

Уколов А.И.^{1,2}, Комбарова М.Ю.¹, Рейнюк В.Л.², Баринов В.А.², Радилов А.С.¹

Анализ перспективных направлений совершенствования методической части системы биологического мониторинга на потенциально химически опасных объектах (аналитический обзор)

¹ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация;

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время в Российской Федерации в практике промышленной медицины не используются методы биологического мониторинга органических соединений — дополнения к производственному контролю, заключающегося в регулярном измерении содержания биомаркеров вредных химических веществ в организме работающих.

Цель исследования — анализ доступных научных публикаций и методических документов о биомаркерах вредных органических веществ, формирование выводов о направлениях развития методического обеспечения биологического мониторинга органических соединений в Российской Федерации.

Материал и методы. Использованы доступные научные публикации, методические указания Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, материалы Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ (РПОХБВ) и зарубежные методические документы, в частности Агентства по токсичным веществам и регистру заболеваний (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, США).

Результаты. Собран перечень наиболее распространённых вредных органических веществ, обращающихся на опасных химических объектах, и их биомаркеров, методик их измерений в биологических средах. Выполнен анализ отечественных и зарубежных гигиенических нормативов содержания токсикантов или их маркеров в биологических средах.

Ограничения исследования. Аналитический обзор методов биологического мониторинга выполнен только для органических соединений и не включает неорганические вещества.

Заключение. Аналитический обзор позволил выявить следующие необходимые методические элементы для внедрения биологического мониторинга в Российской Федерации: разработка по меньшей мере 9 химико-аналитических методик определения биомаркеров в биологических средах работающих, внедрение иммунохроматографических методов при проведении биологического мониторинга работающих для уточнения достоверности данных анамнеза об отношении к алкоголю, табакокурению и лекарственным препаратам, экспериментальные исследования по обнаружению и идентификации биомаркеров экспозиции к ряду органических соединений, экспериментальное обоснование отсутствующих в СП 1.2.3685–21 гигиенических нормативов содержания в воздухе рабочей зоны 15 веществ.

Ключевые слова: биомониторинг; биологический контроль; химические риски; токсичные химикаты

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения по биоэтической этике.

Для цитирования: 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): 137–161. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-3-137-161>

Для корреспонденции: Уколов Антон Игоревич, кандидат хим. наук, зам. заведующего отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Участие авторов: Уколов А.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Комбарова М.Ю. — сбор и обработка материала; Рейнюк В.Л., Баринов В.А., Радилов А.С. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 12.12.2023 / Принята в печать: 05.05.2024 / Опубликовано: 28.06.2024

Введение

Согласно методическим указаниям МУ 2.1.10.3165–14¹ центральное место в оценке химического риска отведено «измерению химического вещества (маркера экспозиции) в организме пациента (группы пациентов)» с помощью методов биологического мониторинга, отражающего общее содержание вредных веществ или их маркеров в организме при поступлении из окружающей среды ингаляционным путем, через воду, пищу, почву и потребительские товары.

В области медицины труда или гигиены труда под биомониторингом следует понимать исследование биологических материалов работников на предмет количественного определения вредных веществ, их метаболитов или их биохимических и/или биологических показателей [1].

Развитием концепции биомониторинга является переход к биологическому контролю, основные положения которого были установлены в методических рекомендациях по биологическому контролю [2]. Ключевым отличием биологического мониторинга от биологического контроля является наличие нормативов содержания биомаркеров в биологических средах, и, соответственно, требование чувствительности к используемым биомаркерам [3].

Цель – провести анализ перечня веществ, обрабатываемых на потенциально химически опасных объектах и маркеров химических рисков и оценить возможность их биологического мониторинга. Для этого необходимо инвентаризировать аттестованные методики (методики измерений – МИ, методические указания – МУК) измерений веществ или их биомаркеров, отечественные и зарубежные гигиенические нормативы содержания токсикантов или их маркеров в биологических средах, оценить, по литературным данным, пригодность аттестованных методик для проведения биологического мониторинга, сформулировать основные направления развития биологического мониторинга в Российской Федерации.

Результаты и их обсуждение

В ходе выполнения работы были проанализированы данные о контролируемых химических факторах на потенциально химически опасных объектах, обслуживаемых Федеральным медико-биологическим агентством (ФМБА России).

¹ МУ 2.1.10.3165–14 Порядок применения результатов медико-биологических исследований для доказательства причинения вреда здоровью населения негативным воздействием химических факторов среды обитания. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 66 с.

Областью применения методик биологического мониторинга являются неорганические (для которых разработаны соответствующее химико-аналитическое обеспечение и, что не менее важно, референсные диапазоны содержания в биологических средах), органические и элементоорганические соединения, определение которых невозможно при анализе элементного состава биологического образца (эмиссионными и абсорбционными спектральными методами). Однако четкой границы между этими классами соединений не может быть установлено. Поскольку некоторые неорганические соединения, не содержащие атома углерода в молекуле, образуют множество биологически активных продуктов конденсации с альдегидами и кетонами в биологических средах [4], а их определение методами спектрометрии с индуктивно связанной плазмой или другими, характерными для неорганических соединений, невозможно в биологических образцах.

Учитывая вышесказанное, нами была проведена инвентаризация методик, биомаркеров и референсных значений, пригодных для биомониторинга экспозиции персонала к веществам 1–4-го классов опасности по ГОСТ 12.1.007–76² (табл. 1–4), за исключением неорганических элементов, в том числе «тяжелых металлов».

Биомаркеры экспозиции в таблице разделены на 6 условных категорий:

1. «Прямые» биомаркеры – содержание неметаболизированной формы в биологических средах.
2. Биомаркеры 1-й фазы метаболизма – продукты взаимодействия с оксидо-редуктазами, гидролазами и пр.
3. Биомаркеры 2-й фазы метаболизма – глюкурониды и сульфаты.
4. Аддукты с глутатионом – продукты взаимодействия с глутатионом (в том числе ацетилцистеиновые аддукты, так называемые меркаптуровые кислоты) целесообразно выделить в отдельную группу из-за их распространенности и высокой значимости в качестве маркеров.
5. Аддукты с нуклеотидами дезоксирибонуклеиновой кислоты (далее – ДНК).
6. Аддукты с биологическими макромолекулами, в том числе гемоглобином, белками крови, в основном альбумином, и липидами.

Анализ данных, представленных в табл. 1, показывает, что всего для 2 из 9 веществ 1-го класса опасности методы биологического мониторинга

² Межгосударственный стандарт ГОСТ 12.1.007–76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» (утв. постановлением Госстандарта СССР от 10 марта 1976 г. N 579).

