3</sup>) концентрация трихлорэтилена в моче составит 5 нг/мл, которую можно рекомендовать в качестве КУБ.

#### **Фенол**

Фенол — вещество 2-го класса опасности. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 1 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 0,3 мг/м<sup>3</sup>. ВЕI установлен по содержанию фенола в моче на уровне 100 мг/л.

Фенол образует аддукты с глюкуроновой и серной кислотами (основные), а также под действием СУР2Е1 подвергается окислению до катехола или гидрохинона (также способных образовывать аддукты с глюкуроновой и серной кислотами), затем дегидрированию под действием катехолоксидазы до орто-хинона, затем, с раскрытием цикла, до цис-цис-муконовой кислоты, которая при окислении образует фумаровую кислоту, вовлекаемую в цикл трикарбоновых кислот [29].

Математическая зависимость содержания фенола в моче от уровня внешней экспозиции имеет следующий вид: концентрация фенола в моче (мг/л) = 20 · внешнюю экспозицию (мг/м<sup>3</sup>).

При постоянной экспозиции на уровне среднесуточной ПДК<sub>р.з.</sub> (0,3 мг/м<sup>3</sup>) концентрация фенола в моче составит 6 мг/л, которую можно рекомендовать в качестве КУБ.

#### **Эпихлоргидрин**

Эпихлоргидрин — вещество 2-го класса опасности, канцероген. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> — 2 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> — 1 мг/м<sup>3</sup>. ВЕI не установлен.

Эпихлоргидрин сам по себе является реакционноспособным соединением — эпоксидом, который образует аддукты с глутатионом и подвергается действию эпоксидгидролазы. Наиболее информативным биомаркером является 3-хлор-2-гидроксипропилмеркаптуровая кислота [30].

Коэффициент регрессии зависимости содержания 3-хлор-2-гидроксипропилмеркаптуровой кислоты в моче от уровня внешней экспозиции к эпихлоргидрину составляет, по данным [31], 120,9 мкг/л/мг/м<sup>3</sup>.

При постоянной экспозиции на уровне среднесуточной ПДК<sub>р.з.</sub> (1 мг/м<sup>3</sup>) концентрация 3-хлор-2-гидроксипропилмеркаптуровой кислоты в моче составит 120 мкг/л мочи, которую можно рекомендовать в качестве КУБ.

#### ***N*-нитрозодиметиламин и метилирующие агенты в целом**

*N*-нитрозодиметиламин (НДМА) — вещество 1-го класса опасности, представляет собой летучий нитрозамин, являющийся канцерогенным продуктом окисления несимметричный диметилгидразин (НДМГ). НДМА обнаруживается в пищевых продуктах (нитриты), табачном дыме, лекарствах (метформин). В небольших концентрациях НДМА встречается как побочный продукт дезинфекции на водоочистных сооружениях во время хлорирования воды.

В рабочей зоне НДМА не нормирован. Биологические индексы экспозиции или другие аналоги биологических ПДК для НДМА не известны.

В организме НДМА подвергается активации под действием СУР2Е1 Реакционноспособным интермедиатом является метилгидразоний — сильный алкилирующий агент, в первую очередь взаимодействующий с глутатионом с образованием метилмеркаптуровой кислоты.

Селективные биомаркеры НДМА не известны, однако общими маркерами метилирующих агентов являются метилмеркаптуровая кислота в моче и метилированные нуклеотиды в крови: N7-метилгуанин (основной), N3-метиладенин и O4-метилтимин, антитела к 7-метилгуанину [32].

Биомаркеры эффекта: хемоаттрактантные белки моноцитов 1 и 3 (MCP-1 и MCP-3) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF); увеличение циркулирующих нейтрофилов; повышенный уровень гиалуриновой кислоты в сыворотке.

Биотрансформация НДМА приводит к образованию, помимо метилмеркаптуровой кислоты, N7-метилгуанина (67 % от прочих метилированных азотистых оснований). Первичными аддуктами метилированной ДНК, возникающими в результате воздействия нитрозаминов, таких как НДМА, являются (в порядке убывания распространенности) N7-метилгуанин, O6-метилгуанин, N3-метиладенин и O4-метилтимин [33].

