

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Шилов В.В.<sup>1,2</sup>, Маркова О.Л.<sup>1</sup>, Кузнецов А.В.<sup>1</sup>

## БИОМОНИТОРИНГ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, Санкт-Петербург;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191036, Санкт-Петербург

В основе оценки риска здоровью населения и работников производственных предприятий наибольшее распространение имеет анализ, основанный на определении содержания вредных химических веществ в объектах окружающей среды (воздухе, воде, почве, пищевых продуктах). В последнее время всё большее количество специалистов склоняется к мнению, что такой подход не даёт представления о суммарном количестве химических загрязнителей, фактически поступивших в организм человека, и предлагается другой подход, основанный на методологии биомониторинга. Цель работы состояла в систематизации современных представлений о классификации биомаркеров, их токсиколого-гигиенической характеристике и перспективах практического использования результатов лабораторных исследований в профилактике заболеваний химической этиологии. Представлен аналитический обзор данных отечественной и зарубежной литературы, посвящённой современной терминологии и классификации биологических маркеров, используемых в процессе биомониторинга для оценки степени воздействия вредных химических веществ из окружающей среды на организм человека. Установлено, что развитие и совершенствование методологии биомониторинга с расширением спектра определяемых специфических биомаркеров повышает объективность оценки риска развития болезней химической этиологии в результате загрязнения окружающей среды. По химической структуре биомаркеры экспозиции разделяют на две группы: органические соединения и металлы. Предлагается в России использовать зарубежный опыт развития системы биомониторинга на примерах стран Европейского Союза и США, где существуют национальные биомониторинговые программы, в которых каждая страна определяет свои приоритеты по выбору биомаркеров на основе оценки риска для здоровья населения, уровня экспозиции в конкретном регионе, токсикологической характеристики, интерпретируемости результатов, аналитической выполнимости, возможности снижения экспозиции. Каждый биомаркер ранжируется в соответствии с его общим весовым баллом. Для оценки результатов биомониторинга в литературе наиболее часто используются разработанные Комиссией биомониторинга человека Агентства по окружающей среде Германии биологические пределы экспозиции. В России с учётом зарубежного опыта внедрение методологии биомониторинга для повышения объективности оценки вреда здоровью в условиях химического загрязнения окружающей среды представляется наиболее обоснованным на базе существующей системы социально-гигиенического мониторинга в учреждениях Роспотребнадзора во взаимодействии с лечебными учреждениями Минздрава РФ.

Ключевые слова: биомониторинг человека; биомаркеры; вредные химические вещества; загрязнение окружающей среды.

**Для цитирования:** Шилов В.В., Маркова О.Л., Кузнецов А.В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров. Обзор литературы. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(6): 591-596. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596>

**Для корреспонденции:** Шилов Виктор Васильевич, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, Санкт-Петербург. E-mail: [vshilov@inbox.ru](mailto:vshilov@inbox.ru)

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

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

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Шилов В.В., Маркова О.Л.; сбор и обработка материалов – Кузнецов А.В., Маркова О.Л.; написание текста – Маркова О.Л.; редактирование – Шилов В.В.; утверждение окончательного варианта статьи – Шилов В.В.; ответственность за целостность всех частей статьи – Шилов В.В.

