



Всемирная организация
здравоохранения
Европейское региональное бюро



Биомониторинг человека:

факты и цифры

Аннотация

В отчете приведен обзор имеющихся данных по биомониторингу человека (БМЧ) в Европейском регионе ВОЗ, большое внимание уделено экспозиции детского населения. Отчет предназначен для того, чтобы поддержать оценку исполнения обязательств Пармской Декларации в рамках Региональной приоритетной задачи 4 «Профилактика заболеваний, связанных с небезопасной химической, биологической и физической окружающей средой» и обязательства по «...разработке стандартного и рационального подхода к использованию методов биомониторинга человека, чтобы способствовать реализации научно обоснованных мер охраны здоровья населения и окружающей среды...». В отчете представлена обзорная информация о принципах и сфере применения методов БМЧ, приведены результаты последних международных и национальных обследований и научных проектов и обзор тенденций во времени и пространственного распределения конкретных загрязнителей, а также перечислены основные достижения, пробелы в данных и приоритетные проблемы охраны окружающей среды и здоровья на основе анализа данных БМЧ.

Ключевые слова

BIOMONITORING
CHILDREN
ENVIRONMENTAL EXPOSURE
ENVIRONMENTAL POLLUTANTS
PUBLIC HEALTH

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:
Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City
Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

Цитирование:

Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2015 г.

© Всемирная организация здравоохранения 2015

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Перевод: Нина Латышева, Москва, Российская Федерация

Дизайн: Christophe Lanoux, Париж, Франция

Верстка: Михаил Романюк, Бишкек, Кыргызстан

Фотография на обложке: © belchonock/iStock photo 28657136

Список таблиц	iv
Список рисунков	vi
Вклад в подготовку отчёта	vii
Список сокращений	viii
Основные положения	xiii
1. Введение.....	1
2.а Обзор терминов БМЧ	3
2. Термины и методология БМЧ.....	3
2.б Биологические материалы для проб в БМЧ	4
2.в Типы биомаркеров.....	9
2.г Цели и дизайн обследований БМЧ.....	11
2.д Этические аспекты обследований БМЧ	12
2.е Лабораторный анализ биомаркеров – обзор методов и затрат	13
2.ж Интерпретация данных о биомаркерах	14
2.з Публикация и представление данных БМЧ.....	20
3. Примеры обследований БМЧ	23
3.а Примеры международных обследований БМЧ	23
3.б Примеры национальных и региональных поперечных обследований.....	26
3.в Примеры национальных исследований возрастных когорт.....	29
3.г Примеры проводимых в Европе эпидемиологических исследований, направленных на изучение общего уровня экспозиции к загрязнителям окружающей среды	30
4. Обзор и интерпретация имеющихся данных БМЧ в Европейском регионе ВОЗ.....	32
4.а Описание методологии обзора	32
4.б Металлы.....	33
4.в Органические загрязнители	43
5. Применение данных БМЧ: возможности и проблемы	68
6. Состояние исполнения обязательств Пармской конференции	70
7. Список литературы.....	73

Список таблиц

Таблица 1. Биологические материалы, используемые в исследованиях БМЧ.....	6
Таблица 2. Референтные значения БМЧ Немецкой комиссии по биомониторингу человека для пентахлорфенола, ди(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ), бисфенола А, кадмия, свинца и ртути.....	15
Таблица 3. Значения биомониторинговых эквивалентов (БЭ) для избранных загрязнителей	16
Таблица 4. Значения биомониторинговых эквивалентов (БЭ) для СОЗ в грудном молоке	19
Таблица 5. Примеры коммуникационных стратегий для разных типов целевой аудитории.....	21
Таблица 6. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к свинцу.....	34
Таблица 7. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к кадмию	36
Таблица 8. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к ртути (Hg) и метилртути (MeHg)	40
Таблица 9. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к мышьяку	43
Таблица 10. Содержание ПФОС и ПФОК в крови и грудном молоке.....	44
Таблица 11. Содержание ПФОС и ПФОК в крови и грудном молоке, арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан	46
Таблица 12. Содержание ДДТ и ДДЕ в крови человека, арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних и медиан	46
Таблица 13. Содержание ДДТ в грудном молоке, арифметические средние (мин.-макс.) национальных арифметических средних значений.....	47
Таблица 14. Содержание ГХГ в грудном молоке, арифметические средние (мин.-макс.) национальных арифметических средних значений ...	48
Таблица 15. Содержание ГХГ в сыворотке крови человека, арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан	49
Таблица 16. Содержание диоксиноподобных ПХБ, ПХДД и ПХДФ и недиоксиноподобных ПХБ в грудном молоке: арифметические средние (мин.-макс.) национальных арифметических средних значений.....	50
Таблица 17. Общее содержание ПБДЭ в грудном молоке: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан	54
Таблица 18. Общее содержание [национальные средние] всех диалкилфосфатных метаболитов (ДАФ) ОФ пестицидов (диметилфосфата, диметилтиофосфата, диметилдитиофосфата, диметилдиэтилфосфата,	

диэтилтиофосфата, диэтилдитиофосфата) и 3,5,6-трихлор-2-пиридила (ТХП) (метаболита хлорпирифоса – кристаллического ОФ инсектицида) ...	56
Таблица 19. Содержание глюкуронидированного БФА в моче: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан	57
Таблица 20. Содержание метилпарабена (МеП) и этилпарабена (ЭТП) в моче	59
Таблица 21. Обзор результатов проекта DEMOCOPHES по метаболитам фталатов в Европе: средние значения, 90ый перцентиль (P90) и значения на основе воздействия на здоровье	61
Таблица 22. Содержание МEGФ (одного из основных метаболитов ДЭГФ по данным отдельных исследований в Европе	62
Таблица 23. Содержание бензола (неметаболизированного) и его метаболита S-фенилмеркаптуровой кислоты (S-ФМК) в моче: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан	64
Таблица 24. 16 ПАУ, наиболее значимых для общественного здоровья	65
Таблица 25. Содержание 1-гидроксипирена (1-ОН-Р), основного метаболита ПАУ, Σ 1-, 2-, 3-, 4- и 9-гидроксифенантронов (Σ ОН-Ph) и антрацена в моче: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних и медиан	67



Список рисунков

Рисунок 1. Страны-участницы проекта DEMOCOPHES	24
Рисунок 2. Диаграмма методологии PRISMA, отражающая поток информации на разных стадиях систематического обзора	32
Рисунок 3. Уровень ртути в волосах матерей (данные проекта DEMOCOPHES)	39
Рисунок 4. Уровни ДДТ в грудном молоке в государствах-членах Европейского региона ВОЗ: результаты обследований ВОЗ/ЮНЕП грудного молока на содержание СОЗ 2000-2012 гг. (средние значения всех раундов обследования)	47
Рисунок 5. Уровни ДДТ в грудном молоке в государствах-членах Европейского региона ВОЗ: данные обследований ВОЗ/ЮНЕП на содержание СОЗ в 2000 – 2012 гг.	48
Рисунок 6. Содержание диоксинов (единицы TEQ ВОЗ) в грудном молоке: данные обследований ВОЗ/ЮНЕП на содержание СОЗ в 2000-2012 гг. (средние значения всех раундов обследования)	51
Рисунок 7. Изменения во времени содержания ПХДД/ПХДФ/ПХБ в грудном молоке в разных странах	52
Рисунок 8. Общее содержание недioxиноподобных ПХБ в грудном молоке: данные обследований ВОЗ на содержание СОЗ в 2000-2012 г. ...	52
Рисунок 9. Изменения содержания ПХБ 153 во времени в разных странах и популяционных группах (1995 – 2010 гг.)	53
Рисунок 10. Геометрические средние уровней метаболитов ДЭГФ в моче детей: нескорректированные данные DEMOCOPHES	61
Рисунок 11. Отрицательная корреляция между уровнем ВВП на душу населения и общим уровнем метаболитов ДЭГФ в моче матерей.....	62
Рисунок 12. Изменения во времени концентрации МЭГФ, метаболита ДЭГФ (синие точки), и МинФ, метаболита ДиНФ (красные точки), в моче	63
Рисунок 13. Токсические эквиваленты (TEF) для 19 полициклических ароматических углеводородов (ПАУ)	66



Вклад в подготовку отчёта

Следующие эксперты подготовили проекты отдельных разделов отчета и внесли вклад в обзор, анализ и интерпретацию данных литературы:

Denis Sarigiannis, Spyros Karakitsios и Alberto Gotti (Aristotle University, Салоники, Греция)

Elly Den Hond (Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek - VITO, Boeretang, Бельгия)

Milena Horvat, Darja Mazej, Janja Snoj Tratnik и David Kosman (Jožef Stefan Institute, Любляна, Словения)

Ирина Ильченко (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация)

Андрей И. Егоров (Европейский центр ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья, Бонн, Германия)

Ludwine Casteleyn (Center for Human Genetics, University of Leuven, Левен, Бельгия)

Argelia Castaño Calvo и Marta Esteban (Environmental Toxicology, National Centre for Environmental Health, Instituto de Salud Carlos III, Мадрид, Испания)

Ovnair Sepai (Public Health England, Лондон, Соединенное Королевство)

Dominique Aerts (Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment, Брюссель, Бельгия)

Agnès Lefranc (Département santé environnement, Institut de Veille Sanitaire, Франция).

Андрей И. Егоров (Европейский центр ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья, Бонн, Германия) составил и отредактировал данный отчет.

Следующие эксперты провели рецензирование отчета и внесли ценные замечания и предложения:

Marco Martuzzi (Европейский центр ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья, Бонн, Германия)

Greet Schoeters (Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek - VITO, Boeretang, Бельгия)

Argelia Castaño Calvo (Environmental Toxicology, National Centre for Environmental Health, Instituto de Salud Carlos III, Мадрид, Испания)

Pierre Biot (Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment, Брюссель, Бельгия).

Ludwine Casteleyn (Center for Human Genetics, University of Leuven, Левен, Бельгия)

Bianca Bortot и Larissa Badde (Европейский центр ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья, Бонн, Германия) внесли вклад в подготовку отчёта для публикации.



Список сокращений

Сокращения с использованием латинского алфавита

1-OH-P	1-гидроксипирен
ADI	допустимое суточное потребление
ADME	поглощение, метаболизм, распределение и выведение
ALARP	практически целесообразный низкий уровень
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
ApoE4	аполипопротеин E-ε4
As	мышьяк
As (III)	мышьяковистая кислота (арсенит)
As (V)	мышьяковая кислота (арсенат)
ATSDR	Агентство по регистрации токсичных веществ и заболеваний
BFR	бром-содержащие ингибиторы горения
BMUB	«Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit» (Немецкий: Федеральное министерство окружающей среды, охраны природы, строительству и безопасности ядерных реакторов)
BPA	бисфенол А
CAL REL	Калифорнийский референтный уровень острого воздействия
CAPi	персональные интервью при помощи компьютера
Cd	кадмий
CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний
CIOMS	Совет международных организаций по медицинским наукам
COO	карбоксилат
COPHES	Consortium to Perform Human biomonitoring survey on a European Scale
COT	Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment
CROME	Cross-Mediterranean Environment and Health Network
CRP	C-реактивный белок
CVAAS	атомно-абсорбционная спектрометрия в холодных парах
CYP1A1	цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1
CYP2E1	цитохром P450, семейство 2, подсемейство E, полипептид 1
CZ-HBM	Чешская Республика, Human Biomonitoring Project
DEMOCOPHES	DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale
DMA1	диметиларсиновая кислота
DNEL	производный уровень безопасного воздействия
ECA	Environment and Childhood Asthma study – Норвежское исследование окружающей среды и астмы у детей
ECEH	Европейский центр ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья
ECF	факторы конвертации экспозиции
EDC	эндокринный разрушитель
EFSA	Европейское агентство по безопасности продуктов питания
ELFE	“Etude Longitudinale Française depuis l’Enfance” (Французский: Французское лонгитудинальное исследование детей)

ELISA	иммуноферментный анализ
EMR	электромагнитное излучение
ENNS	“Étude nationale nutrition santé” (Французский: Национальное обследование питания и состояния здоровья)
EQAAS	внешняя оценка процесса обеспечения качества
EQAS	внешняя оценка процесса контроля качества
ERK	внеклеточная сигнал-регулируемая киназа
ESB	Environmental Specimen Bank
ESL	пороговый уровень для развития негативного воздействия
ETS	табачный дым в окружающей среде
EXHES	Exposure and Health Examination Survey
FLEHS	Flemish Environment and Health Study
FSU	бывший Советский Союз
GC-HRMS	газовая хроматография-масс-спектрометрия высокого разрешения
GC-MS	газовая хроматография-масс-спектрометрия
GEMS/Food	Программа мониторинга и оценки загрязнения пищевых продуктов, Global Environment Monitoring System— Food Contamination Monitoring and Assessment Programme
G-EQUAS	Немецкая схема внешнего обеспечения качества
GerES	German Environmental Survey
GRO-alpha	рост регулирующий онкоген-альфа
HBM	биомониторинг человека
HERCULES	Health and Exposome Research Center: Understanding Lifetime Exposures
Hg	ртуть
IARC	Международное агентство по изучению рака
ICH	Международная конференция по гармонизации
ICI	межлабораторные сравнительные исследования
ICP-MS	масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой
INMA	“Infancia y Medio Ambiente” (испанский: Дети и окружающая среда); проект Spanish Environment and Childhood Research Network
InVS	«Institut de Veille Sanitaire» (французский: Институт по надзору в сфере общественного здоровья)
IPCS	Международная программа по химической безопасности
IUPAC	Международный союз теоретической и прикладной химии
JECFA	Совместный экспертный комитет Продовольственной сельскохозяйственной организации (ФАО) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по пищевым добавкам
LC/MS	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
LC-TOF-MS	жидкостная хроматография – время-пролетная масс-спектрометрия
LLE	жидкость-жидкостная экстракция
LOAEL	минимальная доза, вызывающая обнаруживаемое вредное воздействие на здоровье человека
LOD	предел обнаружения

LOQ	уровень чувствительности метода
LPME	жидкофазная микроэкстракция
MAE	экстракция в микроволновом поле
MCP-1	моноцитарный хемотаксический белок 1
MMA	монометиларсоновая кислота
MOBA	Norwegian Mother & Child Cohort Study
MRL	минимальный уровень риска
NCHS	Национальный центр статистики состояния здоровья
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NRC	Национальный исследовательский совет
P90	90ый перцентиль
P95	95ый перцентиль
Pb	свинец
PBBK	физиологически обоснованная биокинетическая (модель)
PBPK	физиологически обоснованная фармакокинетическая (модель)
PBTD	физиологически обоснованная токсикодинамическая (модель)
PBTK	физиологически обоснованная токсикокинетическая (модель)
PELAGIE	“Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l’Infertilité et l’Enfance» (французский: Эндокринные разрушители: лонгитудинальное исследование патологии беременности, бесплодия и детских заболеваний)
PIVUS	Sweden Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors
PLE	жидкостная экстракция под давлением
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROBE	“PROgramma per il Biomonitoraggio dell’Esposizione della popolazione generale» (итальянский: Программа биомониторинга экспозиции общей популяции)
QA	обеспечение качества
QC	контроль качества
ReV	референтное значение
RfC	референтная концентрация
RfD	референтная доза
ROS	активные формы кислорода
RV95	референтное значение БМЧ на основе 95-ого перцентиля значений биомаркера в референтной (не подвергающейся воздействию вещества) популяции
SAICM	Strategic Approach to International Chemical Management
SBSE	сорбционное экстрагирование на магнитную мешалку
SCF	Scientific Committee on Food (Европейская комиссия)
SFE	сверхкритическая флюидная экстракция
SPE	твердофазная экстракция
SPME	твердофазная микроэкстракция
S-ФМК	S-фенилмеркаптуровая кислота
TCEQ	Texas Commission on Environmental Quality
TDI	допустимое суточное потребление
TEF	токсический эквивалент
TEQ	количество токсического эквивалента
TMAO	триметиларсин оксид
TRA	токсикологически значимые формы мышьяка

U.S. EPA	Environmental Protection Agency США
UBA	“Umweltbundesamt” (немецкий: Федеральное агентство по охране окружающей среды)
USE	ультразвуковая экстракция

Русские сокращения

2сх-ММГФ	моно-[2-(карбоксиметил)гексил]фталат
5сх-МЭПФ	моно(2-этил-5-карбоксивентил)фталат
α-ГХГ	альфа-гексахлорциклогексан
β-ГХГ	бета-гексахлороциклогексан
γ-ГХГ	гамма-гексахлорциклогексан
ΣДДТ	суммарное содержание ДДТ и его дочерних соединений
ББзФ	бутилбензилфталат
БФА	бисфенол А
БЭ	биомониторинговые эквиваленты
ВВП	валовой внутренний продукт
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГС	геометрическое среднее
ДАФ	диалкилфосфат
ДДД	дихлордифенилдихлорэтан
ДДТ	дихлордифенилтрихлорэтан
ДДЭ	дихлордифенилдихлорэтилен
ДиБФ	ди-изо-бутилфталат
ДиДФ	ди-изо-децилфталат
ДиНФ	ди-изо-нонилфталат
ДМДТФ	диметилдитиофосфат
ДМТФ	диметилтиофосфат
ДМФ	диметилфталат
ДнБФ	ди-n-бутилфталат
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПГФ	ди(2-пропилгептил)фталат
ДПФ	дипентилфталат
ДЭГФ	ди(2-этилгексил)фталат
ДЭТФ	диэтилтиофосфат
ДЭФ	диэтилфталат
ИЛ-1β	интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β)
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛОС	летучие органические соединения
МБзФ	монобензилфталат
МБФ	монобутилфталат
МЕД	медиана
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МЭГГФ	моно-(2-этил-5-гидроксигексил)фталат
МЭГФ	моно-(2-этилгексил)фталат
МЭОГФ	моно-(2-этил-5-оксогексил)фталат
МЭФ	моно-этилфталат
ОФП	органофосфатный пестицид

ПАУ	полициклические ароматические углеводороды/полиароматические углеводороды
ПББ	полибромированные бифенилы
ПБДЭ	пентабромодифенилэфир
ПБДЭ 99	2,2,4,4,5-пентабромодифенилэфир
ПВХ	поливинилхлорид
ПК	поликарбонат
ПФОК	перфтороктановая кислота/перфтороктанат
ПФОС	перфтороктаносульфоновая кислота/перфтороктановый сульфонат
ПФС	перфторированное соединение
ПХБ	полихлорированные бифенилы
ПХДД	полихлорированные дибензодиоксины
ПХДФ	полихлорированные дибензофураны
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РПЗ	Региональная приоритетная задача
СДВГ	синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СОЗ	стойкий органический загрязнитель
СОП	стандартные операционные процедуры
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
СРБ	С-реактивный белок
СЭС	социально-экономический статус
ТХДД	2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин
ТХП	3,5,6-трихлор-2-пиридиол
УФ	ультрафиолетовый
ФАО	Продовольственная сельскохозяйственная организация
ФК	фармакокинетика
ФНО-альфа	фактор некроза опухоли-альфа
ЮНЕП	Программа ООН по окружающей среде

В отчете приведен обзор данных биомониторинга человека (БМЧ) в Европейском регионе ВОЗ. Отчет содержит краткий обзор типов биомаркеров, обследований БМЧ и подходов к интерпретации данных БМЧ, а также обзорную информацию по основным загрязнителям окружающей среды. Оценка распределения экспозиции человека по странам и анализ временных трендов основаны на данных национальных обследований, полученных за последние 15 лет.

Информация по металлам включает наиболее важные металлы и металлоиды: ртуть (органические и неорганические соединения), кадмий, свинец и мышьяк. В разделе, посвященном стойким органическим загрязнителям (СОЗ), приведена информация по диоксинам, полихлорированным бифенилам (ПХБ), полибромированным дифенилэфирам (ПБДЭ) и хлорорганическим пестицидам, а нестойкие органические загрязнители, описанные в данном отчете, включают нестойкие пестициды и гербициды, бисфенол А (БФА), парабены, фталаты, летучие органические соединения (ЛОС) и полиароматические углеводороды (ПАУ).

Имеющиеся данные показывают, что экспозиция к токсичным металлам остается серьезной проблемой для общественного здоровья. Значительное число жителей Европы подвергается воздействию кадмия и свинца на уровне выше национальных референтных значений, таких как БМЧ-I и БМЧ-II, установленных Немецкой комиссией по БМЧ. В странах с высоким уровнем потребления рыбы, экспозиция к нейротоксичной метилртути в пренатальном периоде также зачастую превышала уровни, считающимися безопасными. Внедрение глобального юридического инструмента по ртути – Конвенции Минимата – может снизить экономические потери, связанные с неврологическими нарушениями, вызванными воздействием ртути. Опыт, полученный в ходе проведенных ранее международных проектов, будет использоваться для разработки гармонизированной методологии БМЧ с целью оценки временных тенденций экспозиции и оценки эффективности Конвенции Минимата.

В то время, как экспозиция к большинству СОЗ значительно снизилась в большинстве стран после принятия Стокгольмской Конвенции (UNEP, 2011), содержание диоксинов в грудном молоке все еще превышает уровень, считающийся безопасным для младенцев. Наблюдаются значительные межнациональные различия в уровнях ДДТ и его метаболитов в грудном молоке, а наиболее высокие уровни наблюдались в странах с низким уровнем дохода. Последние результаты обследования ВОЗ/ЮНЕП по грудному молоку на содержание СОЗ показывают, что экспозиция к ДДТ чрезвычайно высока в Таджикистане. В то же время, отсутствуют сопоставимые данные по соседним странам Центральной Азии, где могут наблюдаться аналогичные особенности экспозиции.

В то время, как уровни многих фталатов снизились в странах с высоким уровнем дохода после принятия соответствующих национальных и международных нормативов, наблюдается четко выраженная обратная взаимосвязь между уровнем национального ВВП на душу населения и экспозицией к фталатам в Европейском союзе, а наиболее высокие уровни наблюдаются в некоторых новых государствах-членах ЕС с относительно низким уровнем ВВП на душу населения. Отсутствие данных БМЧ по фталатам в странах восточной части Региона с еще более низким уровнем ВВП на душу населения вызывает обеспокоенность.

Наблюдается недостаток данных БМЧ в восточной части Европейского региона, где было проведено небольшое число систематических национальных обследований. Основным источником информации по экспозиции к стойким органическим загрязнителям (СОЗ) в некоторых новых независимых государствах является обследование ВОЗ/ЮНЕП по грудному молоку. Для некоторых государств-членов не было найдено данных в открытом доступе в ходе поиска по основным online базам данных. Восполнение данного пробела в знаниях о ситуации в восточной части Региона остается основной задачей, которая потребует разработки стандартизированных подходов, применимых

для стран с ограниченными ресурсами, а также работы по укреплению их потенциала и продвижению международного сотрудничества.

Применение стандартизованных подходов к проведению программ обследований по-

зволит обеспечить сопоставимость данных БМЧ между странами, а также поддержку для политических мер и направленных вмешательств путем определения подгрупп с высоким уровнем экспозиции и проведения последующего мониторинга для оценки эффективности принятых мер.



© Manuel Hoo/Dreamstime Stock Photos



Экспозиция к загрязнителям окружающей среды происходит по нескольким путям, таким как ингаляция, употребление в пищу и чрезкожная абсорбция. Количество поступившего загрязнителя обычно называется «поглощенной дозой». Поэтому содержание конкретного загрязнителя в организме определяется такими факторами, как концентрация загрязнителя в окружающей среде, его физические и химические свойства и время экспозиции, а также индивидуальными факторами, такими как скорость поглощения, метаболизма и экскреции. Биомониторинг человека (БМЧ) позволяет учесть все эти факторы путем измерения концентрации химических веществ или их метаболитов в биологическом материале человека. В ином случае комплексная оценка экспозиции к загрязнителям окружающей среды с множественными путями поступления потребует проведения количественной оценки содержания загрязнителей в различных компонентах окружающей среды, а также индивидуальных особенностей поведения, оказывающих влияние на экспозицию, например, употребления загрязненных продуктов питания.

Биомониторинг человека (БМЧ) может быть определен как «метод оценки экспозиции человека к химическим веществам или их воздействия на здоровье путем измерения содержания этих веществ, их метаболитов или продуктов реакции в пробах биологического материала человека» (CDC, 2005 г.). Биомониторинг подразумевает измерение биомаркеров в биологических жидкостях, таких как кровь, моча, слюна, грудное молоко, пот и других биологических материалах, таких как кал, волосы, зубы и ногти.

Данные биомониторинга напрямую отражают общее содержание вредных веществ в организме или их биологическое воздействие при поступлении в организм по всем путям, а также индивидуальные различия в уровнях экспозиции, скорости обмена веществ и экскреции. Такие данные часто являются наиболее актуальным показателем для оценки воздействия на здоровья, особенно для биоаккумулирующих или стойких загрязнителей, которые хранятся

в организме на протяжении долгого времени, например, стойких органических загрязнителей (СОЗ), свинца и кадмия. Для химических веществ, которые экскретируются быстро, данные поперечных биомониторинговых исследований отражают уровень недавней экспозиции, в то время как описание длительных закономерностей экспозиции на индивидуальном уровне требует многократного отбора проб.

Для конкретного химического вещества БМЧ может выявить пространственные и временные закономерности, содействующие факторы образа жизни и отдельные группы риска. БМЧ является важным инструментом поддержки политических мер в сфере охраны окружающей среды и здоровья, так как может предоставить полезную количественную информацию по актуальной экспозиции населения к загрязнителям окружающей среды, включая новые загрязнители, а также данные по их воздействию на здоровье и/или уязвимости населения к этим ксенобиотикам. БМЧ позволяет проводить прямую и более точную оценку распределения риска населения, с учетом индивидуальной вариативности экспозиции, скорости поглощения, метаболизма и экскреции веществ. Амбициозная концепция – «экспосом» - подразумевает оценку общего уровня экспозиции к веществам в окружающей среде с использованием проспективных комплексных программ обследований БМЧ (Rapaport, 2011 г.).

Биомониторинг может также использоваться в эпидемиологических исследованиях для демонстрации взаимосвязи между содержанием вредных веществ в организме и их воздействием на здоровье, а также для проверки других научных гипотез. Новые методы биомониторинга обычно тестируются и валидируются в ходе научных исследований. Долгосрочные национальные и международные программы обследований обычно используют общепринятые техники биомониторинга (например, биомаркеры, которые отражают экспозицию к интересующему веществу, стандартизованные методы отбора проб и верифицированные техники анализа) для получения информации об

экспозиции населения к неблагоприятным факторам окружающей среды, важность которых для общественного здоровья хорошо известна.

В то же время, биомониторинг обычно не позволяет выявить источники и пути экспозиции. Поэтому мониторинг состояния окружающей среды остается критически важным для разработки специальных политических мер.

Результаты программ обследований на основе биомониторинга могут быть представлены в форме показателей состояния окружающей среды и здоровья или в виде простых сводных данных, таких как доля людей с высоким уровнем экспозиции. Правильно сконструированные показатели на основе рациональных программ обследований, в которых используется стандартизованная методология, могут предоставить ценную информацию лицам, принимающим управленческие решения и общественности. Результаты оценки таких показателей смогут затем использоваться для разработки мер по снижению или профилактике негативных последствий для здоровья в общей популяции (обзор Egorov, Dalbokova & Krzyzanowski, 2013 г.).

Целями анализа показателей на основе БМЧ являются: оценка временных трендов экспозиции и эффективности политических мер, описание географического распределения экспозиции, а также сравнение различных подгрупп населения и выявление уязвимых подгрупп. Четкое и понятное представление и интерпретация данных позволяют улучшить восприятие информации различными группами населения. Это также облегчает выработку общего «языка» или более стандартизованного подхода у различных участников процесса разработки решений в сфере охраны окружающей среды и здоровья. Преимуществами стандартизованного подхода является целостность и сопоставимость данных в различных условиях использования.

Здоровье младенцев и детей особенно уязвимо к негативному воздействию загрязнителей окружающей среды, таких как свинец, метилртуть, мышьяк, толуол и ПХБ, вследствие повышенных уровней экспозиции и скорости поглощения этих веществ, а также снижения способности к

детоксикации большого числа экзогенных соединений (Grandjean & Landrigan, 2006 г.).

Целью настоящего отчета является обзор имеющихся данных БМЧ по Европейскому региону с особым вниманием к экспозиции детей и женщин репродуктивного возраста; предоставление информации о текущей ситуации в Регионе; а также описание прогресса в сфере исполнения следующих обязательств Пармской Декларации (Европейское региональное бюро ВОЗ, 2010):

A. Защита здоровья детей

Региональная приоритетная задача 4: Профилактика заболеваний, связанных небезопасной химической, биологической и физической окружающей средой.

(ii) Мы ставим цель защитить каждого ребенка от рисков, связанных с воздействием вредных веществ и препаратов, уделяя особое внимание беременным и кормящим женщинам и местам, где дети живут, учатся и играют. Мы будем выявлять эти риски и обеспечим их устранение в максимально возможной степени к 2015 г.

(iii) Мы будем принимать необходимые меры по минимизации выявленных рисков воздействия канцерогенов, мутагенов и репродуктивных токсикантов, включая радон, ультрафиолетовое излучение, асбест и эндокринные разрушители, и призываем других партнеров к действиям в этом же направлении.

...

D. Необходимые знания и инструменты для формирования и реализации политики

11. Мы будем содействовать разработке стандартного и рационального подхода к использованию методов биомониторинга человека, чтобы способствовать реализации научно обоснованных мер охраны здоровья населения и окружающей среды, включая меры по повышению осведомленности людей о возможных профилактических мерах.



2

Термины и методология БМЧ

2.а Обзор терминов БМЧ

Внутренняя доза

«Внутренняя доза» отражает количество химического вещества (родительского соединения или его метаболита), которое поступает в соответствующую ткань человека. Доза оценивается путем прямых измерений (например, концентрации в крови) или с использованием расчетных методов внутренней дозиметрии.

Фармакокинетика

«Фармакокинетика» (ФК) - это область фармакологии, которая изучает метаболизм преднамеренно принятых внутрь веществ (например, фармацевтических соединений, гормонов, питательных веществ) или непреднамеренно поглощенных веществ (например, промышленных химикатов) в организме человека или животных. Фармакокинетика количественно описывает метаболизм принятого вещества до его полного выведения (путем распада или экскреции) из организма. Наиболее продвинутые фармакокинетические модели, называемые физиологически обоснованными фармакокинетическими моделями (Physiology Based Pharmacokinetic models - PBPK), количественно описывают процессы поглощения, метаболизма, распределения и выведения (absorption, metabolism, distribution, elimination - ADME) веществ из организма человека с оценкой эффективной дозы в ожидаемом органе-мишени (Bois, Jamei & Clewell, 2010 г.). Модели PBPK применяются для интерпретации данных БМЧ и оценки риска, связанного с химическим веществом. Модели PBPK являются единственным доступным методом связи данных биомониторинга и экспозиции.

Типы обследований БМЧ

Поперечные обследования позволяют оценить содержание загрязнителей в

организме у группы людей в конкретный момент времени. Если обследование использует случайную выборку из общего населения страны, оно характеризует экспозицию всего населения. В продольных (лонгитудинальных) исследованиях за участниками осуществляется наблюдение в течение определенного промежутка времени и у каждого участника отбирается несколько проб биологических материалов. Возрастная когорта, прослеживаемая с рождения участников, - это вид лонгитудинального обследования, который подразумевает оценку экспозиции в перинатальном периоде (например, биомаркеров, измеряемых в крови или моче беременных женщин, в пуповинной крови, грудном молоке) и дальнейшее наблюдение за детьми для оценки отдаленных последствий для здоровья.

Интерпретация биомаркеров

Биомаркеры (исходные соединения или их метаболиты) позволяют оценить профиль изменения концентрации вещества в организме человека, который отражает особенности изменения экспозиции во времени и скорость выведения. Эти показатели значительно различаются для стойких и биоаккумулируемых соединений по сравнению с нестойкими соединениями. Индивидуальную экспозицию к стойким и биоаккумулируемым соединениям можно описать при помощи отбора единственной пробы в поперечных исследованиях. Это возможно вследствие их распределения и накопления в определенных тканях (например, жировой ткани) и медленного выведения, что приводит к низкой вариабельности значений биомаркера между пробами в течение короткого промежутка времени. В то же время, изменение значений биомаркера для быстро выводимых соединений может быть значительным, в зависимости от уровня недавней экспозиции. В таких случаях многократный отбор проб может потребоваться для описания индивидуальных уровней экспозиции.

Индивидуальные факторы

Использование детализированных моделей РВРК для интерпретации данных биомониторинга также позволяет моделировать различные источники индивидуальной вариабельности процесса ADME: масса тела, генетические полиморфизмы, связанные с метаболизмом ксенобиотиков, зрелость путей детоксикации в разном возрасте, а также скорость экскреции и элиминации. Таким образом, параметры, которые ранее считались вмешивающимися факторами или факторами неопределенности (при использовании необработанных данных БМЧ), сейчас можно рассматривать в качестве анализируемых параметров, которые отражают различия в индивидуальной уязвимости среди населения, подверженного воздействию загрязнителей окружающей среды.

Биомониторинговые эквиваленты (БЭ)

В большинстве текущих стандартов и рекомендаций безопасный уровень экспозиции приводится в единицах поглощения, таких как допустимое суточное потребление (ADI или TDI), референтная доза (RfD), минимальный уровень риска (MRL) или производный уровень безопасного воздействия (DNEL). РВРК может использоваться для оценки уровня биомониторингового эквивалента (БЭ), который представляет собой концентрацию химического вещества или его метаболита в пробах биологических материалов, соответствующую установленным референтными значениями для уровней поглощения (Aylward, Lakind & Hays, 2008 г.; Voogaard, Hays & Aylward, 2011 г.).

2.6 Биологические материалы для проб в БМЧ

После абсорбции химического вещества в организме оно может выводиться без трансформации, метаболизироваться перед выведением или храниться в разных тканях или костях. В то время как существует большое число биологических материалов, которые можно использовать в БМЧ, некоторые свойства химических веществ ограничивают возможности применения конкретных типов материала в БМЧ. Это происходит вследствие того, что физико-химические свойства химических веществ определяют пути их метаболизма и экскреции, что влияет на выбор подходящего биологического материала. Однако применение продвинутых аналитических методов с крайне низкими пределами количественного определения привело к расширению имеющихся возможностей и позволяет использовать в обследованиях БМЧ неинвазивные биологические материалы с относительно низким содержанием ксенобиотиков. Например, концентрация диоксинов (являющихся липофильными соединениями) в 1980-ых годах измерялась в жировой ткани, в которой содержится 65% - 95% жира, а сегодня измеряется в сыворотке крови, где содержится лишь 0,5% - 0,6% жира.

Кровь является одним из наиболее часто используемых биологических материалов в обследованиях БМЧ. Кровь – это предпочтительный биологический материал для многих химических веществ, так как

она находится в постоянном контакте со всеми тканями организма и в состоянии эквilibrium с органами и тканями, в которых откладываются химические вещества. Более того, процедуры отбора проб крови стандартизованы, и многие люди привыкли к сдаче таких проб. Недостатком использования крови для БМЧ является необходимость инвазивного отбора проб, что может оказать негативное воздействие на готовность к участию в обследовании и уровни комплаентности.

Кровь является наиболее подходящим биологическим материалом для измерения биомаркеров экспозиции к определенным металлам. Например, наибольший объем информации по экспозиции человека к свинцу (Pb) получен при изучении уровня свинца в крови. Свинец в моче, в основном, отражает количество недавно поглощенного свинца, но может не быть надежным биомаркером экспозиции в течение более длительного промежутка времени (Jakubowski, 2012 г.; Lauwerys & Noet, 2001 г.). Корреляции между уровнями свинца в материнской и пуповинной крови, а также между уровнями свинца в крови матери и новорожденного подтверждают проникновение свинца из организма матери в организм плода (Sanders с соавт., 2009 г.). Уровень ртути (Hg) в крови отражает недавнюю экспозицию к органической и неорганической ртути, но не предоставляет информацию об истории

экспозиции или различиях в ее уровне (UNEP Chemicals Branch, 2008 г.).

Уровень кадмия (Cd) в крови, в основном, отражает экспозицию в течение предшествующих 2-3 месяцев и частично отражает долговременное воздействие на организм. В то же время, уровень кадмия в моче, в основном, отражает общее содержание кадмия в организме в результате более длительной экспозиции (Adams & Newcomb, 2014 г.; ATSDR, 2008 г.). В то же время существуют свидетельства того, что при очень низком уровне экспозиции уровень кадмия в моче зависит от целого ряда факторов, скорее всего, не связанных с токсическим воздействием кадмия и его накоплением (Chaumont с соавт., 2013 г.).

Кровь, пуповинная кровь, плацента и грудное молоко обычно используются для анализа содержания стойких биоаккумулируемых соединений, таких как перфторированные соединения, хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксины, бром-содержащие ингибиторы горения, оловоорганические соединения и металлы. Для таких липофильных соединений, как диоксины, вариabельность содержания липидов в сыворотке крови может быть учтена путем представления результатов в виде концентрации химического вещества на грамм липидов сыворотки.

Плацента и/или пуповинная кровь предоставляет информацию по экспозиции матерей и пренатальной экспозиции их детей (Smolders с соавт., 2009 г.). Эти биологические материалы позволяют оценить экспозицию во внутриутробном периоде – периоде жизни, когда уязвимость к негативному воздействию окружающей среды крайне высока (Jurewicz, Polańska & Hanke, 2013).

Моча – это легко собираемый и высоко доступный в больших объемах биологический материал. Пробы могут отбираться напрямую донорами, что облегчает полевую работу. Моча является наиболее полезным биологическим материалом для анализа быстро метаболизируемых и экскретируемых химических веществ. Проблемы, связанные с мочой как биологическим материалом для мониторинга экспозиции, вызваны широкой вариabельностью скорости выделения мочи у разных людей, а также большой изменчивостью состава мочи у одного и того же человека во времени (Aylward с соавт., 2014 г.).

Наиболее часто используются следующие два подхода: представление результатов в виде количества вещества на грамм креатинина и коррекция измеренных значений по удельному весу измеряемых веществ.

Биомаркеры в моче используются для быстро метаболизируемых и экскретируемых веществ, таких как нестойкие пестициды, бисфенол А (БФА) и другие фенолы, парабены, фталаты, летучие органические соединения и ПАУ. Моча также используется для мониторинга экспозиции к некоторым металлам, таким как мышьяк и неорганическая ртуть. Содержание ртути в моче отражает уровень недавней экспозиции к неорганической ртути, а также экспозиции к органическим соединениям ртути (Barregard, 1993 г.; Mason, Lawson & Sheu, 2001 г.). В популяции, не подвергаемой экспозиции к ртути на рабочем месте, площадь поверхности, покрытой зубной амальгамой, является наилучшим предиктором повышения уровня ртути в моче (Langworth с соавт., 1992 г.).

Исследования БМЧ также могут включать анализ уровней загрязнителей окружающей среды в других биологических материалах, таких как волосы, ногти, слюна и молочные зубы. Структура и гистогенез волос и ногтей позволяют использовать их для биомониторинга содержания следовых элементов. Пробы волос используются для идентификации долговременной экспозиции к металлам. Экспозиция к метилртути при потреблении рыбы хорошо определяется путем измерения общего содержания ртути в волосах (UNEP Chemicals Branch, 2008 г.), что отражает кумулятивную экспозицию за средний и длительный промежуток времени (в зависимости от длины исследуемых волос). В ходе недавних исследований была подтверждена возможность использования волос в качестве биологического материала для измерения экспозиции к органическим загрязнителям (Appenzeller & Tsatsakis, 2012 г.). Минимальная требуемая масса (~50-200 мг) материала для анализа может быть лимитирующим фактором (например, у новорожденных и лысых людей). Кроме того, отложение внешних химических веществ в волосах может исказить результаты анализа.

Ногти человека в большой степени состоят из белков, богатых кератином, которые включают следовые вещества в количестве, пропорциональном объемам поступления веществ с пищей и по другим

путям экспозиции (He, 2011 г.). Использование ногтей для биомониторинга обладает следующими преимуществами: возможность оценки относительно длительного периода экспозиции по единственному образцу; неинвазивный отбор проб; простая доставка и хранение проб. Недостатками использования ногтей для биомониторинга является низкая чувствительность метода для некоторых соединений, потенциальное загрязнение при использовании медикаментов, лака для ногтей и маникюрных ножниц, отложение внешних химических веществ, а также небольшая масса образцов.