Таблица 1

Инвентаризация методик, биомаркеров и референсных значений, пригодных для биомониторинга экспозиции персонала к веществам 1-го класса опасности

Вещество	Возможность биологического мониторинга	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
Бенз[а]пирен	МИ 3-гидроксибенз[а]пирена в моче (ФР.1.31.2018.32029) от 1,0 до 100 нг/дм ³	<i>Прямые биомаркеры:</i> Бенз[а]пирен в моче 0,01–4,0 мкг/л (МУК 4.1.3041–12 ¹). Бенз[а]пирен в крови 0,02–2,00 мкг/л (МУК 4.1.3040–12 ¹). <i>Аддукты с ДНК</i> [5]
Озон (O ₃)	Необходима разработка МИ биомаркеров экспозиции	<i>Биомаркеры экспозиции:</i> 3α-гидрокси-5-оксо-5,6-секохолестан-6-аль и 3β-гидрокси-5-оксосекохолестан-6-овая кислота в крови или моче [6, 7]
1,1-Диметилгидразин (НДМГ)	МИ диметилгидразона пиридоксаля в моче [8] (ФР.1.31.2023.47016)	<i>Биомаркеры 1-й фазы:</i> Диметилгидразоны пиридоксаля и пировиноградной кислоты в моче
N-Нитрозодиметиламин (НДМА)	МИ НДМА в моче (МУК 4.1.3231–14 ²)	<i>Общие биомаркеры метилирующих агентов:</i> Метилмеркаптуровая кислота в моче, метилированные нуклеотиды в крови: N ₇ -метилгуанин (основной), N ₃ -метиладенин и O ₄ -метилтимин, антитела к 7-метилгуанину [9]
Винилхлорид	Определение тиодиуксусной кислоты в моче по МУК 4.1.3475–17 ³ [10, 11]	<i>Прямой биомаркер:</i> Винилхлорид в крови (МУК 4.1.3056–13 ⁴) <i>Биомаркеры 1-й фазы:</i> Хлоруксусная кислота в моче (МУК 4.1.3477–17 ⁵) <i>Аддукты с глутатионом:</i> Тиодигликолевая кислота* (МУК 4.1.3474–17 ⁵) N-ацетил-S-(2-гидроксиэтил)цистеин** S-формилметилцистеин S-карбоксиметилцистеин S-(2-гидроксиэтил)цистеин. <i>Аддукты с ДНК:</i> 7-(2-оксоэтил)гуанин (основной), N ₂ ,3-этенугуанин – маркер генотоксического действия. Аддукты с гемоглобином неизвестны.
2,4-Толуилendiизоцианат в США установлен норматив по содержанию общего толуолдиамина в моче на уровне 5 мкг/г креатинина	Необходима разработка МИ общего толуолдиамина в моче	<i>Альбуминовые аддукты в крови по остатку лизина (ожидаемые концентрации от 29 до 269 фмоль/мг альбумина):</i> N-[(3-амино-4-метилфениламино)карбонил]лизин N-[(5-амино-2-метилфениламино)карбонил]лизин N-[(3-амино-2-метилфениламино)карбонил]лизин <i>Альбуминовые аддукты в моче по остатку лизина:</i> N-4-[(4-аминобензил)фениламино]карбониллизин N-4-[(4-ацетиламинобензил)фениламино]карбониллизин Антитела (IgG и IgE) к альбуминовым аддуктам (antiTDI-HAS)
Нитроглицерин в ФРГ установлен норматив по содержанию 1,2-динитроглицерина в плазме крови на уровне 0,4 нг/мл; в Великобритании – по общему содержанию нитрогликолей в 15 мкг/моль креатинина в моче	Необходима разработка МИ 1,2-динитроглицерина в крови	<i>Биомаркер 1-й фазы:</i> 1,2-динитроглицерин в крови [12]

Продолжение Таблицы 1. Начало на стр. 139.

Вещество	Возможность биологического мониторинга	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
Пропиленоксид	Необходима разработка МИ N-ацетил-S-(2-гидроксипропил)-L-цистеина в моче	Аддукт с гемоглобином по остатку валина: N-(R,S)-2-гидроксипропилвалин [39] – ожидаемая концентрация составляет 80 пмоль/г глобина; Аддукты с глутатионом: N-ацетил-S-(2-гидроксипропил)-L-цистеин в моче [13] Аддукты с ДНК: N7-(2- гидроксипропил)гуанозин N3-(2-гидроксипропил)аденозин N6-(2-гидроксипропил)аденозин в крови [14]
Диоксины	Необходима разработка высокочувствительной МИ 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксина	Наиболее перспективным биомаркером эффекта являются маркеры окислительного стресса [15]

Примечание. * – общий биомаркер для винилиденхлорида, этиленоксида и 2,2-дихлорэтилового эфира; ** – общий биомаркер с акрилонитрилом.

¹ Измерение массовых концентраций химических соединений и элементов в биологических средах: Сборник методических указаний по методам контроля. МУК 4.1.3037–12; МУК 4.1.3040–12; МУК 4.1.3041–12. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. 46 с.

² МУК 4.1.3231–14 Определение химических соединений и элементов в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.3056—13, 4.1.3057–13; МУК 4.1.3158—4.1.3161–14; МУК 4.1.3230—4.1.3233–14. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. 168 с.

³ Определение химических соединений и элементов в биологических средах, молочной продукции и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний МУК 4.1.3474—4.1.3482–17. Вып. 2. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 144 с.

⁴ Определение химических соединений и элементов в биологических средах: Сборник методических указаний. МУК 4.1.3056—13, 4.1.3057–13; МУК 4.1.3158—4.1.3161–14; МУК 4.1.3230—4.1.3233–14. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. 168 с.

⁵ Определение химических соединений и элементов в биологических средах, молочной продукции и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний МУК 4.1.3474—4.1.3482–17. Вып. 2. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 144 с.

уже разработаны или возможно будут разработаны. Однако для чрезвычайно опасного соединения – 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксина, который действует в очень низких концентрациях, требуемые пределы количественного определения прямого биомаркера недостижимы на данном технологическом уровне.

Биологический мониторинг только 3 веществ из табл. 1 (бенз[а]пирена, НДМГ и винилхлорида) возможно провести без дополнительных исследований. Для совершенствования химико-аналитического обеспечения биологического мониторинга чрезвычайно опасных соединений на объектах, обслуживаемых ФМБА России, требуется разработать методики измерений биомаркеров пропиленоксида, нитроглицерина, 2,4-толуилендиизоцианата, озона и диоксинов.

МУК 4.1.2110–06³, МУК 4.1.2111–06³ и МУК 4.1.2771–10⁴ не пригодны для биомони-

³ Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.2102—4.1.2116–06. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 183 с.

⁴ Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний по методам контроля МУК 4.1.2771—4.1.2774–10. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 67 с.

торинга формальдегида в биосредах, так как ожидаемые фоновые концентрации составляют 31–58 мкг/л мочи, что ниже пределов определения [48]. МУК 4.1.2116–06⁵ не пригодны для определения стирола, так как ожидаемые концентрации в моче ниже предела количественного определения, аналогично и МИ анилина в крови в диапазоне 0,035–0,2 мкг/см (МУК 4.1.767–99⁶) и анилина в моче в диапазоне 0,045–2,0 мкг/мл (МУК 4.1.766–99⁶) не позволяют проводить биомониторинг: ожидаемые концентрации анилина – 22 нг/мл у рабочих после смены [49] при TWA 19 мг/м³.

Распространёнными веществами 2-го класса опасности на объектах, обслуживаемых ФМБА России, являются серная и соляная кислоты (на 98-м и 21-м объектах, соответственно), которые не были включены в табл. 2 из-за их неорганической природы. Однако определение их

⁵ Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.2102—4.1.2116–06. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 183 с.

⁶ Определение химических соединений в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.763—4.1.779–99. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 152 с.