Поступила 11.03.2019

Принята к печати 27.05.19

Опубликована 07.2019

Shilov V.V.<sup>1,2</sup>, Markova O.L.<sup>1</sup>, Kuznetsov A.V.<sup>1</sup>

## BIOMONITORING OF INFLUENCE OF HARMFUL CHEMICALS ON THE BASIS OF THE MODERN BIOMARKERS. LITERATURE REVIEW

<sup>1</sup>North-West Public Health Research Center, Saint-Petersburg, 191036, Russia.<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Health risk assessment for the general population and industrial workers is most commonly based on analysis related to the determination of harmful chemicals in environmental objects (air, water, soil, food). An increasing number of experts have recently been inclined to believe an approach to give no an idea of the total amount of chemical pollutants actually entering the human body, and another approach based on the biomonitoring procedure has been suggested. The aim of the work was to systematize current concepts about the classification of biomarkers, their toxicological and hygienic characteristics and the prospects for the practical use of laboratory research results in prevention of chemical etiology of diseases. Analytical review of national and foreign literature information concerning current terminology and classification of biological markers used in biomonitoring process to assess human body exposure degree to harmful environmental chemicals is submitted. The development and improvement of biomonitoring strategies, the range of studied specific biomarkers were revealed to be being widened, enhance the objectivity of risk assessment of the development of chemical etiology diseases caused by environmental pollution. At the present stage, the classification of biomarkers is represented by four types: exposure, effect, sensitivity, and "omics" for scientific research. According to chemical structure exposure biomarkers are divided into two groups:

*organic compounds and metals. It is suggested to use in Russia foreign experience in developing a biomonitoring system by the example of European Union countries and the United States, where there are national biomonitoring programs in which each country determines its priorities for choosing biomarkers based on assessment of public health risks, exposure levels in a particular region, toxicological characteristics, interpretability of findings, analytical feasibility, possibility of reducing exposure. Each biomarker is ranked according to its total weight score. Biological exposure limits developed by the Human Biomonitoring Commission of German Environment Agency are most often used in literature for assessment of biomonitoring findings. Taking into account foreign experience, introduction of biomonitoring strategies in Russia appears to be most reasonable as based on current social and hygienic monitoring system in Rospotrebnadzor (Federal Service for Surveillance over Consumers' Rights Protection) institutions in cooperation with health care institutions of RF Health Ministry).*

**Key words:** *human biomonitoring; biomarkers; harmful chemicals; environmental pollution.*

**For citation:** Shilov V.V., Markova O.L., Kuznetsov A.V. Biomonitoring of influence of harmful chemicals on the basis of the modern biomarkers. Literature review. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(6): 591-596. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596>

**For correspondence:** Viktor V. Shilov, MD, Ph.D., DSci., Prof., Chief Researcher, North-West Public Health Research Center, Saint-Petersburg, 191036, Russian Federation. E-mail: [vshilov@inbox.ru](mailto:vshilov@inbox.ru)

**Information about authors:** Shilov V.V., <http://orcid.org/0000-0003-3256-2609>;  
Markova O.L., <http://orcid.org/0000-0002-4727-7950>; Kuznetsov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6748-3372>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Contribution:** research concept and design – Shilov V.V., Markova O.L.; collection and processing of material – Kuznetsov A.V.; text writing – Markova O.L.; editing – Shilov V.V.; approval of the final article – Shilov V.V.; responsibility for the integrity of all parts of the article – Shilov V.V.

Received: 11 March 2019

Accepted: 27 May 2019

Published 07.2019

## Введение

Химическая безопасность в настоящее время – одна из центральных проблем профилактической медицины в связи с масштабным загрязнением окружающей среды. Установление связи между воздействием химического загрязнителя окружающей среды и состоянием здоровья населения является актуальной и многофакторной задачей [1, 2].

Химические загрязнители становятся постоянным, глобально действующим фактором. В повседневной жизни человек подвергается воздействию более 63 000 химических соединений [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, 25% заболеваний обусловлено влиянием химического фактора [4].

До настоящего времени в основе оценки риска здоровью населения и работников производственных предприятий лежит анализ, основанный на определении содержания вредных химических веществ в объектах окружающей среды (воздухе, воде, почве, пищевых продуктах). Между тем всё большее количество специалистов склоняются к мнению, что такой подход не даёт представления о суммарном количестве химических загрязнителей, фактически поступивших в организм человека, и предлагается другой подход, основанный на методологии биомониторинга [5, 6].

По современным представлениям, биомониторинг человека (БМЧ) – метод оценки экспозиции к химическим веществам путём измерения содержания этих веществ, их метаболитов или продуктов реакции в биологических средах организма человека [7].

Определение вредных веществ и их метаболитов в биологических средах организма человека с целью оценки экспозиции получило широкое распространение в мировой практике при характеристике индивидуального и популяционного риска, связанного с химическим загрязнением окружающей среды.