Диапазоном содержания N7-метилгуанина в крови является 21 ± 4 нг/мл [34]. Таким образом,

**Результаты обоснования КУБ вредных химических веществ**  
**Results of substantiation of the biomarkers' control levels of harmful chemicals**

Вещество (биомаркер) Substance (biomarker)	ПДК <sub>р.з.с.с./</sub> мг/м <sup>3</sup> OEL, mg/m <sup>3</sup>	КУБ, мкг/л BCL, µg/L	КУБ, мкг/ммоль креатинина BCL, µg /mmol creat.	Корреляция* Correlation*
N,N-диметилформамид (N-метилформамид) N,N-dimethylformamide (N-methylformamide)	10	1,5 · 10 <sup>4</sup>	7,5 · 10 <sup>3</sup>	$C_{\text{моча}} = 1,56 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 1,56 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Ацетон (ацетон) Acetone (acetone)	200	2,9 · 10 <sup>4</sup>	1,45 · 10 <sup>4</sup>	$C_{\text{моча}} = 1100 \cdot C_{\text{р.з.}} + 100$ $C_{\text{urine}} = 1100 \cdot C_{\text{w.a.}} + 100$
Бутанол-1 (бутанол-1)** Butanol-1 (butanol-1)**	10	5,6 (кровь / blood)	Нет	$C_{\text{кровь}} = 0,56 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{blood}} = 0,56 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Бензол (S-фенилмеркаптуровая кислота) Benzene (S-phenylmercapturic acid)	5	3,2 · 10 <sup>4</sup>	1,6 · 10 <sup>4</sup>	$C_{\text{моча}} = 6 \cdot C_{\text{р.з.}} + 1,8$ $C_{\text{urine}} = 6 \cdot C_{\text{w.a.}} + 1,8$
Винилхлорид (тиодиуксусная кислота) Vinylchloride (thiodiacetic acid)	1	2,7 · 10 <sup>2</sup>	1,35 · 10 <sup>2</sup>	$C_{\text{моча}} = 0,27 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 0,27 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Диметилбензолы (сумма метилгиппуровых кислот) Dimethylbenzenes (sum of methylhippuric acids)	50	1,4 · 10 <sup>5</sup>	0,7 · 10 <sup>4</sup>	$C_{\text{моча}} = 2,8 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 2,8 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Дихлорметан (дихлорметан) Dichloromethane (dichloromethane)	50	4,5	2,25	$C_{\text{моча}} = 0,089 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 0,089 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Смесь предельных углеводородов C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> –C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> (диметилпирролнорлейцин) Mixture of aliphatic hydrocarbons C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> –C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> (dimethylpyrrolenorleucine)	30 (ПДК <sub>р.з.м.п.</sub> )	0,8 · 10 <sup>2</sup>	0,4 · 10 <sup>2</sup>	$C_{\text{моча}} = 16,6 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 16,6 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Стирол (сумма миндальной и фенилглиоксалевого кислот) Styrene (sum of mandelic and phenylglyoxalic acids)	10	7,8 · 10 <sup>4</sup>	3,9 · 10 <sup>4</sup>	$C_{\text{моча}} = 7857 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 7857 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Тетрахлорметан (тетрахлорметан) Tetrachloromethane (tetrachloromethane)	10	1,3	0,65	$C_{\text{моча}} = 0,13 \cdot C_{\text{р.з.}} + 0,056$ $C_{\text{urine}} = 0,13 \cdot C_{\text{w.a.}} + 0,056$
Тетрахлорэтилен и 1,1,1-трихлорэтан (трихлоруксусная кислота) Tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane (trichloroacetic acid)	10	0,2	0,1	$C_{\text{моча}} = 20,9 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 20,9 \cdot C_{\text{w.a.}}$
	20	–	–	Нет*** / No***
Толуол (орто-крезол) Toluene (ortho-cresol)	50	1,9	0,95	$C_{\text{моча}} = 0,04 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 0,04 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Трихлорэтилен (трихлорэтилен) Trichloroethylene (trichloroethylene)	10	5,0	2,5	$C_{\text{моча}} = 0,081 \cdot C_{\text{р.з.}} + 4,27$ $C_{\text{urine}} = 0,081 \cdot C_{\text{w.a.}} + 4,27$
Фенол (фенол) Phenol (phenol)	0,3	6,0 · 10 <sup>3</sup>	3,0 · 10 <sup>3</sup>	$C_{\text{моча}} = 20 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 20 \cdot C_{\text{w.a.}}$
Эпихлоргидрин (3-хлор-2-гидроксипропилмеркаптуровая кислота) Epichlorohydrine (3-chloro-2-hydroxypropylmercapturic acid)	1,0	1,2 · 10 <sup>2</sup>	0,6 · 10 <sup>2</sup>	$C_{\text{моча}} = 120,9 \cdot C_{\text{р.з.}}$ $C_{\text{urine}} = 120,9 \cdot C_{\text{w.a.}}$
N-нитрозодиметиламин и метилирующие агенты в целом (метилмеркаптуровая кислота) N-nitrosodimethylamine and methylation agents in general	Нет No	4,5	2,25	Нет*** No***
Этиленоксид (2-гидроксиэтилмеркаптуровая кислота) Ethyleneoxide (2-hydroxyethylmercapturic acid)	1	4,4	2,2	Нет*** No***
Акролеин (2-гидроксипропилмеркаптуровая кислота) Acrolein (2-hydroxypropylmercapturic acid)	0,2	0,6 · 10 <sup>4</sup>	0,3 · 10 <sup>4</sup>	Нет*** No***