Таблица 2

Инвентаризация методик, биомаркеров и референсных значений, пригодных для биомониторинга экспозиции персонала к веществам 2-го класса опасности

Вещество	Возможность биологического мониторинга с использованием разработанных методик	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
Формальдегид Максимальная недействующая концентрация в крови детей предложена в диапазоне 0,0055–0,0098 мг/дм ³ со средним значением 0,0073 ± 0,002 мг/л [16]	Необходима разработка МИ антител к аддуктам формальдегида с альбумином [17]	<i>Биомаркеры 1-ой фазы:</i> Гидроксиметилмочевина Бис(гидроксиметил)мочевина <i>Аддукты с ДНК:</i> N6-гидроксиметилдеоксиаденозин N2-гидроксиметилдеоксигуанозин <i>Биомаркеры 2-й фазы:</i> Тиазолидинкарбоновая кислота Тиазолидинкарбонилглицин [18] <i>Мешающее влияние:</i> Формальдегид образуется при метаболизме диоксинов, CCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , диметиламина и некоторых пестицидов.
Сероводород (H ₂ S)	Необходима разработка МИ тиосульфата в моче	Наиболее перспективным методом биологического мониторинга сероводорода является определение уровня тиосульфата в моче. Ожидаемый уровень у неэкспонированных – 2,9 мкмоль/ммоль креатинина. <i>Мешающее влияние:</i> меркаптаны, употребление серосодержащих соединений с пищей.
Стирол В США установлены нормативы по сумме миндальной и фенилглиоксалевого кислот в моче на уровне 400 мг/г креатинина или стирола в моче на уровне 40 мкг/л	Необходима разработка МИ миндальной и фенилглиоксалевого кислот в моче**	<i>Аддукты с гемоглобином по остаткам валина и цистеина:</i> N-(2-гидроксиэтил)валин (наиболее чувствительный биомаркер) <i>Аддукты с ДНК:</i> с гуанином по N ₂ , с аденином по N ₆ , с цитозином по O ₂ , с тимидином по N ₃ [19] <i>Мешающее влияние:</i> этилбензол
Бензол В США установлен норматив по содержанию S-фенилмеркаптуровой кислоты в моче на уровне 2 мкг/г креатинина. В СССР предложена биологическая предельно допустимая концентрация (ПДК) по уровню фенола в моче – 15 мг/л мочи [20]	Определение бензола в крови по МУК 4.1.765–99 ¹	<i>Биомаркеры 1-ой фазы:</i> E,E-муконовая кислота в моче (устаревший норматив – 500 мкг/г креатинина) <i>Аддукты с гемоглобином и альбумином</i> [21] <i>Аддукты с ДНК:</i> 3,4-дигидроксифениладенин [22] (нестабилен)
Эпихлоргидрин	Необходима разработка МИ 3-хлор-2-гидроксипропил-меркаптуровой кислоты в моче	<i>Биомаркеры 1-ой фазы:</i> α-хлоргидрин в моче <i>Глутатионовые биомаркеры:</i> 3-хлор-2-гидроксипропилмеркаптуровая кислота в моче [23] 2,3-дигидроксипропилмеркаптуровая кислота в моче [23] <i>Аддукты с гемоглобином:</i> N-(3-хлор-2-гидроксипропил)валин [24]
Акролеин	Определение акролеина в крови по МУК 4.1.3158–14 ² [25]	<i>Глутатионовые биомаркеры:</i> N-ацетил-S-(3-гидроксипропил)-L-цистеин в моче N-ацетил-S-(карбоксиэтил)-L-цистеин в моче [26] <i>Аддукты с белками:</i> Антитела IgG к аддуктам акролеина с белками [27] IgG специфический к акролеину [25] <i>Аддукты с ДНК:</i> Аддукт деоксигуанозин [28]

Продолжение Таблицы 2 на стр. 142–143.

Продолжение Таблицы 2. Начало на стр. 141.

Вещество	Возможность биологического мониторинга с использованием разработанных методик	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
Фенол В США установлен норматив по содержанию фенола в моче на уровне 100 мг/л	Определение фенола в моче по МУК 4.1.2107–06 ³ и в крови МУК 4.1.2108–06 ³	<i>Мешающее влияние:</i> фенол является метаболитом бензола и продуктом метаболизма некоторых белков. Дискриминировать экспозицию к бензолу возможно по специфическому метаболиту – транс-транс-муконовой кислоте
Трихлорметан	Определение хлороформа в крови по МУК 4.1.2112–06 ³	<i>Аддукты с белками:</i> Аддукты наиболее токсичного метаболита трихлорметана – фосгена с гистонами [29], глобином и альбумином [30].
Тетрахлорметан	Определение тетрахлорметана в моче по МУК 4.1.2113–06 ³ и в крови по МУК 4.1.2112–06 ³	Согласно данным ЭПР-спектроскопии, тетрахлорметан (наиболее реакционноспособный интермедиат – трихлорметильный радикал) образует аддукты с белками, липидами и нуклеотидами [31], однако исследований по обнаружению и идентификации биомаркеров в доступной литературе обнаружить не удалось
N,N-диметилформамид В США установлен норматив по содержанию N-ацетил-S-(N-метилкарбамоил)цистеина в моче на уровне 40 мг/л; в Великобритании – по содержанию N-метилформамида в моче на уровне 15 мг/л	Необходима разработка МИ N-метилформамида в моче	<i>Аддукты с глутатионом:</i> N-ацетил-S-(N-метилкарбамоил)цистеин (ACGIH установлен предел 40 мг/л); <i>Аддукты с гемоглобином:</i> N-метилкарбамоилвалин N-метилкарбамоиллизин [32]
Акрилонитрил	Определение акрилонитрила в крови и моче по МР ФМБА России 4.1.23–2014 ⁴ [37]	<i>Аддукты с глутатионом в моче:</i> Тиоцианат в моче N-ацетил-S-(2-цианоэтил)-L-цистеин N-ацетил-S-(1-циано-2-гидроксиэтил)-L-цистеин N-ацетил-S-(2-гидроксиэтил)-L-цистеин N-ацетил-S-(карбоксиметил)-L-цистеин [38]. <i>Аддукты с гемоглобином:</i> N-2-цианоэтилвалин [39] Аддукт с ДНК 7-(2-оксоэтил)деоксигуанозин [40]
Этантиол	Отсутствует	Необходимы исследования на экспериментальных животных
Диметиламин	Необходима разработка МИ диметиламина в моче	Возможным биомаркером является триметиламиноксид ⁵ <i>Мешающее влияние:</i> формальдегид
Тетрахлорэтилен в США рекомендованы, но не установлены, предельные уровни трихлоруксусной кислоты в моче 3,5 мг/л, и тетрахлорэтилена в крови 0,5 мг/л, соответствующие экспозиции 25 ppm	Необходима разработка МИ N-ацетил-S-трихлорвинил-L-цистеина в моче	<i>Прямые биомаркеры:</i> Тетрахлорэтилен в крови (предельные концентрации не более 0,5 мг/л) <i>Биомаркеры 1-й фазы:</i> Трихлоруксусная кислота в моче (предельные концентрации не более 3,5 мг/л) 2,2,2-Трихлорэтанол <i>Аддукты с глутатионом в моче:</i> S-трихлорвинилглутатион N-ацетил-S-трихлорвинил-L-цистеин (ожидаемая концентрация 2,2–14,6 пмоль/мг креатинина) <i>Аддукты с белками:</i> N-(дихлорацетил)-L-лизин [41]

Продолжение Таблицы 2 на стр. 143.

Продолжение Таблицы 2. Начало на стр. 141.