Основу биомониторинга составляет обнаружение и количественная оценка в биологических средах организма человека биомаркеров – вредных химических веществ, метаболитов и продуктов их взаимодействия с биологическими мишенями.

Цель работы – систематизировать современные представления о классификации биомаркеров, их токсиколого-гигиенической характеристике и перспективах практического использования результатов лабораторных исследований в профилактике заболеваний химической этиологии.

Для достижения поставленной цели проведён аналитический обзор данных отечественной и зарубежной литературы, посвящённой современной терминологии и классификации биологических маркеров, используемых в процессе биомониторинга для оценки степени воздействия вредных химических веществ из окружающей среды на организм человека.

Проведённый анализ показал, что одним из основополагающих элементов при проведении БМЧ является выбор биомаркера. Биомаркер определяется практически как любой измеряемый показатель, отражающий взаимодействие между биологической системой и фактором окружающей среды (химический, физический или биологический) [8]. Этот показатель может быть функциональным, физиологическим или биохимическим и отражает взаимодействие на клеточном или молекулярном уровне [9].

Первоначально Комитет по биологическим маркерам окружающей среды Американской академии наук разделил все биомаркеры на три класса: экспозиции, эффекта и восприимчивости [8, 9]. На современном этапе развития исследований определено четыре типа биомаркеров: экспозиции, эффекта, чувствительности, «омиксы» для научных исследований.

**Биомаркеры экспозиции.** Биомаркер экспозиции является идентификатором наличия экзогенного вещества внутри системы, продуктом взаимодействия между ксенобиотическим соединением и эндогенными компонентами, или другим явлением в биологической системе, связанным с экспозицией [9].

К биомаркерам экспозиции относятся исходные соединения – токсиканты (в иностранной литературе – стрессоры) и их метаболиты (продукты реакции), выявленные в различных средах организма человека. Биологическим материалом могут служить моча, кровь (сыворотка, плаз-

ма), волосы, ногти, зубы, фекалии, выдыхаемый воздух, слюна, пуповинная кровь, грудное молоко, амниотическая жидкость, плацента, меконий, сперма, пот.

Использование биомаркеров экспозиции является своеобразным переходом от условно «внешней дозы» к «внутренней» или поглощённой дозе, т. е. к общему количеству химического вещества, абсорбированного организмом за определённый промежуток времени.

Химические загрязнители, являющиеся факторами окружающей среды, могут представлять различные классы химических токсикантов, включая мутагены, аллергены, канцерогены, репродуктивные токсиканты и другие.

Содержание конкретного загрязнителя в организме определяется такими факторами, как концентрация химического вещества в окружающей среде, его физическими, химическими свойствами и временем экспозиции, а также индивидуальными факторами, такими как скорость поглощения, метаболизма и экскреции.

По химической структуре биомаркеры экспозиции разделяют на две большие группы: органические соединения и металлы. Среди класса органических соединений выделяются нестойкие органические соединения (нестойкие пестициды, гербициды, бисфенол А (БФА), парабыны, фталаты; летучие органические соединения (ЛОС); полиароматические углеводороды (ПАУ); стойкие органические соединения (диоксины, полихлорированные бифенилы (ПХБ), полибромированные дифенилэфиры (ПБДЭ), хлорорганические пестициды. Перечень соединений постоянно пополняется.

В табл. 1 представлены наиболее часто встречающиеся в литературе биомаркеры экспозиции, представляющие несколько классов химических соединений [10–13].

Следующую группу представляют **биомаркеры эффекта** – измеряемые биохимические, физиологические, поведенческие или иные изменения в организме, которые в зависимости от величины можно распознать как связанные с установленным или возможным нарушением здоровья или болезнью [8, 9]. В табл. 2 приведены биомаркеры эффекта отдельных категорий стрессоров, представленных химическими соединениями.