Молочные зубы использовались в качестве маркеров экспозиции детей к металлам, таким как свинец, стронций, цинк и магний. На самом деле, масс-спектрометрия высокого пространственного разрешения с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой (ICP-MS), при использовании совместно с гистологическим исследованием зубной ткани, предоставляет полезную информацию по экспозиции детей к свинцу на протяжении жизни (Shepherd с соавт., 2012 г.). Это позволяет пролить свет на эпигенетические эффекты тяжелых металлов, связанные с нарушением функции эндокринной системы.

Выявление биомаркеров в слюне – это многообещающий подход для БМЧ, несмотря на его применимость лишь для небольшого числа веществ, по которым была установлена умеренная корреляция с данными по экспозиции и данными,

полученными при использовании общепринятых биологических материалов для БМЧ, таких как кровь, плазма крови и моча. Слюна особенно подходит для исследования веществ с низким молекулярным весом, таких как органические растворители, некоторые пестициды, котинин, определенные следовые вещества. Несмотря на преимущество неинвазивного отбора проб, были выявлены серьезные проблемы и ограничения, связанные с использованием слюны для биомониторинга. Эти ограничения, в основном, связаны с недостатком чувствительности метода при низких уровнях экспозиции (Michalke с соавт., 2014 г.).

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

В Таблица 1 приведены преимущества и ограничения биологических материалов, часто используемых в исследованиях БМЧ для оценки экспозиции человека к загрязнителям окружающей среды.

Таблица 1. Биологические материалы, используемые в исследованиях БМЧ

Биологический материал	Популяция	Преимущества	Ограничения	Соединения, измеряемые в биологическом материале
Кровь, сыворотка, плазма	Общая	В равновесии со всеми органами и тканями. Общепринятые СОП для отбора проб.	Инвазивный отбор проб; необходим обученный персонал и специальные материалы. Ограничения по объему. Специальные условия для транспортировки и доставки.	СОЗ, металлы/следовые элементы, органические соединения, табачный дым. Например: алкилфенолы, ртуть, свинец, бром-содержащие ингибиторы горения, диоксины, продукты распада средств для дезинфекции воды, фторированные соединения, хлорорганические пестициды, органофосфатные пестициды, фталаты, ПХБ, диоксины.

Таблица 1 (продолжение)

Биологический материал	Популяция	Преимущества	Ограничения	Соединения, измеряемые в биологическом материале
Моча	Общая	Неинвазивный простой отбор проб, нет ограничений по объему. Позволяет анализировать метаболиты.	Состав мочи варьирует во времени.	Металлы/следовые элементы, органические соединения, табачный дым. Метаболиты загрязнителей окружающей среды. Например: ртуть, кадмий, мышьяк, хлорорганические соединения, БФА, органофосфатные пестициды, парабены, фталаты, ПАУ, бензол.
Волосы	Общая, несколько исключений (новорожденные)	Неинвазивный отбор проб; необходим минимальный объем обучения. Нет специальных требований для транспортировки и хранения. Информация о кумулятивной экспозиции на протяжении предшествующих месяцев. Возможен сегментный анализ.	Волосы подвергаются воздействию окружающей среды и могут загрязняться. Потенциальные различия в зависимости от цвета, средств по уходу за волосами или расы.	Металлы/следовые элементы, СОЗ Например: общий уровень ртути, метилртуть, мышьяк, кадмий, парабены, хлорорганические соединения.
Пуповинная кровь	Специфическая	Неинвазивный отбор проб; предоставляет информацию о матери и ребенке. Общепринятые СОП для периферической крови могут использоваться для анализа пуповинной крови.	Доступен только во время родов в родильных домах. Этические ограничения. Специальные условия для транспортировки и хранения.	СОЗ и другие органические соединения, металлы/следовые элементы, табачный дым Например: алкилфенолы, ртуть, свинец, бром-содержащие ингибиторы горения, диоксины, продукты распада средств для дезинфекции воды, фторированные соединения, хлорорганические соединения, органофосфатные пестициды, фталаты, ПХБ.
Грудное молоко	Специфическая	Предоставляет информацию о матери и ребенке. Обогащено липофильными соединениями.	В некоторой степени инвазивный отбор проб. Ограниченный период доступности. Необходимо рассмотреть возможность выведения химических веществ в период лактации.	СОЗ, металлы/следовые элементы, органические соединения, табак Например: алкилфенолы, БФА, диоксины, бром-содержащие ингибиторы горения, фторированные соединения, ПХБ, хлорорганические пестициды, свинец, кадмий, ртуть, фталаты.

Таблица 1 (продолжение)

Биологический материал	Популяция	Преимущества	Ограничения	Соединения, измеряемые в биологическом материале
Амниотическая жидкость	Специфическая	Инвазивный отбор проб	Ограничено женщинами, которым выполняется амниоцентез или Кесарево сечение.	СОЗ, органические соединения, металлы/следовые элементы Например: фталаты, ртуть, хлорорганические пестициды.
Плацента	Специфическая	Неинвазивный отбор проб	Ограничено определенным периодом жизни; требует гомогенизации.	Металлы/следовые элементы, СОЗ, органические соединения Например: ртуть, кадмий, свинец, хлорорганические пестициды, БФА, бром-содержащие ингибиторы горения, диоксины, ПХБ, ПАУ, фталаты.
Меконий	Специфическая	Неинвазивный простой отбор проб. Отражает экспозицию в пренатальном периоде.	Доступен только во время родов.	Металлы/следовые элементы, СОЗ, органические соединения, табак Например: ртуть, кадмий, хлорорганические пестициды, ПХБ, фталаты.
Сперма	Специфическая	В основном, используется для измерения биомаркеров воздействия на здоровье.	Инвазивный отбор проб. Доступна только у мужчин. Существует меньше данных об использовании для БМЧ.	Металлы/следовые элементы, СОЗ, органические соединения Например: ртуть, фталаты, диоксины, ПХБ, хлорорганические пестициды.
Выдыхаемый воздух	Общая	Неинвазивный отбор проб. Прямая оценка экспозиции к веществам в воздухе.	Анализ ограничен летучими соединениями. Сложная процедура отбора проб, транспортировки и хранения.	Металлы, продукты распада средств для дезинфекции Например: свинец, кадмий, тригалометаны
Слюна	Общая	Неинвазивный простой отбор проб	Более низкие концентрации аналитов, по сравнению с кровью; требует применения чувствительных аналитических техник. Вариабельность скорости секреции и состава. Использование стимуляторов или впитывающих пробоотборников может повлиять на процесс анализа. Существует меньше данных об использовании для БМЧ.	Металлы/следовые элементы, органические соединения, СОЗ, табак Например: кадмий, фталаты, БФА, ПХБ, диоксины.
Ногти	Общая	Неинвазивный простой отбор проб. Отсутствуют специальные требования к хранению и транспортировке. Предоставляют информацию о краткосрочной и долговременной экспозиции.	Подвержены воздействию окружающей среды и могут загрязняться (ногти на ногах менее подвержены внешним воздействиям). Существует меньше данных об использовании для БМЧ.	Металлы/следовые элементы, табак Например: мышьяк, ртуть, кадмий, свинец.

Таблица 1 (завершение)

Биологический материал	Популяция	Преимущества	Ограничения	Соединения, измеряемые в биологическом материале
Молочные зубы	Специфическая	Неинвазивный отбор проб. Отсутствуют специальные требования к транспортировке и хранению.	Низкая доступность; ограничено определенным периодом жизни. Существует меньше данных об использовании для БМЧ.	Металлы/следовые элементы, органические соединения, табак Например: свинец, кадмий.
Пот	Общая	Неинвазивный отбор проб	Сложная процедура отбора проб. Существует меньше данных об использовании для БМЧ.	Металлы/следовые элементы, органические соединения Например: свинец, кадмий.

2.в Типы биомаркеров

Биомаркеры экспозиции

Биомаркеры экспозиции используются для выявления и измерения следов химических веществ в тканях или биологических жидкостях, метаболитов ксенобиотиков или физиологических последствий экспозиции. При выборе подходящего анализа в пробах биологических материалов человека важно учитывать кинетику интересующих биомаркеров. Различные биологические материалы отражают экспозицию на протяжении различных периодов времени. Возможно, лучшим известным примером этого феномена является свинец, период полувыведения которого варьируется от одного месяца в крови до почти года в мягких тканях и до двадцати лет в костях. Обычно в качестве биомаркеров экспозиции к веществам, которые остаются стабильными в организме человека (например, диоксины, диоксиноподобные ПХБ и металлы), используются измерения концентрации исходного соединения в крови, сыворотке или моче. Для веществ, которые метаболизируются быстро (например, органофосфатные пестициды и фталаты), в качестве биомаркеров экспозиции обычно используются один или более метаболитов исходного соединения; они обычно измеряются в моче.

Биомаркеры эффекта

Биомаркеры эффекта отражают количественные изменения биохимических, физиологических или других параметров

организма, которые происходят в результате экспозиции. В идеальном случае, биомаркер эффекта должен отражать ранние обратимые изменения в организме. В зависимости от интересующего воздействия на здоровье, были выявлены серии биомаркеров эффекта – от биомолекул, обнаруживаемых в тканях или биологических жидкостях, до измерений физиологических показателей, таких как исследования функции легких и визуализация артерий. Что касается канцерогенности, наиболее изученные биомаркеры отражают генотоксическое действие (Albertini с соавт., 2000 г.; Bonassi с соавт., 2005 г.). Цитогенетические параметры, такие как индукция микроядер, хромосомные аберрации и сестринский хроматидный обмен, считаются биомаркерами раннего канцерогенного (генотоксического) действия и предикторами риска онкологических заболеваний у человека (Bonassi с соавт., 1995 г.; Brandt & Watson, 2003 г.; Fenech с соавт., 1999 г.; Smerhovsky с соавт., 2001 г.). Аддукты ДНК и аддукты белков, особенно гемоглобина (Hb), являются более точными предикторами риска онкологических заболеваний по сравнению с биомаркерами экспозиции (Angerer, Ewers & Wilhelm, 2007 г.).

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») (Azqueta & Collins, 2013 г.). Это простой и чувствительный метод, который позволя-

ет оценить повреждения ДНК (например, разрывы цепей, аддукты ДНК, места эксцизионной репарации и перекрестные связи) на уровне единичной клетки.

Биомаркеры воспалительных процессов включают интерлейкин-1 бета (ИЛ-1, 1бета), рост регулирующий онкоген-альфа (GRO-alpha), моноцитарный хемотаксический белок 1 (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 (Leng с соавт., 2008 г.).

Биомаркеры чувствительности

Биомаркеры чувствительности отражают естественные характеристики организма, которые делают его более чувствительным к негативному воздействию экспозиции к конкретному химическому веществу. Полиморфизмы соответствующих ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, используются в качестве биомаркеров чувствительности. Многие ферменты цитохрома P450 (CYP) характеризуются полиморфизмом, а некоторые генотипы ассоциированы с высокой ферментной активностью. Например, индукция цитохрома P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1 (CYP1A1) (особенно аллеля *2C I462V) связана с развитием рака легкого (Thier с соавт., 2003 г.). Более того, аллельные варианты цитохрома P450, семейство 2, подсемейство E, полипептид 1 (CYP2E1) модулируют риск алкогольного повреждения печени (Savolainen с соавт., 1997 г.) и онкологических заболеваний (Uematsu с соавт., 1991). Полиморфизм ферментов N-оксидации ассоциирован с повышенным риском рака толстой кишки (Kadlubar с соавт., 1992 г.), а полиморфизм глутатион-S-трансферазы повышает риск рака легкого (Seidegard с соавт., 1990 г.).

В сфере неврологических заболеваний биомаркеры генетической чувствительности быстро становятся широко доступными. Было показано, что выявление аллельного варианта гена, например, аполипопротеина E (APOE), играет важную

роль в оценке риска, а также дает дополнительную информацию о патогенезе болезни Альцгеймера (Mayeux, 2004 г.).

Биомаркеры «омики» для научных исследований

В течение последнего десятилетия появилось множество новых техник под общим названием «-омика». Эти методы предоставляют новые возможности для более точного понимания экспозиции и ее воздействия на организм человека для оценки риска для здоровья. Омика – это высокопроизводительные методики, которые позволяют наблюдать и измерять ответ по различным биологическим шкалам (например, [эпи]геном, транскриптом, протеом, метаболом) у человека. Техники омики варьируют от методов секвенирования следующего поколения и микрочипов геномной экспрессии (в сочетании с количественной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени) до жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ/МС) и газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ/МС). Эти интегрированные платформы могут использоваться для профилирования белков и метаболитов или аддуктов ДНК и белков.

Данные биомаркеры могут быть основаны на данных секвенирования ДНК, геномной экспрессии и профилах белков и метаболитов, а также на полученной ранее информации из баз данных о взаимодействии белков (интерактомика). Примером маркеров эффекта на основе экспрессии генов является повышение экспрессии генов лигандов хемокинов после экспозиции к углеродным нанотрубкам – маркер фиброза легких (Sarigiannis с соавт., 2012 г.). Острая экспозиция к повсеместно распространенным в окружающей среде летучим органическим соединениям (ЛОС), таким как бензол, толуол, этилбензол и ксилол, в первую очередь усиливает трансдукцию сигнала, метаболизм белков и механизмы транскрипции мРНК. Хроническая экспозиция к ЛОС также оказывает воздействие на биосинтез и модификацию белков, пролиферацию и дифференциацию клеток и, в меньшей степени, на передачу сигнала под воздействием цитокинов и хемокинов (Sarigiannis с соавт., 2009 г.).

2.г Цели и дизайн обследований БМЧ

Цели обследований БМЧ

Обследования биомониторинга человека могут ставить перед собой целый ряд задач, включая оценку распределения экспозиции, выявление новых угроз, мониторинг результатов политических мер, направленных на снижение или профилактику воздействия вредных веществ, установку приоритетов для оценки риска, мониторинг пространственных закономерностей и трендов во времени, выявление и мониторинг загрязненных мест, поддержку эпидемиологических исследований и разработки концепции «экспосома».

Программы биологического мониторинга предоставляют информацию, важную для установки приоритетов по поводу химических веществ, которые нужно оценивать в связи с их потенциальным риском для здоровья конкретных популяционных групп и населения определённых территорий. В частности, лонгитудинальные обследования БМЧ, которые проводятся для всего населения, включая уязвимые подпопуляции (например, группы с низким социально-экономическим статусом [СЭС]), предоставляют уникальную возможность мониторинга пространственных взаимосвязей и временных трендов экспозиции населения к интересующим химическим веществам.

Локальные обследования БМЧ могут помочь мониторировать реальную экспозицию населения, проживающего вблизи от загрязненных мест. Примером такого подхода является надзор на основе БМЧ, проводимый вблизи мест сброса токсических отходов в регионе Кампанья, Италия (Abbott, 2014 г.). Обследования с использованием биомаркеров эффекта, а также биомаркеров экспозиции могут количественно оценить ранние сигналы, которые являются предикторами развития или усиления негативного воздействия на здоровье.

Анализ данных биомониторинга человека в сочетании с данными мониторинга состояния окружающей среды, а также актуальными данными по поведению и питанию может выявить основные источники экспозиции, описать пути экспозиции и определить факторы риска, что необходимо для разработки нацеленных вмешательств. Все аспекты дизайна обследования, такие

как объем выборки, выбор биомаркеров, содержание опросников, а также анализ и интерпретация данных, зависят от поставленных задач.

Выбор биомаркеров

Выбор биомаркеров зависит от цели обследования. Он должен определяться, в основном, научными критериями, например, ожидаемыми последствиями для здоровья (на основании информации от международных организаций, таких как Международное агентство по изучению рака (IARC), также см. список эндокринных разрушителей ЕС), имеющимися рекомендациями (Немецкие значения БМЧ, Биомониторинговые эквиваленты, «границы безопасности» для биомониторинга), ожидаемыми диапазонами уровней экспозиции на основании опубликованных национальных и международных обследований БМЧ, а также доступностью валидных аналитических техник с достаточно низкими пределами обнаружения для измерения ожидаемых уровней изучаемых параметров у населения. Более того, в процессе выбора биомаркеров важное значение могут иметь практические вопросы, например, объем полевой работы и финансовые затраты.

Дизайн обследования и объем выборки

Четко подготовленные обследования БМЧ, которые используют необходимые методы отбора проб, лабораторного анализа, управления и обработки данных, являются мощными инструментами, которые позволяют решить большое количество задач в сфере охраны окружающей среды и здоровья и разработки политики. Интегрированные подходы с использованием биологического мониторинга населения представляют полезную информацию для оценки распределения экспозиции в разных социальных стратах и выявления новых угроз для общественного здоровья.

Объем выборки (количество участников) зависит от задачи обследования или гипотезы в исследовательском проекте. В поперечных обследованиях в каждую группу рекомендуется включать не менее 120 человек для обеспечения достаточной

точности оценки специфичных для группы референтных значений и проведения сравнений между популяционными группами (Poulsen, Holst & Christensen, 1997 г.).

Сбор данных по факторам экспозиции и их воздействию на здоровье

В обследованиях БМЧ для сбора информации, необходимой для интерпретации биомаркеров, например, личных данных, информации по образу жизни, окружающей среде внутри и вне помещений, используются опросники. Такие опросники должны в максимальной степени включать стандартные вопросы из предыдущих обследований, а новые опросники необходимо протестировать на целевой популяции.

Интервью, проводимые сотрудниками, выполняющими обследование, обычно предоставляют данные более высокого качества по сравнению с опросниками, заполняемыми самими участниками. Персональные интервью при помощи компьютера (CAPI) снижают нагрузку на персонал и позволяют обеспечить встроенный контроль качества.

При возможности, необходимо также получить стандартную информацию о здоровье. Примерами такой информации являются данные диспансеризации в школах и записей в медицинской карте новорожденного (рост, вес, окружность головы и срок гестации новорожденного). Сбор такой информации требует информированного согласия участников и подписания соглашений с необходимыми учреждениями (например, школами, больницами).

2.д Этические аспекты обследований БМЧ

Этические и научные стандарты выполнения биомедицинских научных исследований с участием людей были разработаны и установлены в международных рекомендациях, включая Хельсинскую декларацию, Международное этическое руководство по проведению биомедицинских исследований с участием человека, принятое Советом международных организаций по медицинским наукам (CIOMS), а также Руководство ВОЗ и Международной конференции по гармонизации (ICH) по качественной клинической практике. В Европе Конвенция Овьедо по исследованиям на биологическом материале человека (Council of Europe, 1997) и Директива ЕС по защите данных (95/46/EC) (EU, 1995) регулируют методы защиты участников биомедицинских исследований. Соответствие этим требованиям позволяет обеспечить защиту достоинства, прав, безопасности и благополучия участников исследований, а также достоверность полученных результатов.

Конвенция Овьедо и Дополнительный протокол к ней – это документы, открытые для подписания и ратификации всем государствам-членам Совета Европы. Европейский суд по правам человека использует Конвенцию Овьедо как выражение европейских стандартов прав человека, даже в случаях стран, которые не подписали или не ратифицировали

Конвенцию. Директива о защите данных 95/46/EC регулирует процесс обработки персональных данных на территории Европейского союза. Пробы и данные, полученные в ходе обследования БМЧ, считаются конфиденциальными личными данными. Это налагает обязательство подписания информированного согласия, включая право узнавать результаты собственного обследования, и требует уведомления национального органа, ответственного за защиту личных данных.

Письменное согласие – это информированное, данное добровольно, четкое, конкретное и задокументированное согласие, которое необходимо получить от каждого участника до включения его в исследование. Форма согласия должна включать: личность контролера данных и его/ее контактный адрес и место работы, причину сбора данных, а также получателей или категории получателей данных. Необходимо также предоставить следующую информацию: цель исследования; общий план; возможные риски и преимущества; мнение этического комитета; право не давать согласие или отозвать его в любое время без объяснения причин или риска подвергнуться любой форме дискриминации; право получить доступ к данным; право внести изменения в данные; а также право не узнавать собственные результаты.

2.e Лабораторный анализ биомаркеров – обзор методов и затрат

Методы

При выборе метода анализа необходимо учитывать концентрацию органических соединений в пробах биологических материалов и сложный состав биологического материала. Для повышения качества результатов необходимо провести определенные стандартные процедуры выделения и предварительной концентрации аналитов. Подготовка и очистка проб необходимы для того, чтобы избежать химического взаимодействия и повысить концентрацию целевых веществ до обнаруживаемых уровней.

Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) является наиболее подходящей техникой для определения следов металлов и металлоидов в моче и крови. Содержание ртути обычно определяется отдельно при помощи других методов, таких как прямой анализ содержания ртути (Direct Mercury Analyser2, DMA) с термическим разложением проб, амальгацией и последующим обнаружением при помощи атомно-абсорбционной спектрометрии. Этот метод подходит для анализа крови и волос, но не проб мочи, которые необходимо сначала подвергнуть химическому разложению кислотой и затем проанализировать при помощи атомно-абсорбционной спектрометрии в холодных парах (CVAAS).

Жидкость-жидкостная экстракция (LLE) и твердофазная экстракция (SPE) являются классическими методами экстракции органических химических веществ из проб жидкости. SPE обладает большим спектром преимуществ по сравнению с LLE, такими как: более высокая избирательность, специфичность и воспроизводимость; меньший объем используемых растворителей; меньшее время для подготовки проб; а также простота использования и автоматизация. На основе особенностей (например, полярность) целевого соединения и биологического материала можно выбрать различные сорбенты для SPE. Техники микроэкстракции, такие как твердофазная микроэкстракция (SPME), сорбционное экстрагирование на магнитную мешалку (SBSE) и жидкофазная микроэкстракция (LPME), позволяют обогащать пробы и снижать потребление растворителей. В

последние годы среди методов экстракции преобладали жидкостная распределительная ультразвуковая экстракция (USE), экстракция в микроволновом поле (MAE, используется для повышения эффективности экстракции), жидкостная экстракция под давлением (PLE, используется для уменьшения времени экстракции, объема используемых растворителей и повышения эффективности анализа) и сверхкритическая флюидная экстракция (SFE, используется для экстрагирования неполярных аналитов и аналитов с умеренной полярностью, что приводит к необходимости минимальной очистки экстракта), которые пришли на замену методу Сокслета (Sosa-Ferrera, Mahugo-Santana & Santana-Rodriguez, 2013 г.).

Для количественного анализа органических соединений высокую чувствительность и точность продемонстрировали аналитические методы на основе массы, такие как жидкостная хроматография–масс-спектрометрия и время-пролетная масс-спектрометрия (LC-MS/MS и LC-TOF-MS).

Затраты

Стоимость анализа металлов в пробах биологических материалов обычно не достигает ста евро, в то время как стоимость анализа органических соединений может достигнуть нескольких сотен евро, в зависимости от анализируемого химического вещества. Стоимость анализа на ПХБ и диоксины в пробах крови составляет от €500 до €800 за пробу. Анализ может включать 20-30 родственных соединений одновременно. Стоимость анализа перфторированных соединений (PFC), ингибиторов горения и пестицидов в крови более низкая и составляет около €200 за пробу для соединений одного химического семейства. Стоимость анализа биомаркеров в моче (в основном, метаболитов) для различных групп веществ составляет: около €100 для пестицидов (например, органофосфатов); около €120 для фталатов (включая метаболиты фталатов в моче); около €100 на пробу для бисфенола А. Аналогичные затраты необходимы для выявления метаболитов ПАУ в моче, затраты на анализ летучих органических соединений несколько ниже. Стоимость целевого

анализа в метаболомике начинается от €200 за пробу; стоимость нецелевого анализа немного более высокая.

Непредвзятый (не зависящий от гипотезы) транскриптомный анализ подразумевает мониторинг генной экспрессии на уровне всего генома. Он может выполняться с использованием микрочипов или секвенирования следующего поколения. Рыночная стоимость микрочипов составляет от €60 до €220 за каждую микрочип (для готовых микрочипов). Цены могут быть несколько выше, если чипы готовятся специально для

конкретных генов. Секвенирование нового поколения обладает преимуществами над микрочипами: сниженные фоновые значения, повышенная чувствительность, улучшенный динамический диапазон и более высокая плотность информации. В то же время, секвенирование занимает большое количество времени, требует серьезных затрат и представляет сложности в сфере биоинформатики. Стоимость такого анализа составляет менее €200 за пробу, однако капитальные затраты на приобретение самого секвенатора составляют от €200 000 до €400 000 в ценах 2014 г.

2.ж Интерпретация данных о биомаркерах

Статистические показатели

На начальной стадии анализа данных (описательная статистика) для каждого биомаркера рассчитываются базовые статистические показатели: минимальные и максимальные значения, процент обследуемых, у которых значение биомаркера превышает уровень чувствительности (LOQ) или предел обнаружения (LOD), а также геометрическое среднее. Также можно рассчитать значения перцентилей - значения переменной, ниже которых попадает определенный процент наблюдений: 50-ый перцентиль (P50; медиана), 90-ый перцентиль (P90) и 95-ый перцентиль (P95). Кроме того, можно рассчитать доли результатов, превышающих референтные значения или значения на основе воздействия на здоровье.

Показатели на основе воздействия на здоровье

Данные БМЧ можно интерпретировать путем сравнения измеряемых уровней биомаркера с референтными значениями биомониторинга, используемыми для оценки состояния здоровья. В данном контексте Немецкая комиссия по биомониторингу человека определила референтные значения для некоторых соединений (Schulz с соавт., 2007 г. а). На практике это значения БМЧ, которые были определены на основе взаимосвязей экспозиция-последствия (например, для кадмия, свинца, ртути и пентахлорфенола) или получены на основе значений допустимого суточного потребления. Для соединений, оценка которых основана на эпидемио-

логических исследованиях, референтное значение получено путем определения концентрации вещества в соответствующих биологических материалах, при которой появляются негативные последствия для здоровья. Существует два уровня значений БМЧ, определенных Немецкой комиссией по биомониторингу человека – БМЧ-I и БМЧ-II. Значение БМЧ-I отражает уровень ксенобиотика в биологических материалах человека, ниже которого, по современным данным, не наблюдается риска негативного воздействия на здоровье и не требуется никаких действий. Поэтому значение БМЧ-I является контрольным. Значение БМЧ-II представляет собой концентрацию ксенобиотика в биологических материалах человека, при превышении которой наблюдается более высокий риск негативного воздействия на здоровье. Значение БМЧ-II – это пороговое значение для проведения вмешательств и принятия мер. Если концентрация вещества превышает значение БМЧ-I, но не достигает значения БМЧ-II, необходимо выявить потенциальные источники экспозиции и, если возможно, уменьшить или полностью прекратить выбросы с приемлемыми затратами.

Вследствие ограниченного набора исследований, в которых проводилось сопоставление данных БМЧ и развития негативного воздействия на здоровье, было определено лишь небольшое число соответствующих рекомендованных значений БМЧ. Текущий список рекомендованных значений доступен на сайте Комиссии (UBA, 2015 г.). Примеры таких значений для отдельных загрязнителей приведены в таблице 2.

Таблица 2. Референтные значения БМЧ Немецкой комиссии по биомониторингу человека для пентахлорфенола, ди(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ), бисфенола А, кадмия, свинца и ртути

Параметр и биологический материал	Популяционная группа (возрастной диапазон)	Значение БМЧ-I	Значение БМЧ-II	Источник
Пентахлорфенол в сыворотке крови	Общая популяция	40 мкг/л	70 мкг/л	Schulz с соавт., 2007 г.
Пентахлорфенол в моче	Общая популяция	25 мкг/л или 20 мкг/г креатинина	40 мкг/л или 30 мкг/г креатинина	
Метаболиты ди(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ): 5-оксо- и 5-ОН-МЭГФ в моче	Дети в возрасте 6–13 лет	500 мкг/л		Комиссия по БМЧ, 2007 г.
	Женщины репродуктивного возраста	300 мкг/л		
	Мужчины ≥ 14 лет, общая популяция	750 мкг/л		
Бисфенол А в моче	Дети	1500 мкг/л		Комиссия по БМЧ, 2012 г.
	Взрослые	2500 мкг/л		
Кадмий в моче	Дети и подростки	0,5 мкг/л	2 мкг/л	Schulz с соавт., 2011 г.
	Взрослые	1 мкг/л	4 мкг/л	
Свинец в крови	Общая популяция	Отменено	Отменено	Wilhelm с соавт., 2010 г.
Ртуть в моче	Дети и взрослые	5 – 7 мкг/г креатинина	20 мкг/л или 25 мкг/г креатинина	Schulz с соавт., 2007 г.
Ртуть в крови	Дети и взрослые. Значение было получено для женщин репродуктивного возраста, но рекомендовано для всех групп населения.	5 мкг/л	15 мкг/л	

Источник: данные из Schulz с соавт., (2011 г.: 156) с дополнениями. Воспроизведено с разрешения правообладателя Elsevier.

Биомониторинговые эквиваленты (БЭ) определяются как концентрация химического вещества или его метаболита в биологическом материале (кровь, моча, грудное молоко и др.) в соответствии с рекомендованными значениями для экспозиции или критериями токсичности. БЭ включают референтные дозы (RfD) и референтные концентрации (RfC), минимальные уровни риска (MRL) и допустимое суточное потребление (TDI), которые были определены с использованием данных о токсикокинетических свойствах химического вещества (Voogard, Hays &

Aylward, 2011 г.). Применение БЭ основано на предположении о том, что процессы потребления и выведения находятся в равновесии. Это обеспечивает соответствие между рекомендованными значениями для хронической экспозиции и ожидаемым значением БЭ (Angerer с соавт., 2011 г.). Использование надежных физиологически обоснованных биокинетических моделей (PBVK) является наиболее удобным способом перевода референтных значений для внешней экспозиции в БЭ. Биомониторинговые эквиваленты для некоторых соединений приведены в таблице 3.

Таблица 3. Значения биомониторинговых эквивалентов (БЭ) для избранных загрязнителей

Химическое вещество в окружающей среде	Биологический материал	Аналит	Значение БЭ	Референтное значение на основе потребления	Источник
ДДТ/дихлордифенил-дихлорэтилен (ДДЕ)/дихлордифенил-дихлорэтан (ДДД)	Кровь	Только ДДТ РДДТ/ДДЕ/ДДД	30000 нг/г липидов 40000 нг/г липидов	ФАО/ВОЗ (10 мкг/кг/сут)	Kirman с соавт., 2011 г.
Гексахлорбензол	Кровь	Гексахлорбензол	16 нг/г липидов	Health Canada (0,05 мкг/кг/сут)	Aylward с соавт., 2010 г.
ТЭ для диоксина	Кровь	ТЭ для диоксина	15 нг/г липидов	ATSDR ^a LOAEL ^b (0,12 нг/кг/сут)	Aylward с соавт., 2008 г.
Гексабромциклододекан	Кровь, грудное молоко	Гексабромциклододекан	190 000 нг/г липидов	Промежуточное значение для ЕС (2 мг/кг/сут)	Aylward & Hays, 2011 г.
Дельтаметрин	Кровь	Дельтаметрин	20 мкг/л (взрослые) 2 мкг/л (дети)	ЕС (10 мкг/кг/сут)	Aylward с соавт., 2011 г.
	Моча	Диметилциклопропан-карбоновая кислота	50 мкг/л (взрослые) 7 мкг/л (дети)		
2,2',4,4',5-пентабромдифенил эфир (ПБДЭ 99)	Кровь	PBDE 99	520 нг/г липидов	EPA, США (0,1 мкг/кг/сут)	Krishnan с соавт., 2011 г.
Цифлутрин	Моча	4-фтор-3-феноксibenзойная кислота	400 мкг/л	ФАО/ВОЗ ADI (10 мкг/кг/сут)	Hays с соавт., 2009 г.
Триклозан	Моча	Общий уровень триклозана (свободный плюс конъюгаты)	2 600 мкг/л	ЕС (120 мкг/кг/сут)	Krishnan с соавт., 2010 г. (b)
Бисфенол А	Моча	BPA-glu	2 000 мкг/л	EFSA (50 мкг/кг/сут)	Krishnan с соавт., 2010 г. (a)

Таблица 3 (продолжение)

Химическое вещество в окружающей среде	Биологический материал	Аналит	Значение БЭ	Референтное значение на основе потребления	Источник
Ди-2(этилгексил) фталат (ДЭГФ)	Моча	МЭГФ, МЭГГФ и МЭОГФ	660 мкг/л	EFSA (50 мкг/кг/сут)	Aylward с соавт., 2009 г. (б)
		МЭГФ, МЭГГФ, МЭОГФ и 5сх-МЭФФ	1 000 мкг/л		
		МЭГФ, МЭГГФ, МЭОГФ, 5сх-МЕФФ и 2сх-ММГФ	1100 мкг/л		
Диизононил фталат – (ДиНФ)	Моча	Продукты окисления (ОН-, оксо- и карбокси-МиНФ - моноизононилфталат)	15 мкг/л (дети 6-11 лет) 10,7 мкг/л (подростки 11-16 лет) 12,7 мкг/л (мужчины >16 лет) 10,6 мкг/л (женщины >16 лет)	EFSA (150 мкг/кг/сут)	Hays с соавт., 2011 г.
		МиНФ	0,7 мкг/л (дети 6-11 лет) 0,5 мкг/л (подростки 11-16 лет) 0,6 мкг/л (мужчины >16 лет) 0,5 мкг/л (женщины >16 лет)		
ди-п-бутил фталат – (ДБФ)	Моча	Монобутилфталат (МБФ)	0,2 мкг/л	EFSA (10 мкг/кг/сут)	Aylward с соавт., 2009 г. (а)
бензилбутил фталат (БзБФ)	Моча	Монобензилфталат (МБхФ)	12 мкг/л	EFSA (500 мкг/кг/сут)	Aylward с соавт., 2009 г. (а)
Диэтилфталат (ДЭФ)	Моча	Моноэтилфталат (МЭФ)	18 мкг/л	EPA (800 мкг/кг/сут)	Aylward с соавт., 2009 г. (а)

Таблица 3 (продолжение)

Химическое вещество в окружающей среде	Биологический материал	Аналит	Значение БЭ	Референтное значение на основе потребления	Источник
Бензол (для хронической неканцерогенной экспозиции)	Кровь Моча	Бензол	0,15 мкг/л	EPA, США, экспозиция при хронической ингаляции (RfC)	Hays с соавт., 2012 г.
			0,16 мкг/л		
	Кровь Моча		1,29 мкг/л	Референтное значение (ReV) Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ)	
			1,42 мкг/л		
Кровь Моча	0,29 мкг/л	Калифорнийский референтный уровень острого воздействия (CA REL)			
	0,33 мкг/л				
Бензол (для канцерогенного уровня экспозиции)	Кровь Моча	Бензол	0,058–0,204 мкг/л	EPA, США, концентрации для разного уровня риска (Риск 1E-04 – 13,0–45,0 мкг/м ³)	
			0,125–0,286 мкг/л		
	Кровь Моча		0,58–2,04 нг/л	EPA, США, концентрации для разного уровня риска (Риск 1E-06 – 0,13–0,45 мкг/м ³)	
			Не рассчитаны		
Кровь Моча	0,204 мкг/л	TCEQ, пороговый уровень для развития (ESL) рака (Риск 1E-04 – 44,6 мкг/м ³)			
	0,286 мкг/л				
Толуол	Кровь	Толуол	50 мкг/л	Хроническая RfC EPA, США (128 мг/м ³) TDI Health Canada для хронической ингаляции (150 мг/м ³) Руководство по качеству воздуха ВОЗ (332 мг/м ³) MRL ATSDR ^a при хронической ингаляции (132 мг/м ³) MRL ATSDR ^a при острой ингаляции (150 мг/м ³)	Aylward с соавт., 2008 г.
			40 мкг/л		
			3 мкг/л		
			3 мкг/л		
			30 мкг/л		
Кадмий	Моча	Кадмий	1,2 мкг/л	ФАО/ВОЗ (10 мкг/кг/сут) EFSA (2,5 мкг/кг/нед)	Hays с соавт., 2008 г.
			1,0 мкг/г креатинина		

Таблица 3 (завершение)

Химическое вещество в окружающей среде	Биологический материал	Аналит	Значение БЭ	Референтное значение на основе потребления	Источник
Мышьяк, неорганические соединения	Моча	Неорганические соединения мышьяка, монометилированный мышьяк и диметилированный мышьяк	6,4 мкг/л	ATSDR ^a (0,3 мкг/кг/сут)	Нays с соавт., 2010 г.

Примечание:

^a ATSDR = Agency for Toxic Substances and Diseases Registry^b LOAEL = lowest-observed-adverse-effect level (минимальная доза, вызывающая обнаруживаемое вредное воздействие на здоровье человека)

Значения БЭ для стойких органических загрязнителей (СОЗ) в грудном молоке человека основаны на референтных значениях уровня потребления, таких как допустимое суточное потребление (TDI), референтная доза (RfD) или уровень минимального риска (MRL), считая, что среднее содержание липидов в грудном молоке составляет 3,5%, а средний объем потребления молока у грудных детей составляет 125 г молока/кг массы тела в сутки (Таблица 4).

Немецкая комиссия по БМЧ также рассчитала референтные значения БМЧ, известные как значения RV95, на основе 95-ого перцентиля значений биомаркера в референтной популяции (не подвергнутой экспозиции) (Ewers с соавт., 1999 г.). Для различных подгрупп населения (на основе возраста и других факторов, например, курения) можно получить соответствующие значения RV95.

Таблица 4. Значения биомониторинговых эквивалентов (БЭ) для СОЗ в грудном молоке

Химическое вещество в окружающей среде	Биологический материал	Аналит	Значение БЭ	Референтное значение на основе потребления	Источник
ПХДД/ПХДФ/ПХБ (ТЭ)	Грудное молоко	ПХДД/ПХДФ/ПХБ	0,2 – 0,9 пг/г липидов	TDI ВОЗ (1-4 пг/кг массы тела в сутки)	ВОЗ, 2000 г.
ПХДД/ПХДФ/ПХБ (ТЭ)	Грудное молоко	ПХДД/ПХДФ/ПХБ	0,2 пг/г липидов	RfD EPA, США (0,7 пг/кг bw сут.)	EPA США, 2010 г.
ПХДД/ПХДФ/ПХБ (ТЭ)	Грудное молоко	ПХДД/ПХДФ/ПХБ	0,2 пг/г липидов	MRL для подострой экспозиции ATSDR 1 пг/кг массы тела в сутки	ATSDR, 1998 г.
Общий уровень ПХБ	Грудное молоко	ПХБ	7 нг/г липидов	MRL для подострой экспозиции ATSDR 0,03 мкг/кг массы тела в сутки	ATSDR, 2000 г.
ДДТ	Грудное молоко	ДДТ	2300 мкг/кг липидов	TDI ВОЗ (10 мкг/кг массы тела в сутки)	ФАО/ВОЗ, 2001 г.

Источник: данные из UNEP (2013 г.: 20)

Данные БМЧ для реконструкции экспозиции

Данные БМЧ могут послужить для реконструкции экспозиции, т.е. для количественной оценки компонентов экспозиции, отражённой в наблюдаемых уровнях биомаркеров. В данном направлении было разработано несколько техник разного уровня сложности. Они варьируют от факторов конвертации экспозиции (ECF) (Tap с соавт., 2006 г.) до комбинированных оценок максимальной вероятности в сочетании с физиологически обоснованными биокинетическими моделями (PBVK) на основе синтетических данных о биомаркерах с использованием байесовской статистики

(Georgopoulos с соавт., 2009 г.). Реконструкция экспозиции позволяет измерять величину, время и источники экспозиции на основе предшествующей информации о факторах и условиях экспозиции. Данная информация обычно предоставляется участниками исследования, которые заполняют дневник активности или опросники для реконструкции экспозиций. Таким образом данные по биомаркерам, которые отражают внутреннюю экспозицию, конвертируются в уровни внешней экспозиции. Эти уровни могут быть объединены с клиническими наблюдениями для изучения воздействия экспозиции на здоровье, либо сопоставляться с общепринятыми нормативными значениями.