Вещество	Возможность биологического мониторинга с использованием разработанных методик	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
2-хлоропрен в ФРГ предложен биологический референтный уровень (BAR) N-ацетил-S-3,4-дигидроксибутил-L-цистеин (предельные концентрации не более 400 мкг/г креатинина)	Необходима разработка МИ N-ацетил-S-3,4-дигидроксибутил-L-цистеина в моче	Аддукты с глутатионом в моче: S-3-хлор-2-гидрокси-3-бутенил-L-цистеин (ожидаемая концентрация 6,1 мкг/г креатинина) N-ацетил-S-3,4-дигидроксибутил-L-цистеин (предельные концентрации не более 400 мкг/г креатинина) N-ацетил-S-4-хлор-3-оксобутил-L-цистеин N-ацетил-S-4-хлор-3-гидроксибутил-L-цистеин N-ацетил-S-4-гидрокси-3-оксобутил-L-цистеин N-ацетил-S-3,4-дигидроксибутил-L-цистеин [42] Биомаркеры 1-ой фазы: 3-хлорбут-3-ен-1,2-диол 1-хлорбут-3-ен-2-он 2-хлорбут-2-ен-1-аль
Анилин	Необходима разработка МИ пара-аминофенола в моче	Биомаркеры 1-ой фазы: пара-аминофенол в моче N-ацетил-4-аминофенол ⁶ Ацетанилид (N-ацетиланилин) Биомаркеры 2-й фазы: N-ацетил-2-аминофенол в форме глюкуронидов и сульфатов Аддукты с глутатионом в моче: N-ацетил-4-аминофенолмеркаптуровая кислота [43] Биомаркер эффекта Метгемоглобин [44]
Муравьиная кислота	Отсутствует	Биогенное соединение: 13,6 мкг/мл (1,0–95 мкг/мл) ⁷ Мешающее влияние: формальдегид и метанол
1,2,4-Триметилбензол	Необходима разработка МИ диметилбензойной кислоты в моче	Биомаркеры 1-ой фазы: Диметилбензойная кислота в моче (ожидаемая концентрация 30–58 ммоль/моль креатинина при 4 часовой ингаляции 123 мг/м ³ [45]) Аддукты с глутатионом в моче: N-ацетил-S-(2,4-, 2,5- и 3,4-диметилфенил)-L-цистеины [46]
Бутилакрилат	Необходима разработка МИ N-ацетил-S-(2-карбоксиэтил)-цистеина в моче	Биомаркеры 1-ой фазы: 3-гидроксипропионовая кислота Аддукты с глутатионом в моче: N-ацетил-S-(2-карбоксиэтил)цистеин и N-ацетил-S-(2-карбоксиэтил)цистеинсульфоксид [47] Мешающее влияние: производные акриловой кислоты
Метилбензол-1,4-дикарбонатамид	Отсутствует	Недостаточно данных

Примечание. ** – общий биомаркер с акрилонитрилом.

¹Определение химических соединений в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.763—4.1.779–99. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 152 с.²Измерение массовой концентрации акролеина в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: Методические указания МУК 4.1.3158–14. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 18 с.³Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.2102—4.1.2116–06. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 183 с.⁴МР ФМБА России 4.1.23–2014 Методика количественного хромато-масс-спектрометрического анализа пестицидов в биологических образцах крови и мочи человека.⁵Dimethylamine [MAK Value Documentation, 1996] 1996. Documentations and Methods.⁶Применяется в качестве лекарственного средства Парацетамол.⁷https://www.testcatalog.org/show/FORAU

в биосредах методами элементного анализа невозможно. Биомаркеры экспозиции к ним неизвестны. Возможным направлением поиска подходов к их биологическому мониторингу является поиск высокочувствительных биомаркеров эффекта.

Биологический мониторинг 6 из 22 веществ из табл. 2 (бензола, фенола, акролеина, хлороформа, тетрахлорметана и акрилонитрила) возможно провести без дополнительных исследований. Для совершенствования химико-аналитического обеспечения биологического мониторинга высокоопасных соединений на объектах, обслуживаемых ФМБА России, требуется разработать методики измерений биомаркеров формальдегида, стирола, эпихлоргидрина, диметилформамида, диметиламина, тетрахлорэтилена, анилина, триметилбензола и бутилакрилата.

Для биологического мониторинга метилбензол-1,4-дикарбонатамида, этантиола и муравьиной кислоты (биогенное соединение) требуются экспериментальные исследования по обнаружению и идентификации возможных биомаркеров экспозиции.

Аттестованная методика измерений ацетальдегида в желчи (МУК 4.1.2771–10⁷) является инвазивной процедурой и по этому критерию не годится для осуществления постоянного биомониторинга. Оценка ожидаемого содержания ксилолов в крови (32 нг/мл) незначительно превосходит нижний предел количественного определения МИ ксилолов в крови 0,014–0,1 мкг/мл (МУК 4.1.765–99⁶).

Распространенными веществами 3-го класса опасности на объектах, обслуживаемых ФМБА России, являются диоксид азота (NO₂), диоксид серы и монооксид азота. Биомаркеры экспозиции к ним неизвестны.

Биологический мониторинг 4 из 18 веществ из табл. 3 (метилметакрилата, изопропанола, бутанола-1 и толуола) возможно провести без дополнительных исследований. Для определения уксусной, пентановой и гексановой кислот

⁷ Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний по методам контроля МУК 4.1.2771–4.1.2774–10. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 67 с.

Таблица 3

Инвентаризация методик, биомаркеров и референсных значений, пригодных для биомониторинга экспозиции персонала к веществам 3-го класса опасности

Вещество	Возможность биологического мониторинга с использованием разработанных методик	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
Толуол Биологический индекс экспозиции (BEI) установлен по содержанию толуола в моче на уровне 30 мкг/л и о-крезола – 0,3 мг/г креатинина, в СССР предложена биологическая ПДК обоснована на уровне 1,2 г/л или 1,08 г/г креатинина по толуолу, и 0,26 мг/л о-крезола в моче [2]	Определение толуола в моче (МУК 4.1.764–99 ¹)	<i>Прямые биомаркеры:</i> Толуол в моче (30 мкг/л в конце смены) <i>Биомаркеры 1-ой фазы:</i> Общий орто-крезол (0,3 мг/г креат. в конце смены) Бензиловый спирт <i>Биомаркеры 2-ой фазы:</i> Гиппуровая кислота <i>Аддукты с глутатионом в моче:</i> S-бензил- и S-пара-толуилмеркаптуровые к-ты [50]
Ацетальдегид	Разработка метода ИФА определения аддуктов ацетальдегида с белками	<i>Аддукты с ДНК:</i> N2-этилиден-деоксигуанозин [18] N2-этил-2'-деоксигуанозин N6-этил-2'-деоксиаденозин [51] <i>Аддукты с глутатионом в моче:</i> Метилтиазолидинкарбоновая кислота Метилтиазолидинкарбонилглицин [52] <i>Аддукты с белками:</i> Антитела (IgG) к аддуктам ацетальдегида с белками [53] <i>Мешающее влияние:</i> этанол
Бутанол-1	Определение бутанола в крови (МУК 4.1.772–99 ¹)	Биогенное соединение. Ожидаемая концентрация при 4-часовой экспозиции 285 мг/м ³ : 160 нг/мл [54] <i>Мешающее влияние:</i> бутан [55]

Продолжение Таблицы 3 на стр. 145–146.

Продолжение Таблицы 3. Начало на стр. 144.