В зависимости от воздействия на биомишени были выявлены отдельные серии биомаркеров эффекта – от обнаружения специфических биомолекул в тканях или биологических жидкостях до фиксации отклонений показателей функционирования органов и систем от физиологической нормы. Выделены биомаркеры нефротоксичности, гепатотоксичности, иммунотоксичности, нейротоксичности, а также биомаркеры влияния на систему крови, токсичного действия на респираторную, репродуктивную системы [14].

В отношении канцерогенного эффекта наиболее изучены биомаркеры, оказывающие генотоксическое действие [15, 16]. Цитогенетические параметры – индукция микроядер, хромосомные aberrации и сестринский хроматидный обмен – определяются биомаркерами раннего канцерогенного (генотоксического) действия и предикторами риска онкологических заболеваний у человека [17, 18]. Аддукты ДНК и аддукты белков, особенно гемогло-

Таблица 1

**Биомаркеры экспозиции к отдельным категориям стойких загрязнителей окружающей среды**

Класс химических веществ	Отдельный вид химических соединений	Биомаркер экспозиции
Стойкие органические соединения	Броморганические соединения	Пентабромдифенил эфир (ПБДЭ) Гексабромциклододекан (ГБЦД) Полибромдифенил эфир (ПБДЭ)
	Диоксины и фураны	Полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД) Полихлорированные дибензофураны (ПХДФ) Тетрахлордибензо-диоксин (ТХДД)
	Хлорорганические пестициды	Бета-гексахлороциклогексан (бета-ГХЦГ) Дихлордифенилэтилен (ДДЭ) Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) Гексахлорбензол (ГХБ)
Стойкие неорганические элементы	Полихлорированные бифенилы (ПХБ)	Сумма полихлорированных бифенилов (сумма ПХБ–ΣПХБ) Диоксинподобные ПХБ ПХБ 28 ПХБ 52 ПХБ 101
	металлы	Фторсодержащие органические соединения Мышьяк Кадмий Хром Ртуть Марганец Свинец
		Перфтороктановая кислота (ПФОК) Перфтороктансульфоновая кислота (ПФОС) Мышьяк, диметилированный мышьяк, неорганические соединения мышьяка Кадмий Хром Ртуть Марганец Свинец

бина (Hb), являются наиболее точными для оценки риска онкологических заболеваний по сравнению с биомаркерами экспозиции [19].

Наиболее часто используемым методом оценки повреждения ДНК в клетках крови человека под действием ПХБ, диоксинов и фуранов является метод ДНК-комет (также называемый анализом единичной клетки методом гель-электрофореза) [20].

**Биомаркеры воспалительных процессов** включают интерлейкин-1 бета (ИЛ-1, 1 бета), рост регулирующий онкоген-альфа (GRO-alpha), моноцитарный хемотакси-

Таблица 2

**Биомаркеры эффекта отдельных категорий токсикантов (стрессоров)**

Категория токсиканта	Биомаркер эффекта	Биологический материал
Фосфорорганические соединения	Ацетилхолинэстераза	Кровь
Азотсодержащие соединения	Метгемоглобин	Кровь
Оксид углерода	Карбоксигемоглобин	Кровь
Свинец	Эритроцитарный цинкпротопорфирин, 5-аминолевулиновая кислота	Кровь, эритроциты

Таблица 3

**Референтные значения биологического мониторинга человека, полученные Комиссией по биомониторингу человека Федерального агентства (Германия) по окружающей среде, для выбранных веществ**

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

ческий белок I (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и С-реактивный белок (СРБ). Иммуноферментный анализ (ELISA) и другие более новые сложные типы иммунохимического анализа наиболее часто используются для измерения уровня цитокинов и других биомаркеров воспаления [21].

**Биомаркер чувствительности** является показателем врожденной или приобретенной способности организма отвечать на воздействие определённого чужеродного вещества [8, 9]. Определение биомаркеров чувствительности показывает, какие факторы повышают или снижают риск развития у человека токсической реакции после экспозиции к присутствующему в окружающей среде вредному химическому веществу [21]. Так, полиморфизм соответствующих ферментов, участвовавших в метаболизме ксенобиотиков, используется в качестве биомаркеров чувствительности. Полиморфизм ферментов N-оксидации ассоциирован с повышенным риском рака толстой кишки

[22], а полиморфизм глутатионтрансферазы связан с повышением риска рака лёгкого [23].