Примечание. \* – Математическая формализация зависимости экспозиции с концентрацией биомаркера вида  $C_{\text{моча}}$  (мкг/л) =  $k$  (мкг/л/мг/м<sup>3</sup>) ·  $C$  (концентрация в воздухе рабочей зоны, в мг/м<sup>3</sup>) +  $b$  (мкг/л); \*\* – концентрации в крови не нормированы на креатинин; \*\*\* – данные о связи экспозиции с концентрацией биомаркера отсутствуют.

Note. \* – Mathematical formalization of the exposure dependence with the biomarker concentration of the form  $C_{\text{urine}}$  (µg/L) =  $k$  (µg/L/mg/m<sup>3</sup>) ·  $C_{\text{w.a.}}$  (concentration in the air of the work area, in mg/m<sup>3</sup>) +  $b$  (µg/L); \*\* – concentrations in the blood are not normalized to creatinine; \*\*\* – there are no data on the exposure levels dependence with the biomarker concentration.

29 нг/мл N7-метилгуанина в крови может служить КУБ биомаркеров НДМА и прочих метилирующих агентов.

Маркером НДМА является метилмеркаптуровая кислота – продукт метилирования глутатиона, а также N7-метилгуанин – продукт метилирования азотистого основания ДНК. Продукты метилирования не являются селективными по отношению к НДМА и могут образовываться в организме при курении, поступлении продуктов горения углеводов [35].

Анализ литературных данных о естественных уровнях метилмеркаптуровой кислоты в моче показывает, что они находятся в диапазоне от 0,57 до 4,50 нг/мл (медиана 2,78 нг/мл) [36]. Таким образом, 4,5 нг/мл может служить в качестве допустимого уровня метилмеркаптуровой кислоты. Превышение естественно обусловленного уровня является критерием для отнесения человека к группе повышенного риска.

Метилирование – один из важнейших механизмов генотоксического действия ксенобиотиков, мониторинг уровня метилирования может служить основой для биологического мониторинга производственного воздействия НДМА и других метилирующих агентов (диметилсульфат, йодистый метил и др.).

#### **Этиленоксид**

Этиленоксид – вещество 2-го класса опасности, канцероген. ПДК<sub>р.з.м.р.</sub> – 3 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>р.з.с.с.</sub> – 1 мг/м<sup>3</sup>. ВЕИ не установлен.

Окись этилена – алкилирующий агент; обладает раздражающим, сенсibiliзирующим, наркотическим действием. Кроме того, проявляет генотоксические и мутагенные свойства, МАИР относит окись этилена к группе 1, считая доказанным его канцерогенное действие на человека. Наиболее информативным биомаркером производственного воздействия этиленоксида является 2-гидроксиэтилмеркаптуровая кислота в моче, максимальная концентрация которой у неэкспонированных лиц может достигать 4,4 мкг/л [36], поэтому её следует рекомендовать в качестве КУБ

#### **Акролеин**

Акролеин относится ко 2-му классу опасности, канцероген. ПДК<sub>р.з.</sub> – 0,2 мг/м<sup>3</sup>. ВLV или другие аналоги биологической ПДК не установлены.

Акролеин способен образовывать аддукты с нуклеофильными группами белков и нуклеиновых кислот. Основной путь элиминации акролеина – образование конъюгатов с глутатионом с последующей деградацией до промежуточного продукта S-(3-оксипропил)-N-ацетилцистеина и основного биомаркера – N-ацетил-S-(3-гидрок-

сипропил)-L-цистеина в моче (синоним – 3-гидроксипропилмеркаптуровая кислота) [37]. Данный биомаркер является селективным по отношению к акролеину и пропиленоксиду.