Вещество	Возможность биологического мониторинга с использованием разработанных методик	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
<p>Диметилбензол (смесь орто-, мета-, пара-изомеров)</p> <p>в США установлен BEI по содержанию суммарной метилгиппуровой кислоты в моче на уровне 1,5 г/л.</p> <p>Индивидуальные изомеры: 1,4-диметилбензол, 1,2-диметилбензол, 1,3-диметилбензол</p>	<p>Необходима разработка методики определения 2-,3- и 4-метилгиппуровых кислот в моче</p>	<p><i>Биомаркеры 2-й фазы:</i></p> <p>2-Метилгиппуровая кислота (из о-ксилола) 3-Метилгиппуровая кислота (из м-ксилола) 4-Метилгиппуровая кислота (из п-ксилола)</p> <p>Ожидаемые концентрации: 16,5 нг/мл при 4-часовой экспозиции 27 мг/м³; 9,9 нг/мл при 13,5 мг/м³ [56]</p> <p><i>Аддукты с глутатионом:</i></p> <p>Минорные метаболиты, непригодные для мониторинга: N-ацетил-S-ксилилцистеины [57]</p>
<p>Изопропанол</p>	<p>Определение ацетона в моче (МУК 4.1.763–99')</p>	<p><i>Биомаркер 1-й фазы:</i></p> <p>Ацетон в моче (установлена зависимость от экспозиции к изопропанолу: концентрация ацетона в моче (мг/л) = 0.031 • концентрация изопропанола в воздухе (ppm) + 0,608 [58])</p>
<p>Этилбензол</p> <p>BEI установлен по сумме миндальной и фенилглиоксалевого кислот в моче на уровне 0,25 г/г креатинина</p>	<p>Необходима разработка МИ миндальной и фенилглиоксалевого кислот в моче (общие биомаркеры со стиролом)</p>	<p><i>Биомаркеры 1-й фазы:</i></p> <p>Миндальная кислота Фенилглиоксалевого кислота</p> <p><i>Мешающее влияние:</i> стирол</p>
<p>Уксусная кислота</p>	<p>Отсутствует</p>	<p>Высокий биогенный фон</p> <p>Фоновое содержание ацетата в крови человека составляет 3,0–3,6 мг/л [59]</p>
<p>Смесь предельных углеводородов C₆H₁₄–C₁₀H₂₂</p> <p>мониторинг осуществляют по метаболиту гексана – 2,5-гександиону предельный уровень общего – 5 мг/л, свободного – 0,4 мг/л.</p> <p>В ФРГ ВАТ установлен на уровне 3,5 мг/л,</p> <p>в Швейцарии (SUVA) на уровне 5 мг/л,</p> <p>в Японии предельный уровень общего 2,5-гександиона в моче 3 мг/г креатинина и свободного 0,3 мг/г креат</p>	<p>Необходима разработка МИ 2,5-гександиона в моче</p>	<p><i>Биомаркеры 1-й фазы:</i></p> <p>2,5-гександион (3 мг/г креат. при среднесуточной концентрации гексана в воздухе 50 ppm)</p> <p>Гексанон-2 Гексанол-1 Гептанон-2 (из гептана) Октанол-1 (из октана) [60]</p> <p><i>Аддукты с белками:</i></p> <p>Диметилпирролнорлейцин в моче – селективный и специфичный маркер хронического воздействия n-гексана [61]</p>
<p>Метилметакрилат</p>	<p>Определение метилметакрилата в крови и моче (МР ФМБА России 4.1.23–2014²)</p>	<p><i>Прямой биомаркер:</i></p> <p>Метилметакрилат в крови и моче (быстро элиминирует из крови [62])</p> <p><i>Биомаркеры 1-й фазы:</i></p> <p>Метакриловая кислота Метанол [63]</p> <p>Мало данных о содержании в биосредах людей для установления пригодности методики измерений.</p> <p><i>Мешающее влияние:</i> метанол</p>
<p>Дистиллят (нефтяной) гидроочищенный</p>	<p>Отсутствует</p>	<p>Необходимы исследования с использованием экспериментальных животных</p>

Продолжение Таблицы 3 на стр. 146.

Продолжение Таблицы 3. Начало на стр. 144.

Вещество	Возможность биологического мониторинга с использованием разработанных методик	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
Фенолы сланцевые	В рабочей зоне не установлена, но мониторинг атмосферного воздуха возможен по фенолу в моче (МУК 4.1.2107–06 ³)	См. фенол (табл. 2)
2,4,6-Тринитротолуол	Необходима разработка МИ 4-амино-2,6-динитротолуола в моче	<i>Биомаркеры 1-й фазы:</i> 4-амино-2,6-динитротолуол в моче (основной) 2-амино-2,6-динитротолуол в моче <i>Аддукты с белками:</i> Аддукты с гемоглобином (ВЭЖХ и ИФА) [64] Аддукты 4-амино-2,6-динитротолуола с глобином (522 нг/г глобина после гидролиза) [65] Обнаружить неметаболизированный 2,4,6-тринитротолуол в моче людей не удалось
Гексановая кислота	Определение гексановой кислоты в крови (МУК 4.1.2773–10 ⁴)	Высокий биогенный фон. Недостаточно данных о содержании в биосредах в производственных условиях. Норма: 0,035–0,2 ммоль/моль креатинина в моче и 17 (0–105) мкМ в крови (0–12 мкг/мл)
Пентановая кислота	Определение пентановой кислоты в крови от 0,5 до 16 мкг/мл (МУК 4.1.2773–10 ⁴)	Высокий биогенный фон. Недостаточно данных о содержании в биосредах в производственных условиях. Норма: 0.6 (0.3–1.2) мкМ (по данным HMDB) (30–122 нг/мл) и 4.0 ± 4.5 мкмоль/ммоль креат.
Трихлорэтилен ВЕI установлен по содержанию трихлоруксусной кислоты в моче на уровне 15 мг/л	Необходима разработка МИ трихлоруксусной кислоты в моче	<i>Прямой биомаркер:</i> Трихлорэтилен в крови (1 мг/л в конце смены) <i>Биомаркеры 1-й фазы:</i> Трихлоруксусная кислота в моче (100 мг/г креат.) Трихлорэтанол в крови (4 мг/л в США, 5 мг/л в ФРГ) Сумма трихлорпроизводных в моче (300 мг/г креат.) [66]

Примечание.

¹ Определение химических соединений в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.763—4.1.779–99. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 152 с.

² МР ФМБА России 4.1.23–2014 Методика количественного хромато-масс-спектрометрического анализа пестицидов в биологических образцах крови и мочи человека.

³ Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.2102—4.1.2116–06. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 183 с.

⁴ Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний по методам контроля МУК 4.1.2771—4.1.2774–10. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 67 с.

известны аттестованные методики, однако нет данных об их токсикокинетике в производственных условиях, поэтому оценка пригодности методик затруднительна. Для оценки пригодности методики определения фенола в моче для биологического мониторинга воздействия сложной смеси переменного состава «фенолы сланцевые» необходимы дополнительные исследования биологических образцов персонала потенциально химически опасных объектов.

Для разработки методов биологического мониторинга сложной смеси «дистиллят (нефтяной) гидроочищенный» потребуются экспериментальные исследования по обнаружению и идентификации биомаркеров экспозиции.

Для совершенствования химико-аналитического обеспечения биологического мониторинга умеренно опасных соединений на объектах, обслуживаемых ФМБА России, требуется разработать методики измерений биомаркеров ацетальдегида, ксилолов, стирола, углеводородов C₆–C₁₀, тринитротолуола и тетрахлорэтилена.

Таблица 4

Инвентаризация методик, биомаркеров и референсных значений, пригодных для биомониторинга экспозиции персонала к веществам 4-го класса опасности