2.3 Публикация и представление данных БМЧ

Обнародование результатов является неотъемлемой частью программ биомониторинга человека и подразумевает участие множества заинтересованных сторон в ходе проекта. Нацеленное и своевременное информирование играет важную роль при проведении исследований БМЧ. Исследователи имеют обязательства перед добровольцами и общественностью по предоставлению прозрачной и честной информации о дизайне и проведении исследования, а также перспективах использования результатов. Более того, стратегии информирования должны быть этически приемлемыми и учитывать актуальную политическую ситуацию.

Цели коммуникационной стратегии могут различаться в зависимости от задач исследования. Примерами задач коммуникационной стратегии могут быть: повышение осведомленности населения о биомониторинге человека, активизация набора участников исследований, конкретизация целей и ограничений исследования, обеспечение прозрачности для всех заинтересованных сторон, распространение отдельных и общих результатов, донесение до общественности важности таких исследований для общественного здоровья, а также гарантия того, что результаты исследования будут использованы для разработки профилактических мер.

Коммуникационная стратегия должна быть частью дизайна проекта и согласовываться с его сроками и основными этапами проекта. Она должна быть задокументирована и рассматриваться в качестве текущей работы, подлежать регулярному пересмотру для лучшей адаптации и сохранения высокой чувствительности к текущей оценке коммуникационных мероприятий. Коммуникационные стратегии должны основываться на четком понимании потребностей целевой аудитории. Предварительный анализ может помочь в разработке нацеленных сообщений, в которых используется оптимальный язык и каналы коммуникации. На ранних этапах данного процесса необходимо обратиться за консультацией к социологам и специалистам по технологиям и СМИ.

В начале процесса разработки проекта полезным оказывается изучение заинтересованных сторон с целью разработки платформы для коммуникационной стратегии. Каждая группа заинтересованных лиц потребует специальных сообщений и подходов для обеспечения успеха исследования. Коммуникационная стратегия должна учитывать потребности и ожидания различных заинтересованных лиц и целевых аудиторий. В таблице 5 приведены возможные коммуникационные стратегии для разных типов целевой аудитории.

Таблица 5. Примеры коммуникационных стратегий для разных типов целевой аудитории

Целевая аудитория	Предпочтительный/подходящий канал коммуникации
Общее население	СМИ – новостные статьи Веб сайт
Целевая популяция	СМИ – новостные статьи Письма Веб сайт
Участники обследования	Письма Личное общение Веб сайт
СМИ	Пресс релиз Симпозиум
Научное сообщество	Флаеры, постеры, баннеры Публикации в рецензируемых журналах Устные/стендовые доклады на научных конгрессах Симпозиум
Законодатели	Информирование заинтересованных сторон Информационный лист Симпозиум или мастеркласс

Информирование участников обследования об их результатах и сохранение конфиденциальности личных данных

Участникам исследования необходимо по их просьбе предоставить результаты их личных обследований и/или общие результаты всего исследования. Информационные материалы, предоставленные участникам в процессе набора в исследование, информируют их о том, что у них есть «право не узнавать» результаты собственного обследования. Разъяснение личных результатов обследования должно быть максимально четким и полностью понятным участникам с разным уровнем образования и технических знаний для того, чтобы не вызвать нежелательную обеспокоенность.

Сохранение конфиденциальности результатов отдельных участников – это юридическое требование. До выполнения исследования или публикации результатов необходимо обдумать смысл полученных результатов и их потенциальное значение для здоровья. Неясности по поводу значимости результатов необходимо довести до

сведения общественности, также необходимо учитывать этические требования.

Важно довести до сведения общественности факт отсутствия научных знаний или понимания значимости результатов в случае, если необходимы дальнейшие исследования. Результаты могут быть сопоставлены с имеющимися нормативными значениями на основе воздействия на здоровье. Если полученные значения особенно высоки, необходимо предоставить информацию о том, какие шаги необходимо предпринять участнику исследования.

Информирование широкой общественности

Обобщенные результаты исследования могут быть доведены до сведения общественности в случае, если не будет возможности связать эти данные с индивидуальными участниками. Эти результаты могут стимулировать усилия, направленные на оценку возможных источников экспозиции и соответственно сократить уровень этой экспозиции. Сравнение с другими группами населения дает возможность интерпретировать результаты и оценить

эффективность мероприятий, нацеленных на определенные группы населения.

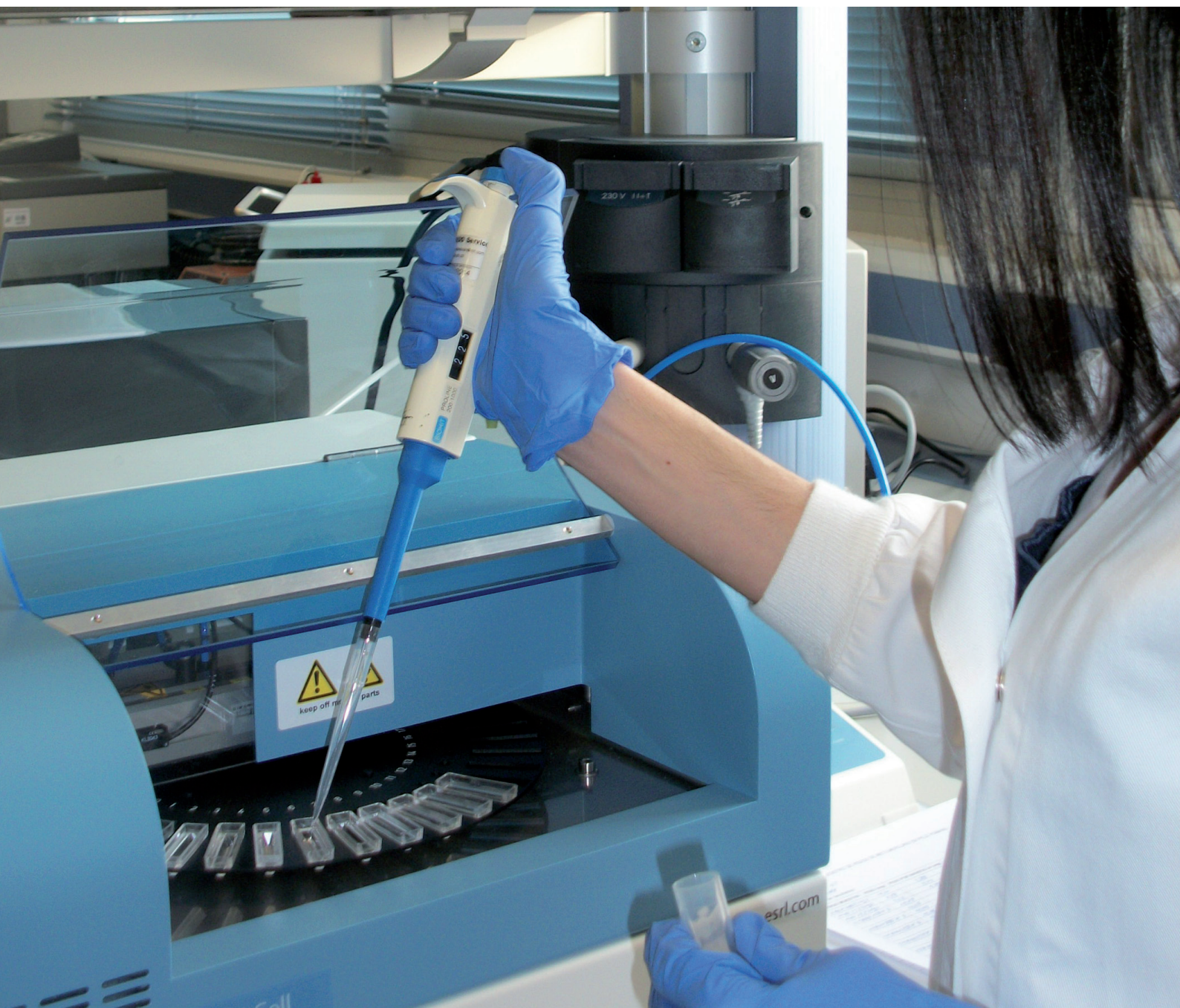
Информирование лиц, принимающих решения, о результатах обследования

В каждой стране имеются свои особенности в политической сфере. Поэтому важно обеспечить взаимодействие с лицами, принимающими решения на политическом уровне. Простым методом является разработка одностраничного «информационного листа», в котором

приводится четкое объяснение полученных результатов и их значения для национальной политики. Симпозиум или семинар даёт исследователям и другим заинтересованным лицам возможность обсудить полученные данные и их связь с политическими приоритетами, а также их значение для общественного здоровья. В случае если биомониторинговые исследования используются для оценки трендов, лица, принимающие решения, смогут лучше понять значение проведенных вмешательств, а также связать их с ранее принятыми мерами, направленными на снижение экспозиции.



© Instituto de Salud Carlos III/Marta Esteban



3.

Примеры обследований БМЧ

3.а Примеры международных обследований БМЧ

Национальное обследование состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) в США

Крупнейшая постоянная национальная программа обследований с использованием биомониторинга – Национальное обследование состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) – проводится Национальным центром статистики состояния здоровья (NCHS) Центров по контролю и профилактике заболеваний США с 1971 г. (Wright с соавт., 2007 г.; Yetley & Johnson, 1987 г.). NHANES представляет собой серию ежегодных поперечных обследований. Начиная с обследования NHANES II (1976 – 1980 гг.), Центры по контролю и профилактике заболеваний начали измерять уровень свинца в крови у населения США. В обследовании NHANES III (1988 – 1994 гг.) приняли участие около 40000 человек из 81 округа в США. Сбор данных в текущем формате начался в 1999 г., с этого времени программа NHANES проводится ежегодно. В обследовании NHANES используется стратифицированный многоэтапный отбор участников с использованием кластеризации для создания репрезентативной вероятностной выборки гражданского населения США. Каждый год около 7000 отобранных случайным образом жителей США принимают участие в обследовании. Измеряется уровень следующих биомаркеров: фенолы, металлы, хлорорганические пестициды, фталаты, котинин, ПБДЭ и другие бром-содержащие ингибиторы горения, ПХБ и диоксиноподобные соединения, ПАУ, ПФС и ЛОС. Большинство аналитов измеряется в подгруппах общей выборки NHANES. Данные отдельных участников широко используются в исследовательских проектах, а агрегированные результаты предоставляют информацию для законодателей и общественности. В программе NHANES не предоставляется информация о географических регионах и уровнях экспозиции у молодых людей. Другим ограничением, особенно с учетом интерпретации данных

по нестойким соединениям, является то, что у каждого участника однократно собирается лишь одна проба биологического материала (spot sample).

Обследование ВОЗ/ЮНЕП на содержание СОЗ в грудном молоке в Европейском регионе

Обследование ВОЗ/ЮНЕП грудного молока на содержания СОЗ проводится с использованием стандартизованных процедур набора участников, отбора проб, лабораторного анализа и представления данных. Грудное молоко выбрано для обследования ВОЗ/ЮНЕП, так как оно позволяет получить информацию о кумулятивной экспозиции матери, а также текущей экспозиции младенца. Основной задачей данной постоянной программы биомониторинга является изучение временных трендов в участвующих странах. Первый раунд обследования был проведен в 1987–1988 гг., а последние (четвертый и пятый) раунды прошли в 2008–2009 гг. и 2010–2011 гг., соответственно.

Национальные обследования разрабатываются на основе рекомендаций по разработке исследовательских протоколов. В каждой стране необходимо собрать не менее 50 проб молока у здоровых первородящих женщин (т.е., женщин, у которых была только одна беременность длительностью более 20 недель) младше 30 лет в течение 3–8 недель после рождения ребенка. Женщины должны кормить грудью только одного ребенка (исключаются близнецы) и проживать в одном и том же регионе на протяжении не менее 10 предыдущих лет. Женщины с необычной историей экспозиции, например, проживающие вблизи от горячих точек выбросов СОЗ, исключаются из исследования. Каждой женщине необходимо предоставить не менее 50 мл молока. Пробы разделяются на две порции по 25 мл. Первая порция используется местно для анализа содержания «простых с аналитической точки зрения» СОЗ, таких как маркерные ПХБ и хлорорганические пестициды.

Вторая порция молока заносится в общий пул проб всех участников исследования. Эти пробы затем направляются в референтную лабораторию (в настоящее время в Государственный институт химического и ветеринарного анализа в г. Фрайбург, Германия) для анализа содержания «сложных с аналитической точки зрения» СОЗ, таких как полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД), полихлорированные дибензофураны (ПХДФ) и диоксиноподобные ПХБ. Для количественной оценки концентрации отдельных когенов используется газовая хроматография – масс-спектрометрия высокого разрешения (GC-HRMS). Некоторые результаты обследования ВОЗ/ЮНЕП на содержание СОЗ в грудном молоке представлены ниже в разделе 4.

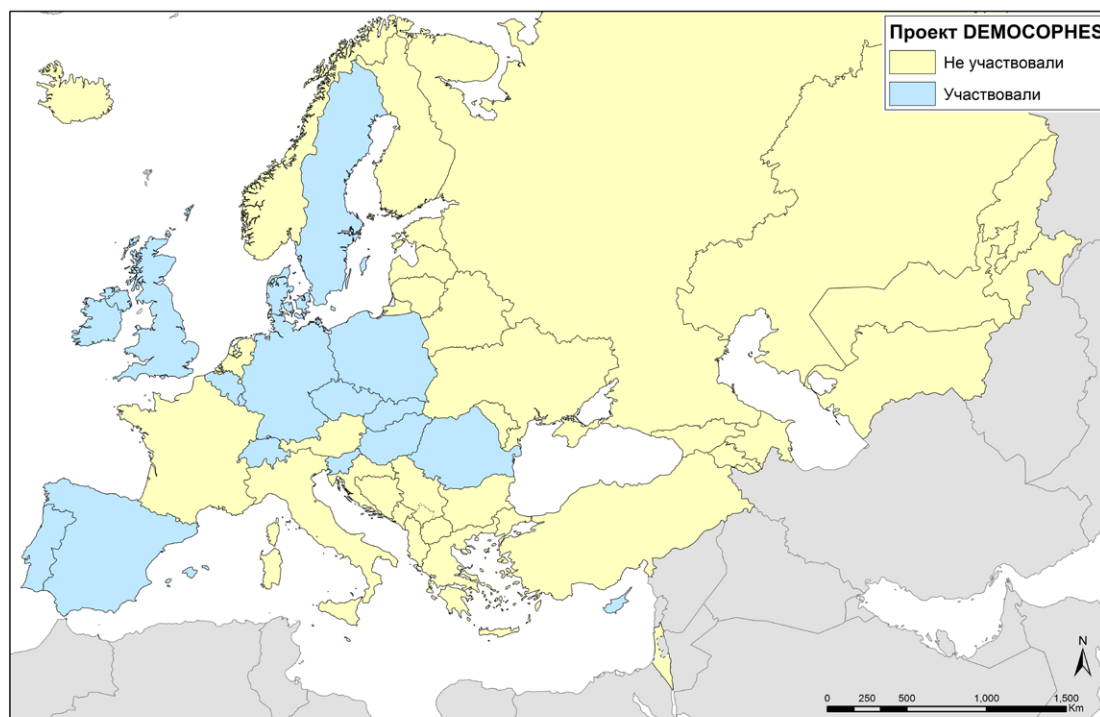
Обследование DEMOCOPHES в Европейском Союзе

Проект DEMOnstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale (DEMOCOPHES) является крупным международным обследованием БМЧ, которое проводилось с учетом культуральных различий, этических норм,

доступности ресурсов и имеющегося опыта в различных странах Европы (Becker с соавт., 2013 г.; Casteleyn с соавт., 2014 г.; Schindler с соавт., 2014 г.). Проект LIFE09 ENV/BE/000410 (EU, 2013) был софинансирован на 50% по программе Европейской комиссии “LIFE+,” остальная часть финансов была предоставлена участвующими странами.

Проект DEMOCOPHES продемонстрировал возможность использования гармонизированного подхода для обследований БМЧ в Европе. Он был проведен в 17 странах Европы (Рисунок 1) в тесном сотрудничестве с другим проектом, финансируемым Европейской комиссией - Consortium to Perform Human biomonitoring survey on a European Scale (COPHES), научным консорциумом, который занимался разработкой гармонизированной методологии анализа и протоколов обследования. Все национальные поперечные обследования проводились с целью оценки уровня экспозиции к метилртути, кадмию, котинину и фталатам, с использованием биомаркеров человека и данных опросников. Кроме того, проводился анализ экспозиции к бисфенолу А (БФА) в шести странах.

Рисунок 1. Страны-участницы проекта DEMOCOPHES



Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Секретариата Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Производство карт:
Pierpaolo Mudu (ВОЗ)
© Европейское региональное бюро ВОЗ,
2014 г.

 **Всемирная организация здравоохранения**
Европейское региональное бюро ВОЗ

В ходе каждого национального обследования было необходимо набрать 120 детей в возрасте от 6 до 11 лет и их матерей в возрасте до 45 лет. Участники исследования, проживающие в городах и сельской местности набирались с использованием стратифицированного отбора.

Каждая национальная команда в составе около 15 человек работала в сотрудничестве со специальными экспертами. Национальные команды адаптировали общий протокол ЕС с учетом местных условий и реалий для того, чтобы не поставить под угрозу сопоставимость данных между участвующими странами. Каждая страна должна была решить, проводить ли набор участников в школах или использовать регистры населения, а также определить критерии выбора городских и сельских районов. Документация обследования подавалась в этические комитеты, а также органы защиты личных данных для получения одобрения. Вся необходимая информация по изменениям в протоколе на национальном уровне сообщалась европейским координаторам обследования. Эта информация использовалась для создания рекомендаций по дальнейшей разработке гармонизированных протоколов БМЧ.

Было проведено обучение национальных команд правилам набора участников, отбора проб и проведения интервью. Обследования проводились с сентября 2011 г. до февраля 2012 г. Пробы волос и утренней мочи были собраны у почти 4000 участников исследования. Половина из них жили в сельских районах, а половина в городах. Матери, которым проводилось интервью, предоставили данные по окружающей среде в месте их проживания, питанию, курению, другим особенностям поведения в контексте возможной экспозиции, профессии и другую социо-демографическую информацию.

Для получения сопоставимых результатов БМЧ большое значение имеют процессы эффективного развития компетентности, а также обеспечения и контроля качества в лабораториях, проводивших анализ проб в ходе обследования DEMOCOPHES. Это достигалось при помощи межлабораторных сравнительных обследований и схемы внешней оценки качества (EQUAS), организованной консорциумом COPHES (Schindler с соавт., 2014 г.; Esteban с соавт., 2014 г.). В ходе проекта было проведено два раунда межлабораторного сравнительного обследования и два раунда EQUAS для выявления

квалифицированных лабораторий. «Квалифицированными» признавались только те лаборатории, которые успешно прошли один раунд межлабораторного сравнительного обследования и один раунд EQUAS или два раунда EQUAS. В начале 2012 г. 16 лабораторий проводили анализ содержания ртути в волосах, 14 лабораторий - содержания кадмия в моче, 14 лабораторий проводили анализ уровня креатинина, девять – анализ уровня котинина, семь лабораторий анализировали содержание фталатов, а пять лабораторий – содержание бисфенола А.

Пробы материалов человека драгоценны и их сбор трудоемок и затратен. Поэтому адекватные методы обработки, транспортировки и хранения материалов крайне важны. Оставшийся биологический материал хранился при температуре минус 80°C и доступен для использования в последующих раундах обследования или дополнительном анализе, в соответствии с национальными и европейскими требованиями по защите личных данных и этическими требованиями. Планируется хранение данных проб на протяжении не менее десяти лет.

Результаты химического анализа и опросников собирались в базе данных для анализа и интерпретации на национальном уровне. После очистки всех данных национальные эксперты проводили статистический анализ измерений и данных опросников. Очищенные данные передавались в европейскую центральную базу данных для статистического анализа и интерпретации на общеевропейском уровне силами консорциума COPHES. Предварительные результаты проекта DEMOCOPHES представлены в Разделе 4 данного отчета.

Участники проекта DEMOCOPHES были проинформированы о своих личных результатах, в соответствии с их пожеланиями. Национальные веб-страницы проекта доступны на интернет-сайте проекта (EU, 2013). Краткий отчет с результатами также размещен на этом сайте (EU, 2013). Все национальные результаты и отчеты распространялись в ходе национальных семинаров и в виде пресс-релизов, а также представлены на веб-страницах национальных обследований.

Проект DEMOCOPHES показал, что данные, сопоставимые между странами, могут быть получены в случае использования гармонизированных и стандартизированных протоколов, а также процедур внутреннего и внешнего обеспечения качества.

3.6 Примеры национальных и региональных поперечных обследований

Бельгия

Программа БМЧ во Фландрии (регион Бельгии, в котором население разговаривает на голландском языке) включала последовательные раунды мониторинга с описанием распределения экспозиции в общей популяции и определением референтных значений (Schoeters с соавт., 2012 г.).

В ходе первого обследования Environment and Health Study (FLEHS I) (2002-2006 гг.) проводилось обследование только классических загрязнителей с известным воздействием на здоровье и использованием валидизированных методов анализа, включая металлы, стойкие хлорорганические загрязнители (СОЗ), бензол и ПАУ. Обследование проводилось в восьми областях Фландрии с типичным уровнем загрязнения (двух городских, двух сельских и четырех промышленных). В обследовании приняли участие около 4600 человек, включая пары мать-ребенок, школьников в возрасте 14 и 15 лет и взрослых в возрасте 50-65 лет. В ходе обследования FLEHS I было показано, что проживание в областях с различными условиями окружающей среды приводит к различному содержанию загрязнителей в организме, что указывает на важность разработки региональных, местных и специальных мер и приоритетов по охране окружающей среды (Maervoet с соавт., 2007 г.; Den Hond с соавт., 2009 и 2011 гг.; Dhooge с соавт., 2010 и 2011 гг.).

Во втором обследовании FLEHS II (2007-2011 гг.) было поставлено две основные задачи: 1) установление референтных значений по большому количеству загрязнителей для Фландрии и 2) проведение обследования в двух горячих точках. Новорожденные и подростки были снова включены в обследование, также обследовались взрослые люди в возрасте 20-40 лет для изучения фертильности – вопроса, которому придавалось большое значение в программе FLEHS II. В обследовании приняли участие 200 школьников, 200 взрослых людей и 250 пар матерей и детей, которых набирали при помощи стратифицированного рандомизированного отбора. Биомаркеры экспозиции включали металлы, классические стойкие органические загрязнители, перфторированные соединения, бром-содержащие ингибиторы

горения, мускусы, бисфенол А, метаболиты фталатов, парабены и пестициды (Den Hond с соавт., 2013 г.; Koppen с соавт., 2009 г.; Morrens с соавт., 2012 г.; Schoeters с соавт., 2012 г.; Vrijens с соавт., 2014 г.). В тот же период времени обследования БМЧ проводились в двух промышленных горячих точках: вблизи от производства нержавеющей стали и в области, прилегающей к заводу по переработке металлов. Эти две горячие точки экспозиции были выбраны при участии заинтересованных организаций. Результаты, полученные при обследовании этих горячих точек, были сопоставлены с референтными значениями для Фландрии, установленными для людей той же возрастной группы, а также с референтными значениями на основе воздействия на здоровье (Croes с соавт., 2014 г.; Vrijens с соавт., 2014 г.).

Проводимое в настоящее время обследование FLEHS III (2012-2015 гг.) решает задачи, сходные с задачами программы FLEHS II: оно направлено на оценку референтных значений для Фландрии по большому количеству загрязнителей. В обследование включена одна горячая точка экспозиции. Выбор биомаркеров проводился при помощи формального многокритериального ранжирования с участием внешних экспертов. Так как старение является значимым вопросом для текущей программы исследований, включались взрослые люди в возрасте 50-65 лет.

Франция

Национальная программа БМЧ разрабатывается с 2008 г. Она была законодательно закреплена в августе 2009 г. и включена во 2-ой национальный План по охране окружающей среды и здоровья (2009-2013 гг.). Французские министерства здравоохранения и охраны окружающей среды финансируют программу, а Французский институт надзора за общественным здоровьем (InVS) занимается ее внедрением. Программа включала поперечные и лонгитудинальные исследования возрастных когорт (последние описываются в следующем подразделе). В поперечном исследовании Esteban приняла участие репрезентативная выборка из 5000 человек в возрасте 6-74 лет, проживающих

в материковой части Франции. Среди участников было 1000 детей в возрасте 6-17 лет. Целями программы БМЧ стали: установление референтных значений для биомаркеров экспозиции к химическим веществам; анализ предикторов экспозиции; оценка изменений уровней биомаркеров во времени (путем сравнения с результатами предыдущих обследований); а также мониторинг воздействия политики и законодательства в сфере общественного здоровья, направленных на снижение воздействия химических веществ в окружающей среде. Программа была запущена в апреле 2014 г., когда начался набор участников и тестовая фаза. Затем на протяжении одного года будет проведен полномасштабный сбор данных для учета сезонных взаимосвязей экспозиции. Данные будут собраны у участников, которые заполняют опросник и сдают биологический материал (кровь, моча и волосы), который хранится в биобанке при температуре -80°C для будущего анализа.

Германия

German Environmental Surveys (*GerESs*) – это национальные обследования населения, которые проводятся в Германии на регулярной основе, начиная с 1985 г. (Schulz с соавт., 2007 г. b). Первое обследование (*GerES I*) было проведено в 1985-1986 гг. в Западной Германии, в нем приняли участие 2700 взрослых людей. За ним последовало обследование *GerES IIa* в 1990-1991 гг. в Западной Германии и *GerES IIb* в 1991-1992 гг. в Восточной Германии, общее количество участников составило примерно 4000 взрослых людей и 730 детей. В 1998 г. было проведено третье обследование *GerES (GerES III)*, в котором приняли участие 4800 взрослых людей в обоих регионах Германии. Обследование 2003-2006 гг. (*GerES IV*) было проведено для детей в возрасте 3–14 лет ($n = 1790$).

Участники обследований *GerES* отбирались случайным образом из базы данных National Health Interview and Examination Surveys (NHIES). Выборки были репрезентативны по возрасту, полу, количеству населения и региону (Восточная Германия/ Западная Германия). Начиная с обследования *GerES III*, были также включены иммигранты. Интервью и отбор проб проводились в домах участников техническим персоналом. Для учета сезонных различий полевые работы проводились в течение 1 года (3 лет в обследовании *GerES IV*). Пер-

вые два обследования фокусировались, в основном, на изучении тяжелых металлов. В рамках третьего и четвертого обследований также проводилось изучение органических соединений, включая различные пестициды, ПАУ, полихлорированные бифенилы (ПХБ), бисфенол А и фталаты.

Деятельность по БМЧ на федеральном уровне всегда была тесно связана с процессами оценки риска химических веществ и регулируется соответствующим законодательством. В конце 1970-ых был разработан первый немецкий закон по контролю за химическими веществами (*Chemicals Act, «Chemikaliengesetz» [ChemG], 1980 г.*), он был введен в действие в 1982 г. Параллельно в 1979 г. был осуществлен тестовый запуск *Environmental Specimen Bank (ESB)*, а в 1985 г. ESB стал использоваться в качестве инструмента постоянного мониторинга и архива проб биологических материалов человека для изучения временных изменений экспозиции к загрязнителям окружающей среды и судьбы химических веществ в организме человека и в окружающей среде (Kolossa-Gehring с соавт., 2012 г.).

Банк ESB является важным компонентом Немецкой системы мониторинга состояния окружающей среды. Эта система предоставляет научную основу для принятия решений Немецкому федеральному министерству окружающей среды, охраны природы, строительству и безопасности ядерных реакторов (BMUB) и мониторинга эффективности таких мер. Для БМЧ ретроспективный мониторинг фталатов, бисфенола, тяжелых металлов и перфторированных соединений с использованием банка ESB позволяет изучить историю экспозиции людей в Германии и провести оценку изменений во времени и пространственных закономерностей экспозиции. Пробы биологических материалов (цельная кровь, плазма крови, суточная моча и волосы с головы) собираются ежегодно у примерно 60 студентов и 60 студенток в четырех университетских городах (Мюнстер, Ульм, Хале и Грайфсвальд). Пробы хранятся в холодильных камерах в криогенных условиях при температуре ниже -150 °C.

Российская Федерация

Пилотное обследование БМЧ в родильных домах было проведено в сотрудничестве с ВОЗ в 2013-2014 гг. В обследовании

использовался стандартизованный протокол, разработанный Европейским центром ВОЗ по охране окружающей среды и здоровья (ЕСЕН) для мониторинга исполнения обязательств Пармской декларации. Целью обследований в родильных домах была оценка пренатальной экспозиции к избранным приоритетным загрязнителям в общей популяции и горячих точках экспозиции в выразивших добровольное согласие государствах-членах. Загрязнители окружающей среды и биомаркеры были отобраны в ходе технических совещаний ВОЗ с использованием набора предустановленных критериев. На первом этапе протокола обследования изучались биомаркеры экспозиции к ртути (общее содержание ртути в волосах и моче матерей, а также пуповинной крови), свинцу (в пуповинной крови), кадмию (в моче матерей) и мышьяку (в моче матерей). Пробы биологического материала, опросники экспозиции и медицинские карты собирались у матерей новорожденных. Матерей набирали в родильных домах. В обследовании использовался дизайн кластерной рандомизации с двумя плечами для оценки пренатальной экспозиции общей популяции и населения районов с источниками промышленного загрязнения.

Российская Федерация выразила готовность провести пилотное тестирование методологии обследования. Плечо общей популяции включало репрезентативную выборку женщин, набранных в отобранных случайным образом родильных домах в Московской области. Район промышленного загрязнения определялся как часть промышленного города, в котором располагается завод по производству свинцово-кислотных аккумуляторов и другие источники эмиссии металлов с использованием предварительно составленной карты загрязнения почвы металлами.

В ходе обследования было показано, что экспозиция к ртути относительно низка. Только в двух странах (Венгрия и Польша), которые приняли участие в исследовании DEMOCOPHES, наблюдались более низкие уровни ртути, чем у участников исследования в Московской области (Егоров с соавт., 2014 г.). Также было показано, что экспозиция к свинцу у населения, проживающего в зонах промышленного загрязнения, снизилась значительно с момента предыдущих обследований, проведенных в начале 2000-ых годов. Текущие уровни ртути в пуповинной крови не отличаются от уровней ртути в крови людей, проживающих в

контрольных городах. Обследование показало, что общие уровни мышьяка в моче были выше, чем в обследовании NHANES в США. Наблюдалась значительная корреляция между повышенными уровнями мышьяка и потреблением бутилированной минеральной воды в последнем триместре беременности (статья в процессе подготовки). Эти результаты требуют дальнейших исследований для выявления источников экспозиции к мышьяку и разработки политических мер по удалению загрязненных продуктов с рынка.

Испания

Национальное обследование БМЧ BIOAMBIENT.ES было проведено в рамках стратегии мониторинга стойких органических соединений (СОЗ) и других химических загрязнителей окружающей среды у населения Испании. Стратегия была принята в 2007 г. Испанским министерством сельского хозяйства, продуктов питания и охраны окружающей среды и внедрена по всей стране. Обследование было привязано к ежегодным медицинским осмотрам по месту работы. Оно включало все типы профессий и было направлено на отбор национально репрезентативной выборки испанского населения. Участниками были работающие люди старше 18 лет, проживающие в Испании на протяжении не менее 5 лет. Отбор производился путем стратифицированной кластеризации во всех географических районах и секторах экономики. Для того, чтобы обеспечить правильное распределение по сезонам, было определено четыре периода отбора проб в течение года: январь-март, апрель-июнь, июль-сентябрь и октябрь-декабрь (Esteban с соавт., 2013 г.). Окончательный объем выборки составил около 2000 человек в возрасте от 18 до 67 лет, которых набирали в период с марта 2009 г. по июль 2010 г. Участники сдавали первую порцию утренней мочи, пробы крови, сыворотки и волосы с головы. Внимание было сконцентрировано на стойких химических веществах, которые обладают способностью к биоаккумуляции в пищевой цепи и имеют важное значение для общественного здоровья вследствие своей известной токсичности.

В рамках данной программы содержание ртути измерялось в волосах, крови и моче. Содержание других металлов измерялось в моче и крови, концентрация перфторированных соединений, ПБДЭ, ПХБ и

хлорорганических пестицидов измерялась в сыворотке крови, а содержание ПАУ и котинина – в моче. Социо-демографические данные и информация по условиям проживания и окружающей среде были получены из опросника (Pérez-Gómez с соавт., 2012 г.). Для анализа данных также использовались полные результаты профессиональных медицинских осмотров. Предварительные результаты программы BIOAMBIENT.ES уже опубликованы (Cañas с соавт., 2014 г.; Huetos с соавт., 2014 г.; Bartolomé с соавт., в печати), однако анализ данных еще продолжается. Результаты подтвердили высокий уровень потре-

бления рыбы в Испании и, соответственно, высокий уровень экспозиции к метилртути. Экспозиция к свинцу и кадмию не является основной проблемой для Испании, так как уровни этих металлов находились в том же диапазоне или ниже, чем результаты похожих исследований в соседних странах Европы. Уровни ПХБ снизились за последние 20 лет и сейчас сравнимы с данными из Германии и даже ниже, чем результаты, полученные во Франции (Huetos с соавт., 2014 г.). Уровень экспозиции к ПАУ находится в том же диапазоне или ниже, чем в соседних странах (Bartolomé с соавт., 2015).

3.в Примеры национальных исследований возрастных когорт

Среди множества исследований возрастных когорт, проведенных в Европе, четыре крупнейших обследования в плане объема выборки (Guxens с соавт., 2012 г.; Vrijheid с соавт., 2012 г.) кратко описаны ниже.

Франция

Обследование “Etude Longitudinale Francaise depuis l’Enfance (ELFE)” (French Longitudinal Study of Children) изучало национально репрезентативную когорту детей. Обследование было запущено в апреле 2011 г. (Vandentorren с соавт., 2009 г.). Около 20000 детей будут наблюдаться с момента рождения до достижения ими взрослого возраста для описания влияния экспозиции к факторам окружающей среды и социально-экономических условий на здоровье и поведение. Негативные факторы окружающей среды, актуальные для изучения клинических и биологических аспектов, включают тяжелые металлы, летучие органические соединения, пестициды, СО₂, фталаты, табачный дым в окружающей среде, плесень, загрязнители воздуха, электромагнитное излучение, ультрафиолетовое излучение (УФ), ионизирующее излучение и шум. Будут изучаться такие важные аспекты здоровья, как неврологическое развитие, репродуктивная функция, половое созревание и сексуальное развитие, бронхиальная астма и аллергия, потеря слуха, ожирение и рост. Также собирались данные о школьной успеваемости. Обследование также включает сбор проб венозной крови и мочи матерей перед родами; пуповинной крови и пуповины во время родов; волос

с головы матери и грудного молока; а также порции первого стула ребенка после родов. Проект направлен на оценку воздействия экспозиции к загрязнителям (свинец, ртуть, ПХБ, пестициды), фталатам и БФА во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте на развитие нейроразвитивных и репродуктивных функций у детей. В июне 2014 г. предварительные описательные результаты экспозиции к свинцу и ртути указывали на тенденцию к снижению экспозиции по сравнению с предыдущими результатами, полученными у аналогичных популяций во Франции.

Дания

Обследование Danish National Birth Cohort (DNBC) включает данные, полученные от около 100000 беременных женщин и детей, которых набирали с марта 1996 г. по ноябрь 2002 г. (Olsen с соавт., 2001 г.). Сбор данных производился во всех географических регионах страны. Кандидатами для участия стали все беременные женщины в Дании, которые во время своего первого визита к врачу общей практики выразили желание доносить свою беременность до срока и владели датским языком. Информация по экспозиции собиралась при помощи компьютеризированных телефонных интервью, которые проводились четыре раза: дважды на протяжении беременности, однократно на момент достижения их ребенком возраста шести месяцев и затем один раз по достижении ребенком возраста 18 месяцев. Во время измерений акцент был сделан на перфторированные соединения. Банк биологических материа-

лов был создан из проб крови, полученных от матерей двукратно во время беременности, пуповинной крови, полученной сразу после родов, и проб крови детей, собранных в течение шести месяцев после рождения.

Норвегия

Обследование Norwegian Mother & Child Cohort Study (MoBa) представляет собой текущее длительное проспективное когортное обследование, в котором приняли участие около 110000 беременных норвежских женщин и их детей, которых набирали в период с 1999 по 2008 гг. (Magnus с соавт., 2006 г.). Целевая популяция исследования представляла собой женщин, которые родили детей в Норвегии. Каждую беременную женщину просили предоставить пробы биологического материала (мочу и кровь) и заполнить набор опросников. Пробы крови также собирались у участвующих отцов. Во время и после родов были собраны пробы пуповинной крови ребенка. На октябрь 2012 г. было зарегистрировано 68900 проб, полученных от отцов. Кроме того, было зарегистрировано 94500 проб от матерей, собранных примерно на 17

неделе беременности, и 85100 проб от матерей, собранных после родов. Также было получено 90700 проб от детей. Измеряемые биомаркеры включают метаболиты органофосфатных пестицидов, фталатов и БФА в пробах мочи.

Испания

Сеть Spanish Environment and Childhood Research Network (“Infancia y Medio Ambiente” [INMA]) включает несколько когорт испанских беременных женщин и их детей из разных городов, включая Валенсию, Сабадель, Астуриас и Гипускоа. Набор участников стартовал в 1997 г. и завершился в 2008 г. Всего было включено около 4000 беременных женщин. Дополнительные данные были получены из опросников, медицинских карт, результатов физикального осмотра и данных мониторинга окружающей среды. Анализировалось содержание различных биомаркеров, включая металлы, полибромированные и хлорорганические соединения, БФА и фенолы, фталаты и ПАУ в крови, плаценте, моче, слюне, грудном молоке, волосах и ногтях (Guxens с соавт., 2012 г.; INMA, 2015 г.)

3.г Примеры проводимых в Европе эпидемиологических исследований, направленных на изучение общего уровня экспозиции к загрязнителям окружающей среды

Проект “Cross-Mediterranean Environment and Health Network” (CROME), финансируемый в рамках программы LIFE+ (2007-2013 гг.) (CROME, 2015), направлен на использование интегрированной методологии для интерпретации данных БМЧ, что позволит исследователям проводить количественную оценку воздействия острой/хронической экспозиции к химическим веществам (например, нейротоксинам, канцерогенам) на здоровье человека. Проект был запущен в июле 2013 г. и закончится в декабре 2016 г. Методология подразумевает использование данных мониторинга окружающей среды, данных БМЧ и эпидемиологических наблюдений при помощи физиологически обоснованных токсикокинетических (PBTK) и токсикодинамических моделей (PBTD). Взаимосвязи между наблюдаемым воздействием на здоровье и измеряемыми/оцениваемыми

маркерами экспозиции оцениваются при помощи продвинутых статистических моделей и причинно-следственных диаграмм. Последние используют значения биомаркеров, измеренных в различных биологических материалах (моча и/или кровь), для оценки биологической эффективной дозы в целевой ткани (находящейся в соответствии с измеряемым уровнем биомаркера) при помощи пожизненной модели PBTK. Воздействие на здоровье оценивается при помощи множественной логистической регрессии, с коррекцией по различным ковариатам (возраст, пол, социально-экономический статус). Методология и инструменты CROME будут применяться и интегрироваться в процесс принятия решения компетентными органами в четырех демонстрационных точках (Греция, Испания, Италия и Словения), что позволит исследователям оценить раз-

личные уровни экспозиции к факторам окружающей среды, влияние возраста, социально-экономического статуса и генетических факторов.

Основной целью проекта “Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys” (HEALS), финансируемого 7-ой Рамочной программой исследований и технологического развития ЕС (FP7), является отработка интегрированной методологии для оценки состояния окружающей среды и здоровья в ЕС (HEALS, 2015 г.). Это подразумевает отработку применения соответствующих аналитических и вычислительных инструментов для выполнения исследований состояния окружающей среды. Проект был запущен в октябре 2013 г. и будет продолжаться пять лет. Подход HEALS сводит воедино и организует данные о состоянии окружающей среды, социально-экономическом статусе, экспозиции, биомаркерах и воздействии на здоровье; кроме того, проект включает процедуры и вычислительные инструменты, необходимые для применения расширенных методов биоинформатики для комплексного изучения взаимосвязей между воздействием окружающей среды и состоянием здоровья.