Окисление акролеина до акриловой кислоты препятствует образованию аддуктов с глутатионом, но ее гидратация приводит к образованию 3-гидроксипропионовой и малоновой кислот. Действие эпоксидазы на акролеин способствует образованию оксиран-2-карбальдегида и глицеральдегида. Минорным метаболитом – продуктом гидролиза глутатиона является N-ацетил-S-(2-карбокси-2-гидроксиэтил)-L-цистеин.

Анализ литературных данных о фоновых уровнях 3-гидроксипропилмеркаптуровой кислоты в моче показывает, что они находятся в диапазоне от 91,1 до 669,8 нг/мл (медиана 221,1 нг/мл) [38]. Таким образом, 669 нг/мл 3-гидроксипропилмеркаптуровой кислоты в моче может служить в качестве КУБ акролеина.

## **Обсуждение**

В данной работе впервые введено понятие и дано обоснование контрольных уровней биомаркеров вредных химических веществ в крови и моче работающих во вредных условиях труда для персонализации подходов к проведению их медицинского обследования. Предложено обоснование контрольных уровней 18 вредных химических веществ органической природы, которые составляют значительную часть химической нагрузки на работников предприятий отечественной промышленности [7]. Результаты обоснования суммированы в таблице.

**Ограничения исследования.** Обоснование контрольных уровней проведено только для ряда органических соединений с использованием литературных данных о наблюдавшихся концентрациях веществ в воздухе рабочей зоны и концентрациях в биологических средах работающих.

## **Заключение**

Использование предложенных КУБ для интерпретации результатов определения биомаркеров вредных химических веществ в ходе медицинского обследования работников, занятых во вредных условиях труда, позволит персонализировать подходы к проведению медицинского обследования, повысить эффективность решений о принятии мер защиты людей, в том числе о смене условий труда, выдаче рекомендаций по применению дополнительных средств защиты, а также профилактических препаратов, обеспечению защиты временем и расстоянием.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп 3, 9–17, 19–20, 22–38 см. в References)

1. Уколов А.И., Радилов А.С. О развитии идей биологического контроля производственного воздействия вредных химических веществ (дискуссия). *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(11): 740–6.
2. Порядок применения результатов медико-биологических исследований для доказательства причинения вреда здоровью населения негативным воздействием химических факторов среды обитания: методические рекомендации 2.1.10.3165–14. М.; 2014. 66 с.
4. Саночки И.В., Уланова И.П., Авилова Г.Г., Ткачева Т.А. и др. Биологический контроль производственного воздействия вредных веществ: Методические рекомендации № 5205-90. М.; 1990. 30 с.
5. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (ГОСТ 12.1.007-76).
6. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания. Руководство Р 2.1.10.3968–23.
7. Уколов А.И., Комбарова М.Ю., Рейнюк В.Л., Баринов В.А., Радилов А.С. Анализ перспективных направлений совершенствования методической части системы биологического мониторинга на потенциально химически опасных объектах (аналитический обзор). *Токсикологический вестник*. 2024; 32(3): 137–61.
8. Меньшиков В.В. Лабораторный специалист и клиническая интерпретация лабораторных результатов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(5): 60–4.
18. Шахметов С.Ф., Журба О.М., Алексеев А.Н., Меринов А.В., Дорогова В.В. Биологический мониторинг хлороорганических углеводородов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; (1): 39–42.
21. Уколов А.И., Мигаловская Е.Д., Радилов А.С. Хроматомасс-спектрометрическое исследование биологических образцов крыс подвергавшихся воздействию алифатических углеводородов с числом атомов углерода от 6 до 10. *Биомедицинский журнал*. *Medline.ru*. 2015; 16: 335–43.