Вещество	Возможность биологического мониторинга с использованием разработанных методик	Кандидатные (альтернативные) биомаркеры
Бензин (нефтяной, малосернистый)	Необходима разработка МИ 2,5-гександиона в моче (аналогично углеводородам C ₆ –C ₁₀)	См. Смесь предельных углеводородов C ₆ H ₁₄ –C ₁₀ H ₂₂ (табл. 3)
Ацетон установлен предел содержания в моче 50 мг/л (Новая Зеландия) и до 25 мг/л (США)	Определение ацетона в моче (МУК 4.1.763–99 ¹)	Высокий биогенный фон: 10 мг/л у неэкспонированных здоровых людей <i>Мешающее влияние:</i> пропан, изопропанол
Этанол	Определение этанола в крови (МУК 4.1.772–99 ¹) и моче (МУК 4.1.771–99 ¹)	<i>Прямой биомаркер:</i> Этанол в крови и моче <i>Биомаркеры 1-й фазы:</i> Этиловые эфиры жирных кислот Фосфатидилэтанол <i>Биомаркер 2-й фазы:</i> Этилглюкуронид в моче <i>Аддукты с белками:</i> Аддукты ацетальдегида с гемоглобином (в т.ч. ИФА на IgA к аддуктам) [67] <i>Биомаркер эффекта:</i> Изменение концентрации CDT ² <i>Мешающее влияние:</i> ацетальдегид
Бутилацетат	Необходима разработка МИ бутилацетата в моче	<i>Прямой биомаркер:</i> Бутилацетат в моче [68] <i>Мешающее влияние:</i> бутанол-1 и уксусная кислота
Метан	Отсутствует	Биомаркеры экспозиции неизвестны
Алканы C ₁₂ –C ₁₉ (в пересчёте на углерод)	Отсутствует	Необходимы исследования с использованием экспериментальных животных
Этилацетат	Необходима разработка МИ этилацетата в моче	<i>Прямой биомаркер:</i> Этилацетат в моче [68], ожидаемая концентрация: 1,75 мг всего выведено с мочой при 4-часовой экспозиции 400 ppm ³
Смесь предельных углеводородов C ₁ H ₄ –C ₅ H ₁₂	Определение ацетона в моче (МУК 4.1.763–99 ¹)	<i>Биомаркеры 1-й фазы:</i> Ацетон (из пропана) Трет-бутанол (из изобутана) Бутанон (из бутана) Бутанол-1 (из бутана) [55] <i>Мешающее влияние:</i> ацетон, изопропанол, бутанол-1
Одорант	Отсутствует	Необходимы исследования с использованием экспериментальных животных
Уайт-спирит	Необходима разработка МИ 2,5-гександиона в моче	См. Смесь предельных углеводородов C ₆ H ₁₄ –C ₁₀ H ₂₂ (табл. 3)
Дихлорметан в США установлен по содержанию хлористого метилена в моче на уровне 0,3 мг/л и крови – 1 мг/л. В Польше предложен предел содержания на уровне 0,15 мг/л мочи [69]	Необходима разработка МИ дихлорметана в моче	<i>Прямой биомаркер:</i> Дихлорметан в крови и моче. Ожидаемые концентрации: 26,6 мкг всего экскретировано за 24 часа с мочой после 2-часовой экспозиции 100 ppm, и 85,5 мкг при экспозиции 200 ppm ⁴ <i>Биомаркер эффекта:</i> Метгемоблин (ожидаемый уровень через 1 час – 10,1% при 2-часовой экспозиции 986 ppm дихлорметана)

Примечание. ¹ Определение химических соединений в биологических средах: Сборник методических указаний МУК 4.1.763—4.1.779–99. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 152 с.

² Углеводдефицитный трансферрин – биомаркер хронического употребления алкоголя (более 60 граммов этанола в сутки). Референсные значения: 0,00–1,60 %.

³ Ethyl acetate [MAK Value Documentation, 1999].

⁴ Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2000. Toxicological profile for Methylene Chloride. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Наиболее распространённым веществом 4-го класса опасности на объектах, обслуживаемых ФМБА России, является монооксид углерода, для биологического мониторинга которого используют определение карбоксигемоглобина в крови, являющегося как биомаркером экспозиции, так и биомаркером эффекта.

Биологический мониторинг 3 из 11 веществ из табл. 4 (смеси предельных углеводов $C_1H_4-C_5H_{12}$, этанола и ацетона) возможно провести без дополнительных исследований.

Метан не подвергается биотрансформации и не имеет биомаркеров.

Для совершенствования химико-аналитического обеспечения биологического мониторинга малоопасных соединений на объектах, обслуживаемых ФМБА России, требуется разработать методики измерений биомаркеров гексан-содержащих веществ: бензин (нефтяной, малосернистый), уайт-спирит, углеводов C_6-C_{10} , бутилацетата, этилацетата и дихлорметана. Для разработки методов биологического мониторинга сложных смесей: «одорант» и «алканы $C_{12}-C_{19}$ » потребуются экспериментальные исследования по обнаружению и идентификации биомаркеров экспозиции.

Предельные концентрации содержания биомаркеров органических соединений в биологических средах, установленные или предложенные отечественными или зарубежными нормативными документами, известны только для 2 чрезвычайно опасных органических соединений (2,4-толуиленизоцианат и нитроглицерин), 7 высокоопасных (формальдегид, стирол, бензол, фенол, 2-хлоропрен, тетрахлорэтилен и *N,N*-диметилформамид), 8 умеренно опасных (диметилбензолы, этилбензол, толуол, трихлорэтилен и гексан-содержащие вещества) и 2 малоопасных (ацетон и дихлорметан).

Выводы

В качестве перспективных направлений совершенствования методической части системы биологического мониторинга на объектах, обслуживаемых ФМБА России, на основании выполненного обзора, можно определить следующие:

1. Разработка 8 хроматомасс-спектрометрических методик:

- определения 5 меркаптуровых кислот в моче методом ВЭЖХ-МС: *N*-ацетил-*S*-(2-гидроксипропил)-*L*-цистеин; 3-хлор-2-гидроксипропилмеркаптуровой кислоты, *N*-ацетил-*S*-трихлорвинил-*L*-цистеин, *N*-ацетил-*S*-3,4-дигидроксипропил-*L*-цистеин, *N*-ацетил-*S*-(2-кар-

боксиил)цистеин в моче, метилмеркаптуровой кислоты;

- определения диметилгидразона пиридоксаля;
- 3 α -гидрокси-5-оксо-5,6-секохолестан-6-оля и 3 β -гидрокси-5-оксосекохолестан-6-овой кислоты в крови или моче;
- определения 2-,3- и 4-метилгиппуровых, трихлоруксусной, диметилбензойной, миндальной и фенилглиоксалевоы кислот в моче;
- определения 1,2-динитроглицерина в крови;
- определения общего толуолдиамин, *N*-метилформамида, диметиламина, *para*-аминофенола, общего 2,5-гександиона, 4-амино-2,6-динитротолуола, бутилацетата, этилацетата и дихлорметана в моче;
- определения тиосульфата в моче;
- определения маркеров метилирующих агентов (в т.ч. НДМА) в крови: *N*₇-метилгуанина (основной), *N*₃-метиладенина и *O*₄-метилтимина.

2. Разработка иммуноферментных методик определения антител к аддуктам альбумина с формальдегидом и толуолдиизоцианатом, белков с ацетальдегидом, 7-метилгуанину и антител к белкам, окисленным хлорноватистой кислотой (antiНОР) [34].

3. Внедрение иммунохроматографического метода определения метаболита никотина (котинина) при проведении биологического мониторинга персонала для уточнения достоверности данных анамнеза об отношении к табакокурению. Комбинированное воздействие табачного дыма может оказать влияние на достоверность биологического мониторинга: бенз[а]пирена, акролеина и акрилонитрила, а также ряда неорганических соединений.

4. Внедрение исследования по принципу пробы неизвестного состава в соответствии с МР ФМБА России 4.1.23–2014⁸ при проведении биологического мониторинга персонала для выявления комбинированного воздействия химического фактора, а также лекарственных препаратов. Например, употребление парацетамола исказит данные биологического мониторинга анилина, а ряд прочих лекарственных препаратов способен изменить токсикокинетику биомаркеров вредных веществ в организме человека.

5. Проведение исследований по определению содержания маркеров уксусной, пентановой, гексановой кислот, фенолов сланцевых, в биосредах персонала потенциально химически опасных объектов и оценить пригодность аттестованных методик для биологического мониторинга.

⁸ МР ФМБА России 4.1.23–2014 Методика количественного хромато-масс-спектрометрического анализа пестицидов в биологических образцах крови и мочи человека.

6. Экспериментальные исследования по обнаружению и идентификации биомаркеров экспозиции к метилбензол-1,4-дикарбонатамиду, этантиолу, муравьиной кислоте, а также сложным смесям «одорант», «алканы C₁₂–C₁₉» и «дистиллят (нефтяной) гидроочищенный».