**Биомаркеры-«омики».** Эти биомаркеры используются для разработки новых направлений для понимания экспозиции, её воздействия на организм для оценки риска здоровью населения [7, 13]. Одно из научных направлений – изучение экспосомы (англ. exposome), описывающее совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов. Хотя экспосом, в отличие от генома, транскриптома, метагенома, V(D)J-ома и других «омиков» не является внутри- или межклеточным параметром, учет вклада окружающей среды необходим для прогнозирования фенотипа организма, а также индивидуализированного подбора лечения [24].

В мировой практике определение допустимых уровней воздействия основывается на результатах токсикологических и эпидемиологических исследований. Для оценки данных БМЧ в литературе наиболее часто используются разработанные Комиссией БМЧ Агентства по окружающей среде Германии биологические пределы экспозиции. Полученные значения биомаркеров в биосредах сравниваются с референтными значениями БМЧ. Общепризнанные связанные со здоровьем биологические пределы экспозиции – это значения БМЧ I и БМЧ II немецких специалистов. По их данным, принимается,

что риска для здоровья нет, если концентрация вещества в моче или крови ниже уровня БМЧ I. Риск для здоровья нельзя исключить, если концентрация вещества в моче или крови находится между БМЧ I и БМЧ II. Повышенный риск возникновения вредных эффектов для здоровья создается, если концентрация превышает БМЧ II. Надо отметить, что интерпретация данных предполагает, что для каждого биомаркера рассчитываются базовые статистические показатели.

В табл. 3 приведены референтные значения БМЧ немецкой комиссии по биомониторингу для химических соединений [25, 26].

Помимо референтных значений БМЧ имеют важное значение эквиваленты биомониторинга (БЭ). Они являются первым скрининговым методом для оценки потенциального риска воздействия стрессоров окружающей среды с помощью данных БМЧ. В табл. 4 представлены значения БЭ для некоторых органических соединений.

Таблица 4

**Значения биомониторинговых эквивалентов для выбранных веществ**

Химическое вещество в окружающей среде	Биологический материал	Биомониторинговый эквивалент	Значение БЭ	Референтное значение на основе потребления
ДДТ/дихлордифенил-дихлорэтилен (ДДЕ)/дихлордифенилдихлорэтан (ДДД)	Кровь	Только ДДТ	30 000 нг/липидов	10 мкг/кг/сут (ФАО/ВОЗ)
		РДДТ/ДДЕ/ДДД	40 000 нг/г липидов	
Гексабромциклододекан (ГБЦД(Д))	Кровь, грудное молоко	Гексабромциклододекан (ГБЦД(Д))	190 000 нг/г липидов	2 мг/кг/сут (промежуточное значение для ЕС)
Бензол (для хронической неканцерогенной экспозиции)	Кровь	Бензол	0,15 мкг/л	ЕРА, США, экспозиция при хронической ингаляции (RfC)
	Моча		0,16 мкг/л	

Эквивалент биомониторинга определяется как концентрация химического вещества или метаболита в биологической матрице (крови, моче, грудном молоке и т. д.), соответствующая рекомендованным значениям экспозиции или критериям токсичности. Сюда входят референтные (стандартные) дозы (RfD) и концентрации (RfC), уровни минимального риска (MRL) и переносимое суточное поступление (TDI), которые установлены на основе имеющихся знаний о токсико-кинетических свойствах конкретного химического вещества. Применение БЭ основывается на предположении о том, что поступление и выведение находятся в состоянии равновесия.