## REFERENCES

1. Ukolov A.I., Radilov A.S. On the development of ideas for biological control of industrial exposure to harmful chemicals (discussion). *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62(11): 740–6. (in Russian)
2. The procedure for applying the results of biomedical research to prove harm to public health caused by the negative effects of chemical factors of the environment: methodological recommendations 2.1.10.3165-14. Moscow. (in Russian)
3. OECD (2022), Occupational Biomonitoring Guidance Document, OECD Series on Testing and Assessment, No. 370. OECD Publishing, Paris.
4. Sanotsky I.V., Ulanova I.P., Avilova G.G., Tkacheva T.A. and others. Biological control of industrial exposure to harmful substances: Methodological recommendations No. 5205-90. Moscow; 1990. 30. (in Russian)
5. Interstate standard. A system of occupational safety standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements (GOST 12.1.007-76).
6. Guidelines for assessing the risk to public health when exposed to chemicals that pollute the environment. Manual R 2.1.10.3968-23. (in Russian)
7. Ukolov A.I., Kombarova M.Yu., Reynyuk V.L., Barinov V.A., Radilov A.S. Analysis of promising areas for improving the methodological part of the biological monitoring system at potentially chemically hazardous sites (analytical review). *Toksikologicheskii vestnik*. 2024; 32(3): 137–61. (in Russian)
8. Menshikov V.V. Laboratory specialist and clinical interpretation of laboratory results. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(5): 60–4. (in Russian)
9. Barr D.B., Wilder L.C., Caudill S.P., Gonzalez A.J., Needham L.L., Pirkle J.L. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect*. 2005; 113(2): 192–200. <https://doi.org/10.1289/ehp.7337>
10. WHO 1996. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Vol 1. Geneva: World Health Organization.
11. Koh S.B., Cha B.S., Park J.K., Chang S.H., Chang S.J. The metabolism and liver toxicity of N,N-dimethylformamide in the isolated perfused rat liver. *Yonsei Med J*. 2002; 43(4): 491–9.
12. Käfferlein H.U., Ferstl C., Burkhart-Reichl A., Hennebrüder K., Drexler H., Brüning T., Angerer J. The use of biomarkers of exposure of N,N-dimethylformamide in health risk assessment and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry. *Occup Environ Med*. 2005; 62(5): 330–6.
13. Wang V.S., Shih T.S., Cheng C.C., Chang H.Y., Lai J.S., Lin C.C. Evaluation of current biological exposure index for occupational N, N-dimethylformamide exposure from synthetic leather workers. *J Occup Environ Med*. 2004; 46(7): 729–36.
14. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2022. Toxicological Profile for Acetone. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
15. Swiercz R., Korsak Z., Rydzynski K. Kinetics of n-butyl alcohol and m-xylene in blood during single and combined inhalation exposure in rats. *Int J Occup Med Environ Health*. 1995; 8(4): 361–5.
16. Lin Y.S., Vermeulen R., Tsai C.H., Waidyanatha S., Lan Q., Rothman N., Smith M.T. Albumin adducts of electrophilic benzene metabolites in benzene-exposed and control workers. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(1): 28–34.
17. Boogaard P.J., van Sittert N.J. Biological monitoring of exposure to benzene: a comparison between S-phenylmercapturic acid, trans,trans-muconic acid, and phenol. *Occupational and Environmental Medicine*. 1995; 52:611–20.
18. Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M., Alekseenko A.N., Merinov A.V., Dorogova V.B. Biological monitoring of organochlorine hydrocarbons in the production of vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Occupational Medicina truda i promyshlennaya e kologiya*. 2017; (1): 39–42. (in Russian)
19. Inoue O., Seiji K., Kawai T. et al. Excretion of methylhippuric acids in urine of workers exposed to a xylene mixture: Comparison among three xylene isomers and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993; 64: 533–9.
20. Casanova M., Deyo D.F., Heck H. Dichloromethane (methylene chloride): metabolism to formaldehyde and formation of DNA-protein cross-links in B6C3F1 mice and Syrian golden hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1992; 114(1): 162–5.
21. Ukolov A.I., Migalovskaya E.D., Radilov A.S. Chromatograph-mass spectrometric study of biological samples of rats exposed to aliphatic hydrocarbons with the number of carbon atoms from 6 to 10. *Biomeditsinskij zhurnal Medline.ru*. 2015; 16: 335–43. (in Russian)
22. Triebig G., Stark T., Ihrig A., Dietz M.C. Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. *J Occup Environ Med*. 2001; 43(5): 494–500.