Общий подход будет верифицирован и отработан в ходе серии популяционных

исследований в Европе, включая когорты близнецов, для изучения разных уровней экспозиции к факторам окружающей среды, возрастных групп, а также разных социально-экономических условий и генетических факторов. Подход HEALS будет применяться в пилотном обследовании состояния окружающей среды и здоровья детей, включая детей, рожденных в результате одноплодной беременности, и близнецов, а также пары единственных детей из десяти государств-членов ЕС (исследование Exposure and Health Examination Survey (EXHES)). Особое внимание уделяется периодам уязвимости во время роста (включая период беременности) и развития, а также неравномерному распределению бремени заболеваний, связанных с факторами окружающей среды. Акцент также будет сделан на уязвимых популяциях, например, молодежи, пожилых, людях с низким социально-экономическим статусом и этнических меньшинствах. Проект HEALS направлен на совершенствование процесса оценки экспозиции путем использования более надежного метода «время–география экспозиции», смещая текущую парадигму с популяционного уровня на уровень отдельного индивида. Это делается для изучения экспозома при одновременном выявлении, описании и количественной оценке экзогенной и эндогенной экспозиции и модифицируемых факторов риска заболеваний.



4

Обзор и интерпретация имеющихся данных БМЧ в Европейском регионе ВОЗ

4.a Описание методологии обзора

Для выполнения данного систематического обзора использовалась методология Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher

с соавт., 2009 г.) (Рисунок 2). PRISMA помогает обеспечить прозрачность и полноту отчета в случае больших объемов актуальных источников литературы.

Рисунок 2. Диаграмма методологии PRISMA, отражающая поток информации на разных стадиях систематического обзора



Источник: перепечатано и адаптировано из Moher с соавт. (2009 г.:1009) с разрешения Elsevier.

Поиск обследований БМЧ производился по онлайн базам данных SCOPUS и PubMed. Рассмотренные публикации должны были соответствовать определенным критериям:

- обзор был ограничен Европейским регионом ВОЗ и
- для большинства загрязнителей были

включены только результаты национальных обследований БМЧ. Региональные обследования меньшего масштаба были включены только для загрязнителей с ограниченным объемом национальных данных, таких как ЛОС и ПАУ.

Актуальные публикации выявлялись при помощи систематического поиска в Scopus

и PubMed. Для большинства загрязнителей использовались несколько поисковых терминов.

Для полноты поиска к результатам поиска литературы добавлялись публикации, известные команде, выполняющей поиск, но не представленные в базах PubMed и Scopus, например, отчеты, опубликованные государственными агентствами или международными организациями. Кроме того, производился поиск дополнительных источников литературы по библиографическим спискам публикаций, выявленных на предыдущих стадиях. Затем поиск был повторен с использованием дополнительных поисковых терминов (например, аббревиатур химических веществ), которые содержались в найденных вручную источниках.

Результаты национальных обследований были обобщены в таблицах, которые должны предоставить общий обзор ситуации в Европейском регионе ВОЗ. Если результаты были опубликованы только в графической форме, данные были экстрагированы из графических источников при помощи специальной компьютерной программы

Engauge Digitizer. Для некоторых семейств химических веществ, которые включают множество соединений (например, фталатов), в таблицы результатов были включены данные по наиболее распространенным или наиболее важным для общественного здоровья соединениям. Данные были сгруппированы по биологическому материалу (например, моча, кровь) и единицам измерения.

Для краткости результаты по некоторым органическим загрязнителям были представлены в виде арифметического среднего и диапазона национальных агрегированных значений (геометрическое среднее или медиана из национальных обследований). Средние значения оценивались только, если были доступны данные для трех или более стран. Данные по органическим загрязнителям были также объединены по географическим подрегионам в соответствии со статистической классификацией ООН (UN, 2014 г.). Государства-члены Европейского региона ВОЗ разделены на шесть географических подрегионов: Восточная, Северная, Западная и Южная Европа, а также Центральная и Западная Азия.

4.6 Металлы

Многие металлы оказывают негативное воздействие на здоровье человека по различным токсикологическим механизмам. Свинец, ртуть, кадмий и мышьяк – это некоторые наиболее распространенные токсические металлы в окружающей среде, а их негативное воздействие на здоровье хорошо изучено и подтверждено большим объемом данных по экспозиции человека в Европе.

Свинец

Существуют убедительные доказательства нейротоксичности свинца в пренатальном периоде (Andersen, Nielsen & Grandjean, 2000 г.). Свинец нарушает процесс роста головного мозга, негативно воздействует на структурную целостность нервной системы (Blake, 2004 г.; Rodier, 1995 г.), а также вызывает субклиническую дисфункцию головного мозга в дозах, намного более низких, чем дозы, оказывающие токсическое воздействие на функцию головного мозга взрослых людей (Grandjean & Landrigan, 2006 г.). Такие латентные субклинические нарушения на ранних этапах

жизни также приводят к манифестации неврологических заболеваний у пожилых людей (Grandjean & Landrigan, 2006 г.; Landrigan с соавт., 2005 г.).

Негативное воздействие свинца на здоровье включает интеллектуальные и поведенческие нарушения у детей, нарушения тонких моторных функций, координации рук и глаз, времени реакции, а также снижение результатов по тестам на интеллект (Sanders с соавт., 2009 г.). Негативное воздействие свинца происходит на критическом этапе развития ребенка - в возрасте до двух лет (Sanders с соавт., 2009 г.). Недавние находки Центров по контролю и профилактике заболеваний показали, что на физическое и психическое развитие детей могут оказывать воздействие низкие уровни экспозиции к свинцу (уровни свинца в крови < 100 мкг/л) (Sanders с соавт., 2009 г.). Было также показано, что свинец вызывает пожизненные изменения в поведении: снижение концентрации внимания, повышенную импульсивность, высокий уровень агрессии и нарушение моторной координации, памяти и речи (Grandjean & Landrigan, 2006 г.).

Свинец является одним из наиболее мощных нефротоксических загрязнителей окружающей среды (Nordberg с соавт., 2007 г.). Повреждение почек под воздействием свинца происходит, в основном, за счет нарушения клеточной и функциональной целостности проксимальных канальцев. Риск нефротоксичности при низких уровнях экспозиции, выявленных в большинстве индустриальных стран, до сих пор не описан (Chaumont с соавт., 2012 г.).

Источники экспозиции к свинцу включают загрязненный воздух окружающей среды, продукты питания, питьевую воду, почву и пыль (Агентство токсических веществ и регистрации заболеваний (ATSDR), 2007 г.). Питьевая вода в домах со свинцовыми трубами может содержать свинец, особенно при повышенной кислотности воды. Водопроводные трубы с содержанием свинца можно найти в системах коммунального водоснабжения и в домах, построенных более 20 лет назад. Уровень свинца, превышающий фоновый, может выявляться в фруктах, овощах и зерновых продуктах, выращиваемых в почве с содержанием свинца. Табачный дым может также содержать небольшое количество свинца. Основным источником экспозиции детей к свинцу являются грязные руки, которые ребенок помещает в рот после контакта с содержащей свинец почвой или пылью в городских районах. Пыль загрязняется, в основном, хлопьями краски с содержанием свинца на старых зданиях и мостах или вследствие промышленных выбросов (ATSDR, 2007 г. b; Landrigan & Todd, 1994 г.).

Во всем мире наблюдается значительное снижение уровня свинца в крови на протяжении последних 20 лет вследствие

исключения свинца из состава бензина, соответствующего снижения уровней свинца в окружающем воздухе и других мер по контролю экспозиции (Jakubowski, 2012 г.). Уровни свинца в крови взрослых жителей Германии снизились почти в два раза, от наиболее высокого уровня (геометрическое среднее [ГС] 62 мкг/л), наблюдаемого в первых национальных обследованиях в 1985-1986 гг. до ГС уровня в 32 мкг/л, наблюдаемого в ходе последнего обследования в 1998 г. Также выявлено двукратное снижение уровня свинца у детей в Германии: от ГС 32 мкг/л в 1990-1992 гг. до ГС 16 мкг/л в 2003-2006 гг. (Таблица 6). Однако возраст обследованных детей различался, что могло повлиять на сопоставление. Данные для других стран, которые были доступны с 2001 г., демонстрируют сопоставимые, относительно низкие уровни свинца в крови от 9 мкг/л у новорожденных в Бельгии до 30 мкг/л у детей в возрасте 8-10 лет в Чешской Республике.

Значение БМЧ-I для свинца, которое было ранее установлено на уровне 100 мкг/л для детей в возрасте <12 лет и женщин репродуктивного возраста, было отменено в 2010 г. На основе новых данных Немецкая комиссия по биомониторингу заключила, что установление любого «порога воздействия» будет произвольным. Другими словами, не существует «безопасного» уровня экспозиции к свинцу. Это связано с тем, что было показано, что даже низкие уровни экспозиции к свинцу (ниже 100 мкг/л) оказывают негативное воздействие на здоровье, а нижний порог негативного воздействия не был выявлен (Sanders с соавт., 2009 г.). Таким образом, необходимо снижать экспозицию к свинцу до наиболее низкого возможного уровня.

Таблица 6. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к свинцу

Страна	Исследование	Популяция (N)	Pb в крови (нг/мл)	Pb в моче (мкг/г креатинина)	Источник
Бельгия (Фландрия)	Первое обследование FLEHES (2003 г.)	Подростки 14-15 лет	22 МЕД		Schroijen с соавт., 2008 г.; Schoeters с соавт., 2012 г.
		-1679	45,4 P90		
	Второе обследование FLEHES (2007-2011 гг.)	Новорожденные	8,6 ГС		
		-241	15,9 P90		
		Подростки 14-15 лет	14,8 ГС		
	-207	27,6 P90			
	Матери 20-40 лет (235)	11,1 ГС			
			18,9 P90		

Таблица 6 (завершение)

Страна	Исследование	Популяция (N)	Pb в крови (нг/мл)	Pb в моче (мкг/г креатинина)	Источник
Германия	GerES I (1985-86 гг.)	Взрослые 25-69 лет	61,7 ГС		Kolossa-Gehring с соавт., 2012 г.; Schulz с соавт., 2007 г.
		-2347	114 P95		
	GerES II (1990-92 гг.)	Взрослые 18-79 лет	45,5 ГС		
		-3966	105 P95		
		Дети 6-17 лет	32,3 ГС		
	-713	62 P95			
GerES III (1998 г.)	Взрослые 18-69 лет	31,6 ГС			
	-3974	72 P95			
	GerES IV (2003-2006 гг.)	Дети 3-14 лет	16,3 ГС		
	-1560	29,7 P90			
Франция	ENNS (2006-2007 гг.)	Взрослые 18-74 лет	25,7 ГС		Frery с соавт., 2012 г.
		-1949	73 P95		
Италия	PROBE (2008-2010 гг.)	Подростки 13-15 лет	9,5 ГС		Pino с соавт., 2012 г.
	-252	29,4 P95			
Испания	BIOAMBIENT (2009-2010 гг.)	Взрослые 18-65 лет (1880)	24,0 ГС		Cañas с соавт., 2014 г.
			47,4 P90		
			56,8 P95		
Чешская Республика	CZ-HBM (2001-2003 гг.)	Дети 8-10 лет	31 ГС		Cerna с соавт., 2012 г.; Batariova с соавт., 2006 г.
		-333	54 P95		
		Взрослые 18-58 лет	33 ГС		
		-1188	72 P95		
	CZ-HBM (2005-2009 гг.)	Дети 8-10 лет	22 ГС М		
		-723	19 ГС Ж		
Взрослые 18-58 лет		23 ГС М			
	-1227	14 ГМ Ж			
Словения	Пилотное обследование БМЧ (2007-2009 гг.)	Взрослые 20-40 лет	18,4 ГС		Snoj Tratnik с соавт., 2012 г.
	-274	40,3 P95			

Кадмий

Кадмий является мощным нефротоксическим загрязнителем окружающей среды (Nordberg с соавт., 2007 г.). Высокий уровень экспозиции к кадмию может приводить к развитию негативного воздействия на почки у уязвимых людей. Однако риск нефротоксичности при низких уровнях экспозиции, актуальной для большинства индустриальных стран, плохо изучен (Chaumont с соавт., 2012 г.). Кадмий накапливается в организме с возрастом, вызывая повреждение костей, сердечно-сосудистой системы, печени и легких. Международное агентство по изучению рака (IARC) считает кадмий известным канцеро-

геном для человека, а EPA США - возможным канцерогеном для человека (EPA, 2014 г. а). Экспозиция происходит, в основном, через табачный дым и продукты питания.

Прохождение кадмия (Cd) через плаценту к плоду ограничено. Было показано, что экспозиция к низким уровням кадмия во время беременности является причиной низкого веса при рождении и, возможно, врожденных дефектов. Однако курение матери является мощным вмешивающимся фактором, который мог не полностью контролироваться в предыдущих исследованиях (обзор Järup, 1998 г.).

Основным источником экспозиции к кадмию в общей популяции является курение (активное и пассивное), так как в листьях табака накапливаются высокие уровни кадмия из почвы. Прямое измерение уровня кадмия в тканях тела подтверждает, что курение повышает содержание кадмия в организме примерно в два раза (ATSDR, 2008 г.). У некурящих людей основным источником экспозиции к кадмию обычно являются продукты питания. Люди, которые регулярно потребляют моллюсков и внутренние органы (почки, печень), имеют более высокий риск экспозиции (ATSDR, 2008 г.).

Референтные значения уровня кадмия в крови, полученные в немецких исследованиях БМЧ, составляют <0,3 мкг/л для детей и 1 мкг/л для некурящих взрослых людей (Schulz с соавт., 2011 г.). Значения БМЧ-I и БМЧ-II установлены Немецкой комиссией по БМЧ на уровне 0,5 мкг/л и 2,0 мкг/л в моче детей, соответственно, и 1,0 мкг/л и 4,0 мкг/л в моче взрослых (Таблица 2). На основе имеющихся данных БМЧ было показано, что уровень экспозиции большей части европейского населения не превышает рекомендуемых значений на основе воздействия на здоровье.

Более низкие уровни кадмия выявлялись у детей, по сравнению со взрослыми, возможно, потому что кадмий накапливается в теле человека с возрастом, а также вследствие более высокой экспозиции взрослых вследствие курения.

У детей и новорожденных отмечены уровни ГС около 0,1 мкг/л в крови и ниже 0,1 мкг/л в моче, в то время как у подростков (данные получены в Бельгии и Италии) уровни кад-

мия в крови составили 0,2-0,4 мкг/л (Таблица 7). У взрослых уровни ГС в крови составили около 0,3-0,6 мкг/л, в то время как уровни ГС в моче находились в диапазоне от 0,2 до 0,3 мкг/г креатинина. У матерей были выявлены более высокие уровни кадмия по сравнению с детьми. Уровни кадмия в общей популяции сохраняются на примерно одном и том же уровне на протяжении многих лет.

Несмотря на это, повышенный уровень экспозиции был выявлен у некоторых подпопуляций. В соответствии с данными национальных обследований, уровень БМЧ-I был превышен у значительной части населения Чешской Республики, где у 5% взрослых участников исследований уровень кадмия превысил 1,29 мкг/г креатинина (P95). Взрослые люди в Германии подвергались высокому уровню экспозиции, и уровень P95 составил 1,27 мкг/л в моче в 1990-1992 гг. (Таблица 7). У некоторых подростков в Бельгии уровень кадмия в крови превысил 1 мкг/л, превышение данного уровня было также отмечено у некоторой части взрослых людей в ходе пилотного обследования БМЧ в Словении (Таблица 7).

В ходе недавно завершившегося проекта DEMOCOPHES (EC, 2013 г.) у матерей и детей уровень кадмия в моче не превышал соответствующих пороговых значений БМЧ-II (Berglund с соавт., 2014 г.; Mørck с соавт., 2014 г.; Smolders с соавт., 2014 г.). Однако у 0,24% детей уровень кадмия в моче превышал значение БМЧ-I. Кроме того, у 1,1% матерей (включая 0,6% некурящих и 3,1% курящих матерей) уровень кадмия превысил пороговое значение 1 мкг/г креатинина, установленное European Food Safety Authority - EFSA (Berglund с соавт., 2014 г.).

Таблица 7. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к кадмию

Страна	Исследование	Популяция (N)	Cd в крови (мкг/л)	Cd в моче (мкг/г креатинина)	Cd в моче (мкг/л)	Источник
Бельгия (Фландрия)	Первое обследование FLEHES (2003 г.)	Подростки 14-15 лет (1679)	0,39 МЕД			Schoeters с соавт., 2012 г.; Schroyen с соавт., 2008 г.
			1,26 P90			
	Второе обследование FLEHES (2007-2011 гг.)	Новорожденные (241)	0,073 ГС			
			0,160 P90			
	Матери 20-40 лет (235)	0,312 ГС	0,222 ГС			
		0,728 P90	0,413 P90			
	Подростки 14-15 лет (207)	0,210 ГС				
		0,471 P90				

Таблица 7 (завершение)

Страна	Исследование	Популяция (N)	Cd в крови (мкг/л)	Cd в моче (мкг/г креатинина)	Cd в моче (мкг/л)	Источник
Германия	GerES I (1985-86 гг.)	Взрослые 25-69 лет (2545)	0,46 ГС 3,5 P95			Kolossa-Gehring с соавт., 2012 г.; Schulz с соавт., 2007 г.
	GerES II (1990-92 гг.)	Взрослые 18-79 лет (4002)	0,36 ГС 1,9 P95		0,29 ГС 1,27 P95	
		Дети 6-17 лет (713)	0,14 ГС 0,4 P95		0,087 ГС 0,27 P95	
	GerES III (1998 г.)	Взрослые 18-69 лет (4052)	0,43 ГС 2,3 P95		0,243 ГС 0,99 P95	
	GerES IV (2003-2006 гг.)	Дети 3-14 лет (1560)	<0,12 ГС 0,23 P90		0,068 ГС 0,17 P90	
Франция	ENNS (2006-2007 гг.)	Взрослые 18-74 лет (1930)		0,29 ГС 0,91 P95		Frery с соавт., 2012 г.
Италия	PROBE (2008-2010 гг.)	Подростки 13-15 лет (252)	0,26 ГС 0,74 P95			Pino с соавт., 2012 г.
Испания	BIOAMBIENT (2009-2010 гг.)	Взрослые 18-65 лет (1880)		0,20 ГС 0,56 P90 0,75 P95	0,27 ГС 0,76 P90 1,03 P95	Lopez с соавт., неопубликованные данные
	Пилотное исследование ISCIII (2009-2010 гг.)	Взрослые 23-66 лет		0,25 ГС 0,55 P90 0,71 P95		Castano с соавт., 2012 г.
Чешская Республика	CZ-HBM (2001-2003 гг.)	Дети 8-10 лет (333)				Batariova с соавт., 2006 г.; Cerna с соавт., 2012 г.
		Взрослые 18-58 лет (1188)	0,6 ГС 3,0 P95	0,29 ГС 1,29 P95		
	CZ-HBM (2005-2009 гг.)	Дети 8-10 лет (723) Взрослые 18-58 лет (1227)				
Словения	Пилотное обследование БМЧ (2007-2009 гг.)	Взрослые 20-40 лет (274)	0,28 ГС 1,2 P95			Snoj Tratnik с соавт., 2012 г.
ЕС (17 стран)	Democophes (2010-2012 гг.)	Дети 6-11 лет (1844)		0,065 ГС 0,181 P90	0,071 ГС 0,220 P90	Berglund с соавт., 2014 г.; Den Hond с соавт., 2014 г.
		Матери <45 лет (1844)		0,24 ГС 0,59 P90 у курильщиц (N = 360) 0,18 ГС 0,42 P90 у некурящих (N = 1272)	0,219 ГС 0,620 P90	

Среди стран, которые приняли участие в проекте DEMOCOPHES, уровни кадмия у взрослых были наиболее высоки в Польше (ГС 0,42 мкг/г креатинина и P90 1,29 мкг/г креатинина у курящих женщин и ГС 0,36 мкг/г креатинина и P90 0,83 мкг/г креатинина у некурящих женщин). Основной причиной этого может быть тот факт, что фермеры в этой стране использовали удобрения с высоким содержанием кадмия (Berglund с соавт., 2014 г.). Уровни кадмия у польских детей были ниже, чем в Люксембурге и Соединенном Королевстве.

Ртуть

Ртуть (Hg) является важным нейротоксином (Rodier, 1995; Andersen, Nielsen & Grandjean, 2000; Blake, 2004 г.). Экспозиция к низким дозам органической формы ртути, метилртути (MeHg), вызывает субклиническое нарушение функции головного мозга, а наибольшая уязвимость наблюдается на этапе пренатального развития (Grandjean & Landrigan, 2006 г.). Хроническая экспозиция к низким уровням MeHg может привести к нейропсихологическим нарушениям в сфере речи, внимания и памяти и, в меньшей степени, визуально-пространственных и моторных функций (Grandjean с соавт., 1997 г.). Человек, в основном, подвергается воздействию органической ртути при употреблении морепродуктов, а экспозиция к неорганической или элементарной ртути происходит, в основном, путем вдыхания во время профессиональной деятельности или выделения паров ртути из зубной амальгамы.

В отличие от MeHg, о токсическом воздействии элементарной ртути или ее неорганических соединений на развитие известно крайне мало (Davidson, Myers & Weiss, 2004г.). Несмотря на то, то элементарная ртуть проникает через плаценту, в головном мозге плода она накапливается в намного меньших количествах по сравнению с головным мозгом матери (Clarkson, 2002 г.). Кроме того, дети редко подвергаются воздействию паров ртути или ее неорганических соединений, так как такая экспозиция происходит чаще всего во время профессиональной деятельности (Davidson, Myers & Weiss, 2004г.).

Рекомендованное значение содержания ртути в волосах в 2,3 мкг/г было предложено Экспертным комитетом FAO/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) на 67-ом

совещании в 2006 г. (FAO/ВОЗ, 2006 г.) и рассчитано на основе уровня допустимого суточного потребления. Референтное значение 0,1 мкг/кг массы тела, установленное EPA США, соответствует концентрации ртути в волосах на уровне примерно 1 мкг/г волос для детей и женщин репродуктивного возраста (Национальный исследовательский совет [NRC], 2000 г.). В ходе более новых исследований был проведен анализ результатов исследований токсического воздействия низких уровней ртути на развитие нервной системы. Проводилась оценка еще более низкого нормативного значения в 0,58 мкг/г волос (Bellanger с соавт., 2013 г.).

Ртуть в волосах

Общий уровень ртути в волосах как биомаркер экспозиции к метилртути. Самым важным источником непродуцированной экспозиции к ртути является рыба и другие морепродукты (Horvat, Šlejkovec & Falnoga, 2012; National Research Council, 2000 г.). Большая часть ртути, потребляемой с рыбой или морепродуктами, находится в форме легко всасываемой органической монометилртути (NRC, 2000 г.), которая накапливается в волосах. Уровень ртути в волосах людей, которые не употребляют рыбу, обычно не превышает 0,5 мкг/г. Уровень ртути в крови примерно в 250 раз ниже, чем в волосах (Horvat, Šlejkovec and Falnoga, 2012г.). Более высокий уровень ртути обычно выявляется у матерей по сравнению с детьми.

Результаты проекта DEMOCOPHES показали, что ГС уровня ртути в волосах матерей составило 0,23 мкг/г, а значение P90 – 1,20 мкг/г. Уровни у детей были ниже: ГС составило 0,15 мкг/г и P90 – 0,80 мкг/г (Таблица 8). В комбинированной популяции исследования у 1,4% детей и 3,4% матерей уровни ртути превышали референтное значение FAO/ВОЗ на основе воздействия на здоровье, которое составляет 2,3 мкг/г. Примерно у 8,1% детей и 12,7% матерей наблюдались уровни ртути выше 1,0 мкг/г, что соответствовало значению референтной дозы EPA США, которое составляет 0,1 мкг/кг массы тела в сутки (NRC, 2000 г.).

Данные проекта DEMOCOPHES и национальных обследований БМЧ показали, что у значительной части населения концентрация ртути в волосах выше референтного значения США в 1 мкг/г. Недавно Bellanger с соавт. (2013 г.) проанализировали уровни ртути в волосах у женщин репродуктивно-

го возраста в Европе. Авторы оценили, что в ЕС ежегодно 1,8 миллиона детей (35%) рождаются у матерей, у которых уровень ртути в волосах превышает рекомендуемое референтное значение 0,58 мкг/г, а 900000 (17%) детей рождаются у матерей, уровень ртути в волосах которых превышал 1,0 мкг/г.

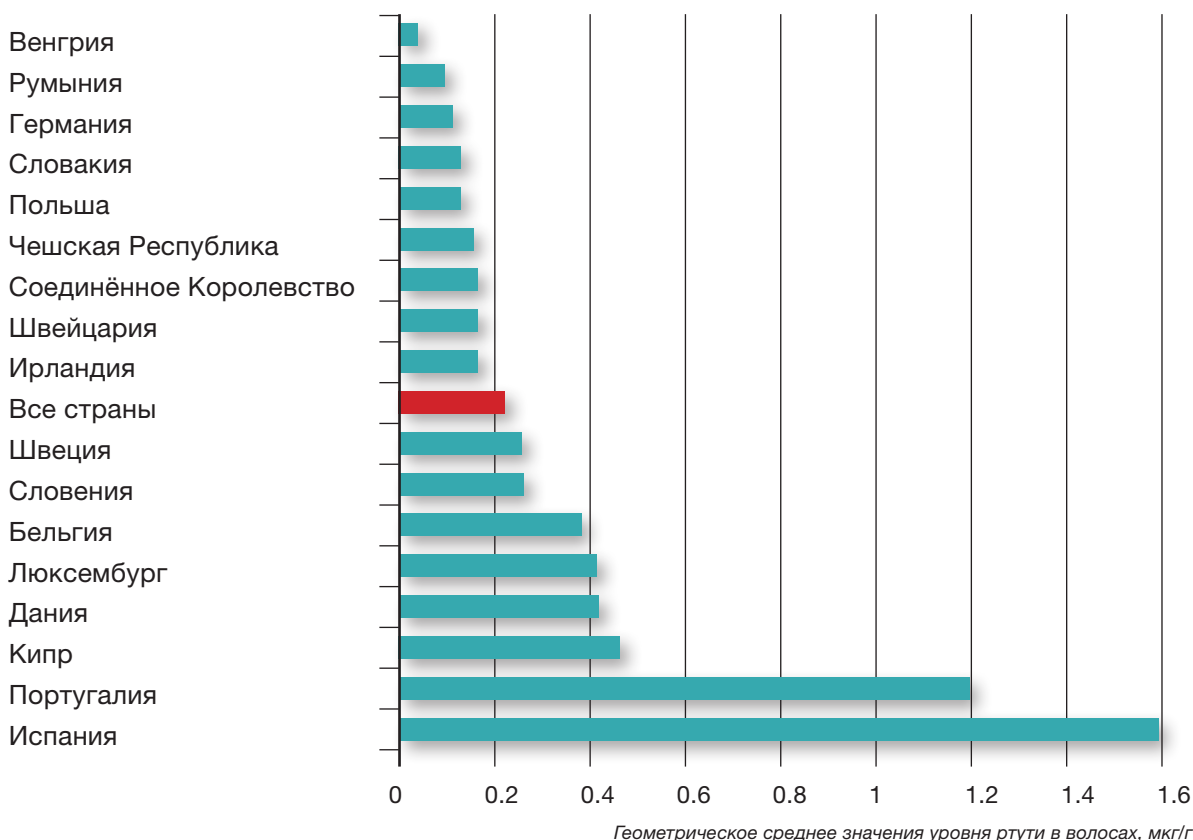
Уровень экспозиции у европейского населения варьировал значительно, самые высокие уровни биомаркера были выявлены в Испании и Португалии (Рисунок 3), где население потребляет большие количества морепродуктов (ЕС 2013 г.; Castaño с соавт., 2014 г.; Den Hond с соавт., 2014 г.; Smolders с соавт., 2014 г.). В странах Центральной и Восточной Европы отмечены относительно низкие уровни экспозиции, что может быть связано с

низким потреблением морепродуктов. Во Франции, которая не принимала участие в проекте DEMOCOPHES, ГС уровней ртути в волосах составили 0,59 мкг/г и 0,37 мкг/г у взрослых и детей, соответственно (Таблица 8).

Ртуть в крови

Уровень ртути в крови отражает экспозицию путем потребления загрязненной рыбы или питьевой воды, вдыхания паров элементарной ртути в окружающем воздухе, а также экспозицию от зубной амальгамы и медицинских препаратов. ГС уровней ртути в крови в большинстве национальных обследований в Европе было ниже или примерно равно 1 мкг/л. Однако в некоторых подгруппах уровни экспозиции превышали значение БМЧ-I, которое составляет 5 мкг/л (Таблица 8).

Рисунок 3. Уровень ртути в волосах матерей (данные проекта DEMOCOPHES)



Источник: данные DEMOCOPHES не адаптированные по дополнительным факторам из Den Hond с соавт. (2015 г.:256)

Ртуть в моче

Уровень ртути в моче отражает экспозицию, в основном, к неорганической и элементарной ртути. В общей популяции

основным источником экспозиции являются пломбы из амальгамы. Референтное значение Немецкой комиссии по биомониторингу для мочи взрослых, у которых

не установлены пломбы из амальгамы, составляет 1 мкг/л (Schulz с соавт., 2011 г.). Соответствующее референтное значение для детей без пломб из амальгамы составляет 0,4 мкг/л (Schulz с соавт., 2011 г.). Референтное значение на основе воздействия на здоровье БМЧ-I для ртути в моче составляет 7 мкг/л или 5 мкг/г креатинина. ГС значения у взрослых в большинстве стран (кроме Испании) ниже данного референтного значения для взрослых. Значительные различия в уровне Hg в моче детей наблюдались в период с 1990-1992 гг. по 2003-2006 гг. В то время, как в более давних обследованиях отмечены ГС, которые превысили референтное значение, в недавнем обследовании отмечено, что уровень P90 был ниже 0,4 мкг/л. Это значительное снижение концентрации Hg в моче у детей, которое не было отмечено у взрослых, наиболее вероятно, связано

со снижением частоты использования зубной амальгамы у детей. Уровень БМЧ-I был превышен только в Чешской Республике, где у взрослых уровень P95 в моче составил 6,8 мкг/г креатинина. Более того, у детей в Чешской Республике отмечен самый высокий уровень P95 среди всех имеющихся национальных обследований (Таблица 8).

В целом, экспозиция европейского населения к ртути стабильна на протяжении последних 20 лет. Уровни ртути были, в целом, выше у взрослых по сравнению с детьми, скорее всего, вследствие способности данного металла к накоплению в организме. Наиболее высокие уровни ртути в пробах волос и крови отмечены у населения прибрежных районов, где отмечается высокий уровень потребления рыбы (обзор Višnjevec, Kosman & Horvat, 2014 г.)

Таблица 8. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к ртути (Hg) и метилртути (MeHg)

Страна	Исследование	Популяция (N)	Общий уровень Hg			MeHg		Источник
			Кровь (нг/мл)	Моча (мкг/г креатинина)	Моча (мкг/л)	Волосы (мкг/г)	Волосы (мкг/г)	
Бельгия (Фландрия)	Второе обследование FLEHES (2007-2011 гг.)	Матери 20-40 лет (242)				0,35 ГС	0,26 ГС	Schoeters с соавт., 2012 г.
		Подростки 14-15 лет (206)				0,82 P90	0,65 P90	
Германия	GerES I (1985-86 гг.)	Взрослые 25-69 лет (2519)				0,19 ГС	0,12 ГС	Kolossa-Gehring с соавт., 2012 г.; Schulz с соавт., 2007 г.
	GerES II (1990-92 гг.)	Взрослые 18-79 лет (4287)	0,5 ГС		0,53 ГС	0,47 P90	0,35 P90	
		Дети 6-17 лет (812)	2,0 P95		3,7 P95			
			0,33 ГС		0,54 ГС			
			1,4 P95		3,9 P95			
	GerES III (1998 г.)	Взрослые 18-69 лет (4822)	0,61 ГС		0,4 ГС			
			2,4 P95		3,0 P95			
	GerES IV (2003-2006 гг.)	Дети 3-14 лет (1552)	0,23 ГС		<0,1 ГС			
			0,3 P90		0,3 P90			

Таблица 8 (завершение)

Страна	Исследование	Популяция (N)	Общий уровень Hg			MeHg		Источник
			Кровь (нг/мл)	Моча (мкг/г креатинина)	Моча (мкг/л)	Волосы (мкг/г)	Волосы (мкг/г)	
Франция	ENNS (2006-2007 гг.)	Взрослые 18-74 лет (365)				0,59 GC 1,90 P95		Frery с соавт., 2012 г.
		Дети 3-17 лет (1364)				0,37 GC 1,20 P95		
Италия	PROBE (2008-2010 гг.)	Подростки 13-15 лет (252)	0,84 GC 3,55 P95					Pino с соавт., 2012 г.
Испания	Пилотное исследование ISCIII (2009-2010 гг.)	Взрослые 23-66 лет (175)		1,23 GC 2,72 P90 3,30 P95		2,12 GC 5,09 P90		Castano с соавт., 2012 г.
		Дети 8-10 лет (333)	0,43 GC 1,44 P95	0,45 GC 4,18 P95				
Чешская Республика	CZ-HBM (2001-2003 гг.)	Взрослые 18-58 лет (1188)	0,82 GC 3,45 P95	0,61 GC 6,8 P95				Batariova с соавт.; Cerna с соавт., 2012 г.
		Дети 8-10 лет (723)						
	CZ-HBM (2005-2009 гг.)	Взрослые 18-58 лет (1227)	0,6 GC 0,75 GC					
Австрия	2008-2010 гг.	Дети 6-11 лет (50)				6 МЕД		Hohenblum с соавт., 2012 г.
		Взрослые 25-50 лет (100)				64 МЕД		
Словения	Национальное обследование БМЧ (2007-2009 гг.)	Взрослые 20-40 лет (274)	1,07 GC 4,03 P95	0,50 GC 3,44 P95		0,23 GC 0,89 P95		Snoj Tratnik с соавт., 2012 г.
17 стран ЕС	DEMOCOPHES (2010-2012 гг.)	Дети 6-11 лет (1844)				0,15 GC 0,80 P90		ЕС, 2013 г.; Smolders с соавт., 2014 г.
		Матери <45 лет (1844)				0,23 GC 1,20 P90		

Мышьяк

Токсичность мышьяка (As) и его соединений зависит от его формы (неорганическая/органическая) и степень окисления мышьяка. Токсикологически значимые формы мышьяка (TRA) включают мышьяковистую кислоту (As[III]), мышьяковую кислоту (As[V]), монометиларсоновую кислоту (MMA), какодилловую кислоту (DMA) и триметиларсин оксид (ТМАО). Комитет по токсичности химических веществ в продуктах питания, потребительских продуктах и окружающей среде (COT) заключил, что неорганический мышьяк генотоксичен и является канцерогеном для человека. Поэтому экспозиция к мышьяку должна быть «настолько низкой, насколько это достижимо» (ALARP).

С другой стороны, экспозиция к органическим соединениям мышьяка в пищевых продуктах, скорее всего, не представляет риска для здоровья. Наиболее распространенными последствиями субхронической экспозиции к низким уровням мышьяка являются изменения кожи, такие как гиперпигментация и гиперкератоз (Tsuji с соавт., 2004 г.). Другие последствия субхронической экспозиции включают нарушения пищеварения, периферическую нейропатию, повреждение печени, сосудистые заболевания (приводящие к развитию гангрены) и гематологические нарушения (Liu & Waalkes, 2008 г.; Tsuji с соавт., 2004 г.). Канцерогенное действие является наиболее серьезным последствием хронической экспозиции к мышьяку.

Воздействие субхронической экспозиции к мышьяку на здоровье детей не отличается от такового у более взрослых людей. Чувствительность детей сходна с чувствительностью взрослых людей при том же соотношении дозы/массы тела. Таким образом, обследования уровня экспозиции у взрослых также могут использоваться для определения референтных значений для детей, однако необходимо учитывать различия в соотношении дозы и массы тела (Tsuji с соавт., 2004 г.).

Экспозиция к токсичным формам мышьяка (через продукты питания, воду или частицы пыли) оценивается по измерениям содержания мышьяка в моче, где преобладает DMA (Šlejkovec с соавт., 2008 г.). Поэтому наиболее распространенным биомаркером экспозиции к неорганическим соединениям мышьяка является измерение содержания DMA и MMA в

моче (Alyward с соавт., 2014 г.). Основная форма пищевого мышьяка, которая преобладает в морепродуктах, представлена нетоксичным органическим соединением арсенобетаином (Hughes, 2006 г.). Повышенное содержание этого соединения можно выявить в моче на протяжении до трех дней после употребления морепродуктов (Navas-Acien с соавт., 2011 г.). Некоторые виды морепродуктов (особенно мидии, креветки и некоторые виды рыбы) могут содержать большое количество DMA, арсеносахаров и неорганических соединений мышьяка (например, морские водоросли и животные, которые ими питаются) (Cullen с соавт., 1989 г.). Уровень мышьяка в крови не является надежным индикатором хронической экспозиции к низким дозам мышьяка вследствие его быстрого выведения из крови (ASTDR, 2007 г.).

Население подвергается воздействию мышьяка, чаще всего при употреблении рыбы и других морепродуктов (Hughes, 2006 г.). В противоположность ртути, в рыбе и моллюсках мышьяк присутствует, в основном, в форме нетоксичных органических соединений, которые менее опасны для человека, чем неорганические соединения мышьяка (Horvat, Šlejkovec and Falnoga, 2012 г.). Самым важным источником экспозиции к неорганическим соединениям мышьяка является питьевая вода (Hughes, 2006 г.). Уровни неорганических соединений мышьяка в питьевой воде зависят от геохимических условий в области (Nordstrom, 2002 г.). Например, в некоторых восточных районах Хорватии высокая концентрация мышьяка содержится в грунтовых водах. Мышьяк в моче обычно используется в качестве биомаркера для оценки экспозиции к мышьяку в окружающей среде. Референтное значение для общего содержания мышьяка в моче, в соответствии с данными немецкого обследования БМЧ, составило 15 мкг/л для детей и взрослых, которые не ели рыбу в течение 48 часов до сбора проб (Schulz с соавт., 2011 г.).

ГС значения общего содержания мышьяка у населения Европы составили от 0,5 мкг/л до 1 мкг/л в крови и от 4 мкг/г до 16 мкг/г креатинина в моче. Токсикологически значимые соединения мышьяка (TRA) в моче были выявлены только в Бельгии и Франции, где значения ГС и P95 были сравнимы (Таблица 9). Не наблюдалось очевидных различий между детьми/подростками и взрослыми.

Таблица 9. Обзор имеющихся данных БМЧ по экспозиции к мышьяку

Страна	Исследование	Популяция (N)	Общий уровень мышьяка			TRA	Источник
			Кровь (нг/мл)	Моча (мкг/г креатинина)	Моча (мкг/л)	Моча (мкг/г креатинина)	
Бельгия (Фландрия)	Второе исследование FLEHES (2007-2011 гг.)	Новорожденные (241)	0,54 ГС 2,18 P90				Schoeters с соавт, 2012 г.
		Матери 20-40 лет (235)	0,64 ГС 2,04 P90	15,9 ГС 71,4 P90		3,7 ГС 10,7 P90	
		Подростки 14-15 лет (207)	0,62 ГС 2,12 P90	9,3 ГС 49,0 P90		3,6 ГС 8,0 P90	
Германия	GerES I (1985-86 гг.)	Взрослые 25-69 лет (2542)			9,02 ГС 37,5 P95		Kolossa-Gehring с соавт, 2012 г.; Schulz с соавт, 2007 г.
	GerES II (1990-92 гг.)	Взрослые 18-79 лет (4001)			6,33 ГС 30,2 P95		
		Дети 6-17 лет (731)			6,01 ГС 27,5 P95		
	GerES III (1998 г.)	Взрослые 18-69 лет (4052)			3,87 ГС 19,3 P95		
	GerES IV (2003-2006 гг.)	Дети 3-14 лет (1734)			4,4 ГС 11,0 P90		
Франция	ENNS (2006-2007 гг.)	Взрослые 18-74 лет (1515)		11,96 ГС 61,29 P95		3,34 ГС 8,9 P95	Frery с соавт, 2012 г.
Италия	PROBE (2008-2010 гг.)	Подростки 13-15 лет (252)	0,82 ГС 3,69 P95				Pino с соавт, 2012 г.
Словения	Пилотное обследование БМЧ (2007-2009 гг.)	Взрослые 20-40 лет (274)	0,74 ГС 2,98 P95				Snoj Tratnik с соавт, 2012 г.