В ходе анализа литературы установлено, что на современном этапе для оценки вреда здоровью в результате химического загрязнения окружающей среды в мире используются разные подходы, основанные на определении в биоматериалах определённых биомаркеров. В странах Европейского Союза существуют национальные биомониторинговые программы, в которых каждая страна определяет свои приоритеты по выбору биомаркеров [27]. Так, Германия включила в такую программу БМЧ фталаты, ингибиторы горения, перфторированные и фторированные соединения, бензотиазолы, ароматические амины, металлы, металлосодержащие соединения, наночастицы, пищевые загрязнители, ингредиенты косметических средств, мускусные ароматизаторы, сенсibilизаторы. Критерием выбора этих соединений были токсикологические свойства, потенциальное воздействие на детей, актуальность в области окружающей среды, распространённость экспозиции, доступность надёжных процедур отбора проб, валидация аналитических методов, стоимость мониторинга [28, 29].

Во французской программе биомониторинга вещества были сгруппированы на основе химических свойств, токсичности и способах анализа. Была определена 51 группа биомаркеров. Для приоритизации веществ использовали модифицированный метод Дельфи. Биомаркеры для попадания в программу исследований оценивались с точки зрения риска для здоровья населения, уровня экспозиции, характеристики биомаркеров, интерпретируемости результатов, аналитической выполнимости, возможности снижения экспозиции. Каждый биомаркер был описан с помощью статистической оценки, ранжирован в соответствии с его общим баллом [27].

В Национальном обследовании здоровья и питания в США критерий выбора веществ основывался на цене, наличии аналитических методов, простоте отбора, токсикологических свойствах и уровне экспозиции. Проведение БМЧ было ограничено анализом проб крови и мочи. Уровни свинца, кадмия и ртути измерялись во всех пробах, другие вещества измерялись в подгруппах участников, определенных методом рандомизации [30, 31].

В программу биомониторинговых исследований в Бельгийском регионе были включены следующие биомаркеры экспозиции: металлы, стойкие органические загрязнители, перфторированные соединения, бромсодержащие ингибиторы горения, мускусы, бисфенол А, метаболиты фталатов, парабены, пестициды [32].

Национальные исследования БМЧ в Словении наряду с включением таких биомаркеров, как кадмий, ртуть, мышьяк и др., ПХБ были дополнены биохимическими маркерами: холестерин, триглицериды и показатели функции почек в анализе мочи [27].

Обращает на себя внимание национальное обследование БМЧ в Дании с использованием биомаркеров воздействия на здоровье. В программу дополнительно были включены новые биомаркеры: микроядра, крупные

ДНК-аддукты, экспрессия генов и профили экспрессии белков, анализы CALUX и Comet. В дополнение к базовому набору биомаркеров в датское исследование включены бисфенол А, парабены, триклозан, бензофенон-3 в моче. Кроме того, в состав определяемых биомаркеров были включены СОЗ, микроядра белых кровяных клеток, анализы экспрессии генов.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует, что развитие и совершенствование методологии биомониторинга с расширением спектра определяемых специфических биомаркеров повышает объективность оценки риска развития болезней химической этиологии в результате загрязнения окружающей среды.

## Заключение

Как уже отмечалось ранее, на современном этапе классификация биомаркеров представлена четырьмя типами: экспозиции, эффекта, чувствительности и «омиксами» для научных исследований. По химической структуре биомаркеры экспозиции разделяют на две группы: органические соединения и металлы.

Представляется целесообразным использование в России зарубежного опыта, в частности, стран Европейского Союза и США, где существуют национальные биомониторинговые программы, в которых каждая страна определяет свои приоритеты по выбору биомаркеров на основе оценки риска для здоровья населения, уровня экспозиции в конкретном регионе, токсикологической характеристики, интерпретируемости результатов, аналитической выполнимости, возможности снижения экспозиции. Каждый биомаркер необходимо ранжировать в соответствии с его общим весовым баллом. В мировой практике определения допустимых уровней воздействия вредных химических веществ на организм человека основывается на результатах токсикологических и эпидемиологических исследований. Наиболее адекватным в настоящее время методом оценки результатов биомониторинга, по нашему мнению, является разработанный Комиссией БМЧ Агентства по окружающей среде Германии метод, основанный на определении биологических пределов экспозиции.