23. Manautou J.E., Campion S.N., Aleksunes L.M. 9.08 – Regulation of Hepatobiliary Transporters during Liver Injury, Editor(s): Charlene A. McQueen, Comprehensive Toxicology (Second Edition), Elsevier, 2010: 175–220.
24. Mehendale M., 7.19 – Halogenated Hydrocarbons, Editor(s): Charlene A. McQueen, Comprehensive Toxicology (Second Edition), 2010: 459–74.
25. Ghittori G. et al. Biological Monitoring of Workers Exposed to Carbon Tetrachloride Vapor. *Appl Occup Environ Hyg*. 1994; 9: 353–7.
26. Waksman J.C., Phillips S.D. Biologic markers of exposure to chlorinated solvents. *Clin Occup Environ Med*. 2004; 4(3): 413–21.
27. Ikeda M., Ukai H., Kawai T., Inoue O., Maejima Y., Fukui Y., Ohashi F., Okamoto S. Changes in correlation coefficients of exposure markers as a function of intensity of occupational exposure to toluene. *Toxicol Lett*. 2008; 179(3): 148–54. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.003>
28. Imbriani M., Niu Q., Negri S., Ghittori S. Trichloroethylene in urine as biological exposure index. *Ind Health*. 2001; 39(3): 225–30. <https://doi.org/10.2486/indhealth.39.225>
29. Jha A., Joby R., Kudale S., Modi N., Dhaneshwar A., Desai N. Biodegradation of phenol using hairy roots of Helianthus annuus L. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2013; 77: 106–13.
30. Hirakawa B. Epichlorohydrin. Editor(s): Philip Wexler, *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)* Elsevier; 2005: 228–9.
31. De Rooij B.M., Boogaard P.J., Commandeur J.N., Vermeulen N.P. 3-Chloro-2-hydroxypropylmercapturic acid and  $\alpha$ -chlorohydrin as biomarkers of occupational exposure to epichlorohydrin. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997; 3(3): 175–85.
32. Niot-Mansart V., Muhamedi A., Arnould J.P. A competitive ELISA detecting 7-methylguanosine adduct induced by N-nitrosodimethylamine exposure. *Hum Exp Toxicol*. 2005; 24(2): 89–94.
33. Gallo V., Khan A., Gonzales C., Phillips D.H., Schoket B., Györfy E., Anna L., Kovács K., Møller P., Loft S., Kyrtopoulos S., Matullo G., Vineis P. Validation of biomarkers for the study of environmental carcinogens: a review. *Biomarkers*. 2008; 13(5): 505–34.
34. Topp H., Sander G., Heller-Schöch G., Schöch G. Determination of 7-methylguanine, N2,N2-dimethylguanosine, and pseudouridine in ultrafiltrated serum of healthy adults by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*. 1987; 161(1): 49–56.
35. Scherer G., Urban M., Hagedorn H.W., Serafin R., Feng S., Kapur S. et al. Determination of methyl-, 2-hydroxyethyl- and 2-cyanoethylmercapturic acids as biomarkers of exposure to alkylating agents in cigarette smoke. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010; 878(27): 2520–8.
36. Frigerio G., Mercadante R., Polledri E., Missineo P., Campo L., Fustinoni S. An LC-MS/MS method to profile urinary mercapturic acids, metabolites of electrophilic intermediates of occupational and environmental toxicants. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019; 1117: 66–76.
37. Eckert E., Schmid K., Schaller B., Hiddemann-Koca K., Drexler H., Göen T. Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Occup Environ Health*. 2011; 214(3): 196–204.
38. Stevens J.F., Maier C.S. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(1): 7–25.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Уколов Антон Игоревич** – кандидат хим. наук, заведующий отделом токсикологии ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл. г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: ukolov.ai@gpRech.ru

**Орлова Ольга Игоревна** – кандидат хим. наук, ведущий научный сотрудник ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: orlova@yandex.ru

**Баринов Владимир Александрович** – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vladbar50@yandex.ru

**Радилев Андрей Станиславович** – доктор мед. наук, профессор, и. о. директора ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмолловский, Россия. E-mail: a.radilov@icloud.com

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Anton I. Ukolov** – PhD, head of department of toxicology, Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2911-1260> E-mail: ukolov.ai@gpech.ru

**Olga I. Orlova** – PhD, leading researcher, Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0009-0000-6619-2744> E-mail: orlova@yandex.ru

**Vladimir A. Barinov** – Dr.Sci, professor, chief researcher, Scientific and Clinical Center of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg, 192019, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-3276-8036> E-mail: vladbar50@yandex.ru

**Andrei S. Radilov** – Dr. Sci., Professor, Acting director of Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0776-7434> E-mail: a.radilov@icloud.com