4.в Органические загрязнители

Ниже приводится обсуждение некоторых органических загрязнителей и их метаболитов, изученных в исследованиях БМЧ в Европейском регионе ВОЗ. Они сгруппированы в соответствии с биологическими материалами, в которых они анализируются в первую очередь: стойкие соединения обычно выявляются в крови и грудном молоке, а нестойкие соединения - в моче.

Органические соединения, выявляемые в крови и грудном молоке

Перфторированные соединения (ПФС)

Полифторированные алкилированные соединения состоят из гидрофобной алкильной цепи разной длины (обычно от 4 до 16 атомов углерода) и гидрофильной

концевой группы. Гидрофобная часть может быть полностью или частично фторирована. Полностью фторированные соединения называются перфторированными веществами. Гидрофильная концевая группа может быть нейтральной, а также положительно или отрицательно заряженной. В результате такие соединения становятся неионными, катионными или анионными поверхностно активными веществами вследствие своей амфифильной природы. Примерами анионных концевых групп являются сульфонаты (-SO₃-), которые включают перфтороктаносульфоновую кислоту, также известную как перфтороктановый сульфонат (ПФОС), и карбоксилаты (-COO-), которые включают перфтороктановую кислоту, также называемую ПФОК.

Благодаря своим выдающимся свойствам (химическая инертность, несмачиваемость, высокая скользкость, неклеякость, высокая резистентность к огню, очень высокие температурные рейтинги, высокая устойчивость к погодным условиям и др.), они применяются при изготовлении посуды с фторполимерным покрытием, спортивной одежды, военной формы с устойчивостью к экстремальным погодным условиям, оборудования для обработки продуктов питания, медицинского оборудования, присадок к моторному маслу, пены для огнетушения, краски и чернил, а также водоотталкивающих изделий.

ПФОС и ПФОК слегка липофильны, растворимы в воде и связываются, в основном, с белками. В экспериментах на животных было показано, что токсичность этих соединений при остром воздействии считается умеренной. Токсические эффекты, наблюдаемые в длительных

испытаниях на животных, включают гепатотоксичность и нарушение липидного обмена. В экспериментах на животных также был продемонстрирован опухолевый рост. Эпидемиологические исследования указывают на воздействие ПФОС на обмен глюкозы, мочевины и/или мочевой кислоты, а также его иммунотоксичность и потенциальное канцерогенное действие (EPA, 2014b г.). В недавних эпидемиологических исследованиях были показаны нечеткие взаимосвязи между уровнями ПФОС в сыворотке крови и нарушением нервно-психического развития (Strom с соавт., 2014 г.), риском прерывания беременности (Darrow с соавт., 2014 г.) и онкологических заболеваний у людей (Chang с соавт., 2014 г.).

Данные национальных исследований в Европейском регионе приведены в таблице 10. Арифметические средние уровней ПФОС и ПФОК в сыворотке крови беременных женщин в Дании составили 35,3 нг/г липидов и 5,6 нг/г липидов, соответственно (Fei с соавт., 2007 г.). В ходе недавнего исследования в той же стране (Halldorsson с соавт., 2012 г.) было показано, что медианы уровней ПФОС и ПФОК составили 21,7 нг/г липидов и 3,7 нг/г липидов, соответственно. В Германии уровни ПФОС снижаются с 1986 г., а уровни ПФОК начали снижение только с 2006 г. (UBA, 2012 г.). Самый высокий уровень ПФОС в грудном молоке (65,2 нг/г липидов) был выявлен в Республике Молдова. Результаты для разных географических подрегионов приведены в таблицах 10 и 11. Так как референтные значения уровней ПФОС и ПФОК на основе воздействия на здоровье не установлены, интерпретация этих результатов ограничена оценкой временных и географических взаимосвязей.

Таблица 10. Содержание ПФОС и ПФОК в крови и грудном молоке

Страна – исследование	Популяция	Биологический материал	Вещество	Единицы измерения	Геометрическое среднее или медиана	Арифметическое среднее	Источник
Дания – Danish National Birth Cohort	Беременные женщины	Плазма крови	ПФОК	нг/г липидов		5,6	Fei с соавт, 2007 г.
Дания – Aarhus Birth Cohort	Беременные женщины	Сыворотка крови	ПФОК	нг/г липидов	3,7		Halldorsson с соавт, 2012 г.
Германия – ESB	Студенты (до 2000 г.) – Мюнстер	Плазма крови	ПФОК	мкг/л	5,2		UBA, 2012 г.

Таблица 10 (завершение)

Страна – исследование	Популяция	Биологический материал	Вещество	Единицы измерения	Геометрическое среднее или медиана	Арифметическое среднее	Источник
Германия – ESB	Студенты (после 2000 г.) – Мюнстер	Плазма крови	ПФОК	мкг/л	4,5		
Норвегия – МоВа	Беременные женщины	Кровь	ПФОК	нг/г липидов	2,2		Whitworth с соавт, 2012 г.
Соединенное Королевство – ALSPAC	Матери девочек (8-13 лет)	Сыворотка крови	ПФОК	нг/г липидов	3,7		Christensen с соавт, 2011 г.
Соединенное Королевство – ALSPAC	Девочки	Сыворотка крови	ПФОК	нг/г липидов	3,7		Maisonet с соавт, 2012 г.
Дания – Danish National Birth Cohort	Беременные женщины	Плазма крови	ПФОС	нг/г липидов		35,3	Fei с соавт, 2007 г.
Дания – Aarhus Birth Cohort	Беременные женщины	Сыворотка крови	ПФОС	нг/г липидов	21,5		Halldorsson с соавт, 2012 г.
Грузия – UNEP/POPS/COP.6/INF/33	Матери	Грудное молоко	ПФОС	нг/г липидов	27,2		UNEP, 2013 г.
Германия – ESB	Студенты (до 2000 г.) – Мюнстер	Плазма крови	ПФОС	мкг/г	20,7		UBA, 2012 г.
Германия – ESB	Студенты (после 2000 г.) – Мюнстер	Плазма крови	ПФОС	мкг/г	9,5		
Литва – UNEP/POPS/COP.6/INF/33	Матери	Грудное молоко	ПФОС	нг/г липидов	29,3		UNEP, 2013 г.
Республика Молдова – UNEP/POPS/COP.6/INF/33	Матери	Грудное молоко	ПФОС	нг/г липидов	65,2		UNEP, 2013 г.
Норвегия – МоВа	Беременные женщины	Кровь	ПФОС	нг/г липидов	13,0		Whitworth с соавт, 2012 г.
Соединенное Королевство – ALSPAC	Матери девочек (8-13 лет)	Сыворотка крови	ПФОС	нг/г липидов	19,8		Christensen с соавт, 2011 г.
Соединенное Королевство – ALSPAC	Девочки	Сыворотка крови	ПФОС	нг/г липидов	19,6		Maisonet с соавт, 2012 г.
Таджикистан – UNEP/POPS/COP.6/INF/33	Матери	Грудное молоко человека	ПФОС	нг/г липидов	11,1		UNEP, 2013 г.

Примечание: ALSPAC = Avon Longitudinal Study of Parents and Children

Таблица 11. Содержание ПФОС и ПФОК в крови и грудном молоке, арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан

Подрегион/страна	ПФОС в крови (нг/г липидов)	ПФОК в крови (нг/г липидов)	ПФОС в грудном молоке человека (нг/г липидов)
Германия (Западная Европа)	15,1	4,9	
Дания, Норвегия, Соединенное Королевство (Северная Европа)	20,3 (13 – 28,4)	3,5 (2,2 – 4,7)	
Литва (Северная Европа)			29,3
Республика Молдова (Восточная Европа)			65,2
Грузия и Таджикистан (Центральная и Западная Азия)			19,2 (11,1 – 27,2)

Источник: Fei с соавт. (2007 г.); UBA (2012 г.); UNEP (2013 г.: 42); Whitworth с соавт. (2012 г.)

Хлорорганические пестициды

Недавно было показано, что повышенное содержание хлорорганических пестицидов, таких как ДДТ, связано с развитием болезни Альцгеймера с поздним началом (Richardson с соавт., 2014 г.), особенно в уязвимой популяции людей с аллелем e4 аполипопротеина E (ApoE4). Было показано, что длительное пероральное введение гексахлорциклогексана (α -ГХГ, β -ГХГ, γ -ГХГ) лабораторным грызунам

вызывает рак печени (ATSDR, 2005 г.).

Уровни ДДТ и его метаболитов (ДДД и ДДЕ) измерялись в пробах крови в нескольких исследованиях (Таблица 12). Во всех случаях выявленный суммарный уровень ДДТ/ДДЕ/ДДД (около 100 нг/г липидов) не достигал значения БЭ, составляющего 40000 нг/г липидов и рассчитанного Kirman с соавт. (2011 г.).

Таблица 12. Содержание ДДТ и ДДЕ в крови человека, арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних и медиан

Подрегион/страна	ДДТ (нг/г липидов в крови)	ДДЕ (нг/г липидов в крови)
Франция (Западная Европа)	4,0	100
Бельгия (Фландрия) – Исследование FLEHS (Западная Европа)		110 (новорожденные/пуповинная кровь) 94 (сыворотка крови подростков) 423 (сыворотка крови взрослых)

Источник: Fréry с соавт. (2010 г.); Schoeters с соавт. (2012 г. а)

В соответствии с данными обследования UNEP/ВОЗ на содержание СОЗ (UNEP, 2013 г.), уровни ДДТ в пробах грудного молока человека (Таблица 13, Рисунок 4 и Рисунок 5) во всех участвующих странах, кроме Таджикистана, не достигали уровня БЭ для молока, который составляет 2300 нг/г липидов (Таблица 4). Высокий уровень в Таджикистане может отражать широкое

использование ДДТ в период 1950–1970-ых гг. и тот факт, что использование ДДТ продолжалось до начала 1990-ых гг., несмотря на запрет на его использование, введенный в 1969 - 1970 гг. правительством бывшего Советского Союза (СССР) (Li с соавт., 2006 г.). Данные по соседним странам бывшего СССР, в которых наблюдалось такое же использование ДДТ, недоступны.

Результаты обследований ВОЗ/ЮНЕП на содержание СОЗ в грудном молоке показывают стабильное снижение уровней ДДТ

в грудном молоке, что может являться результатом запрета на использование ДДТ во всем мире (Рисунок 5).

Таблица 13. Содержание ДДТ в грудном молоке, арифметические средние (мин.-макс.) национальных арифметических средних значений

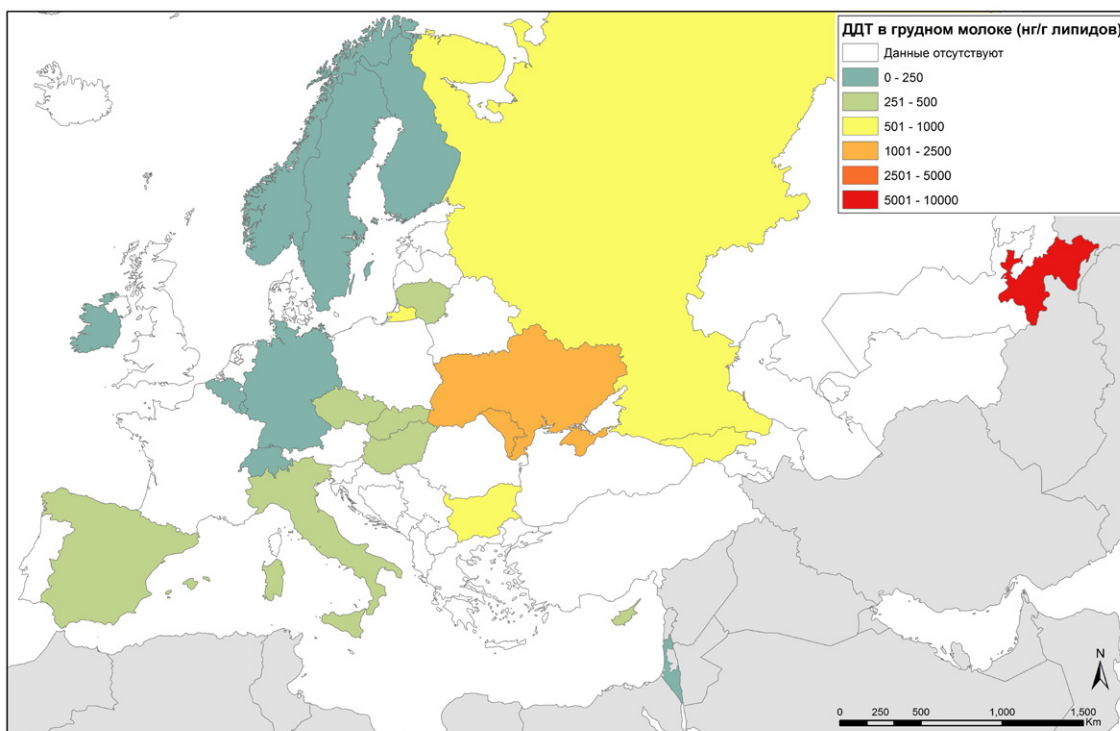
Подрегион	ДДТ (нг/г липидов)
Восточная Европа ¹	773 (400 – 1847)
Западная Европа ²	160 (127 – 185)
Северная Европа ³	131 (54 – 275)
Южная Европа ⁴	438 (383 – 492)
Западная Азия ⁵	376 (183 – 599)
Центральная Азия ⁶	8502

- 1 Болгария, Венгрия, Республика Молдова, Российская Федерация, Словакия, Украина, Чешская Республика
 2 Бельгия, Германия, Люксембург, Швейцария
 3 Ирландия, Литва, Норвегия, Финляндия, Швеция

- 4 Испания, Италия
 5 Грузия, Израиль, Кипр
 6 Таджикистан

Источник: данные UNEP (2013 г.:30)

Рисунок 4. Уровни ДДТ в грудном молоке в государствах-членах Европейского региона ВОЗ: результаты обследований ВОЗ/ЮНЕП грудного молока на содержание СОЗ 2000-2012 гг. (средние значения всех раундов обследования)



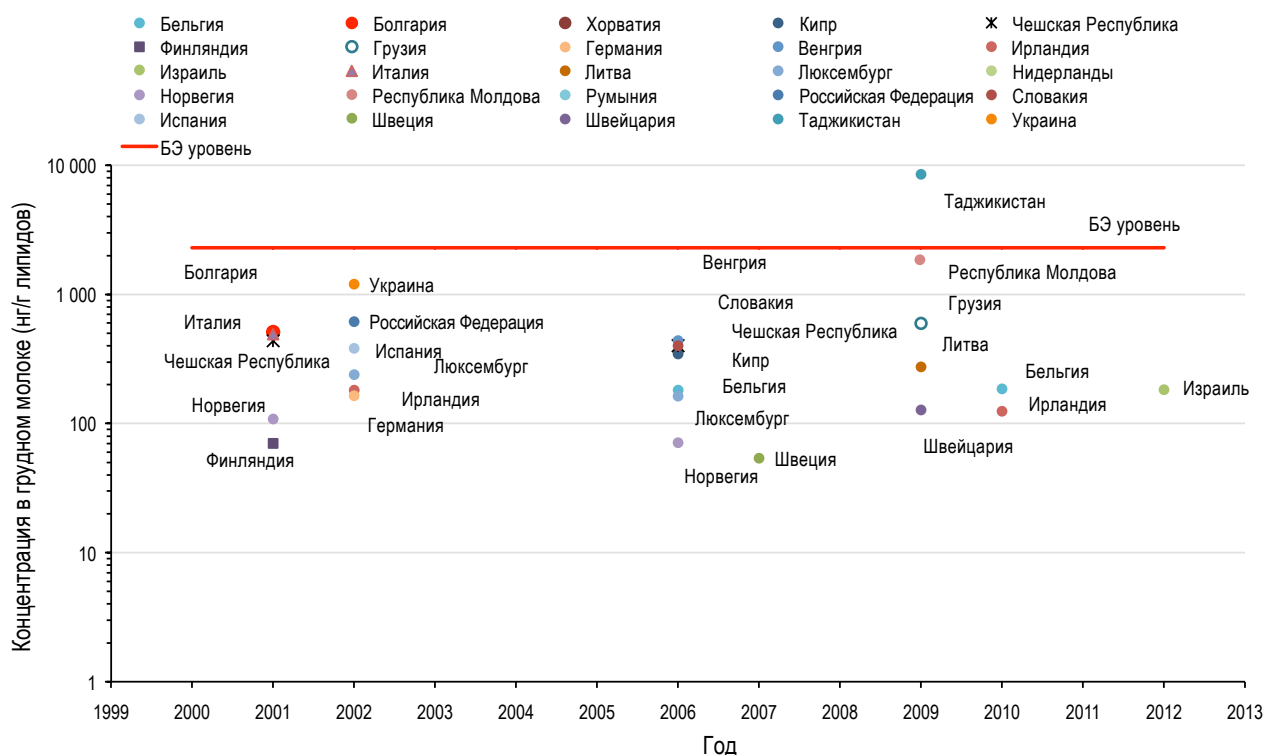
Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Секретариата Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Источник: данные UNEP (2013 г.:30)

Производство карт:
 Pierpaolo Mudu (ВОЗ)
 © Европейское региональное бюро ВОЗ,
 2014 г.



Рисунок 5. Уровни ДДТ в грудном молоке в государствах-членах Европейского региона ВОЗ: данные обследований ВОЗ/ЮНЕП на содержание СОЗ в 2000 – 2012 гг.



Источник: данные UNEP (2013 г.:30)

Более высокие уровни β-ГХГ в грудном молоке были выявлены в Восточной Европе и Центральной Азии, по сравнению со

странами Южной, Западной и Северной Европы (около 12 нг/г липидов в молоке) (Таблица 14).

Таблица 14. Содержание ГХГ в грудном молоке, арифметические средние (мин.-макс.) национальных арифметических средних значений (UNEP, 2013 г.)

Подрегион	α-ГХГ (нг/г липидов в мо- локе)	β-ГХГ (нг/г липидов в мо- локе)	γ-ГХГ (нг/г липидов в мо- локе)
Восточная Европа ¹	3 (1,5-5,5) ^a	146 (7 – 481) ^b	2,4 (0,4 – 13) ^a
Западная Европа ²		11 (2 – 16)	0,6 (0,4 – 1,1)
Северная Европа ³		10 (2,5 – 17)	0,7 (0,4 – 1,0)
Южная Европа ⁴		59 (58 – 60)	0,8 (0,4 – 1,7)
Западная Азия ⁵	1,6 (Грузия)	41,9 (10 – 95)	0,5 (0,5 – 0,5)
Центральная Азия ⁶	4,2	229	0,9

1 а Болгария, Республика Молдова, Российская Федерация, Украина,

б Болгария, Венгрия, Республика Молдова, Российская Федерация, Словакия, Украина, Чешская Республика

2 Бельгия, Германия, Люксембург, Швейцария

3 Ирландия, Литва, Норвегия, Швеция

4 Испания, Италия

5 Грузия, Израиль, Кипр

6 Таджикистан

Источник: данные UNEP (2013 г.:35-37)

Данные по содержанию α -ГХГ и β -ГХГ в сыворотке крови представлены в таблице 15. Благодаря свойству β -ГХГ к биоаккумуляции, уровень этого соединения в сыворотке крови в Каталонии, Испания, повышается с возрастом от 29,3 нг/г липи-

дов у молодых людей (18-29 лет) до 252,8 нг/г липидов у людей в возрасте 60-74 года, а средний уровень β -ГХГ в популяции взрослых людей составил 83,0 нг/г липидов (Porta с соавт., 2010 г.).

Таблица 15. Содержание ГХГ в сыворотке крови человека, арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан

Подрегион/страна	α -ГХГ (нг/г липидов в крови)	β -ГХГ (нг/г липидов в крови)
Чешская Республика (Восточная Европа)		13 (взрослые)
Франция (Западная Европа)	0,6 (взрослые)	30 (взрослые)
Дания (Северная Европа)		2,0 (матери) 2,0 (дети 6-11 лет)
Испания (Южная Европа)		83 (взрослые, Каталония) 15 (беременные женщины)

Источники: компиляция из Fréy с соавт. (2010 г.); Llop с соавт. (2010 г.); Porta с соавт. (2010 г.); Cerna с соавт. (2012 г.); Mørck с соавт. (2014 г.)

Высокие уровни стойких органических загрязнителей в некоторых странах Восточной Европы и Центральной Азии могут представлять повышенный риск нарушения функции эндокринной системы. Примеры включают расстройства наступления пубертатного периода, бесплодие, а также нарушение развития/функционирования репродуктивной системы. Damgaard с соавт. (2006 г.) показали, что экспозиция с СОЗ, измеряемым в молоке, приводит к развитию врожденного крипторхизма.

Полихлорированные дибензодиоксины, дибензофураны и бифенилы

Полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД), полихлорированные дибензофураны (ПХДФ) и диоксиноподобные полихлорированные бифенилы (ПХБ), далее называемые «диоксинами», являются важным классом СОЗ со сходными токсикологическими свойствами. Нарушение эндокринной функции под воздействием диоксинов может быть опосредовано через сочетание различных механизмов, таких как нарушение синтеза стероидов, снижение экспрессии рецепторов половых гормонов и лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также деактивации стероидных гормонов (Svechnikov с соавт., 2010 г.). Экспозиция матерей к диоксинам вызывает долговременные изменения функции

щитовидной железы у детей (ЦИТАТА), в то время как экспозиция в период младенчества приводит к нарушению сперматогенеза и гормонального статуса у взрослых мужчин (ЦИТАТА). Диоксины также являются негенотоксическими канцерогенами (Cheng с соавт., 2006 г.; Mates с соавт., 2010 г.).

ПХДД/ПХДФ формируются в процессе утилизации отходов, обогрева дома и синтеза хлорорганических химикатов, таких как хлорорганические пестициды и ПХБ. Эти соединения остаются стабильными в окружающей среде в течение длительного времени, перемещаются на тысячи километров в атмосфере и накапливаются в пищевой цепи, даже в районах, где отсутствуют крупные источники выбросов, например, в Арктике (ВОЗ, 2003 г.). Основным путем экспозиции (более 90%) общей популяции является потребление пищевых продуктов, включая молочные продукты, мясо и рыбу (ВОЗ, 2002 г.). У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, основным источником экспозиции является молоко матери.

ВОЗ разработала токсические эквиваленты (ТЕФ) для количественного определения относительной опасности ПХДД/ПХДФ и диоксиноподобных ПХБ по сравнению с

наиболее токсичным конгенером диоксина - 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-р-диоксином (ТХДД). С использованием данного коэффициента общая токсичность смеси диоксинов представляется в виде количества токсического эквивалента (ТЕQ), выраженного в единицах концентрации. Физическое значение ТЕQ – концентрация ТХДД, которая обладает такой же мощностью, как и анализируемая смесь.

В опубликованном ранее статистическом анализе имеющихся данных было показано, что концентрация ДДТ, общее содержание ПХБ и диоксинов (в виде ТЕQ) в грудном молоке снижается на 50% каждые 4, 14 и 15 лет, соответственно, в соответствии с кинетикой первого порядка (Noren & Meironyte, 2000 г.).

Результаты обследования проб грудного молока, проведенный ВОЗ и UNEP (UNEP, 2013 г.) показал, что уровни экспозиции к этим соединениям стабильно снижаются со временем, несмотря на их стойкость и способность к биоаккумуляции. Это

происходит в результате внедрения Стокгольмской конвенции по стойким органическим загрязнителям (UNEP, 2011). Результаты (Таблица 16) сопоставимы с пороговыми значениями, предложенными ВОЗ в качестве стандартов безопасности для диоксиноподобных соединений, выраженными в виде ТЕQ и рассчитанными в виде БЭ для грудного молока (Таблица 3).

Несмотря на то, что уровни большинства СОЗ снижаются со временем, уровни ПХБ и диоксиноподобных соединений в один-два раза превышают безопасный уровень их содержания в грудном молоке, предложенный ВОЗ. В противоположность хлорорганическим пестицидам, уровни диоксинов в Европе выше, чем в странах Западной и Центральной Азии. Это может отражать более широкое использование потребительских товаров и высокие объемы сжигания твердых отходов, а также более высокий уровень потребления мяса и рыбы в некоторых странах Европы.

Таблица 16. Содержание диоксиноподобных ПХБ, ПХДД и ПХДФ и недоксиноподобных ПХБ в грудном молоке: арифметические средние (мин.-макс.) национальных арифметических средних значений (UNEP, 2013 г.)

Подрегион	ПХБ-ПХДД-ПХДФ в единицах ТЕQ ВОЗ (нг/г липидов)	Порог ТЕQ для ПХБ-ПХДД-ПХДФ (нг/г липидов)	ПХБ (нг/г липидов)	Порог ПХБ (нг/г липидов)
Восточная Европа ¹	13 (5,9–19)	0,2	152 (34–376)	7,0
Западная Европа ²	14 (10–19)		136 (69–221)	
Северная Европа ³	8,9 (6,7–12)		63 (24–90)	
Южная Европа ⁴	15 (10–20)		210 (136–252)	
Западная Азия ⁵	7,4 (5,8–8,9)		28 (27–29)	
Центральная Азия ⁶	7,3		20	

1 Болгария, Венгрия, Республика Молдова, Российская Федерация, Румыния, Словакия, Украина, Чешская Республика
2 Бельгия, Германия, Люксембург, Нидерланды, Швейцария

3 Ирландия, Литва, Норвегия, Финляндия, Швеция
4 Испания, Италия, Хорватия
5 Грузия, Кипр
6 Таджикистан

Источник: данные UNEP (2013 г.:27-28)

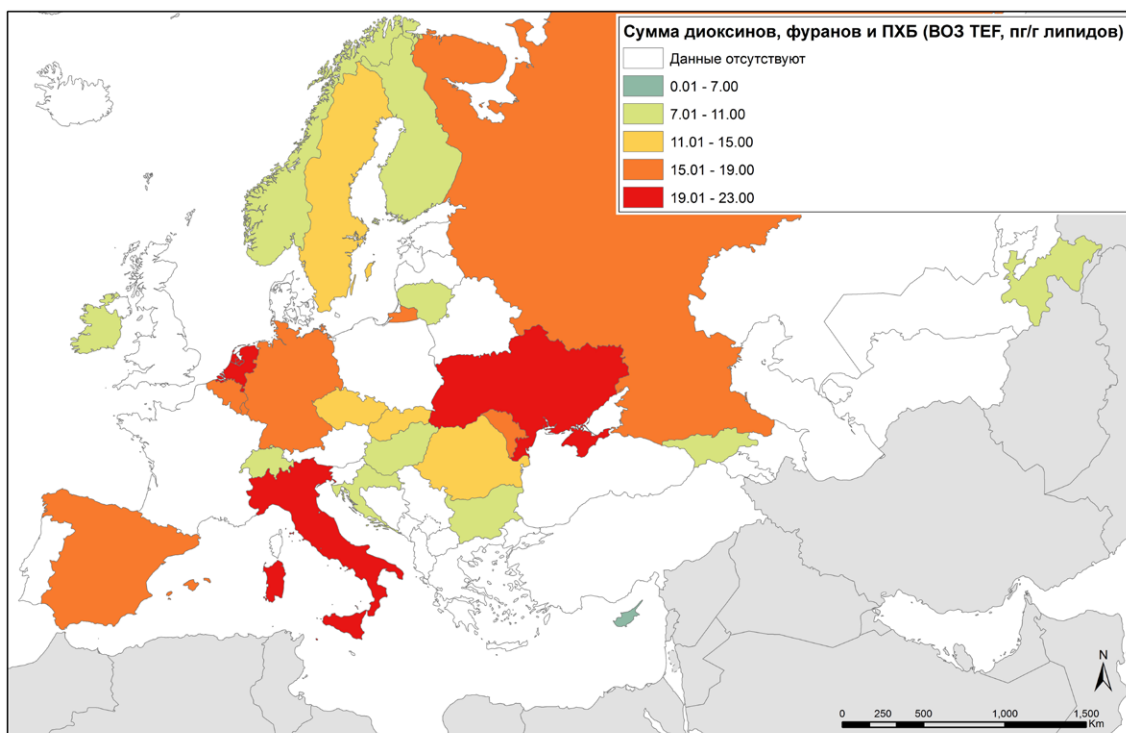
На рисунке 6 приведены результаты обследований ВОЗ/ЮНЕП на содержание ПХДД/ПХДФ и диоксиноподобных ПХБ в грудном молоке, выраженное в виде ко-

личества токсического эквивалента (ТЕQ) ВОЗ (UNEP, 2013 г.). Физическое значение ТЕQ – это концентрация наиболее токсичного конгенера диоксина, 2,3,7,8-те-

трахлордibenзо-р-диоксина (ТХДД), который обладает такой же мощностью, как и анализируемая смесь диоксинов, фуранов и диоксиноподобных ПХБ. График

на рисунке 7 показывает, что содержание диоксинов в грудном молоке стабильно снижалось в Европейском регионе.

Рисунок 6. Содержание диоксинов (единицы TEQ ВОЗ) в грудном молоке: данные обследований ВОЗ/ЮНЕП на содержание СОЗ в 2000-2012 гг. (средние значения всех раундов обследования)



Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Секретариата Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Производство карт:
Pierpaolo Mudu (ВОЗ)
© Европейское региональное бюро ВОЗ,
2014 г.



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Источник: данные UNEP (2013 г.:25)

Типичное суточное потребление жиров грудного молока у новорожденных, находящихся полностью на грудном вскармливании на протяжении первых шести месяцев жизни, варьирует от трех до шести г/кг массы тела. Поэтому суточное поступление диоксинов у большинства младенцев в Европе до сих пор значительно превосходит значение БЭ, которое составляет 1 пг TEQ/кг массы тела (ATSDR, 1998 г.; ВОЗ, 2000 г.). Эти соединения все еще представляют собой значительный, хотя и плохо изученный, риск нарушения функции эндокринной системы.

На рисунке 8 представлен обзор результатов поперечных исследований ВОЗ/

ЮНЕП в 2000-2012 гг. по общему содержанию недоксиноподобных ПХБ (UNEP, 2013 г.). На рисунке 9 показаны изменения во времени уровня наиболее распространенного конгенера ПХБ, ПХБ 153, в крови в некоторых странах. Этот график демонстрирует стабильное снижение этого показателя во времени. Необходимо отметить, что методология обследований, проведенных в разные годы, может быть неполностью сопоставимой. В Испании очевидное снижение в период с 2002 по 2005 гг. может быть связано не только с тенденцией к снижению во времени, но и с более высокими уровнями ПХБ 153 у пожилых людей (которые приняли участие в обследовании 2002 г.).

Рисунок 7. Изменения во времени содержания ПХДД/ПХДФ/ПХБ в грудном молоке в разных странах

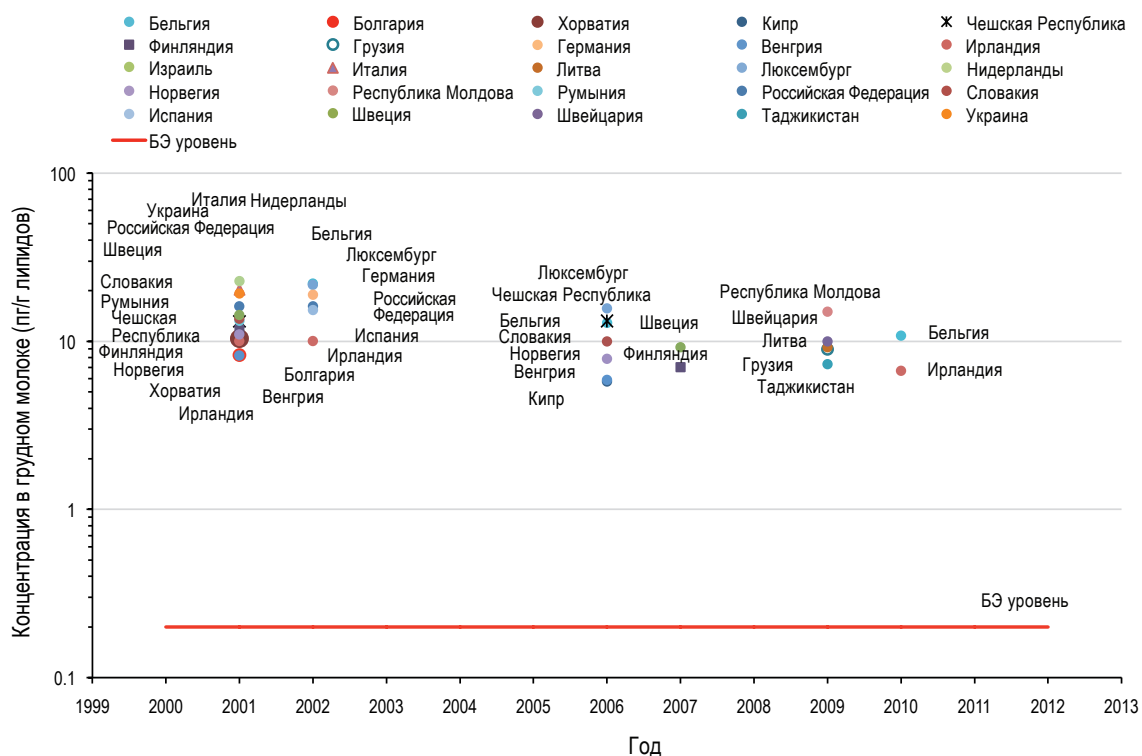
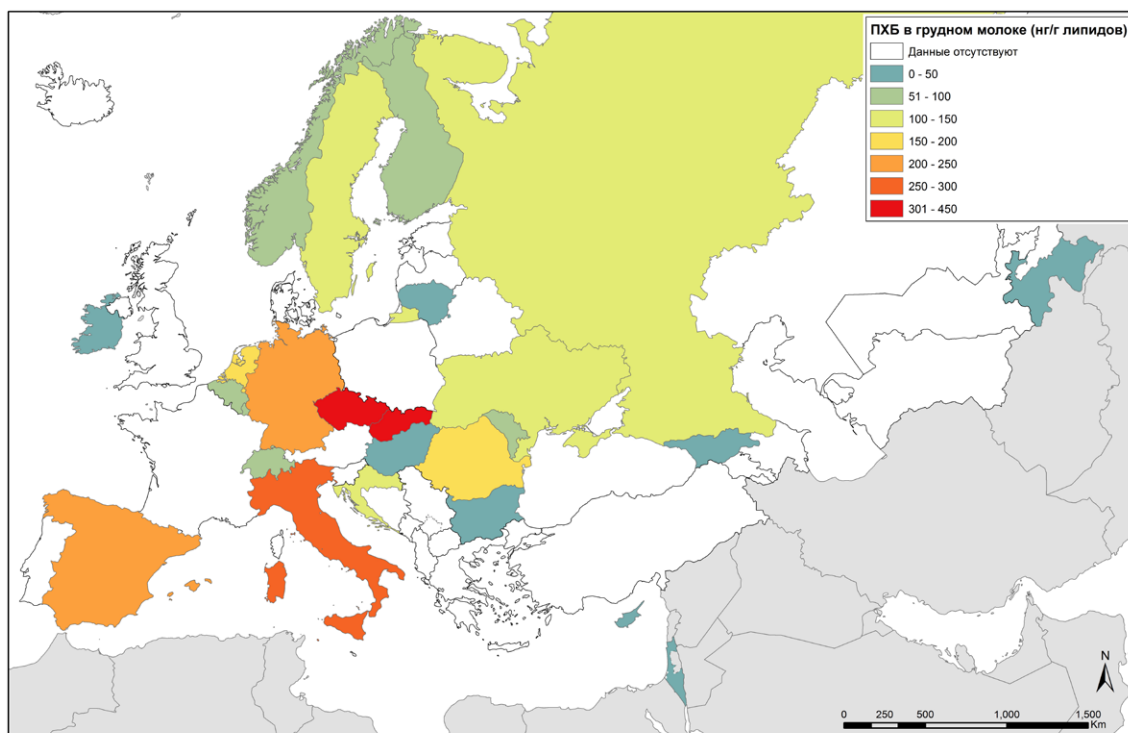


Рисунок 8. Общее содержание недioxиноподобных ПХБ в грудном молоке: данные обследований ВОЗ на содержание СОЗ в 2000-2012 г.



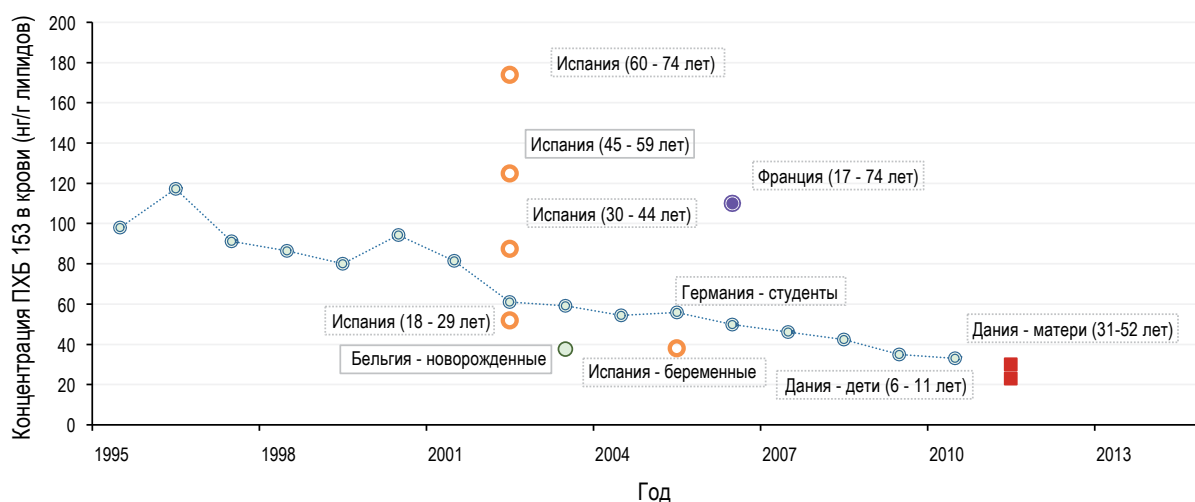
Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Секретариата Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Источник: данные из UNEP (2013 г.:28)

Производство карт:
Pierpaolo Mudu (ВОЗ)
© Европейское региональное бюро ВОЗ,
2014 г.

 Всемирная организация
здравоохранения
Европейское региональное бюро

Рисунок 9. Изменения содержания ПХБ 153 во времени в разных странах и популяционных группах (1995 – 2010 гг.)



Источник: компиляция из Casas с соавт. (2011 г.); Vandentorren с соавт. (2011 г.); Olsén с соавт. (2012 г.); Bertelsen с соавт. (2013 г.).

Обследования содержания диоксинов и ПХБ в грудном молоке необходимо продолжать и расширять для мониторинга исполнения обязательств Стокгольмской конвенции и Пармской декларации, в которой установлены обязательства государств-членов по охране окружающей среды и здоровья детей путем снижения экспозиции к вредным веществам, включая эндокринные разрушители.