В России, с учётом зарубежного опыта, внедрение методологии биомониторинга для повышения объективности оценки вреда здоровью в условиях химического загрязнения окружающей среды представляется наиболее обоснованным на базе существующей системы социально-гигиенического мониторинга в учреждениях Роспотребнадзора во взаимодействии с лечебными учреждениями Минздрава РФ.

## Л и т е р а т у р а

(пп. 8–12, 15–26, 28–32 см. References)

1. Рахманин Ю.А., Малышева А.Г. Концепция развития государственной системы химико-аналитического мониторинга окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 6: 4-8.
2. Малышева А.Г., Рахманин Ю.А. *Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды*. СПб: НПО «Профессионал», 2012.
3. Хамидуллина Х.Х. Задачи профилактической токсикологии в обеспечении безопасного регулирования химических веществ. *Медицина труда и экология человека*. 2015; 3: 280-6.
4. Онищенко Г.Г. Химическая безопасность – важнейшая составляющая санитарно-эпидемиологического благополучия населения. *Токсикологический вестник*. 2014; 1: 2-6.
5. Чашин В.П., Сидорин Г.И., Фролова А.Д., Луковникова Л.В., Сходкина Н.И. Биомониторинг в оценке риска развития профессиональных интоксикаций. *Медицина труда и промышленная экология*. 2004; 12: 1-4.

6. Буланова Т.С., Нурисламова Т.В., Карнажицкая Т.Д., Гилева О.В. Методические особенности определения химических соединений и элементов в биологических средах. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (1): 112-6. DOI: [10.18821/0016-9900-2016-95-1-112-116](http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-112-116)
7. *Биомониторинг человека: факты и цифры*. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2015.
13. *Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях*. Доклад Комитета по рассмотрению стойких органических загрязнителей о работе его тринадцатого совещания. Комитет по рассмотрению стойких органических загрязнителей Тринадцатое совещание 2017.
14. *Гигиенические критерии состояния окружающей среды №155: Биомаркеры и оценка риска: концепции и принципы*. Всемирная организация здравоохранения Женева, 1996: 96.
27. *Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям*. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2012.