7. Экспериментальное обоснование отсутствующих в СП 1.2.3685–21 гигиенических нормативов содержания в воздухе рабочей зоны 14 веществ: N-нитрозодиметиламина, 2,4-толуилндиизоцианата, диоксинов, метилбензол-1,4-дикарбонатамид, смеси предельных углеводородов C₁H₄–C₅H₁₂, алканов C₁₂–C₁₉, дистиллята (нефтяного) гидроочищенного, одо-

⁹ СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Введены в действие с 01.03.2021. Срок действия до 01.03.2027.

ранта, фенолов сланцевых, 1,4-диметилбензола, изопропанола, 1,2-диметилбензола, 1,3-диметилбензола и 2,4,6-тринитротолуола..

8. Разработка методики определения нитропроизводных полиароматических углеводородов для дискриминации негативного воздействия автотранспорта.

9. Обоснование направления биологического мониторинга распространенных неорганических соединений, неопределяемых методами элементного анализа: диоксид азота (NO₂), диоксид серы (SO₂), монооксид азота (NO), серная кислота и соляная кислота.

Ограничения исследования. Аналитический обзор методов биологического мониторинга выполнен только для органических соединений и не включает неорганические вещества.

ЛИТЕРАТУРА

- BAUA, What is Biomonitoring?. Retrieved 10 March 2020 from <https://www.baua.de/EN/Topics/Work-design>
- Биологический контроль производственного воздействия вредных веществ: Методические рекомендации № 5205-90. Сост. И.В. Саноцкий, И.П. Уланова, Г.Г. Авилова, Т.А. Ткачева и др. М.; 1990: 30.
- 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.
- Уколов А.И., Радилов А.С. Токсикометаболизма гидроксиламина. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 51: 74–82.
- Ewa B., Danuta M.S. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *J. Appl. Genet.* 2017; 58(3): 321–30.
- Легостаева Ю.В., Гарифулина Л.Р., Нуриева Э.Р., Ишмуратова Н.М. Озонолиз холестерина в присутствии пиридина. *Вестник Башкирск. ун-та*. 2018; 4: 1056–8.
- Pryor W.A., Wang K., Bermudez E. Cholesterol ozonation products as biomarkers for ozone exposure in rats *Biochemical and biophysical research communications*. 1992; 188(2): 618–23.
- Уколов А.И., Лаптев Д.С., Карманов Е.Ю., Каракашев Г.В., Криворотов Д.В., Нечайкина О.В., Бобков Д.В., Петунов С.Г. Новые биомаркеры несимметричного диметилгидразина (НДМГ). *Токс. вестн.* 2022. 3: 182–90.
- Niot-Mansart V, Muhamed A, Arnould JP. A competitive ELISA detecting 7-methylguanosine adduct induced by N-nitrosodimethylamine exposure. *Hum Exp Toxicol.* 2000; 24(2): 89–94.
- Шаяхметов С.Ф., Журба О.М., Алексеенко А.Н., Меринов А.В., Дорогова В.Б. Биологический мониторинг хлорорганических углеводородов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; (1): 39–42.
- Журба О.М. Аспекты определения тиодисульфидной кислоты в моче как биомаркера промышленного воздействия винилхлорида и 1,2-дихлорэтана. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 427–31.
- Akrill P., Cocker J. Determination of nitroglycerin and its dinitrate metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry as potential biomarkers for occupational exposure. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002; 778(1–2): 193–8.
- Liu Q. et al. Association between urinary propylene oxide metabolite and the risk of dyslexia. *Environmental Pollution*. 2022; 292: 118469.
- Pottenger L.H., Boysen G., Brown K., Cadet J., Fuchs R.P., Johnson G.E., Swenberg J.A. Understanding the importance of low-molecular weight (ethylene oxide- and propylene oxide-induced) DNA adducts and mutations in risk assessment: Insights from 15 years of research and collaborative discussions. *Environ Mol Mutagen*. 2019; 60(2): 100–21.
- Zhang Z., et al. Associations between polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzo-furans exposure and oxidatively generated damage to DNA and lipid. *Chemosphere*. 2019; 227: 237–46.
- Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Долгих О.В., Карнажицкая Т.В. Обоснование максимальной недействующей концентрации формальдегида в крови детей, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой. *Пермский медицинский журнал*. 2010; 27(1): 101–4.
- Carraro E., Gasparini S., Gilli G. Identification of a chemical marker of environmental exposure to formaldehyde. *Environ Res*. 1999; 80: 132–7.
- Moeller B.C. et al. Biomarkers of exposure and effect in human lymphoblastoid TK6 cells following [13C2]-acetaldehyde exposure. *Toxicol Sci*. 2013. 133 (1): 1–12.
- Vodicka P. et al. Styrene metabolism, genotoxicity, and potential carcinogenicity. *Drug Metab Rev*. 2006; 38(4): 805–53.
- Уланова И.П., Авилова Г.Г., Карпухина Е.А., Каримова Л.К., Бойко В.И., Макарьева Л.М. Материалы к обоснованию биологической ПДК бензола. *Гигиена и санитария*. 1990; 9: 38–40.
- Grigoryan H. et al. Adductomic signatures of benzene exposure provide insights into cancer induction. *Carcinogenesis*. 2018; 39(5): 661–8.
- Mikeš P. et al. 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)adenine, a urinary DNA adduct formed in mice exposed to high concentrations of benzene. *J Appl Toxicol*. 2013; 33(6): 516–20.
- De Rooij B.M. et al. 3-Chloro-2-hydroxypropylmercapturic acid and α-chlorohydrin as biomarkers of occupational exposure to epichlorohydrin. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1997; 3(3): 175–85.
- Bader M., Rosenberger W., Gutzki F.M., Tsikas D. Quantification of N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine in human haemoglobin as a biomarker of epichlorohydrin exposure by gas chromatography-tandem mass spectrometry with stable-isotope dilution. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009; 877(13): 1402–15.
- Уланова Т.С., Синицына О.О., Карнажицкая Т.Д., Заверненкова Е.О. К вопросу установления реперного уровня содержания акролеина в крови детского населения. *Анализ риска здоровью*. 2017; 1: 29–37.
- Ruenz M. et al. Sustained Human Background Exposure to Acrolein Evidenced by Monitoring Urinary Exposure Biomarkers. *Mol Nutr Food Res*. 2019; 63(24): e1900849.
- Li H., Wang J., Kaphalia B., Ansari G.A., Khan M.F. Quantitation of acrolein-protein adducts: potential biomarker of acrolein exposure. *J Toxicol Environ Health A*. 2004; 67(6): 513–24.
- Liu X., Lovell M.A., Lynn B.C. Development of a method for quantification of acrolein-deoxyguanosine adducts in DNA using isotope dilution-capillary LC/MS/MS and its application to human brain tissue. *Anal Chem*. 2005; 77(18): 5982–9.
- Fabrizi L. et al. Adduction of the Chloroform Metabolite Phosgene to Lysine Residues of Human Histone H2B. *Chem. Res. Toxicol.* 2003; 16: 266–75.
- Noort D., Hulst A.G., Fidler A., van Gurp R.A., de Jong L.P., Benschop H.P. In vitro adduct formation of phosgene with albumin and hemoglobin in human blood. *Chem Res Toxicol*. 2000; 13(8): 719–26.
- Sentjurs M., Mason R.P. Inhibition of radical adduct reduction and reoxidation of the corresponding hydroxylamines in vivo spin trapping of carbon tetrachloride-derived radicals. *Free Radic Biol Med*. 1992; 15: 51–60.
- Mráz J., Simek P., Chvalová D., Nohová H., Smigolová P. Studies on the methyl isocyanate adducts with globin. *Chem Biol Interact*. 2004; 148(1–2): 1–10.
- Pantazides B.G. et al. Development of a clinical assay to measure chlorinated tyrosine in hair and tissue samples using a mouse chlorine inhalation exposure model. *Anal Bioanal Chem*. 2021; 413(6): 1765–76.
- Winterbourn C.C., Kettle A.J. Biomarkers of myeloperoxidase-derived hypochlorous acid. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 29(5): 403–9.
- Hemström P., Larsson A., Elfsmark L., Åstot C. l-α-Phosphatidylglycerol Chlorohydrins as Potential Biomarkers for Chlorine Gas Exposure. *Anal Chem*. 2016; 88(20): 9972–9.
- Harwood D.T., Kettle A.J., Winterbourn C.C. Production of glutathione sulfonamide and dehydroglutathione from GSH by myeloperoxidase-derived oxidants and detection using a novel LC-MS/MS method. *Biochem J*. 2006; 399(1): 161–8.
- Нурисламова Т.В., Уланова Т.С., Попова Н.А., Мальцева О.А. Методическое обеспечение социально-гигиенического и медико-биологического мониторинга потенциально опасного высокотоксичного акрилонитрила в атмосфере, выдыхаемом воздухе и крови. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 122–8.
- Minet E., Cheung F., Errington G., Sterz K., Scherer G. Urinary excretion of the acrylonitrile metabolite 2-cyanoethylmercapturic acid is correlated with a variety of biomarkers of tobacco smoke exposure and consumption. *Biomarkers*. 2011; 16(1): 89–96.
- Schettgen T., Müller J., Fromme H., Angerer J. Simultaneous quantification of haemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile, acrylamide and glycidamide in human blood by isotope-dilution GC/NCI-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010; 878 (27): 2467–673.
- Gladovic M., Spaninger E., Bren U. Nucleic Bases Alkylation with Acrylonitrile and Cyanoethylene Oxide: A Computational Study. *Chemical Research in Toxicology*. 2018; 31(2): 97–104.