Полибромированные дифенил-эфиры (ПБДЭ)

ПБДЭ включают 209 возможных конгенов с различным числом и расположением атомов брома в молекулярной структуре. Аналогично ПХБ, их называют по системе Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) на основе положения и числа атомов брома. ПБДЭ использовались в качестве ингибиторов горения в течение многих десятилетий в широком спектре продуктов, таких как пластмассы, электроника и текстиль. Они распространялись в продаже в виде трех смесей конгенов с разным содержанием брома (пента-БДЭ, окта-БДЭ и дека-БДЭ), называемых по преобладающей гомологической группе. Пентабром соединения представлены, в основном, конгенерами БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-100. Они чаще всего использовались в качестве добавки к полиуретановым пенам в мебели, коврах и постельном белье. Смесью октабром соединений представлена, в основном, БДЭ-183, затем БДЭ-153 и БДЭ-154, которые используются в огнеупорных термопла-

стах, например, полистироле. Декабром продукты в большей части представлены декабромдифениловым эфиром (БДЭ-209) и используются преимущественно при производстве текстиля и электроники, такой как телевизоры и компьютеры. По данным о мировом спросе на ПБДЭ в 2001 г., наиболее востребованным соединением был дека-БДЭ (83%), за ним следовали пента-БДЭ (11%) и окта-БДЭ (6%) (La Guardia, Hale & Harvey, 2006 г.). В настоящее время пента- и окта- соединения запрещены на территории ЕС вследствие своей токсичности и способности к биоаккумуляции. Дека-БДЭ до сих пор производится.

Негативное воздействие на здоровье экспозиции к ПБДЭ включает нарушение функции эндокринной системы (Darnerud, 2003 г.; Herbstman с соавт., 2008 г.; Legler, 2008 г.; Turyk с соавт., 2008 г.) и нервно-психического развития (Herbstman с соавт., 2010 г.; Gascon с соавт., 2011 г.). Экспозиция к ПБДЭ в окружающей среде во время беременности может привести к задержке интеллектуального и психомоторного развития новорожденных (Czerska с соавт., 2013 г.).

Уровни ПБДЭ в грудном молоке в различных подрегионах Европы приведены в таблице 17. Самое высокое содержание ПБДЭ в грудном молоке наблюдалось в Северной Европе, промежуточные значения были отмечены в Западной и Южной Европе, а самые низкие – в двух странах Западной Азии и Восточной Европы (UNEP,

2013 г.). Так как уровни ПБДЭ зависят от использования потребительских товаров, в странах с более высоким социально-экономическим развитием уровни экспозиции повышены. Кроме того, уровни ПБДЭ внутри помещений могут быть выше в Северной Европе, вследствие более низкого уровня вентиляции, предпочитаемого в условиях более холодного климата.

Содержание ПБДЭ в грудном молоке составляет около нескольких нг/г липидов,

что намного ниже значения биомониторингового эквивалента, составляющего 520 нг/г липидов в крови (уровни в грудном молоке и крови сходны и представлены в нг/г липидов) (Krishnan с соавт., 2011 г.). Необходимо также отметить, что уровни ПБДЭ в пробах биологического материала жителей Европы намного ниже, чем в США, где среднее геометрическое концентраций только одного конгенера, БДЭ 47, в сыворотке крови человека составляет 20,5 нг/г липидов (CDC, 2009 г.).

Таблица 17. Общее содержание ПБДЭ в грудном молоке: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан

Подрегион	Общий уровень ПБДЭ (нг/г липидов)
Восточная Европа ¹	1,0
Западная Европа ²	3,0 (1,5 – 4,1)
Северная Европа ³	4,4 (2,6 – 8,3)
Южная Европа ⁴	2,1 (1,5 – 2,6)
Западная Азия ⁵	1,3

1 Чешская Республика

2 Бельгия, Германия, Люксембург, Швейцария

3 Ирландия, Норвегия, Финляндия, Швеция

4 Испания, Италия, Хорватия

5 Кипр

Источник: данные UNEP (2013 г.:41)

Органические соединения и их метаболиты в моче

Нестойкие пестициды и гербициды

Органофосфаты или органофосфатные пестициды (ОФП) широко используются в сельском хозяйстве, пригодны для домашнего применения и лечения педикулеза волосистой части головы у людей, а также уничтожения экопаразитов у домашних животных (Aprea с соавт., 2000 г.; Curl, Fenske & Elgethum, 2003 г.; Barr с соавт., 2004 г.). Органофосфатные соединения, включая фосфаты, фосфонаты, фосфинааты и тиофосфаты, могут подразделяться на несколько видов в соответствии с их химической структурой (Gupta, 2005 г.). Большинство ОФП труднорастворимы в воде, характеризуются высоким коэффициентом разделения масло/вода и низким давлением пара (Kavvalakis & Tsatsakis, 2012 г.). Примерами ОФП являются малатион, паратион, диметоат, хлорпирифос и диазинон.

Острое воздействие ОФП заключается в блокаде ацетилхолинэстеразы в нервной системе, что приводит к нарушению пере-

дачи импульсов в дыхательной системе, ткани миокарда и нервно-мышечных синапсах. Поэтому основными мишенями ОФП являются нервная, дыхательная и сердечно-сосудистая система. Некоторые ОФП также нарушают репродуктивную функцию, особенно у мужчин. ОФП обладают мутагенным, канцерогенным, цитотоксическим, генотоксическим, тератогенным и иммунотоксическим действием (Cakir & Sarikaya, 2005 г.; Giordano с соавт., 2007 г.; Kang с соавт., 2004 г.).

Пиретроиды – это синтетические химические инсектициды, которые широко используются вследствие их относительной безопасности для человека, высокой инсектицидной активности в низких дозах и скорости действия (ВОЗ, 2005 г.). Несмотря на то, что было синтезировано более 1000 пиретроидов, в домашних условиях, для уничтожения комаров и в сельском хозяйстве используется лишь небольшое их число. В зонах, эндемичных по малярии, пиретроидные инсектициды используются для пропитки противомоскитных сеток и одежды для профилактики малярии (Правительство Канады, 2009 г.). Пире-

троиды являются синтетической формой пиретринов, которые являются естественными инсектицидами, полученными из экстракта хризантем. Существует два типа пиретроидов, которые различаются по химической структуре и симптомам воздействия. Естественные пиретрины – это эфиры циклопропанкарбоновой кислоты и циклопентанона. Структурные изменения этих веществ позволяют производить большое количество разных пиретроидов, доступных в настоящее время.

Пиретроидные инсектициды считаются менее токсичными для человека по сравнению с другими классами инсектицидов, несмотря на то, что они обладают нейротоксическим действием в высоких дозах (Shafer, Meyer & Crofton, 2005 г.; ВОЗ, 2005 г.). Случайная экспозиция к пиретроидам может привести к различным симптомам, таким как парестезии, тошнота, рвота и боль в животе (Bradberry с соавт., 2005 г.). Пиретроиды могут проникать через плацентарный барьер и нарушают гормональное и неврологическое развитие, негативно влияют на иммунную систему, а также на другие физиологические функции (Bell, Hertz-Picciotto & Beaumont, 2001 г.; Chanda & Pope, 1996 г.; Hanke с соавт., 2003 г.; Muto с соавт., 1992 г.).

Часто используемыми пестицидами являются хлорацетанилидные пестициды (ацетохлор, алахлор, метолахлор) и триазины, например, атразин. Хлорацетанилиды – это семейство гербицидов, широко используемых в сельском хозяйстве для контроля роста сорняков путем нарушения синтеза протеинов в них. Было показано, что клетки (легочных) альвеол A549 при экспозиции к ацетохлору претерпевают негативные изменения. Это происходит вследствие повышения активности проапоптотических белков и активации внеклеточной сигнал-регулируемые киназы (ERK) под действием ацетохлора. Это приводит к повышению синтеза активных форм кислорода (ROS) (Zerin, Song & Kim, 2015 г.). Экспозиция к атразину вызывает нарушение развития плода – задержку развития и микроцефалию (Chevrier с соавт., 2011 г.). В недавнем обзоре эпидемиологических данных было показано, что атразин может также обладать канцерогенными свойствами (Boffetta с соавт., 2013 г.).

Данные по содержанию органофосфатных пестицидов (ОФП) в моче (Таблица 18) крайне ограничены. Имеющиеся данные по содержанию основных метаболитов

диалкилфосфатов (ДАФ) - ДЭТФ и ДМДФ - в моче, полученные во Франции (Fréy с соавт., 2010 г.), Германии (Becker с соавт., 2006 г.) и Нидерландах (Ye с соавт., 2008 г.), свидетельствуют о сходных уровнях экспозиции к органофосфатным пестицидам (ОФП) и незначительных географических различиях. В то же время, уровни ДМДФ в Нидерландах были значительно выше. Данные были получены в ходе исследований, проведенных в последние несколько лет, поэтому оценка изменения экспозиции во времени представляет сложности. Дополнительные данные необходимо собирать с использованием более гармонизированной методологии (например, измерять одинаковые метаболиты ДЭФ). Для обследований БМЧ необходимы дополнительные данные по источникам экспозиции для того, чтобы связать различия в содержании метаболитов ОФП с соответствующим пестицидом, а также выявить пространственные и временные различия в экспозиции населения.

В ходе поиска литературы было найдено только одно национальное обследование с измерением биомаркеров гербицидов в моче – исследование когорт матерей и детей “Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l’Infertilité et l’Enfance» (PELAGIE) во Франции (Chevrier с соавт., 2014 г.). Было показано, что медиана уровней ацетохлора, алахлора, метолахлора, атразина и метаболитов триазина в пробах мочи беременных женщин была ниже соответствующего уровня чувствительности метода (LOQ), который находился в диапазоне от 0,002 мкг/л до 0,315 мкг/л для различных аналитов. У людей, проживающих в сельской местности или вблизи мест выращивания кукурузы, наблюдаются относительно более высокие уровни определенных гербицидов в моче по сравнению с группой контроля.

Отсутствие значений БЭ и недостаток данных биомониторинга для нестойких пестицидов (органофосфатные пестициды и пиретроиды) и гербицидов (хлорацетанилидные гербициды, такие как ацетохлор, алахлор, метолахлор и триазины, такие как атразин), затрудняют оценку воздействия таких соединений на здоровье. Однако данные экспериментов *in vitro* демонстрируют повышенные уровни активных форм кислорода (ROS) после экспозиции к хлорацетанилидным гербицидам (Zerin, Song & Kim, 2015 г.). Более того, когортные исследования предоставили данные по уровням

экспозиции к загрязнителям окружающей среды, связанным с негативным воздействием на здоровье. Экспозиция к атразину приводит к нарушению развития плода (Chevrier с соавт., 2011 г.), а экспозиция к

хлорпирифосу во внутриутробном периоде является причиной развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у школьников (Fortenberry с соавт., 2014 г.).

Таблица 18. Общее содержание [национальные средние] всех диалкилфосфатных метаболитов (ДАФ) ОФ пестицидов (диметилфосфата, диметилтиофосфата, диметилдитиофосфата, диметилдиэтилфосфата, диэтилтиофосфата, диэтилдитиофосфата) и 3,5,6-трихлор-2-пиридила (ТХП) (метаболита хлорпирифоса – кристаллического ОФ инсектицида)

Страна или подрегион	Общий уровень ДАФ (мкг/л)	ТХП (мкг/л)
Нидерланды (Северная Европа)	25,2	1,2
Норвегия (Северная Европа)	24,2	0,99

Источник: Ye с соавт. (2008 г. и 2009 г.)

Бисфенол А (БФА)

БФА является мономерным пластификатором, который при комнатной температуре находится в виде твердого белого порошка. Он часто используется в качестве исходного вещества для синтеза эпоксифеноловых смол и в качестве мономера в синтезе поликарбонатного пластика (ПК). Эпоксидные смолы используются в качестве внутреннего слоя в консервированных продуктах питания и напитках, а также в бутылочных пробках. ПК часто используется в пластмассовых изделиях, таких как бутылочки для младенцев, многоразовые бутылки для воды, пластиковая посуда и контейнеры для хранения пищи. Более того, БФА используется в качестве добавки в других пластмассах, которые применяются, например, в зубных пломбировочных материалах и детских игрушках (Mørsk, 2012 г.). Объемы промышленного производства составляют примерно 2,9 миллиардов килограмм БФА в год, что делает БФА одним из наиболее широко синтезируемых химических веществ в мире (Mørsk, 2012 г.).

Когда полимеры БФА в пластмассовых продуктах во время использования подвергаются изменениям в условиях жары или кислотной среды – например, во время нагрева в микроволновой печи – эфирная связь между мономерами БФА может гидролизироваться. Это приводит к выделению свободных мономеров БФА, которые мигрируют в пищевые продукты или окружающую среду. Пищевые продукты являются основным источником экспозиции к БФА во всех возрастных группах (у людей, не

подвергающихся производственной экспозиции) (Dekant & Völkel, 2008 г.). Воздух и пыль, а также контакт кожи с термальной бумагой, которая используется для печати кассовых чеков, также являются потенциальными источниками экспозиции человека к БФА (Mørsk, 2012 г.).

Благодаря своей способности взаимодействовать с клеточными рецепторами, БФА является химическим веществом, нарушающим функцию эндокринной системы. В недавнем обзоре по воздействию БФА на репродуктивную функцию мужчин и женщин, а также животных, был представлен вывод о том, что БФА является репродуктивным токсикантом (Peretz с соавт., 2014 г.). Экспозиция к БФА может нарушать развитие плода и ребенка вследствие взаимодействия с рецепторами эстрогенов, андрогенов и гормонов щитовидной железы (Mørsk, 2012 г.). Экспозиция к БФА взрослых людей может приводить к снижению функции яичников, успеха оплодотворения и качества эмбрионов, нарушению имплантации, прерыванию беременности, преждевременным родам, снижению репродуктивной функции мужчин, качества спермы, уровня половых гормонов, синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), изменению уровня гормонов щитовидной железы, снижению функции иммунной системы, сахарному диабету 2 типа, повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (вследствие артериальной гипертензии и повышения уровня холестерина), нарушению функции печени, ожирению, альбуминурии, оксидативному стрессу и

воспалению, а также изменению эпигенетических маркеров и экспрессии генов. Экспозиция к БФА в период беременности может привести к повышению риска спонтанного прерывания беременности, изменению времени гестации, низкому весу при рождении, повышению риска аномалий генитальной сферы у мужчин, а также ожирению у детей. Особенно выражена взаимосвязь между экспозицией к БФА на ранних этапах жизни и нарушением поведения и нервно-психического развития, а также повышением риска хрипов и бронхиальной астмы у детей (Rochester, 2013 г.). БФА может повышать риск онкологических заболеваний путем перепрограммирования развития тканей. Однако вследствие недостаточного объема данных, БФА в настоящее время не считается канцерогеном (Keri с соавт., 2007 г.).

Содержание БФА в моче зависит от возраста и отражает различия в частоте контакта с материалами для упаковки продуктов питания (консервированных продуктов, молочных смесей, пластмассовых бутылочек для кормления младенцев). Ограничение использования БФА в производстве детских бутылочек в странах ЕС было введено в 2011 г. Эта политическая мера и повышение осведомленности населения о потенциальном негативном воздействии БФА на здоровье привели к снижению уровней БФА. В ходе последних исследований было показано, что уровни БФА в моче составляли около 2 мкг/л (Таблица 19). Различия в уровнях БФА между разными регионами незначительны; во всех случаях уровни

БФА в моче в три раза ниже значения БЭ, которое составляет 2300 мкг/л (Krishnan с соавт., 2010 г. а) и основано на соответствующем значении TDI 50 мкг/кг массы тела, установленном EFSA. В то же время, в ходе нескольких эпидемиологических исследований было продемонстрировано негативное воздействие на функцию эндокринной системы при высоких уровнях БФА (Rochester, 2013 г.). Было указано на необходимость проведения лонгитудинальных/проспективных исследований с большим объемом выборки (Patel с соавт., 2014 г.) для верификации данного негативного воздействия БФА при его низком содержании в окружающей среде.

Бисфенол А является соединением, которое послужило причиной серьезных научных и политических дебатов. В январе 2013 г. в Швеции было запрещено использование бисфенола А и веществ, содержащих БФА, в лаках и покрытиях упаковок, предназначенных для детей до трех лет (EU, 2012).

Критический вопрос о потенциальном воздействии БФА на здоровье – это так называемая «гипотеза низкой дозы», которая указывает на то, что экспозиция к низким дозам может оказывать нелинейное воздействие. Другими словами, отсутствует «безопасный» уровень экспозиции. Токсикологические исследования показали, что экспозиция к низким дозам БФА может привести к последствиям, которые не всегда очевидны при воздействии более высоких доз (Vandenberg с соавт., 2012 г.).

Таблица 19. Содержание глюкуронидированного БФА в моче: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан

Подрегион	БФА-Glu (мкг/л)
Западная Европа ¹	2,0 (1,4 – 2,6) у взрослых 2,3 (1,8 – 2,7) у детей
Северная Европа ²	1,8 (1,2 – 3,2) у взрослых 1,6 (0,7 – 2,3) у детей
Южная Европа ³	1,9 (1,4 – 2,2) у взрослых 2,9 (1,8 – 4,2) у детей

¹ Бельгия, Германия, Люксембург, Франция (только взрослые)

² Дания, Нидерланды (только взрослые), Швеция
³ Испания, Словения

Источник: компиляция из Becker с соавт. (2009 г.); Casas с соавт. (2011 г.); Covaci с соавт. (2014 г.); Frederiksen с соавт. (2014 г.); Olsén с соавт. (2012 г.); UBA (2012 г.); Vandentorren с соавт. (2011 г.); Ye с соавт. (2008 г.)

В ходе недавнего обследования DEMOCOPHES уровни БФА в моче измерялись у детей 6-11 лет и их матерей в шести странах – Бельгии, Дании, Люксембурге, Словении, Испании и Швеции (Covaci с соавт., 2014 г.). Национальные значения ГС у матерей (N = 639) варьировали от 1,3 мкг/л в Швеции до 2,6 мкг/л в Бельгии, а ГС уровень для Европы составил 1,8 мкг/л. Уровни P90 варьировали от 3,5 мкг/л до 8,7 мкг/л, а максимальное значение составило 456 мкг/л, что намного ниже референтного значения для взрослых, которое составляет 2500 мкг/л в моче (ЕС, 2013 г.; Covaci с соавт., 2014 г.).

Национальные значения ГС для детей (N = 653) варьировали от 1,5 мкг/л в Швеции до 2,6 в Словении, а ГС уровень для Европы составил 2,0 мкг/л. Уровни P90 варьировали от 4,1 мкг/л до 14,9 мкг/л, а максимальное значение составило 822 мкг/л (Covaci с соавт., 2014 г.). Эти уровни были также намного ниже референтного значения БМЧ-I для детей, которое составляет 1500 мкг/л мочи.

Уровни у детей и матерей были практически одинаковыми во всех странах, кроме Словении, где значение ГС у детей было самым высоким среди всех шести стран. В то же время, уровень БФА у матерей в Словении был значительно ниже среднего значения для всей популяции проекта DEMOCOPHES.

Парабены

Парабены являются консервантами, которые с 1930-ых годов используются для производства большого спектра лекарственных препаратов и продуктов для гигиены, косметики, продуктов питания и детских товаров. Парабены и их соли используются в качестве консервантов благодаря их бактерицидному и фунгицидному действию. Они выявляются в сточных водах, реках, почве и домашней пыли. Несмотря на то, что парабены до сих пор считаются безопасными, были получены данные о их способности нарушать функцию эндокринной системы при воздействии высоких доз. Парабены являются эфирами пара-гидроксibenзойной кислоты. Наиболее часто используемыми парабенами являются метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен.

Известно, что парабены могут вызывать аллергические реакции, включая раздражение кожи и контактный дерматит на чувствительной и поврежденной коже

(Kirchhof & de Gannes, 2013 г.). Уровни парабонов в пробах биологических материалов человека зависят от использования потребительских и косметических продуктов с содержанием парабонов. Эти вещества обладают эстрогенной активностью, которая была продемонстрирована *in vitro* и *in vivo*. Эстрогенная активность повышается при удлинении боковой цепи (Boberg с соавт., 2010 г.; Kirchhof & de Gannes, 2013 г.). Парабены и их метаболиты также могут вызывать нарушение функции эндокринной системы (Boberg с соавт., 2010 г.; Smith с соавт., 2013 г.). Более того, антиперспиранты с содержанием парабонов могут повышать заболеваемость раком молочной железы (Abbas с соавт., 2010 г.). Была высказана гипотеза о том, что парабены могут способствовать развитию рака молочной железы, если выявляются в больших количествах в ее ткани (Abbas с соавт., 2010 г.; Harvey & Everett, 2004 г.; Kirchhof & de Gannes, 2013 г.). Несмотря на то, что в некоторых исследованиях не было показано четких взаимосвязей между уровнями парабонов в моче и репродуктивным здоровьем мужчин и женщин (Meeker с соавт., 2011 г.; Smith с соавт., 2013 г.), в исследовании Kirchhof и de Gannes (2013 г.) предполагалось, что экспозиция к парабенам может оказать негативное воздействие на репродуктивную систему мужчин. Уровни пропил- и бутилпарабонов в моче связаны с аллергической сенситизацией (Savage с соавт., 2012 г.). В целом, недостаточно данных по серьезным последствиям для здоровья при экспозиции к парабенам для того, чтобы обосновать необходимость государственного регулирования оборота этих соединений (Kirchhof & de Gannes, 2013 г.). Для парабонов не установлены значения БЭ.

Парабены быстро метаболизируются; поэтому данные БМЧ, полученные у отдельных испытуемых, отражают только недавнюю экспозицию (Koch et al., 2014). В Дании (Frederiksen с соавт., 2014 г.) более высокие уровни (Таблица 20) содержания метилпарабена (МетП) (10 мкг/л) и этилпарабена (ЭтП) (0,9 мкг/л) в моче были выявлены у детей в возрасте 5-9 лет по сравнению с участниками в возрасте 14-20 лет (5,4 и 0,4 мкг/л для МетП и ЭтП, соответственно) (Frederiksen с соавт., 2014 г.). Уровни МетП и этилпарабена (ЭтП) в моче беременных женщин и четырехлетних детей были значительно выше в Испании (191 мкг/л и 150 мкг/л, соответственно) по сравнению с Данией (Casas с соавт., 2011 г.). В Дании содер-

жание парабенов у беременных женщин и четырехлетних детей составило 8,8 мкг/л и 8,1 мкг/л, соответственно (Frederiksen с соавт., 2014 г.).

Социально-экономический статус может быть ключевым фактором для использования продуктов для личного ухода с содержанием парабенов. В Дании в 2010 г. был введен запрет на использование парабенов в товарах для детей. Недавно Европейская комиссия внесла поправки в Приложение II Регламента ЕС по косметическим средствам. К списку веществ,

запрещенных для использования в косметических продуктах, было добавлено пять парабенов (изопропилпарабен, изобутилпарабен, фенилпарабен, бензилпарабен и пентилпарабен). Таким образом, принимая во внимание быструю биокинетику и метаболизм, эти продукты, скорее всего, не будут выявлены в будущих исследованиях БМЧ, проведенных в государствах-членах ЕС. Однако это не касается других парабенов и, следовательно, необходимо продолжать исследования БМЧ для исследования остальных разрешенных парабенов и их метаболитов.

Таблица 20. Содержание метилпарабена (Меп) и этилпарабена (ЭтП) в моче

Подрегион/страна	Меп (нг/л)	ЭтП (нг/л)
Дания (Северная Европа)	10,0 (дети 5-9 лет) 5,4 (14-20 лет)	0,9 (дети 5-9 лет) 0,4 (14-20 лет)
Испания (Южная Европа)	191 (беременные женщины) 150 (дети 4 лет)	8,8 (беременные женщины) 8,1 (дети 4 лет)

Источник: Casas с соавт. (2011 г.) Б Frederiksen с соавт. (2014 г.)

Фталаты

Фталаты являются диалкил- или алкиларилэфирами ортобензолдикарбоновой кислоты (фталево́й кислоты). Они являются искусственными химическими веществами, которые производятся во всем мире объемами в несколько миллионов тонн ежегодно. Фталаты с длинной цепью - ди(2-этилгексил) фталат (ДЭГФ), ди-изо-нонил фталат (ДиНФ), ди-изо-децил фталат (ДиДФ) и ди(пропилгептил) фталат (ДПГФ), используются, в основном, для производства полимера поливинилхлорида (ПВХ) и пластизола. ДЭГФ также является основным пластификатором для медицинского оборудования с содержанием ПВХ, такого как контейнеры для крови или парентерального питания, трубки или катетеры. Фталаты с короткой цепью, такие как диметилфталат (ДМФ), диэтилфталат (ДЭФ), бутилбензилфталат (ББзФ), ди-п-бутилфталат (ДнБФ) и ди-изо-бутилфталат (ДиБФ), часто используются в качестве промышленных растворителей и смазочных жидкостей, добавок в текстильной индустрии, пестицидов, средств личной гигиены, красок и адгезивных материалов. ДЭФ и ДнБФ также используются в фармацевтической сфере в качестве ингредиента кишечнорастворимой оболочки некото-

рых лекарственных средств. ДиБФ также используется в синтезе дисперсионных клеев для бумаги и картонных упаковочных материалов. В процессе переработки ДиБФ может попасть в состав бумаги и бумажных упаковочных материалов, что приведет к его контакту с пищевыми продуктами, которые употребляются в пищу людьми.

Некоторые фталаты, такие как ДЭГФ, ДнБФ, ДиБФ, ББзФ, ДПФ и ДиНФ, нарушают развитие и репродуктивную функцию у грызунов, оказывая особое влияние на развитие половой системы у мужчин. Несмотря на то, что фталаты не обладают гормональной активностью, они модулируют эндогенный синтез фетального тестостерона в яичках и оказывают воздействие на образование инсулиноподобного фактора-3 и фолликулостимулирующего гормона (Koch & Angerer, 2012 г.; Latini, 2005 г.).

В ходе недавних эпидемиологических исследований было показано, что экспозиция к некоторым фталатам в окружающей среде может приводить к уменьшению аногенитального расстояния у новорожденных мальчиков, снижению

уровня половых гормонов у взрослых мужчин, снижению качества спермы, повреждению ДНК в сперматозоидах, абдоминальному ожирению, инсулинорезистентности, нарушению поведения или синдрому дефицита внимания с гиперактивностью, а также нарушению мужского поведения у маленьких мальчиков (Koch & Angerer, 2012 г.). Наиболее важным временем экспозиции является период внутриутробного развития - в фазе половой дифференциации под действием андрогенов (тестостерона), которая происходит в конце первого триместра беременности (Koch & Angerer, 2012 г.).

В настоящее время исследуется возможная взаимосвязь между экспозицией к фталатам и развитием аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (Braun, Sathyanarayana & Hauser, 2013; Jaakkola & Knight, 2008 г.; Tsai, Kuo & Ko, 2012г. г.). Новые данные когортных исследований показывают, что экспозиция в пренатальном и раннем постнатальном периоде нарушает психомоторное развитие ребенка (Polanska с соавт., 2014 г.), а выраженность негативного воздействия на здоровье может зависеть от пола ребенка (Tellez-Rojo, 2013 г.).

В ЕС ДЭГФ, ДнБФ, ДиБФ и ББзФ запрещены для использования в косметических продуктах, так как они считаются потенциальной канцерогенными и мутагенными веществами, а также репродуктивными токсикантами. Несмотря на запрет, ДЭГФ до сих пор можно найти в составе продуктов, продаваемых в Европе (Koch & Angerer, 2012 г.). Потребление полуфабрикатов, использование продуктов для личной гигиены и нахождение в помещении с виниловыми полами и обоями приводят к более высокому содержанию фталатов в моче.

Результаты обследования DEMOCOPHES приведены в таблице 21. Более высокий уровень метаболитов фталатов обычно выявляется у детей по сравнению с матерями, за исключением МЭФ, оборот которого не ограничен, и который, в основном, используется в косметических продуктах.

Возможным объяснением относительно высокой экспозиции детей может быть более широкий контакт с пылью во время игры на полу или на земле; более частый контакт рук и рта; большой объем потребления пищи по сравнению с взрослыми относительно своего веса. Значения ГС и Р90 метаболитов ДЭГФ значительно ниже соответствующего референтного значения БМЧ-I, которое составляет 500 мкг/л для детей и 300 мкг/л для женщин репродуктивного возраста (Таблица 2), а также значений БЭ, полученных из других источников (Таблица 3).

Наиболее высокие геометрические средние уровней фталатов были выявлены в Словакии, а самый низкий уровень в Люксембурге (Рисунок 10). В целом, содержание метаболитов ДЭГФ в моче было несколько выше в Восточной Европе по сравнению с Западной. Сопоставление экспозиции к ДЭГФ со средним значением валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения показывает, что наблюдается отрицательная корреляция уровня экспозиции к запрещенным фталатам и уровня благосостояния (Рисунок 11). Эта корреляция может быть связана с более широким потреблением дешевых пластмассовых материалов в странах с низким значением ВВП на душу населения.

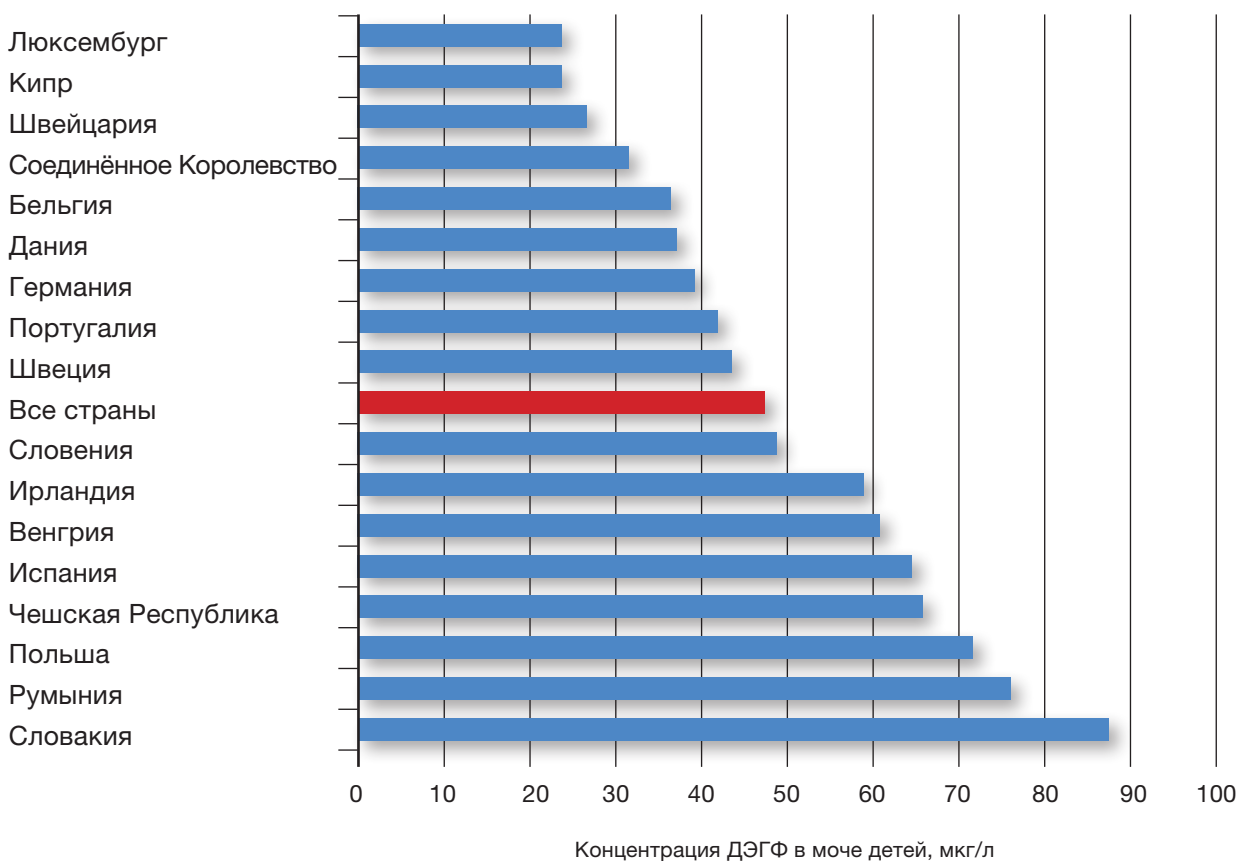
Временные ряды данных из German Environmental Specimen Bank (ESB) и других национальных обследований показали стабильное снижение содержания МЭГФ (основного метаболита ДЭГФ) в период с 1988 по 2008 гг., когда уровни метаболита снизились с 9 мкг/л до 3 мкг/л в Германии (UBA, 2012 г.), возможно, вследствие наложенных ограничений на использование ДЭГФ (Рисунок 12). В то же время, уровни МиНФ повышались на протяжении последних 15 лет. Различия во временных трендах различных фталатов связаны с изменениями в особенностях их производства и использования, что отражает изменения в законодательной базе по использованию фталатов. Одним из результатов таких нормативов является постепенная замена ДЭГФ на ДиНФ (Goen с соавт., 2011 г.).

Таблица 21. Обзор результатов проекта DEMOCOPHES по метаболитам фталатов в Европе: средние значения, 90ый перцентиль (P90) и значения на основе воздействия на здоровье

Биомаркер	Единицы измерения	Дети		Матери	
		Среднее	P90	Среднее	P90
Метаболиты ДЭГФ	мкг/л	48	141	29	93
МнБФ	мкг/л	35	98	24	68
МБзФ	мкг/л	7,1	28	4,5	18
МЭФ	мкг/л	34	160	48	259
МиБФ	мкг/л	45	135	30	89

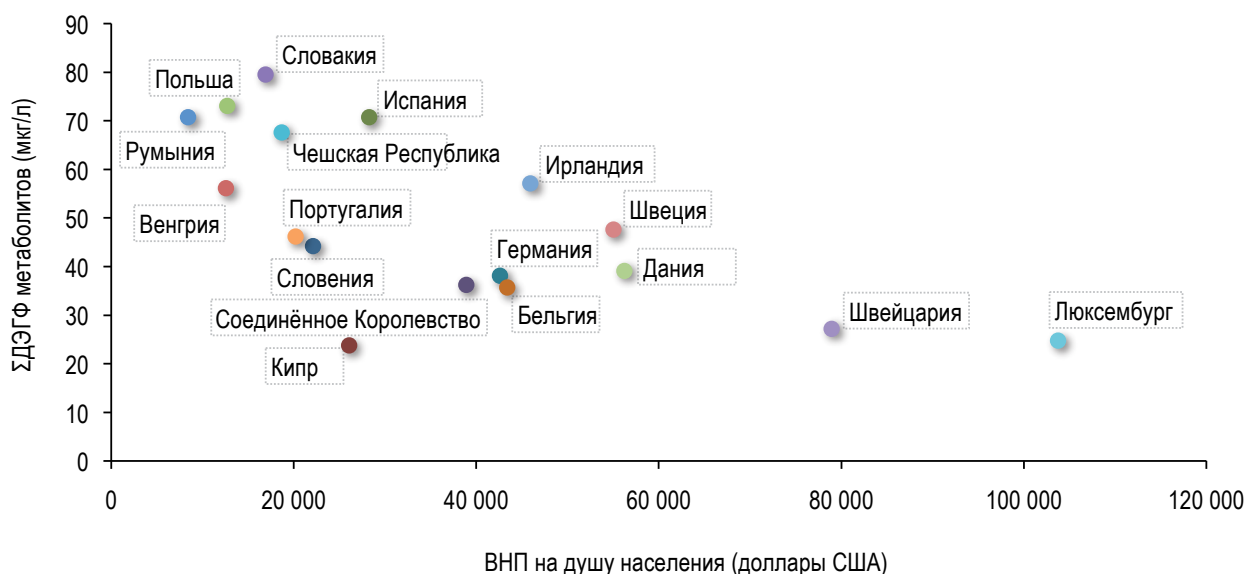
Источник: адаптированные данные из EU (2013)

Рисунок 10. Геометрические средние уровней метаболитов ДЭГФ в моче детей: нескорректированные данные DEMOCOPHES



Источник: Den Hond с соавт. (2015г.:256)

Рисунок 11. Отрицательная корреляция между уровнем ВВП на душу населения и общим уровнем метаболитов ДЭГФ в моче матерей



Источник: компиляция данных World Bank (2013); EU (2013)

Информация по фталатам из исследований, помимо DEMOCOPHES, ограничена, в основном, странами Западной и Северной Европы. Имеющиеся публикации предоставляют данные по различным метаболитам фталатов в разных возрастных группах. Обзор имеющихся данных по

содержанию МЭГФ в моче представлен в таблице 22. Недостаток данных из стран с более низким уровнем дохода – это важный вопрос вследствие выявленной прочной отрицательной взаимосвязи между уровнем ВВП на душу населения и уровнем экспозиции к фталатам.

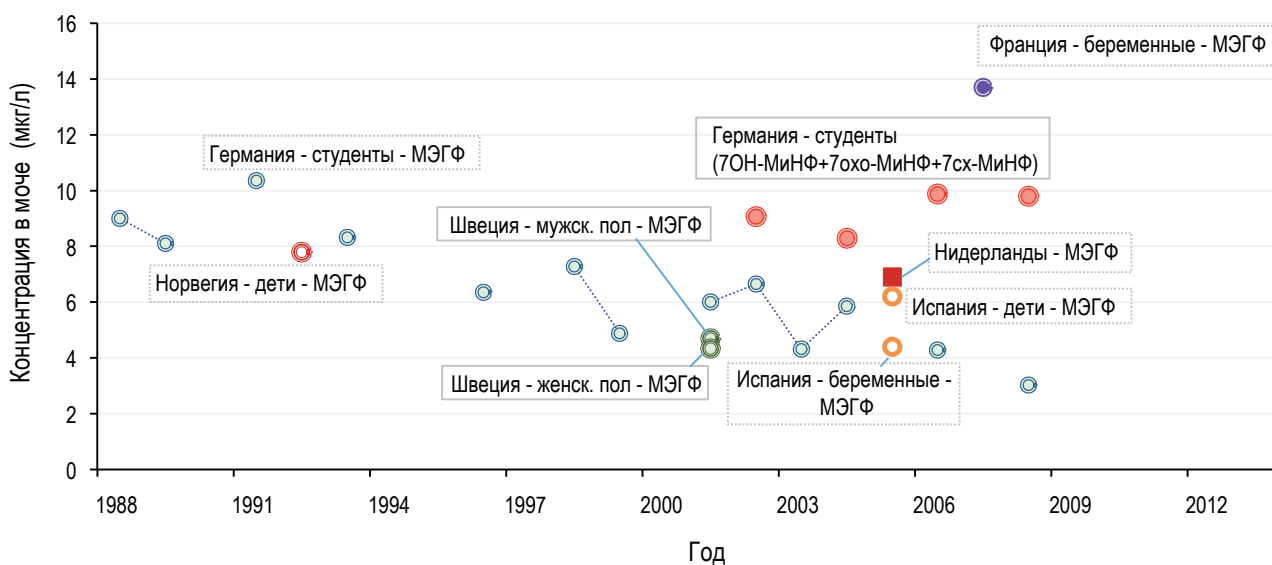
Таблица 22. Содержание МЭГФ (одного из основных метаболитов ДЭГФ по данным отдельных исследований в Европе

Страна – исследование	Популяция	Биологический материал	Аналит	Единицы измерения	Геометрическое среднее или медиана	Источник
Франция – ELFE	Беременные женщины	Моча	МЭГФ	мкг/л	13,7	(Vandentorren с соавт., 2011 г.)
Германия – Duisburg Birth Cohort Study	Матери	Моча	МЭГФ	мкг/л	4,6	(Kasper-Sonnenberg с соавт., 2012 г.)
Германия – Duisburg Birth Cohort Study	Дети	Моча	МЭГФ	мкг/л	4	
Германия – ESB	Студенты (до 2000 г.) – Мюнстер	Моча	МЭГФ	мкг/л	7,8	(UBA, 2012 г.)
Германия – ESB	Студенты (2000 г. или позднее) – Мюнстер	Моча	МЭГФ	мкг/л	5,0	

Таблица 22 (завершение)

Страна – исследование	Популяция	Биологический материал	Аналит	Единицы измерения	Геометрическое среднее или медиана	Источник
Германия – GerES	3-14 лет	Моча	МЭГФ	мкг/л	8,5	(Koch с соавт., 2011 г.)
Германия – GerES	3-5 лет	Моча	МЭГФ	мкг/л	4,6	
Германия – GerES	6-8 лет	Моча	МЭГФ	мкг/л	6,2	
Германия – GerES	9-11 лет	Моча	МЭГФ	мкг/л	6,8	
Германия – GerES	12-14 лет	Моча	МЭГФ	мкг/л	7,8	
Нидерланды – Generation R	Беременные женщины (18-41 год)	Моча	МЭГФ	мкг/л	6.9	(Ye с соавт., 2008 г.)
Норвегия – ECA	Дети (10 лет)	Моча	МЭГФ	мкг/л	7,8	(Bertelsen с соавт., 2013 г.)
Испания – INMA	Беременные женщины	Моча	МЭГФ	мкг/л	4,4	(Casas с соавт., 2011 г.)
Испания – INMA	Дети (4 года)	Моча	МЭГФ	мкг/л	6,2	
Швеция – PIVUS	Пожилые мужчины (70 лет)	Сыворотка крови	МЭГФ	мкг/л	4,7	(Olsén с соавт., 2012 г.)
Швеция – PIVUS	Пожилые женщины (70 лет)	Сыворотка крови	МЭГФ	мкг/л	4,3	

Рисунок 12. Изменения во времени концентрации МЭГФ, метаболита ДЭГФ (синие точки), и МиНФ, метаболита ДиНФ (красные точки), в моче



Источник: Ye с соавт. (2008 г.); Casas с соавт. (2011 г.); Vandentorren с соавт. (2011 г.); Olsén с соавт. (2012 г.); UBA (2012 г.); Bertelsen с соавт. (2013 г.).