## References

1. Rakhmanin Yu.A., Malysheva A.G. The concept of development of state system of chemical-analytical environmental monitoring. *Gigiena i Sanitariya*. 2013; 6: 4-8. (in Russian)
2. Malysheva A.G., Rakhmanin Yu.A. *Physico-chemical studies and methods for the control of substances in environmental hygiene*. SPb: NPO "Professional" 2012. (in Russian)
3. Khamidullina Kh.Kh. The tasks of preventive toxicology in ensuring safe management of chemicals. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; 3:280-6. (in Russian)
4. Onishchenko G.G. Chemical safety is the most important component of the sanitary and epidemiological well-being of population. *Toksikologicheskii vestnik*. 2014; 1: 2-6. (in Russian)
5. Chashchin V.P., Sidorin G.I., Frolova A.D., Lukovnikova L.V., Skhodkina N.I. Biomonitoring in risk assessment of occupational intoxication development. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2004; 12:1-4. (in Russian)
6. Bulanova T.S., Nurislamova T.V., Karnazhitskaya T.D., Gileva O.V. Procedural characteristics of determination of chemical compounds an elements in biological media. *Gigiena i Sanitariya*. 2016; 95(1): 112-6. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-112-116>
7. *Human biomonitoring: facts and figures*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2015.
8. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. IPCS. Environmental health criteria 155. Geneva: WHO, 1993. 82 p.
9. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. IPCS. Environmental health criteria.
10. Lu Dasheng, Yu'e Jin, Chao Feng, Dongli Wang, Yuanjie Lin, Xinlei Qiu, Xinlei Qiu, Yimin Wen, Jianwen She. Multi-analyte method development for analysis of brominated flame-retardants (BFRs) and PBDE metabolites in human serum. *Anal Bioanal Chem*. 2017; 409: 5307-17. doi: 10.1007/s00216-017-0476-6
11. Stéphane Ploteau, Jean-Philippe Antignac, Christelle Volteau, Philippe Marchand, Anaïs Vénisseau, Vincent Vacher, Bruno Le Bizec. Distribution of persistent organic pollutants in serum, omental, and parietal adipose tissue of French women with deep infiltrating endometriosis and circulating versus stored ratio as new marker of exposure. *Environ. Int*. 2016; 97: 125-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.011>
12. Condré Conrad, Christa Schröter-Kermania, Hans-Wolfgang Hoppe, Maria Rütter, Silvia Pieper, Marika Kolossa-Gehring. Glyphosate in German adults – Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J. Hug Environ Health*. 2017; 220: 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijeh.2016.09.016>
13. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Report of Persistent Organic Pollutants Review Committee on proceedings of its thirteenth meeting. Persistent Organic Pollutants Review Committee Thirteenth Meeting. 2017.
14. Hygienic Environmental Criteria. №155: Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. World Health Organization. Geneva, 1996: 96.
15. Albertini R.J., Anderson D., Douglas G.R., Hagmar L., Hemminki K., Merlo F et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutat Res*. 2000; 463: 111-72.
16. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M., Stromberg U., Vermeulen R., Tucker J.D. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environ Mol Mutagen*. 2005; 45: 258-70.
17. Brandt H.C., Watson W.P. Monitoring human occupational and environmental exposures to polycyclic aromatic compounds. *Ann Occup Hyg*. 2003; 47: 349-78.
18. Smerhovsky Z., Landa K., Rossner P., Brabec M., Zudova Z., Hola N et al. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. *Environ Health Perspect*. 2001; 109: 41-5.
19. Angerer J., Ewers U., Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210: 201-28.
20. Azqueta A., Collins A.R. The essential comet assay: a comprehensive guide to measuring DNA damage and repair. *Arch Toxicol*. 2013; 87: 949-68.
21. Leng S.X., McElhane J.E., Walston J.D., Xie D., Fedarko N.S., Kuchel G.A. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63: 879-84.
22. Kadlubar F.F., Butler M.A., Kaderlik K.R., Chou H.C., Lang N.P. Polymorphisms for aromatic amine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1992; 98: 69-74.
23. Seidegard J., Pero R.W., Markowitz M.M., Roush G., Miller D.G., Beattie E.J. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis*. 1990; 11: 33-6.
24. Gary W. Miller, Dean P. Jones. The Nature of nurture. Refining the definition of exposome. *Toxicological sciences*. 2014; 1: 1-2.
25. Christine Schulz, Michael Wilhelm, Ursel Heudorf, Marika Kolossa-Gehring Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J. Hug Environ Health*. 2011; 215: 26-35.
26. Jürgen Angerer, Ulrich Ewers, Michael Wilhelm. Human biomonitoring: State of the art. *Int J. Hug Environ Health*. 2007; 210: 201-28.
27. Indicators based on biomonitoring exposure to chemical pollutants. World Health Organization. Regional Office for Europe. 2012.
28. Schulz C., Conrad A., Becker K., Kolossa-Gehring M., Seiwert M., Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring - temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210: 271-97.
29. Kolossa-Gehring M., Becker K., Conrad A., Schroter-Kermani C., Schulz C., Seiwert M. Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215 (2):120-6.
30. EPA (2014). Cadmium (CASRN 7440-43-9). In: Integrated Risk Information System [web site]. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency (<http://www.epa.gov/iris/subst/0141.htm>, 2014).
31. EPA (2010). Recommended Toxicity Equivalence Factors (TEFs) for Human Health Risk Assessments of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin and Dioxin-Like Compounds. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency (EPA/100/R-10/005; <http://www2.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/tefs-for-dioxin-epa-00-r-10-005-final.pdf>, 2015).
32. Vrijens J., Leermakers M., Stalpaert M., Schoeters G., Den Hond E., Bruckers L et al. Trace metal concentrations measured in blood and urine of adolescents in Flanders, Belgium: Reference population and case studies Genk-Zuid and Menen. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217: 515-27.