41. Birner G., Richling C., Henschler D., Anders M.W., Dekant W. Metabolism of tetrachloroethene in rats: identification of N epsilon-(dichloroacetyl)-L-lysine and N epsilon-(trichloroacetyl)-L-lysine as protein adducts. *Chemical Research in Toxicology*. 1994; 7: 724–32.
42. Eckert E. et al. A method for the simultaneous determination of mercapturic acids as biomarkers of exposure to 2-chloroprene and epichlorohydrin in human urine. *Journal of Chromatography B*. 2012; 889–90: 69–76.
43. Modick H., Weiss T., Dierkes G., Koslitz S., Käfferlein H.U., Brüning T., Koch H.M. Human metabolism and excretion kinetics of aniline after a single oral dose. *Archives of Toxicology*. 2015; 90(6): 1325–33.
44. Käfferlein H.U. et al. Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol*. 2014; 88(7): 1419–26.
45. Jones K. et al. Biological monitoring for trimethylbenzene exposure: a human volunteer study and a practical example in the workplace. *Ann Occup Hyg*. 2006; 50(6): 593–8.
46. Tsubimoto Y. et al. Identification of the dimethylbenzyl mercapturic acid in urine of rats administered with 1,2,4-trimethylbenzene. *Chemosphere*. 2000; 40(8): 893–6.
47. Linhart I., Hrabal R., Smejkal J., Mitera J. Metabolic pathways of 1-butyl [3-13C]acrylate. Identification of urinary metabolites in rat using nuclear magnetic resonance and mass spectroscopy. *Chem Res Toxicol*. 1994; 7(1): 1–8.
48. Алексеенко А.Н., Журба О.М., Ефимова Н.В., Рукавишников В.С. Парофазное газохроматографическое определение формальдегида в моче. *Журнал аналитической химии*. 2017; 72 (1): 65–8.
49. Ward E.M. et al. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(15): 1046–52.
50. Sisto R. et al. Occupational exposure to volatile organic compounds affects microRNA profiling: Towards the identification of novel biomarkers. *Toxicol Rep*. 2020; 7: 700–10.
51. Schut H.A., Shiverick K.T. DNA adducts in humans as dosimeters of exposure to environmental, occupational, or dietary genotoxins. *FASEB J*. 1992; 6(11): 2942–51.
52. Landmesser A. et al. A novel quantification method for sulfur-containing biomarkers of formaldehyde and acetaldehyde exposure in human urine and plasma samples. *Anal Bioanal Chem*. 2020; 412: 7535–46.
53. Viitala K., Israel Y., Blake J.E., Niemelä O. Serum IgA, IgG, and IgM antibodies directed against acetaldehyde-derived epitopes: relationship to liver disease severity and alcohol consumption. *Hepatology*. 1997; 25(6): 1418–24.
54. 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.
55. Уколов А.И., Мигаловская Е.Д., Радилов А.С. Хроматомасс-спектрометрическое исследование плазмы крови крыс, подвергавшихся воздействию алифатических углеводородов с числом атомов углерода от 1 до 5. *Биомед. журн. Medline.ru*. 2015; 16: 329–34.
56. Ashley D.L., Prah J.D. Time dependence of blood concentrations during and after exposure to a mixture of volatile organic compounds. *Arch Environ Health*. 1997; 52(1): 26–33.
57. Jacobson G.A., McLean S. Biological monitoring of low level occupational xylene exposure and the role of recent exposure. *Ann Occup Hyg*. 2003; 47(4): 331–36.
58. Ghittori S., Maestri L., Maraccini P., Imbriani M. Acetone in urine as biological index of occupational exposure to isopropyl alcohol. *Ind Health*. 1996; 34(4): 409–14.
59. Pravasi S.D., Acetic Acid, Editor(s): Philip Wexler, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), Academic Press, 2014, Pages 33–5.
60. 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. *Биомед. журн. Medline.ru*. 2015; 16: 335–43.
61. Уколов А.И., Кессених Е.Д., Радилов А.С., Гончаров Н.В. Токсикометабомика: поиск маркеров хронического воздействия низких концентраций алифатических углеводородов. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017; 53(1): 24–32.
62. Радилов А.С., Уколов А.И. Токсикометабомика – интеграция профилактической и аналитической токсикологии. *Токсикологический вестник*. 2022; 5: 286–96.
63. Bereznowski Z. In vivo assessment of methyl methacrylate metabolism and toxicity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1995; 27 (12): 1311–6.
64. Liu Y. et al., Monitoring human risk and exposure to trinitrotoluene (TNT) using haemoglobin adducts as biomarkers. *Toxicology Letters*. 1995; 77 (1–3): 281–7.
65. Sabbioni G., Jones C.R. Biomonitoring of arylamines and nitroarenes. *Biomarkers*. 2002; 7(5): 347–421.
66. Waksman J., Phillips S. Biologic markers of exposure to chlorinated solvents. *Clinics in Occupational and Environmental Medicine*. 2004; 4(3), 413–21.
67. Ingall G.B. Alcohol biomarkers. *Clin Lab Med*. 2012; 32(3): 391–406.
68. Sisto R. et al. Direct and Oxidative DNA Damage in a Group of Painters Exposed to VOCs: Dose - Response Relationship. *Front Public Health*. 2020; 19(8): 440–5.
69. Kupczewska-Dobacka M., Soćko R. Dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym jako wskaźnik narazenia na dichlorometan [Admissible concentration in biological material: an index of exposure to dichloromethane]. *Med Pr*. 2008; 59(2): 187–95. (in Polish)

ОБ АВТОРАХ:

Уколов Антон Игоревич, кандидат хим. наук, заведующий отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Комбарова Мария Юрьевна, кандидат мед. наук, заведующий отделом гигиены ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: Kombarova@gpesh.ru

Баринов Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: dissovov@toxicology.ru

Рейнюк Владимир Леонидович, доктор мед. наук, профессор, врио директора ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: info@toxicology.ru

Радилов Андрей Станиславович, доктор мед. наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: radilov@gpesh.ru