Данные немецкого обследования ESB по фталатам показали, что для ДиНФ, который заменил ДЭГФ в качестве пластификатора, суммарная концентрация всех трех основных метаболитов (7ОН-МиНФ, 7охоМиНФ и 7сх-МиНФР) в Германии (UBA, 2012 г.) близка к соответствующим значениям БЭ, которые составляют 10,6 мкг/л для женщин репродуктивного возраста и 15,0 мкг/л для детей (Hays с соавт., 2011 г.) (Таблица 3).

Важно иметь в виду, что во всех будущих исследованиях БМЧ в Европе должен проводиться эффективный мониторинг заменителей ДЭГФ, например, ДиНФ, и их метаболитов.

Летучие органические соединения (ЛОС)

Органические соединения с точкой кипения между 50оС и 260оС считаются ЛОС. Наиболее распространенными ЛОС являются бензол, толуол, этилбензол, ксилол, стирол и терпены (например, а-пинол и лимонол). Эти вещества широко используются в большом количестве продуктов для домашнего применения, таких как краски, лаки, воски, растворители, моющие средства. Эти вещества также попадают в окружающую среду при использовании ксероксов и принтеров (Cox, Little & Hodgdon, 2002г.; Hodgson с соавт., 2000 г.; Katsoyiannis, Leva & Kotzias, 2008г.; Wilke, Jann & Brödner, 2004г.; Yu с соавт., 2006 г.). ЛОС вызывают целый ряд негативных последствий для здоровья. Наиболее важное соединение – бензол –

обладает канцерогенным действием, который является причиной развития острого миелолейкоза (ОМЛ). Он может также вызывать повреждение нервной системы при высоких уровнях экспозиции, что может наблюдаться в условиях производства.

Значительные различия в содержании неметаболизированного бензола в моче (Таблица 23), который является наиболее надежным маркером экспозиции к бензолу, были продемонстрированы в сравнительном исследовании курильщиков и некурящих людей в Италии (Fustinoni с соавт., 2005 г.). В ходе другого исследования не было показано значительных различий между участниками, подвергающихся воздействию паров от муниципальных заводов по утилизации твердых отходов, и лиц, не подвергающихся такому воздействию (Ranzi с соавт., 2013 г.). В Германии уровни S-фенилмеркаптуровой кислоты были в десять раз выше у курильщиков (1,31 мкг/г креатинина) по сравнению с некурящими (0,12 мкг/г креатинина) (Schettgen, Musiol & Kraus, 2008г.). Кроме того, Wilhelm с соавт. (2007 г.) изучили воздействие промышленных источников (т.е. горячих точек) на здоровье детей в Северном Рейне-Вестфалии, Германия, и выявили отсутствие значительных различий в уровнях S-фенилмеркаптуровой кислоты в моче у детей, подвергавшихся и не подвергавшихся такому воздействию. Значения ГС у детей в горячих точках не достигали порога LOD, который составляет 0,2 мкг/л.

Таблица 23. Содержание бензола (неметаболизированного) и его метаболита S-фенилмеркаптуровой кислоты (S-ФМК) в моче: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних или медиан

Подрегион/ страна	Бензол (нг/л)	S-ФМК (мкг/г креатинина)	S-ФМК (мкг/л)
Германия (Западная Европа)		0,12 (некурящие) 1,31 (курильщики)	< 0,2 (некурящее население, проживающие в промышлен- ных горячих точках) < 0,2 (некурящее население, проживающее за пределами промышленных горячих точек)
Италия (Южная Европа)	155 (некурящие, 2005 г.) 560 (курильщики, 2005 г.) 117 (некурящие, 2013 г.) 128 (некурящее насе- ление, проживающее вблизи мусоросжигательных заводов, 2013 г.)		

Источник: компиляция из Fustinoni с соавт. (2005 г.); Wilhelm с соавт. (2007 г.); Schettgen, Musiol & Kraus (2008 г.); Ranzi с соавт (2013 г.)

Ключевым фактором, который влияет на экспозицию к бензолу, является проживание вблизи улиц в активном дорожном движении (Karakitsios с соавт., 2010 г.) и заправок станций (Karakitsios с соавт., 2007). Снижение уровня неметаболизированного бензола в моче отражает прогрессивное снижение содержания бензола в окружающем воздухе в Европе за последнее десятилетие. Это может быть результатом уменьшения выбросов от передвижных источников вследствие постоянного обновления автопарка в Европе и совершенствования двигателей внутреннего сгорания (Karakitsios с соавт., 2013 г.). Так как экспозиция к бензолу широко распространена, имеющиеся данные БМЧ дают лишь ограниченную информацию о распределении рисков и основных источников экспозиции. Долговременная экспозиция к бензолу у людей, проживающих около автозаправочных станций и других горячих точек, остается важной проблемой.

По мере снижения выбросов от автомобилей, другие источники бензола становятся относительно более важными, например, выброс бензола из источников внутри помещений, включая побочные струи дыма, сжигание биомассы для обогрева и приготовления пищи, а также эмиссию от строительных материалов. Так как выбросы бензола от автотранспорта и интенсивность вентиляции внутри помещений выше в Южной Европе, неудивительно, что уровни бензола в воздухе внутри помещений также более высоки на юге по сравнению с севером Европы (Sarigiannis с соавт., 2011 г.). Источники горения внутри помещений, такие как керосиновые обогреватели,

также могут быть важным источником экспозиции к бензолу в государствах-членах, в которых такие способы обогрева до сих пор распространены (Lam с соавт., 2012 г.). Нехватка данных БМЧ из стран с ограниченными ресурсами, в которых уровни экспозиции могут быть выше, чем в развитых странах, является серьезным ограничением данного анализа.

Полиароматические углеводороды (ПАУ)

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – это класс устойчивых в окружающей среде органических соединений, которые формируются, в основном, в процессе неполного сгорания органических молекул. ПАУ состоят из двух или более конденсированных ароматических колец, в которых определенные атомы углерода являются общими для нескольких колец. Они состоят только из углерода и водорода. ПАУ являются твердыми веществами с высокой температурой плавления и кипения, низкой летучестью при комнатной температуре и очень низкой растворимостью в воде. Они высоколипофильны и растворимы в органических растворителях.

Токсичность ПАУ оценивалась несколькими национальными и международными организациями, такими как ATSDR, EPA США, Международной программой химической безопасности (IPCS), Научным комитетом по продуктам питания (SCF) и Объединенным экспертным комитетом ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA). Следующие 16 ПАУ (Таблица 24) имеют наибольшее значение в плане потенциальной экспозиции и негативного воздействия на здоровье (EPA, 1977; EU, 2005).

Таблица 24. 16 ПАУ, наиболее значимых для общественного здоровья

бенз[а]антрацен	хризен	дибензо[а,і]пирен
бензо[б]флуорантен	циклопента[сd]пирен	индено[1,2,3-сd]пирен
бензо[і]флуорантен	дибенз[а, h]антрацен	5-метилхризен
бензо[к]флуорантен	дибензо[а, е]пирен	бензо[с]флуорен
бензо[ghi]перилен	дибензо[а, h]пирен	
бензо[а]пирен	дибензо[а, і]пирен	

Токсикологические исследования показали, что ПАУ могут вызывать различные виды онкологических заболеваний. Повышенный риск рака легких, кожи и мочевого пузыря наблюдался также у рабочих, подвергавшихся воздействию ПАУ (Liu &

Waalkes, 2008 г.). Механизм канцерогенеза под воздействием ПАУ состоит в связывании метаболитов ПАУ с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) в точках, критических для регуляции дифференциации или роста клеток. Клетки, характеризующиеся

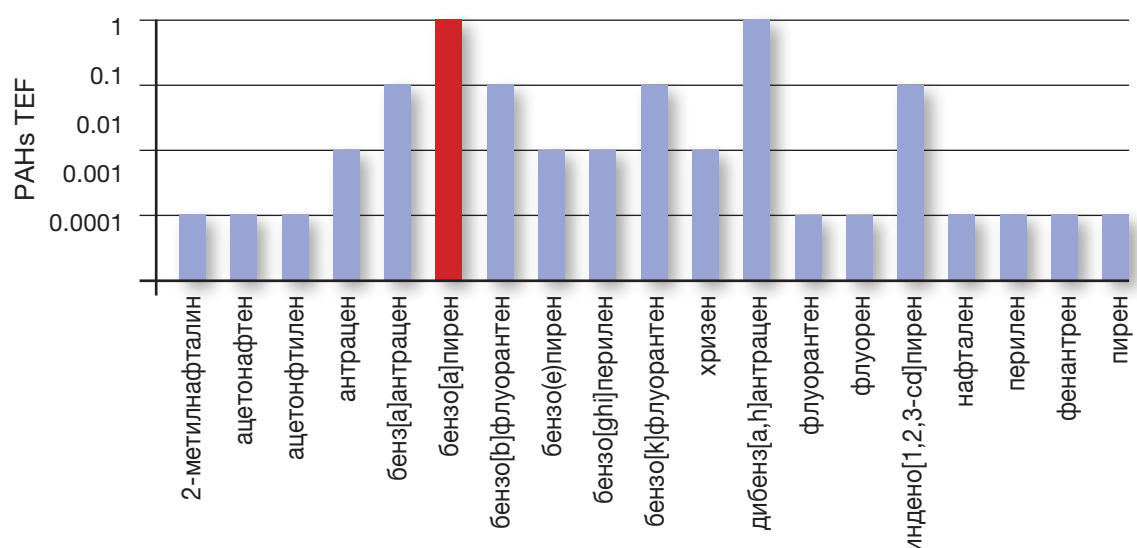
быстрой репликацией, например, клетки костного мозга, кожи и легких, поражаются наиболее часто.

Экспозиция к ПАУ происходит по различным путям, например, при ингаляции и употреблении загрязненной пищи. Они могут вызывать онкологические заболевания различной локализации (легкие, желудочно-кишечный тракт, кожа). Так как ПАУ считаются канцерогенными, не установлен порог безопасной экспозиции, поэтому значений БЭ для ПАУ также не установлены. Максимальное содержание в пищевых продуктах бензо(а)пирена и общее содержание бензо(а)пирена, бенз(а)антрацена, бензо(б)

флуорантена и хризена регулируются Регламентом Комиссии (ЕС) №835/2011 (ЕС, 2011 г. а). Однако отсутствуют другие юридические инструменты, регулирующие производство и/или использование ПАУ.

В Предварительных рекомендациях по количественной оценке риска полициклических ароматических углеводородов (Schoeny & Poirier, 1993 г.) ЕРА рекомендует использование токсического эквивалента (ТЕФ) для конвертации концентраций 19 канцерогенных ПАУ (цПАУ) в эквивалентную концентрацию бензо(а)пирена (Б[а]П). На данной схеме (Рисунок 13) ТЕФ для Б[а]П установлен на уровне единицы.

Рисунок 13. Токсические эквиваленты (ТЕФ) для 19 полициклических ароматических углеводородов (ПАУ)



Источник: адаптировано из Schoeny & Poirier (1993 г.)

Аналогично ЛОС, уровни ПАУ и их метаболитов в моче (Таблица 25) зависят от близости источников сгорания, например, муниципальных заводов по утилизации твердых отходов (Ranzi с соавт., 2013 г.). Содержание 1-гидроксипирена (основного метаболита ПАУ) было выше у курильщиков (0,14 мкг/г креатинина) по сравнению с некурящими (0,08 мкг/г креатинина) в исследовании Lafontaine с соавт. (2006 г.), но не в исследовании Leroyer с соавт. (2010 г.). Близость к горячим точкам промышленных выбросов в Германии оказывает значительное воздействие на уровни экспозиции к ПАУ, а средний уровень 1-гидроксипирена (1-ОН-Р) составляет 0,31 мкг/г креатинина у детей, проживающих вблизи горячих точек, и 0,15 мкг/г креатинина у детей, прожи-

вающих далеко от горячих точек (Wilhelm с соавт., 2007 г.). Во всех случаях уровни 1-ОН-Р были ниже референтного значения, которое составляет 0,5 нг/л.

Исследования в Чешской Республике (Rossner с соавт., 2011 и 2013 гг.) показали, что уровни бензо[а]пиреновых аддуктов ДНК были одинаковыми в регионах Острава и в Праге, несмотря на то, что уровни Б[а]П в районе Острава были более, чем в восемь раз выше. Это было связано с более эффективной способностью к репарации ДНК у популяции с высокой экспозицией. Нелинейная взаимосвязь между уровнями экспозиции и формированием ДНК аддуктов или развитием оксидативного стресса указывает на необходимость использова-

ния расширенных методов мульти-омики, которые помогут объяснить наблюдаемые взаимосвязи и раскрыть механизмы взаимодействия токсикантов в окружающей среде и организма человека, на которые оказывают влияние генетические и другие внутренние факторы.

Экспозиция к ПАУ зависит от близости к источникам интенсивного сгорания, таким как дороги с активным дорожным движением, муниципальные заводы по утилиза-

ции отходов и промышленные предприятия. Дополнительным источником ПАУ является сгорание твердого топлива для обогрева помещений. В этой связи особое внимание необходимо уделить использованию биомассы в крупных городах, что при недостаточном контроле может внести значительный вклад в общий уровень экспозиции к ПАУ городского населения. Сжигание биомассы для обогрева может также повышать уровень экспозиции внутри помещений.

Таблица 25. Содержание 1-гидроксипирена (1-ОН-Р), основного метаболита ПАУ, Σ 1-, 2-, 3-, 4- и 9-гидроксифенантронов (Σ ОН-Ph) и антрацена в моче: арифметические средние (мин.-макс.) национальных геометрических средних и медиан

Подрегион/страна	1-ОН-Р (мкг/г креатинина) – некурящие	1-ОН-Р (мкг/г креатинина) – курильщики	1-ОН-Р (мкг/г креатинина) – не промышленные	1-ОН-Р (мкг/г креатинина) – промышленные	1-ОН-Р референтное значение	Σ ОН-Ph (мкг/г креатинина)	Антрацен (мкг/л)
Бельгия, Германия, Франция (Западная Европа)	0,14 (0,08-0,2)	0,14 (Франция)	0,15 (Германия)	0,31 (Германия)	RV95 0,5 мкг/л или 0,3 мкг/г креатинина для Германии (Wilhelm с соавт., 2008 г.)		
Италия (Южная Европа)							0,6 – все население 0,9 – населения вблизи муниципальных мусоросжигательных заводов
Испания (Южная Европа)	ГС 0,079	ГС 0,184	ГС 0,117			Курильщики: 3,17 Некурящие: 0,089 Непромышленные районы: 1,30	

Источник: Lafontaine с соавт. (2006 г.); Wilhelm с соавт. (2007 г.); Leroyer с соавт. (2010 г.); Morrens с соавт. (2012 г.); Bartolomé с соавт. (2015 г.)

Нет достаточных доказательств того, что экспозиция к ПАУ снизилась за последние десять лет в Европе. В плане пространственной дифференциации экспозиция к ПАУ будет выше в зонах интенсивного дорожного движения и промышленной деятельности. Такие индивидуальные факторы, как образ жизни, например, курение и сжигание биомассы для обо-

грева помещений и приготовления пищи, также являются важными детерминантами экспозиции. Источники сжигания топлива в помещениях, хотя и редки в странах с высоким уровнем благосостояния, могут играть важное значение в некоторых государствах-членах Центральной и Западной Азии, где данные БМЧ по ПАУ в настоящее время отсутствуют.

5.

Применение данных БМЧ: возможности и проблемы

Биомониторинг человека может быть важным дополнением к традиционным источникам информации, используемой для разработки политики по защите общественного здоровья и оценки регуляторного риска. Как показал анализ текущих трендов биомониторинговых значений, наблюдаемых у европейского населения, данные БМЧ могут выявить подгруппы с повышенным уровнем экспозиции, а также предоставить независимые оценки успеха мер по снижению уровня экспозиции на региональном, национальном и международном уровне. Примерами являются межнациональные различия в уровнях ДДТ, фталатов и ртути в пробах биологических материалов человека, а также изменения уровня экспозиции к СОЗ, которые отражают позитивный эффект внедрения Стокгольмской конвенции (UNEP, 2011 г.), а также последствия широкого использования пластификаторов, которые были внедрены в качестве заменителя ДЭГФ.

Данные БМЧ могут использоваться для оценки экономической эффективности политики по защите общественного здоровья, направленной на профилактику экспозиции и раннее выявление нарушений гомеостаза, которые могут привести к негативному воздействию на здоровье. Могут существовать проблемы несовместимости данных вследствие использования различного дизайна исследований, методов набора участников и отбора проб, пробелов в данных (особенно в странах Региона с ограниченными исследовательскими ресурсами) и нехватки дополнительной информации по характеристикам исследуемой популяции, уровням загрязнителей в окружающей среде и источникам экспозиции. Анализ изменений показателей БМЧ во времени может также выявить новые загрязнители окружающей среды и определить приоритеты для новых политических мер. Ключевым преимуществом использования данных БМЧ является возможность выявления угроз для общественного здоровья до того, как они приведут к развитию значительного

негативного воздействия на популяционном уровне.

Этот обзор, в основном, посвящен биомаркерам экспозиции к ксенобиотикам. В то время, как биомаркеры эффекта и чувствительности обсуждаются во вступлении, сравнения таких биомаркеров между странами и оценка их изменений во времени не входила в задачи настоящего отчета, в основном, вследствие отсутствия общепринятых стандартизованных методов сбора и интерпретации таких данных. Более широкое применение биомаркеров эффекта и чувствительности при изучении общественного здоровья потребует гармонизации методов оценки и разработки стандартизованных подходов к интерпретации данных, включая установку референтных значений и изучение системного воздействия. Например, дальнейшая поддержка исследований, направленных на разработку и валидизацию новых биомаркеров эффекта эндокринных разрушителей (ЭР) позволит изучить взаимосвязь между экспозицией к ЭР и их субклиническим воздействием на здоровье, которое может приводить к нарушению функции эндокринной системы и различным заболеваниям.

Дальнейшие исследования также необходимы для разработки и валидизации биомаркеров субклинического эффекта, которые отражают сочетанное воздействие множества неблагоприятных химических, физических и биологических факторов. Другими областями исследований станет применение сложных методов статистического анализа для определения сочетанного воздействия множества биомаркеров экспозиции на здоровье. Такие статистические методы позволят провести анализ воздействия на здоровья смесей химических веществ. Методы анализа данных БМЧ, полученных в ходе лонгитудинальных обследований, а также методы изучения взаимосвязей между биомаркерами субклинического эффекта и манифестацией заболеваний, выявляемых в ходе

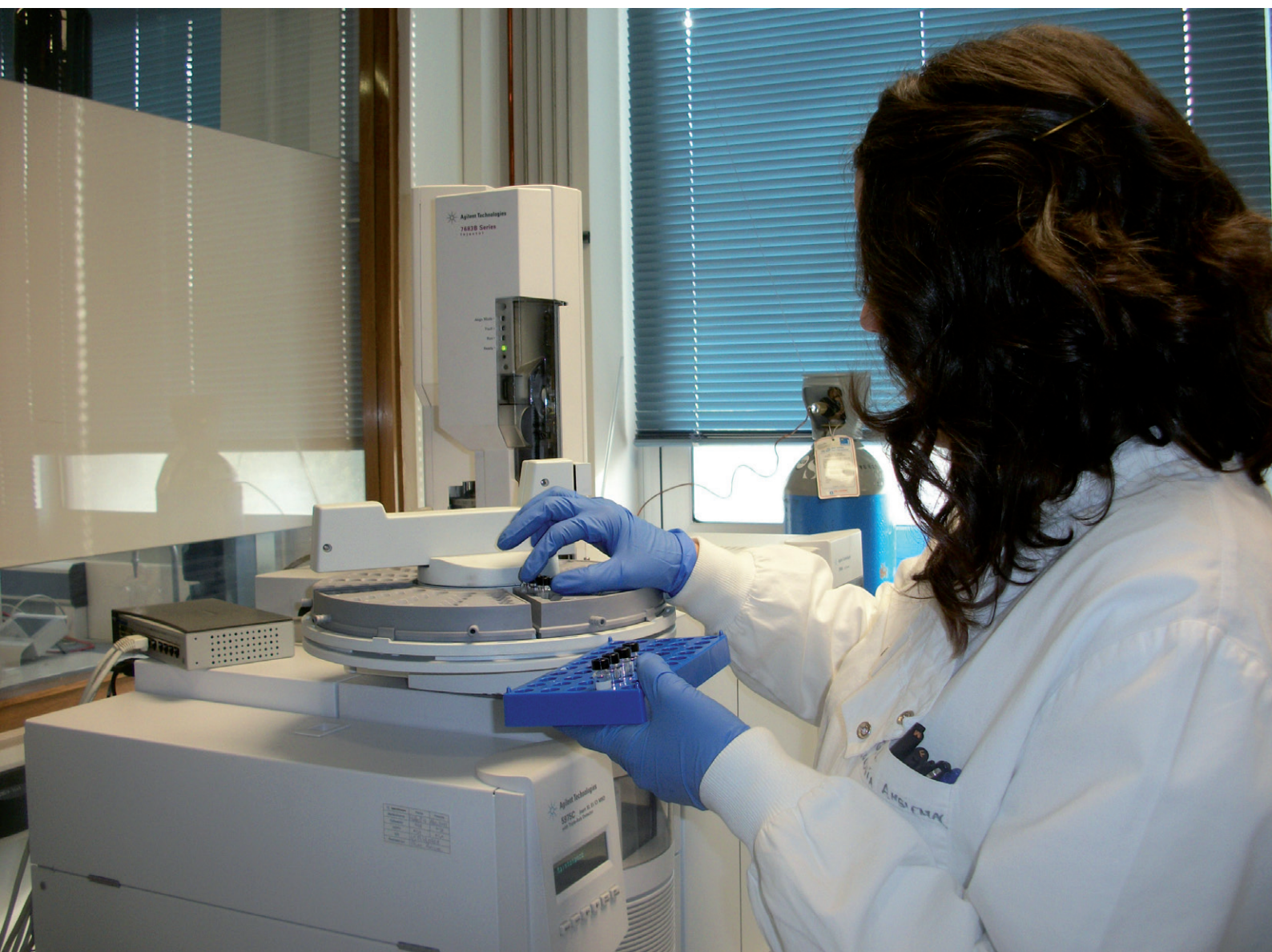
эпидемиологических исследований, также требуют дальнейшего развития.

Данные БМЧ могут помочь выявить подгруппы населения с повышенным риском развития негативных последствий для здоровья при воздействии загрязнителей окружающей среды, например, подгруппы с повышенным уровнем экспозиции к ксенобиотикам вследствие особенностей образа жизни, питания или социально-экономического статуса. Например, анализ имеющихся данных БМЧ показал четкую взаимосвязь между социально-экономическими характеристиками стран, включая уровень ВВП на душу населения, и уровнями определенных загрязнителей

окружающей среды (ДДТ, пластификаторы и т.д.). Дальнейший анализ данных БМЧ может выявить аналогичные взаимосвязи в определенных странах, где уровни экспозиции может различаться между регионами или у отдельных подгрупп, проживающих на одной территории. Сочетание данных БМЧ с информацией по образу жизни, потреблению и источникам экспозиции может помочь разработать направленные вмешательства для снижения экспозиции в уязвимых группах. БМЧ может также стать важным инструментом оценки экспозиции, риска для здоровья и повышения осведомленности об угрозах для здоровья в зонах промышленного загрязнения.



© Instituto de Salud Carlos III/Marta Esteban



Состояние исполнения обязательств Пармской конференции

Анализ имеющихся данных БМЧ показал, что экспозиция к некоторым загрязнителям, таким как СОЗ, свинец и фталаты, снижается. В то же время экспозиция к другим важным загрязнителям, включая ртуть, кадмий и мышьяк, остается на стабильном уровне. Экспозиция к диизонилфталату (ДиНФ), который пришел на замену ДЭГФ в качестве пластификатора, растет. В государствах-членах Европейского региона ВОЗ наблюдаются значительные различия уровней экспозиции, связанные с различиями в питании, регуляторной сфере, поведении потребителей и другими факторами. Уровни некоторых загрязнителей, таких как ДДТ и фталаты, демонстрируют четкую обратную взаимосвязь с ВВП на душу населения. Экспозиция к другим загрязнителям, таким как метилртуть, связана с питанием и образом жизни, которые могут быть особенно распространены в определенных регионах. Необходимы дальнейшие усилия для продвижения здорового образа жизни и профилактики заболеваний, связанных с химической, биологической и физической окружающей средой. Это две задачи, которые отражают конкретные цели, установленные в Пармской Декларации (Европейское региональное бюро ВОЗ, 2010 г.).

Раздел А. Охрана здоровья детей Региональная приоритетная задача (РПЗ) 4, обязательство (i):

Мы будем всемерно использовать принципы и положения соответствующих международных соглашений. Мы будем содействовать внедрению Стратегического подхода к международному регулированию химических

веществ (СПМРХВ), а также содействовать разработке глобального правового документа по ртути.

В ходе недавних международных и национальных обследований было показано, что экспозиция к ртути остается важной проблемой для общественного здоровья в целом ряде государств-членов с высоким потреблением морепродуктов. Глобальный инструмент по ртути (Конвенция Минамата) был принят в 2013 г. По состоянию на ноябрь 2014 г. более половины государств-членов Европейского региона ВОЗ подписали Конвенцию Минимата (UNEP, 2014). БМЧ станет важным инструментом описания исходных условий и мониторинга эффекта Конвенции по снижению текущей экспозиции людей. ВОЗ сотрудничает с Программой ООН по окружающей среде (UNEP) в деле разработки международного плана применения БМЧ в качестве глобального инструмента мониторинга экспозиции населения к ртути. Эта инициатива основана на опыте, полученном в ходе проектов COPHES, DEMOCOPHES, CROME и национальных обследований в Европейском регионе ВОЗ, а также текущей работы по продвижению использования гармонизированной методологии БМЧ для оценки пренатальной экспозиции к ртути в Регионе.

Скоординированные политические меры глобального масштаба были внедрены в рамках Стокгольмской конвенции для уменьшения экспозиции к СОЗ. Наблюдаемые тенденции к снижению экспозиции к СОЗ в образцах ткани человека отражают успех в деле внедрения Стокгольмской конвенции и соответствующих национальных политических мер по снижению

1 Таких как Базельская конвенция о контроле за трансграничной перевозкой опасных отходов и их удалением, Роттердамская конвенция о применении процедуры предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле, Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях, а также Протоколы по тяжелым металлам и по стойким органическим загрязнителям к Конвенции 1979 г. о трансграничном загрязнении воздуха на большие расстояния.

выбросов ПХБ, диоксинов, ДДТ и других хлорорганических пестицидов. Однако экспозиция к СОЗ на ранних этапах жизни через загрязненное грудное молоко остается важной проблемой. Уровень потребления диоксинов младенцами через загрязненное грудное молоко все еще превышает безопасные значения. Новые данные о высоком уровне ДДТ в грудном молоке в Таджикистане демонстрируют необходимость более активных мер, направленных на полное прекращение использования данного пестицида.

Общей целью Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ) является четкое управление обращением химических веществ на всех этапах их жизненного цикла, так чтобы к 2020 г. химические вещества использовались и производились таким способом, который приводит к минимизации значительного негативного воздействия на здоровье человека и окружающую среду. Цель будет достигнута, среди прочего, при помощи осуществления мероприятий, указанных в Глобальном плане действий. Наблюдаемые взаимосвязи между уровнем ВВП на душу населения и уровнями экспозиции к некоторым химическим загрязнителям в государствах-членах указывают на необходимость дальнейших действий по оптимизации управления химическими веществами и снижения экспозиции в странах с ограниченными внутренними ресурсами.

РПЗ 4, обязательство (ii):

Мы ставим цель защитить каждого ребенка от рисков, связанных с воздействием вредных веществ и препаратов, уделяя особое внимание беременным и кормящим женщинам и местам, где дети живут, учатся и играют. Мы будем выявлять эти риски и обеспечим их устранение в максимально возможной степени к 2015 г.

Национальные и международные программы БМЧ помогли выявить и оценить риски для беременных и кормящих женщин и детей. В ответ на данные, полученные в ходе этих программ и из других актуальных источников информации, в ЕС и отдельных государствах-членах были разработаны регуляторные меры. Примерами стали документы, регулирующие оборот бисфенола А (ЕС, 2011 г. b) и хлороорганических пестицидов (EU, 2004 г.).

Необходимы дальнейшие исследования для всеобъемлющего изучения рисков для детей на пренатальном этапе их развития и в период младенчества, связанных с воздействием низких уровней эндокринных разрушителей и смесей химических веществ. Дальнейшая разработка и применение биомаркеров, включая биомаркеры раннего эффекта, может ускорить прогресс в этих сферах.

В то время, как риски, связанные с экспозицией к классическим загрязнителям, таким как ртуть, относительно хорошо изучены, элиминация данного риска потребует значительных инвестиций и координированных усилий в Регионе и на мировом уровне.

Основной задачей остается подробное изучение экспозиции к ксенобиотикам, особенно, органическим соединениям, в государствах-членах с ограниченными внутренними ресурсами, например, в странах Восточной и Юго-восточной Европы. Такие источники выбросов и экспозиции, как сжигание биотоплива в помещениях при обогреве и приготовлении пищи, стали редкими или полностью исчезли во многих странах Западной Европы. Однако они все еще могут преобладать в государствах-членах с ограниченными ресурсами.

РПЗ 4, обязательство (iii):

Мы будем принимать необходимые меры по минимизации выявленных рисков воздействия канцерогенов, мутагенов и репродуктивных токсикантов [...] и эндокринных разрушителей, и призываем других партнеров к действиям в этом же направлении[...]

Использование некоторых канцерогенов и мутагенов было запрещено в Европейском Союзе после принятия Директивы по ограничению содержания вредных веществ 2002/95/ЕС и Косметической директивы 76/768/ЕЕС. Список запрещенных веществ включает: свинец, ртуть, кадмий, шестивалентный хром, полибромированные бифенилы [ПББ] и полибромированные дифенилэферы [ПБДЭ]. Значительные усилия были предприняты по снижению непреднамеренной экспозиции населения к данным веществам в окружающей среде (через окружающий воздух, почву, питьевую воду и продукты питания).

РПЗ 4, обязательство (iv):

Мы призываем к более углубленному изучению потенциально вредных раздельных и сочетанных воздействий устойчивых, и биоаккумулируемых химических веществ и эндокринных разрушителей, а также к поиску более безопасных заменителей этих веществ. [...] Мы будем разрабатывать и использовать более совершенные методы оценки как связанных с ними рисков для здоровья, так и связанной с ними пользы.

Новые исследования по репродуктивным токсикантам и эндокринным разрушителям были проведены в рамках национальных и международных программ, например, программ, финансируемых Европейской комиссией в ЕС.

Основными проблемами в деле улучшения наших возможностей для эффективного управления риском, связанным с репродуктивными токсикантами и эндокринными разрушителями, являются: сложность соответствующих биологических механизмов, широкое использование большого количества таких химических веществ и отсутствие международного консенсуса по их токсикологическим характеристикам. ВРА является типичным примером. Несмотря на то, что наблюдаемые уровни в пробах материалов человека (несколько нг/л) намного ниже соответствующих значений БЭ, составляющих 2300 нг/л, в некоторых эпидемиологических исследованиях были продемонстрированы взаимосвязи между экспозицией к (низким уровням) ВРА и негативными последствиями для здоровья, связанными с нарушением эндокринных функций. В данном контексте передача знаний и гармонизация процедур анализа, отбора проб и оценки важна для поддержки политических мер, направленных на улучшение защиты европейского населения.

Дальнейшее развитие необходимых инструментов расчета и моделей для тщательной интерпретации данных БМЧ необходимо для более активного использования данных БМЧ для оценки рисков и воздействия на здоровье.

В то время, как во многих государствах-членах в западной части Региона проводятся национальные программы БМЧ или другие проекты с использованием БМЧ, существуют значительные пробелы

данных в восточной части Региона. Необходимы дальнейшие усилия для описания временных трендов и выявления подгрупп населения, для которых существует повышенный риск негативного воздействия на здоровье вследствие высокого уровня экспозиции.

В Секции D “Необходимые знания и инструменты для формирования и реализации политики” статья 11 постулирует:

Мы будем содействовать разработке стандартного и рационального подхода к использованию методов биомониторинга человека, чтобы способствовать реализации научно обоснованных мер охраны здоровья населения и окружающей среды, включая меры по повышению осведомленности людей о возможных профилактических мерах.

Усилия по разработке целостного и рационального подхода к БМЧ для использования в оценке риска для здоровья, связанного с неблагоприятными факторами окружающей среды, предпринимаются на протяжении последних лет, как показано в ходе проектов COPHES/DEMOCOPHES и CROME, финансируемых Европейской комиссией.

Европейским региональным бюро ВОЗ было проведено несколько международных семинаров по использованию БМЧ при оценке экспозиции, а также предприняты начальные шаги по продвижению и облегчению использования гармонизированной методологии БМЧ в восточной части Европейского региона.

Необходимо укрепление потенциала и расширение использования международных схем оценки и контроля качества (QA/QC), гармонизация процессов отбора проб, их лабораторного анализа, анализа данных об экспозиции, а также процедур отчетности и интерпретации данных для использования потенциала БМЧ по информированию и улучшению оценки рисков воздействия химических веществ на здоровье людей. Это особенно актуально в восточной части Региона. Гармонизированные процедуры отбора проб, их хранения, аналитической обработки и сбора дополнительной информации (например, информации о питании и физической активности) позволят значительно повысить ценность данных БМЧ для поддержки процессов принятия решений и разработки политики для защиты общественного здоровья.

- Abbas S, Greige-Gerges H, Karam N, Piet MH, Netter P, Magdalou J (2010). Metabolism of parabens (4-hydroxybenzoic acid esters) by hepatic esterases and UDP-glucuronosyltransferases in man. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 25(6):568–577.
- Abbott A (2014). A toxic legacy. *Nature*, 508:431.
- Adams SV, Newcomb PA (2014). Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999–2010. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 24(2):163–170.
- Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F et al (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutat Res*, 463(2):111–172.
- Andersen HR, Nielsen JB, Grandjean P (2000). Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicology*, 144(1–3):121–127.
- Angerer J, Aylward LL, Hays SM, Heinzow B, Wilhelm M (2011). Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214:348–360.
- Angerer J, Ewers U, Wilhelm M (2007). Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*, 210(3–4):201–228.
- Appenzeller BM, Tsatsakis AM (2012). Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett*, 210(2):119–140.
- Area C, Strambi M, Novelli MT, Lunghini L, Bozzi N (2000). Biologic monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ Health Perspect*, 108(6):521–525.
- ATSDR (1999). Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-p-dioxins. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=366&tid=63>, по состоянию на 17 марта 2015 г.).
- ATSDR (2000). Toxicological profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=142&tid=26>, по состоянию на 17 марта 2015 г.).
- ATSDR (2005). Toxicological Profile for alpha-, beta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp43.pdf>, по состоянию на 23 марта 2015 г.).
- ATSDR (2007a). Toxicological Profile for Arsenic. Atlanta, GA: Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (2007b). Toxicological Profile for Lead. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (2008). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Aylward LL, Hays SM (2011). Biomonitoring-based risk assessment for hexabromocyclododecane (HBCD). *Int J Hyg Environ Health*, 214(3):179–187.
- Aylward LL, Barton HA, Hays SM (2008). Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for toluene (CAS No. 108–88–3). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51:27–36.

- Aylward LL, Hays SM, Gagné M, Krishnan K (2009b). Derivation of Biomonitoring Equivalents for di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117–81–7). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55(3):249–258.
- Aylward LL, Hays SM, Gagné M, Krishnan K (2009a). Derivation of Biomonitoring Equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55(3):259–267.
- Aylward LL, Hays SM, Gagne M, Nong A, Krishnan K (2010). Biomonitoring equivalents for hexachlorobenzene. *Regul Toxicol Pharmacol*, 58(1):25–32.
- Aylward LL, Hays SM, Smolders R, Koch HM, Cocker J, Jones K et al. (2014). Sources of variability in biomarker concentrations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 17(1):45–61.
- Aylward LL, Krishnan K, Kirman CR, Nong A, Hays SM (2011). Biomonitoring equivalents for deltamethrin. *Regul Toxicol Pharmacol*, 60(2):189–199.
- Aylward LL, Lakind JS, Hays SM (2008). Derivation of biomonitoring equivalent (BE) values for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds: a screening tool for interpretation of biomonitoring data in a risk assessment context. *J Toxicol Environ Health A*, 71(22):1499–1508.
- Azqueta A, Collins AR (2013). The essential comet assay: a comprehensive guide to measuring DNA damage and repair. *Arch Toxicol*, 87(6):949–968.
- Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, Caltabiano LM, Whitehead Jr RD, Olsson A et al. (2004). Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population. *Environ Health Perspect*, 112(2):186–200.
- Barregard L (1993). Biological monitoring of exposure to mercury vapor. *Scand J Work Environ Health*, 19 (Suppl 1):45–49.
- Bartolomé M, Ramos JJ, Cutanda F, Huetos O, Esteban M, Ruiz-Moraga M et al. (2015). Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites levels in a representative sample of the Spanish adult population: the BIOAMBIENT.ES project. *Chemosphere* [Epub ahead of print].
- Batárióvá A, Spěváčková V, Beneš B, Čejchanová M, Šmíd J, Černá M (2006). Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hygiene Environ Health*, 209(4):359–366.
- Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuß H, Müller J et al. (2009). GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(6):685–692.
- Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M et al. (2006). GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209(3):221–233.
- Becker K, Seiwert M, Casteleyn L, Joas R, Joas A, Biot P et al. (2013). A systematic approach for designing a HBM Pilot Study for Europe. *Int J Hygiene and Environ Health*, 217:312–322.
- Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ (2001). Pesticides and fetal death due to congenital anomalies: Implications of an erratum [8]. *Epidemiology*, 12(5):595–596.
- Bellanger M, Pichery C, Aerts D, Berglund M, Castaño A, Čejchanová M et al. (2013). Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: monetary value of neurotoxicity prevention. *Environ Health* 12:3.
- Berglund M, Larsson K, Grandér M, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G et al. (2014). Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. *Environ Res*. doi: 10.1016/j.envres.2014.09.042 [Epub ahead of print].
- Bertelsen RJ, LØdrup Carlsen KC, Calafat AM, Hoppin JA, Håland G, Mowinckel P et al. (2013). Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environmental Health Perspectives*, 121(2):251–256.
- Blake B. (2004). Toxicology of the nervous system. In: Hodgson E, editor. *A textbook of modern toxicology*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc., 279–297.

- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*, 30(2):301–312.
- Boffetta P, Adami HO, Berry SC, Mandel JS (2013). Atrazine and cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Eur J Cancer Prev.*, 22(2):169–80.
- Bois FY, Jamei M, Clewell HJ (2010). PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals. *Toxicology*, 278(3):256–267.
- Bonassi S, Abbondandolo A, Camurri L, Dal Pra L, De Ferrari M, Degrassi F et al. (1995). Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans? Preliminary results of an Italian cohort study. *Cancer Genet Cytogenet*, 79(2):133–135.
- Bonassi S, Ugolini D, Kirsch-Volders M, Stromberg U, Vermeulen R, Tucker JD (2005). Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environ Mol Mutagen*, 45(2–3):258–270.
- Boogaard PJ, Hays SM, Aylward LL (2011). Human biomonitoring as a pragmatic tool to support health risk management of chemicals—Examples under the EU REACH programme. *Regul Toxicol Pharmacol*, 59(1):125–132.
- Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Allister Vale J (2005). Poisoning due to pyrethroids. *Toxicological Reviews*, 24(2):93–106.
- Brandt HC, Watson WP (2003). Monitoring human occupational and environmental exposures to polycyclic aromatic compounds. *Ann Occup Hyg*, 47(5):349–378.
- Braun JM, Sathyanarayana S, Hauser R (2013). Phthalate exposure and children’s health. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(2):247–254.
- Çakir Ş, Sarikaya R (2005). Genotoxicity testing of some organophosphate insecticides in the *Drosophila* wing spot test. *Food and Chemical Toxicology*, 43(3):443–450.
- Cañas A, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-Gómez B, Mayor J et al. (2014). Blood lead levels in a representative sample of the Spanish adult population: The BIOAMBIENT.ES project. *Int J Hygiene Environ Health*, 217:452–459.
- Casas L, Fernandez MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N et al. (2011). Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int*, 37(5):858–866.
- Castaño A, Sánchez-Rodríguez JE, Cañas A, Esteban M, Navarro C, Rodríguez-García AC et al. (2012). Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: a pilot human biomonitoring study. *Int J Hygiene Environ Health*, 215(2):191–195.
- Casteleyn L, Dumez B, Becker K, Kolossa-Gehring M, Den Hond E, Schoeters G et al. (2015). A pilot study on the feasibility of European harmonized Human Biomonitoring: Strategies towards a common approach, challenges and opportunities. *Environ Res*. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.028 [Epub ahead of print].
- CDC (2005). *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
- CDC (2009). *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Atlanta, GA: – Centers for Disease Control and Prevention.
- Černá M, Krsková A, Cejchanová M, Spěváčková V (2012). Human biomonitoring in the Czech Republic: an overview. *Int J Hyg Environ Health*. 215(2):109–119.
- Chanda SM, Pope CN (1996). Neurochemical and neurobehavioral effects of repeated gestational exposure to chlorpyrifos in maternal and developing rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(4):771–776.
- Chang ET, Adami HO, Boffetta P, Cole P, Starr TB, Mandel JS (2014). A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and cancer risk in humans. *Crit Rev Toxicol*, 44(Suppl 1):1–81.
- Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, Bernard A (2012). Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: Evidence of reverse causality. *Toxicol Lett*, 210(3):345–352.

- Chaumont A, Voisin C, Deumer G, Haufroid V, Annesi-Maesano I, Roels H et al. (2013). Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: Further evidence of physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity. *Environ Health Perspect*, 121(9):1047–1053.
- Cheng H, Aylward L, Beall C, Starr TB, Brunet RC, Carrier G et al. (2006). TCDD exposure-response analysis and risk assessment. *Risk Analysis*, 26(4):1059–1071.
- Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlandézec R, Petit C et al. (2011). Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the pelagie birth cohort. *Environmental Health Perspectives*, 119(7):1034–1041.
- Chevrier C, Serrano T, Lecerf R, Limon G, Petit C, Monfort C et al. (2014). Environmental determinants of the urinary concentrations of herbicides during pregnancy: The PELAGIE mother-child cohort (France). *Environment International*, 63:11–18.
- Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, Holmes A, Calafat AM, Kato K et al. (2011). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environment International*, 37(1):129–135.
- Clarkson TW (2002). The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect*, 110(SUPPL. 1):11–23.
- Council of Europe (1997). Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Strasbourg: Council of Europe (<http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- Covaci A, Hond ED, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H et al. (2014). Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res*. doi: 10.1016/j.envres.2014.08.008 [Epub ahead of print].
- Cox SS, Little JC, Hodgson AT (2002). Predicting the emission rate of volatile organic compounds from vinyl flooring. *Environmental Science and Technology*, 36(4):709–714.
- Croes K, Den Hond E, Bruckers L, Loots I, Morrens B, Nelen V et al. (2014). Monitoring chlorinated persistent organic pollutants in adolescents in Flanders (Belgium): Concentrations, trends and dose-effect relationships (FLEHS II). *Environ Int* 71C: 20–28.
- CROME (2015). Cross-Mediterranean Environment and Health Network [web site]. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki (<http://www.crome-life.eu/>, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- Cullen WR and Reimer KJ (1989). Arsenic speciation in the environment. *Chemical reviews* 89:713–764.
- Curl CL, Fenske RA, Elgethum K (2003). Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect*, 111(3):377–382.
- Czerska M, Zielinski M, Kaminska J, Ligocka D (2013). Effects of polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormone, neurodevelopment and fertility in rodents and humans. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 26(4):498–510.
- Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW et al. (2006). Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives*, 114(7):1133–1138.
- Darnerud PO (2003). Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int*, 29(6):841–853.
- Darrow LA, Howards PP, Winquist A, Steenland K (2014). PFOA and PFOS Serum Levels and Miscarriage Risk. *Epidemiology*, 25(4):505–512.
- Davidson PW, Myers GJ, Weiss B (2004). Mercury Exposure and Child Development Outcomes. *Pediatrics* 113:1023–1029.
- Dekant W, Völkel W (2008). Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 228(1):114–134.

- Den Hond E, Dhooge W, Bruckers L, Schoeters G, Nelen V, van de Mieroop E et al. (2011). Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 21:224–233.
- Den Hond E, Govarts E, Bruckers L, Schoeters G (2009). Determinants of polychlorinated aromatic hydrocarbons in serum in three age classes--Methodological implications for human biomonitoring. *Environ Res*, 109(4): 495–502.
- Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M et al. (2015). First Steps toward Harmonized Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale. *Environ Health Perspect*, 123(3):255–263. doi:10.1289/ehp.1408616.
- Den Hond E, Paulussen M, Geens T, Bruckers L, Baeyens W, David F et al. (2013). Biomarkers of human exposure to personal care products: results from the Flemish Environment and Health Study (FLEHS 2007–2011). *Sci Total Environ*, 463–464: 102–110.
- Dhooge W, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, Van De Mieroop E et al. (2010). Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: associations and dose-response relationships. *Environ Int*, 36:330–337.
- Dhooge W, den Hond E, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, van de Mieroop E et al. (2011). Internal exposure to pollutants and sex hormone levels in Flemish male adolescents in a cross-sectional study: associations and dose-response relationships. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 21:106–113.
- EC (2011a). Commission Regulation (EU) No 835/2011 of 19 August 2011 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels for polycyclic aromatic hydrocarbons in foodstuffs. Official Journal of the European Union, L 215:4–8 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:215:0004:0008:EN:PDF>, по состоянию на 22 марта 2015 г.).
- EC (2011b). Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles. Official Journal of the European Union, L 26:11–14 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:026:0011:0014:EN:PDF>, по состоянию на 22 марта 2015 г.).
- EFSA (2009). Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission on cadmium in food. *The EFSA Journal*, 980:1–139.
- Egorov AI, Dalbokova D, Krzyzanowski M (2013). Biomonitoring-based environmental public health indicators. In: Reisfeld B, Mayeno AN, editors. *Computational Toxicology, Volume II*. Totowa, NJ: Humana Press, 275–293 (Methods in Molecular Biology, vol. 930).
- EPA (1977). Sampling and Analysis Procedures for Screening of Industrial Effluents for Priority Pollutants. Cincinnati, OH: United States Environmental Protection Agency (600R7705; <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91004V4G.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1976+Thru+1980&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A\zyfiles\Index%20Data\76thru80\Ttxt\00000010\91004V4G.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=hj-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=pjf&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>, по состоянию на 26 марта 2015 г.).
- 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>, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- EPA (2014a). 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>, по состоянию на 19 March 2014).

- EPA (2014b). Emerging Contaminants—Perfluorooctanate Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoic Acid (PFOA). Solid Waste and Emergency Response (5106P). EPA- 505-F-14-001. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency (http://www2.epa.gov/sites/production/files/2014-04/documents/factsheet_contaminant_pfos_pfoa_march2014.pdf, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-Gómez B, Castaño A, Grupo BIOAMBIENT.ES (2013). Aspectos prácticos de la fase preanalítica del estudio de biovigilancia BIOAMBIENT.ES [Practical aspects of the preanalytical phase of the BIOAMBIENTE.ES biovigilance study]. *Gaceta Sanitaria*, 27:77–80.
- Esteban M, Schindler BK, Jiménez-Guerrero JA, Koch HM, Angerer J, Rivas TC et al. (2014). Mercury analysis in hair: comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project. *Environ Res*. doi: 10.1016/j.envres.2014.11.014.
- EU (1976). Council Directive of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (76/768/EEC). *Official Journal of the European Communities*, L262:169–203 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:1976:262:FUL&from=it>, по состоянию на 22 марта 2015 г.).
- EU (1995). Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data. *Official Journal of the European Communities*, L281:31–50 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:en:HTML>, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- EU (2003). Directive 2002/95/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment. *Official Journal of the European Union*, L37: 19–23 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0095&from=EN>, по состоянию на 22 марта 2015 г.).
- EU (2004). Regulation (EC) No 850/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on persistent organic pollutants and amending Directive 79/117/EEC. *Official Journal of the European Union*, L158:7–49 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0850&from=EN>, по состоянию на 22 марта 2015 г.).
- EU (2005). Commission Recommendation on the Further Investigation into the Levels of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Certain Foods (2005/108/EC). *Official Journal of the European Union*, L34:43 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32005H0108>, по состоянию на 26 марта 2015 г.).
- EU (2012). BPA ban in Sweden. In: COPHES [web site]. Brussels: Directorate General for Environment (<http://www.eu-hbm.info/cophes/news/bpa-ban-in-sweden>, по состоянию на 19 марта 2015 г.).
- EU (2013). DEMOCOPHES – Human Biomonitoring on a European Scale [web site]. Brussels: Directorate General for Environment (<http://www.eu-hbm.info/democophes>, по состоянию на 17 марта 2015 г.).
- Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M (1999). Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int Arch Occup Environ Health*, 72(4):255–260.
- FAO/WHO (2001). Pesticide residues in food – 2000. Toxicological evaluations. Geneva: World Health Organization (WHO/PCS/01.3). (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42411/1/WHO_PCS_01.3.pdf?ua=1)
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J (2007). Perfluorinated chemicals and fetal growth: A study within the Danish national birth cohort. *Environmental Health Perspectives*, 115(11):1677–1682.
- Fenech M, Holland N, Chang WP, Zeiger E, Bonassi S (1999). The HUMAN MicroNucleus Project—An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. *Mutat Res*, 428(1–2):271–283.

- Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D et al. (2014). Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2–3):405–412.
- Frederiksen H, Jensen TK, Jørgensen N, Kyhl HB, Husby S, Skakkebaek NE, Main KM et al. (2014). Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: An overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *Reproduction*, 147(4):555–565.
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G, Guldner L. (2010). Exposure of the French population to environmental pollutants – Environmental components of the French National Survey on Nutrition and Health – Initial results. Saint-Maurice: InVS.
- Fréry N, Vandentorren S, Etchevers A, Fillol C (2012). Highlights of recent studies and future plans for the French human biomonitoring (HBM) programme. *Int J Hyg Environ Health*, 215(2):127–32.
- Fustinoni S, Consonni D, Campo L, Buratti M, Colombi A, Pesatori AC et al. (2005). Monitoring low benzene exposure: Comparative evaluation of urinary biomarkers, influence of cigarette smoking, and genetic polymorphisms. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 14(9):2237–2244.
- Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, Fornis J, Grimalt JO, Torrent M, Sunyer J (2011). Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ Int*, 37(3):605–611.
- Georgopoulos PG, Sasso AF, Isukapalli SS, Liroy PJ, Vallero DA, Okino M, Reiter L (2009). Reconstructing population exposures to environmental chemicals from biomarkers: Challenges and opportunities. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 19(2):149–171.
- Giordano G, Afsharinejad Z, Guizzetti M, Vitalone A, Kavanagh TJ, Costa LG (2007). Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219(2–3):181–189.
- Goen T, Dobler L, Koschorreck J, Muller J, Wiesmuller GA, Drexler H, Kolossa-Gehring M (2011). Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany—follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*, 215(1):36–45.
- Government of Canada (2009). *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers – 2009*. Ottawa: Public Health Agency of Canada.
- Grandjean P, Landrigan PJ (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 368(9553):2167–78.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 19:417–428.
- Gupta RC (2005). *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds*. Burlington: Academic Press.
- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J et al. (2012). Cohort profile: the INMA – Infancia y Medio Ambiente – (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol*, 41:930–940.
- Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G et al. (2012). Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: A prospective cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 120(5):668–673.
- Hanke W, Romitti P, Fuortes L, Sobala W, Mikulski M (2003). The use of pesticides in a Polish rural population and its effect on birth weight. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76(8):614–620.
- Harvey PW, Everett DJ (2004). Significance of the detection of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens) in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology*, 24(1):1–4.
- Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Krishnan K (2009). Derivation of Biomonitoring Equivalents for cyfluthrin. *Regul Toxicol Pharmacol*, 55(3):268–275.

- Hays SM, Aylward LL, Gagné M, Nong A, Krishnan K (2010). Biomonitoring Equivalents for inorganic arsenic. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58(1):1–9.
- Hays SM, Aylward LL, Kirman CR, Krishnan K, Nong A (2011). Biomonitoring Equivalents for diisononyl phthalate (DINP). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60(2):181–188.
- Hays SM, Nordberg M, Yager JW, Aylward LL (2008). Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440–43–9). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51(3 SUPPL.):49–56.
- Hays SM, Pyatt DW, Kirman CR, Aylward LL (2012). Biomonitoring Equivalents for benzene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 62(1):62–73.
- HBM Kommission (2012). Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) – Referenz- und Human-Biomonitoring- (HBM) – Werte für BPA im Urin. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz*, 55(9):1215–1231. doi: 10.1007/s00103-012-1525-0.
- HBM-Kommission (2007). Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen. Teil III. HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz*, 50(2):255–259. (<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/Ableitung-HBM-Werte-Teil-III-DEHP.pdf>, по состоянию на 17 марта 2015 г.).
- He K (2011). Trace elements in nails as biomarkers in clinical research. *Eur J Clin Invest*, 41(1):98–102.
- HEALS (2015). Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys [web site]. Paris: Université Pierre et Marie Curie (<http://www.heals-eu.eu/>, по состоянию на 17 марта 2015 г.).
- Herbstman JB, Sjödin A, Apelberg BJ, Witter FR, Haiden RU, Patterson Jr DG et al. (2008). Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect*, 116(10):1376–1382.
- Herbstman JB, Sjödin A, Kurzton M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V et al. (2010). Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect*, 118(5):712–719.
- Hodgson AT (2000). Volatile organic compound concentrations and emission rates in new manufactured and site-built houses. *Indoor Air*, 10(3):178–192.
- Hohenblum P, Steinbichl P, Rappesberg W, Weiss S, Moche W, Vallant B et al. (2012). Pollution gets personal! A first population-based human biomonitoring study in Austria. *Int J Hygiene Environ Health*, 215(2):176–179.
- Horvat M, Šlejkovec Z, Falnoga I (2012). Arsenic: biomarkers of exposure and human biomonitoring. In: Knudsen E, Merlo DF, editors. *Biomarkers and human biomonitoring. Volume 1*. London: Royal Society of Chemistry, 418–445 (Issues in Toxicology, No.1).
- Horvat M, Snoy Tratnik J, Miklavcic A (2011). Mercury: biomarkers of exposure and human biomonitoring. In: Knudsen E, Merlo DF, editors. *Biomarkers and human biomonitoring. Volume 1* London: Royal Society of Chemistry, 381–417 (Issues in Toxicology, No.1).
- Huetos O, Bartolomé M, Aragonés N, Cervantes-Amat M, Esteban, Ruiz-Moraga M et al. (2014). Serum PCB levels in a representative sample of the Spanish adult population: the bioambient.es project. *Sci Total Environ*, 493:834–844. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.06.077.
- Hughes MF (2006). Biomarkers of exposure: A case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect*, 114(11):1790–1796.
- INMA (2015). Infancia y Medio Ambiente [Childhood and Environment] [web site]. Barcelona: Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (http://www.proyectoinma.org/en_index.html, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- Jaakkola JJK, Knight TL (2008). The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 116(7):845–853.
- Jakubowski M (2012). Lead. In: Knudsen E, Merlo DF, editors. *Biomarkers and Human Biomonitoring Volume 1*. London: Royal Society of Chemistry, 322–337 (Issues in Toxicology, No.1).

- Järup L (1998). Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*, 24(suppl 1):1–51.
- Jurewicz J, Polańska K, Hanke W (2013). Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children--an overview of current epidemiological evidence. *Ann Agric Environ Med.*, 20(3):465–86.
- Kadlubar FF, Butler MA, Kaderlik KR, Chou HC, Lang NP (1992). Polymorphisms for aromatic amine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 98:69–74.
- Kang HG, Jeong SH, Cho JH, Kim DG, Park JM, Cho MH (2004). Chlropyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats. *Toxicology*, 199(2–3):219–230.
- Karakitsios SP, Delis VK, Kassomenos PA, Pilidis GA (2007). Contribution to ambient benzene concentrations in the vicinity of petrol stations: Estimation of the associated health risk. *Atmospheric Environment*, 41(9):1889–1902.
- Karakitsios SP, Kassomenos PA, Sarigiannis DA, Pilidis GA (2010). Exposure modeling of benzene exploiting passive-active sampling data. *Environmental Modeling and Assessment*, 15(4):283–294.
- Karakitsios SP, Sarigiannis DA, Gotti A, Kassomenos PA, Pilidis GA (2013). A methodological frame for assessing benzene induced leukemia risk mitigation due to policy measures. *Science of the Total Environment*, 443:549–558.
- Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Wittsiepe J, Wilhelm M (2012). Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs – Results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215(3):373–382.
- Katsoyiannis A, Leva P, Kotzias D (2008). VOC and carbonyl emissions from carpets: A comparative study using four types of environmental chambers. *Journal of Hazardous Materials*, 152(2):669–676.
- Kavvalakis MP, Tsatsakis AM (2012). The atlas of dialkylphosphates; assessment of cumulative human organophosphorus pesticides' exposure. *Forensic Science International*, 218(1–3):111–122.
- Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS (2007). An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 24(2):240–252.
- Kirchhof MG, de Gannes GC (2013). The health controversies of parabens. *Skin Therapy Letter*, 18(2):5–7.
- Kirman CR, Aylward LL, Hays SM, Krishnan K, Nong A (2011). Biomonitoring Equivalents for DDT/DDE. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60(2):172–180.
- Koch HM, Angerer J (2012). Phthalates: Biomarkers and human biomonitoring. In: Knudsen E, Merlo DF, editors. *Biomarkers and Human Biomonitoring, Volume 1*. London: Royal Society of Chemistry, 179–233 (Issues in Toxicology, No.1).
- Koch HM, Aylward LL, Hays SM, Smolders R, Moos RK, Cocker J et al. (2014). Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 2: Personal care product ingredients. *Toxicology Letters*, 231(2):261–269. doi:10.1016/j.toxlet.2014.06.023.
- Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U (2011). Exposure to phthalates in 5–6 years old primary school starters in Germany –A human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(3):188–195.
- Kolossa-Gehring M, Becker K, Conrad A, Schröter-Kermani C, Schulz C, Seiwert M (2012). Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany. *Int J Hyg Environ Health*, 215(2):120–6.
- Koppen G, Den Hond E, Nelen V, Van De Mierop E, Bruckers L, Bilau M et al. (2009). Organochlorine and heavy metals in newborns: Results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002–2006). *Environ Int*, 35(7):1015–1022.
- Krishnan K, Adamou T, Aylward LL, Hays SM, Kirman CR, Nong A (2011). Biomonitoring equivalents for 2,2',4,4',5-pentabromodiphenylether (PBDE-99). *Regul Toxicol Pharmacol*, 60(2):165–171.

- Krishnan K, Gagné M, Nong A, Aylward LL, Hays SM (2010a). Biomonitoring Equivalents for bisphenol A (BPA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58(1):18–24.
- Krishnan K, Gagné M, Nong A, Aylward LL, Hays SM (2010b). Biomonitoring Equivalents for triclosan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58(1):10–17.
- La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E (2006). Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environmental Science and Technology*, 40(20):6247–6254.
- Lafontaine M, Champmartin C, Simon P, Delsaut P, Funck-Brentano C (2006). 3-Hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of smokers and non-smokers. *Toxicology Letters*, 162(2–3):181–185.
- Lam NL, Smith KR, Gauthier A, Bates MN (2012). Kerosene: a review of household uses and their hazards in low- and middle-income countries. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B: Critical Reviews*, 15(6):396–432.
- Landrigan PJ, Sonawane B, Butler RN, Trasande L, Callan R, Droller D. (2005). Early environmental origins of neurodegenerative disease in later life. *Environmental Health Perspectives*, 113:1230–1233.
- Landrigan PJ, Todd AC (1994). Lead poisoning. *WJM*, 161(2):153–159.
- Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, Vesterberg O (1992). Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *British Journal of Industrial Medicine*, 49(6):394–401.
- Latini G (2005). Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta*, 361(1–2):20–29.
- Lauwerys RR, Hoet P (2001). *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*, Third Edition. Boca Raton, FL: Lewis Publishers.
- Legler J (2008). New insights into the endocrine disrupting effects of brominated flame retardants. *Chemosphere*, 73(2):216–222.
- Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA (2008). ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63(8):879–884.
- Leroyer A, Jeandel F, Maitre A, Howsam M, Deplanque D, Mazzuca M et al. (2010). 1-Hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene as biomarkers of exposure to PAH in various environmental exposure situations. *Sci Total Environ*, 408(5):1166–1173.
- Li YF, Zhulidov AV, Robarts RD, Korotova LG, Zhulidov DA, Gurtovaya TY et al. (2006). Dichlorodiphenyltrichloroethane usage in the former Soviet Union. *Science of the Total Environment*, 357(1–3):138–145.
- Liu J, Waalkes MP (2008). Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicological Sciences*, 105(1):24–32.
- Llop S, Ballester F, Vizcaino E, Murcia M, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M et al. (2010). Concentrations and determinants of organochlorine levels among pregnant women in Eastern Spain. *Sci Total Environ*, 408(23):5758–5767.
- Maervoet J, Vermeir G, Covaci A, Van Larebeke N, Koppen G, Schoeters G et al. (2007). Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ Health Perspect*, 115:1780–1786.
- Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C (2006). Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, 35(5):1146–1150.
- Maisonet M, Terrell ML, McGeehin MA, Christensen KY, Holmes A, Calafat AM, Marcus M (2012). Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ Health Perspect*, 120(10):1432–1437.
- Mason RP, Lawson NM, Sheu GR (2001). Mercury in the atlantic ocean: Factors controlling air-sea exchange of mercury and its distribution in the upper waters. *Deep-Sea Research Part II: Topical Studies in Oceanography*, 48(13):2829–2853.
- Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J (2010) Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms. *Free Radic Biol Med*, 49(9):1328–1341.

- Mayeux R (2004). Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx*, 1(2):182–188.
- Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R (2011). Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect*, 119(2):252–257.
- Michalke B, Rossbach B, Goen T, Schaferhenrich A, Scherer G (2014). Saliva as a matrix for human biomonitoring in occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health*, 88(1):1–44.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10):1006–1012.
- Mørck TA (2012). Bisphenol A. In: In: Knudsen E, Merlo DF, editors. *Biomarkers and human biomonitoring*. Volume 1. London: Royal Society of Chemistry, 360–380 (Issues in Toxicology, No.1).
- Mørck TA, Erdmann SE, Long M, Mathiesen L, Nielsen F, Siersma VD et al. (2014a). PCB concentrations and dioxin-like activity in serum samples from Danish schoolchildren and their mothers living in urban and rural areas. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 115(1):134–144.
- Mørck TA, Nielsen F, Nielsen JK, Jensen JF, Hansen PW, Hansen AK et al. (2014b). The Danish contribution to the European DEMOCOPHES project: A description of cadmium, cotinine and mercury levels in Danish mother-child pairs and the perspectives of supplementary sampling and measurements. *Environ Res*. doi: 10.1016/j.envres.2014.07.028 [Epub ahead of print].
- Morrens B, Bruckers L, Hond ED, Nelen V, Schoeters G, Baeyens W et al. (2012). Social distribution of internal exposure to environmental pollution in Flemish adolescents. *Int J Hyg Environ Health*, 215(4):474–481.
- Muto MA, Lobelle Jr F, Bidanset JH, Wurpel JND (1992). Embryotoxicity and neurotoxicity in rats associated with prenatal exposure to DURSBN. *Veterinary and Human Toxicology*, 34(6):498–501.
- National Research Council (2000). *Toxicological effects of methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press.
- Navas-Acien A, Francesconi KA, Silbergeld EK, Guallar E (2011). Seafood intake and urine concentrations of total arsenic, dimethylarsinate and arsenobetaine in the US population. *Environmental Research*, 111(1):110–118.
- Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. 2007. *Handbook on the Toxicology of Metals*. Third Edition. Burlington: Academic Press.
- Nordstrom DK (2002). Public health. Worldwide occurrences of arsenic in ground water. *Science*, 296(5576):2143–2145.
- Noren K, Meironyte D (2000). Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20–30 years. *Chemosphere* 40(9–11):1111–1123.
- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sorensen TI, Aaby P, Andersen AM et al. (2001). The Danish National Birth Cohort—its background, structure and aim. *Scand J Public Health*, 29(4):300–307.
- Olsén L, Lampa E, Birkholz DA, Lind L, Lind PM (2012). Circulating levels of bisphenol A (BPA) and phthalates in an elderly population in Sweden, based on the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 75(0):242–248.
- Patel CJ, Yang T, Hu Z, Wen Q, Sung J, El-Sayed YY et al. (2014). Investigation of maternal environmental exposures in association with self-reported preterm birth. *Reproductive Toxicology*, 45:1–7.
- Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R et al. (2014). Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environmental Health Perspectives*, 122(8):775–786.

- Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Aragonés N et al. (2012). BIOAMBIENT.ES study protocol: rationale and design of a cross-sectional human biomonitoring survey in Spain. *Environ Science Pollution Res Internat*, 20(2):1193–202.
- Pino A, Amato A, Alimonti A, Mattei D, Bocca B (2012). Human biomonitoring for metals in Italian urban adolescents: data from Latium Region. *Int J Hygiene Environ Health*, 215(2):185–190.
- Polanska K, Ligocka D, Sobala W, Hanke W (2014). Phthalate exposure and child development: the Polish Mother and Child Cohort Study. *Early Human Development*, 90(9):477–485.
- Porta M, Gasull M, Puigdomenech E, Gari M, Bosch de Basea M, Guillen M et al. (2010). Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int*, 36(7):655–664.
- Poulsen OM, Holst E, Christensen JM (1997). Calculation and application of coverage intervals for biological reference values. *Pure & Appl Chem*, 69(7):1601–1611.
- Ranzi A, Fustinoni S, Erspamer L, Campo L, Gatti MG, Bechtold P et al. (2013). Biomonitoring of the general population living near a modern solid waste incinerator: a pilot study in Modena, Italy. *Environ Int*, 61:88–97.
- Rappaport SM (2011). Implications of the exposome for exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 21(1):5–9.
- Richardson JR, Roy A, Shalat SL, von Stein RT, Hossain MM, Buckley B et al. (2014). Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 71(3):284–290.
- Rochester JR (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42:132–155.
- Rodier PM (1995). Developing brain as a target of toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 103:73–76.
- Rossner P Jr., Uhlírova K, Beskid O, Rossnerova A, Svecova V, Sram RJ (2011). Expression of XRCC5 in peripheral blood lymphocytes is upregulated in subjects from a heavily polluted region in the Czech Republic. *Mutat Res*, 713(1–2):76–82.
- Rossner P, Jr., Rossnerova A, Spatova M, Beskid O, Uhlírova K, Libalova H et al. (2013). Analysis of biomarkers in a Czech population exposed to heavy air pollution. Part II: chromosomal aberrations and oxidative stress. *Mutagenesis*, 28(1):97–106.
- Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou (2009). Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health*, 24:15–45.
- Sarigiannis D, Marafante E, Gotti A, Reale GC (2009). Reflections on new directions for risk assessment of environmental chemical mixtures. *International Journal of Risk Assessment and Management*, 13(3–4):216–241.
- Sarigiannis DA, Cimino Reale G, Coccini T, Manzo L (2012). Genomic-level effects of carbon nanotubes. 2012 AIChE Annual Meeting, Pittsburgh, PA; United States; 28 October 2012 through 2 November 2012:10p.
- Sarigiannis DA, Karakitsios SP, Gotti A, Liakos IL, Katsoyiannis A (2011). Exposure to major volatile organic compounds and carbonyls in European indoor environments and associated health risk. *Environment International*, 37(4):743–765.
- Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA (2012). Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 130(2):453–460.
- Savolainen VT, Pajarinen J, Perola M, Penttila A, Karhunen PJ (1997). Polymorphism in the cytochrome P450 2E1 gene and the risk of alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 26(1):55–61.
- Schettgen T, Musiol A, Alt A, Kraus T (2008). Fast determination of urinary S-phenylmercapturic acid (S-PMA) and S-benzylmercapturic acid (S-BMA) by column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 863(2):283–292.
- Schindler BK, Esteban M, Koch HM, Castaño A, Koslitz S, Cañas A et al. (2014). The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health*, 217(6):653–61.

- Schoeny R, Poirier K (1993). Provisional Guidance for Quantitative Risk Assessment of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency, (EPA/600/R-93/089 (NTIS PB94116571); <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=49732>, по состоянию на 25 марта 2015 г.).
- Schoeters G, Den Hond E, Colles A, Loots I, Morrens B, Bruckers L et al. (2012a). The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) – Second Survey (2007–2011): Establishing Reference Values for Biomarkers of Exposure in the Flemish Population. In: Knudsen E, Merlo DF, editors. Biomarkers and human biomonitoring. Volume 1.. London: Royal Society of Chemistry, 135–165 380 (Issues in Toxicology, No.1). Schoeters G, Den Hond E, Colles A, Loots I, Morrens B, Keune H et al. (2012b). Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *Int J Hyg Environ Health*, 215(2):102–108.
- Schroijen C, Baeyens W, Schoeters G, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L et al. (2008). Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere*, 71(7):1317–1325.
- Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M (2007a). The German Human Biomonitoring Commission. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(3–4):373–382.
- Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B (2007b). Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring – temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hygiene Environ Health*, 210(3–4): 271–297.
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M (2011). Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*, 215(1):26–35.
- Seidegard J, Pero RW, Markowitz MM, Roush G, Miller DG, Beattie EJ (1990). Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis*, 11(1):33–36.
- Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM (2005). Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: Critical review and future research needs. *Environ Health Perspect*, 113(2):123–136.
- Shepherd TJ, Dirks W, Manmee C, Hodgson S, Banks DA, Averley P et al. (2012). Reconstructing the life-time lead exposure in children using dentine in deciduous teeth. *Science of the Total Environment*, 425:214–222.
- Šlejkovec Z, Falnoga I, Goessler W, van Elteren JT, Raml R, Podgornik H et al. (2008). Analytical artefacts in the speciation of arsenic in clinical samples. *Analytica Chimica Acta*, 607:83–91.
- Smerhovský Z, Landa K, Rossner P, Brabec M, Zudová Z, Hola N et al. (2001). Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. *Environ Health Perspect*, 109(1):41–45.
- Smith KW, Souter I, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM et al. (2013). Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect*, 121(11–12):1299–1305.
- Smolders R, Den Hond E, Koppen G, Govarts E, Willems H, Casteleyn L et al. (2014). Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries. *Environ Res*. doi: 10.1016/j.envres.2014.08.016 [Epub ahead of print].
- Smolders R, Schramm KW, Nickmilder M, Schoeters G (2009). Applicability of non-invasively collected matrices for human biomonitoring. *Environ Health*, 8:8.
- Snoj Tratnik J, Mazej D, Horvat M (2012). Human biomonitoring studies in Slovenia – toxic metals, arsenic and essential elements. In: Human Biomonitoring (HBM) – Linking Environment to Health and Supporting Policy. Proceedings of the Conference, Larnaca, Cyprus, 22–25 October 2012. Nicosia: Ministry of Health, 88.
- Sosa-Ferrera Z, Mahugo-Santana C, Santana-Rodríguez JJ (2013). Analytical methodologies for the determination of endocrine disrupting compounds in biological and environmental samples. *Biomed Res Int*, 2013:674838. doi: 10.1155/2013/674838.

- Strom M, Hansen S, Olsen SF, Haug LS, Rantakokko P, Kiviranta H et al. (2014). Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes—a prospective study with long-term follow-up. *Environ Int*, 68:41–48.
- Svechnikov K, Izzo G, Landreh L, Weisser J, Söder O (2010). Endocrine disruptors and Leydig cell function. *J Biomed Biotechnol*. doi: 10.1155/2010/684504.
- Tan YM, Liao K, Conolly R, Blount B, Mason A, Clewell H (2006). Use of a physiologically based pharmacokinetic model to identify exposures consistent with human biomonitoring data for chloroform. *Journal of Toxicology and Environmental Health – Part A: Current Issues*, 69(18):1727–1756.
- Tellez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, Schnaas L, Peterson K, Hu H et al. (2013). Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Science of the Total Environment*, 461–462:386–390.
- Thier R, Bruning T, Roos PH, Rihs HP, Golka K, Ko Y et al. (2003). Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int J Hyg Environ Health*, 206(3):149–171.
- Tsai MJ, Kuo PL, Ko YC (2012). The association between phthalate exposure and asthma. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 28(Suppl. 7.):28–36.
- Tsuji JS, Benson R, Schoof RA, Hook GC (2004). Health effect levels for risk assessment of childhood exposure to arsenic. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39(2):99–110.
- Turyk ME, Persky VW, Imm P, Knobeloch L, Chatterton Jr R, Anderson HA (2008). Hormone disruption by PBDEs in adult male sport fish consumers. *Environ Health Perspect*, 116(12):1635–1641.
- UBA (2012). Federal Environment Agency. The German Environment Specimen Bank [web site]. Bonn: Umweltbundesamt (<http://www.umweltprobenbank.de>, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- UBA (2015). Reference and HBM Values. In: Umweltbundesamt [web site]. Dessau-Roßlau: German Federal Environment Agency (<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- Uematsu F, Kikuchi H, Motomiya M, Abe T, Sagami I, Ohmachi T et al. (1991). Association between restriction fragment length polymorphism of the human cytochrome P450IIE1 gene and susceptibility to lung cancer. *Jpn J Cancer Res*, 82(3):254–256.
- UN (2014). Composition of macro geographical (continental) regions, geographical sub-regions, and selected economic and other groupings. In: United Nations Statistics Division [web site]. New York: United Nations Statistics Division (<http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm>, по состоянию на 19 марта 2015 г.).
- UNEP (2011). Stockholm Convention [website]. Châtelineau: United Nations Environment Programme (<http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx>, по состоянию на 13 June 2014).
- UNEP (2013). Human exposure to POPs across the globe: POPs levels and human health implications. In: Results of the global survey on concentrations in human milk of persistent organic pollutants by the United Nations Environment Programme and the World Health Organization. (UNEP/POPS/COP.6/INF/33; <http://chm.pops.int/TheConvention/ConferenceoftheParties/Meetings/COP6/COP6Documents/tabid/3075/ctl/Download/mid/9701/Default.aspx?id=86&ObjID=16191>, по состоянию на 18 марта 2015 г.). Nairobi: United Nations Environment Programme.
- UNEP (2014). Minamata Convention on Mercury [website]. Geneva: United Nations Environment Programme (<http://www.mercuryconvention.org/Home/tabid/3360/Default.aspx>, по состоянию на 1 July 2014).
- UNEP Chemicals Branch (2008). The Global Atmospheric Mercury Assessment: Sources, Emissions and Transport. Geneva: UNEP Chemicals Branch.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr., Lee DH et al. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3):378–455.

- Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H (2009). Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr*, 9:58.
- Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo M-L, Oleko A et al. (2011). Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: Implications for large-scale biomonitoring studies. *Environmental Research*, 111(6):761–764.
- Višnjevec AM, Kocman D, Horvat M (2014). Human mercury exposure and effects in Europe. *Environ Toxicol Chem*, 33(6):1259–70.
- Vrijens J, Leermakers M, Stalpaert M, Schoeters G, Den Hond E, Bruckers L et al. (2014). 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*, 217(4–5):515–527.
- Vrijheid M, Casas M, Bergstrom A, Carmichael A, Cordier S, Eggesbo M et al. (2012). European birth cohorts for environmental health research. *Environ Health Perspect*, 120(1):29–37.
- Whitworth KW, Haug LS, Baird DD, Becher G, Hoppin JA, Skjaerven R et al. (2012). Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology*, 23(2):257–263.
- WHO (2000). Executive Summary: Assessment of the health risk of dioxins: Re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI). Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/ipcs/publications/en/exe-sum-final.pdf>, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- WHO (2002). Evaluation of certain food additives and contaminants: fifty-seventh report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.. Geneva: World Health Organization (World Technical Report Series; No.909; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_909.pdf, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- WHO (2003). Health risks of persistent organic pollutants from long-range transboundary air pollution. Geneva: World Health Organization (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/78660/e78963.pdf, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- WHO (2005). Safety of pyrethroids for public health use. Geneva: World Health Organization. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69008/1/WHO_CDS_WHOPES_GCDPP_2005.10.pdf?ua=1, по состоянию на 18 марта 2015 г.).
- Wilhelm M, Eberwein G, Hölzer J, Gladtko D, Angerer J, Marczynski B et al. (2007). Influence of industrial sources on children's health – Hot spot studies in North Rhine Westphalia, Germany. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(5):591–599.
- Wilhelm M, Hardt J, Schulz C, Angerer J (2008). New reference value and the background exposure for the PAH metabolites 1-hydroxypyrene and 1- and 2-naphthol in urine of the general population in Germany: basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 211(3–4):447–453.
- Wilhelm M, Heinzow B, Angerer J, Schulz C (2010). Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults. *Int J Hyg Environ Health*, 213(4):265–269.
- Wilke O, Jann O, Brödner D (2004). VOC- and SVOC-emissions from adhesives, floor coverings and complete floor structures. *Indoor Air, Supplement*, 14(8):98–107.
- World Bank (2013). World Development Indicators [online database]. Washington, DC: World Bank. (<http://databank.worldbank.org/data/home.aspx>, accessed 12 May 2014).
- Wright JD, Borrud LG, McDowell MA, Wang CY, Radimer K, Johnson CL (2007). Nutrition assessment in the National Health And Nutrition Examination Survey 1999–2002. *J Am Diet Assoc*, 107(5):822–829.
- Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VWV, Tiemeier H et al. (2009). Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(5):481–491.

- Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM et al. (2008). Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: The Generation R study. *Environmental Research*, 108(2):260–267.
- Yetley E, Johnson C (1987). Nutritional applications of the Health and Nutrition Examination Surveys (HANES). *Annu Rev Nutr*, 7:441–463.
- Yu KP, Lee GWM, Huang WM, Wu C, Yang S (2006). The correlation between photocatalytic oxidation performance and chemical/physical properties of indoor volatile organic compounds. *Atmospheric Environment*, 40(2):375–385.
- Zerin T, Song HY, Kim YS (2015). Extracellular signal-regulated kinase pathway play distinct role in acetochlor-mediated toxicity and intrinsic apoptosis in A549 cells. *Toxicol In Vitro*, 29:85–92.
- Европейское региональное бюро ВОЗ (2010 г.). Пармская декларация по окружающей среде и охране здоровья. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78610/E93618R.pdf?ua=1, по состоянию на 27 июня 2014 г.).
- Егоров АИ, Ильченко ИН, Ляпунов СМ, Марочкина ЕБ, Окина ОИ, Ермолаев БВ и другие (2014). Применение стандартизированной методологии биомониторинга человека для оценки пренатальной экспозиции к ртути – пилотный проект в Московской области. *Гигиена и санитария*, 93(5): 10–18.

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Бывшая югославская
Республика Македония
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чешская Республика
Швейцария
Швеция
Эстония

Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро
UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: contact@euro.who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int