

НАУЧНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ В МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2019 г. ^{1,2}Н. В. Зайцева, ¹М. А. Землянова, ^{3,4}В. П. Чашин, ⁵А. Б. Гудков

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь; ³ФБУН «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья», г. Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

В статье представлен критический анализ накопленного международного и национального опыта, освещающего становление и основные этапы развития теоретических основ и практической значимости применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях и экспертизах на примере воздействия на организм вредных химических факторов. Показано, что для доказательства причинно-следственной связи возникновения негативных эффектов и их развития с воздействием вредных факторов окружающей среды актуализируется необходимость расширения научных исследований в области применения биомаркеров, критериев их выбора и оценки. В соответствии с экспертным докладом, опубликованном международными организациями, выделяются биомаркеры трех классов: 1. Биомаркеры экспозиции. 2. Биомаркеры восприимчивости организма к вредному воздействию. 3. Биомаркеры вредных эффектов. С учетом современных международных подходов и национальных компетенций дана характеристика и показана практическая значимость каждого класса биологических маркеров при обосновании причинно-следственных связей в системе «окружающая среда – здоровье человека», сформулированы основные требования к порядку их применения в медико-экологических исследованиях.

Ключевые слова: биомаркеры экспозиции, биомаркеры чувствительности, биомаркеры эффекта, биомониторинг, референтные значения, вредные факторы окружающей среды, экология и здоровье человека

SCIENTIFIC PRINCIPLES OF USE OF BIOMARKERS IN MEDICO-ECOLOGICAL STUDIES (REVIEW)

¹⁻²N. V. Zaitseva, ¹M. A. Zemlyanova, ^{3,4}V. P. Chashchin, ⁵A. B. Gudkov

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm;
²Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm; ³Northwest Public Health Research Center,
Saint-Petersburg; ⁴North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg;
⁵Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

The article presents an overview and summarizes the accumulated international and national experience, highlighting the formation and main stages of the development of the theoretical foundations and practical significance of the use of biomarkers in medico-ecological studies and evaluations in terms of influence of harmful chemical factors on the human organism. It is shown that in order to increase the effectiveness of evidentiary causal relationships of developing negative effects and modifying the mechanism of their development with the adverse effects of environmental factors, the need to expand scientific research in the field of biomarkers, their selection criteria, and justification of reference levels is becoming more urgent. In accordance with the opinion of experts from the Ad Hoc Collaborating Organizations on Biomarkers (UNEP, ILO and WHO), biomarkers of three classes were identified – exposure biomarkers, reflecting exposure, sensitivity, characterizing the degree of organism susceptibility to exposure and markers of negative effects, indicating the development of the body's response to the effects of risk factors. Based on the currently existing international approaches and taking into account national competencies, a characteristic was given and the practical significance of each class of biological markers was shown when solving problems of substantiating cause-effect relationships in the system «environment – human health» and making adequate management decisions.

Key words: biomarkers of exposure, biomarkers of sensitivity, biomarkers of effect, biomonitoring, reference values, harmful environmental factors, ecology and human health

Библиографическая ссылка:

Зайцева Н. В., Землянова М. А., Чашин В. П., Гудков А. Б. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы) // Экология человека. 2019. № 9. С. 4–14.

Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Chashchin V. P., Gudkov A. B. Scientific Principles of Use of Biomarkers in Medico-Ecological Studies (Review). *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2019, 9, pp. 4-14.

К главным стратегическим задачам, поставленным перед здравоохранением, отнесено развитие персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях, а также внедрение молекулярно-генетических методов прогнозирования, диагностики и мониторинга заболеваний (О Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации до 2015 г. Указ Президента РФ от 06.06.2019 г. № 54). Однако если персонализированные подходы в клинической практике уже получили достаточно широкое признание, то в профилактической медицине все еще преобладают преимущественно популяционные модели оценки и управления рисками, основанные на допущении, что все субъекты в популяции одинаковы и предлагаемые способы профилактики подходят всем. Не отрицая полезности использования биомаркеров в популяционных исследованиях, следует все же отметить, что решение ряда практических задач требует персонализации оценок, например с целью реализации предусмотренного действующим законодательством права граждан на возмещение вреда при проведении экспертизы по установлению причинной связи между нарушениями здоровья и противоправными действиями (бездействием) должностных лиц, повлекших недопустимое загрязнение окружающей среды (Гражданский кодекс Российской Федерации. Ч. 2. Ст. 1084 и 1085).

Среди основных причин и факторов, способствующих ухудшению состояния здоровья населения как в мире, так и в Российской Федерации, стабильно выделяются вредные факторы среды обитания (природного и антропогенного характера), воздействие которых обуславливает увеличение частоты и распространенности нарушений здоровья среди населения, проживающего в районах экологического неблагополучия.

По данным ООН, от 25 до 33 % регистрируемых в мире заболеваний тесно связаны с низким качеством среды обитания. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире около 24 % бремени болезней (потерянные годы здоровой жизни) и 23 % всех случаев смерти (преждевременная смертность) обусловлены вредными факторами окружающей среды [9, 37], в первую очередь загрязнениями химическими веществами. Среди детей 0–14 лет доля смертей, связанных с загрязнением окружающей среды, достигала 36 % [38]. При этом ВОЗ признает, что загрязнение воздуха является критическим фактором риска для развития неинфекционных заболеваний, вызывая, по оценкам, одну четверть (24 %) всех смертей взрослых от болезней сердца, 25 % – от инсульта, 43 % – от хронической обструктивной болезни легких и 29 % – от рака легких [11]. Анализ экологических детерминант здоровья населения в РФ свидетельствует, что в настоящее время порядка 106,1 млн человек (74 % населения страны) проживает в условиях неудовлетворительного качества окружающей среды, в том числе 17,1 млн человек – в городах с высоким

и очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха (17 % городского населения). Вследствие загрязнения питьевой воды химическими веществами и микроорганизмами увеличивается риск смертности (в среднем на 11 тыс. случаев ежегодно) и заболеваемости населения (в среднем на 3 млн случаев ежегодно) (О Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года. Указ Президента РФ от 19.04.2017 г. № 176).

Подготовленный ВОЗ Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020 годы в качестве одной из основных своих целей определяет содействие развитию национального потенциала стран для проведения эффективной научно-исследовательской деятельности в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, что в конечном итоге должно способствовать увеличению продолжительности жизни человека.

Для предотвращения и снижения уровня заболеваемости и преждевременной смертности населения, связанных с воздействием вредных факторов окружающей и производственной среды, особую актуальность сохраняют исследования, направленные на развитие и использование критически важных технологий и компетенций, гармонизированных с международно признанными подходами, для выявления и оценки причинно-следственных связей негативных последствий для здоровья с воздействием факторов окружающей среды. При этом выявление и оценка вклада факторов окружающей среды в возникновение заболеваний у человека нередко затрудняются большим перечнем вызываемых ими негативных эффектов, многие из которых встречаются среди населения, не подвергающегося данному воздействию. В этом случае особое внимание, как и прежде, уделяется биологическим маркерам, отражающим факт воздействия (экспозиции), степень чувствительности организма к воздействию и развитие ответных реакций в виде негативных эффектов на воздействие факторов риска [11, 16, 36], критериям отбора и обоснования биомаркеров [22].

Проблема доказательности причинно-следственной связи развивающихся негативных эффектов и модификации механизма их развития с воздействием факторов экспозиции актуализирует необходимость расширить теоретические знания в области биомаркеров и их практического использования. Адекватный выбор биомаркеров в тесной связи с анализом токсических процессов и механизмов позволяет повысить точность и объективность оценки риска, прежде всего количественной, для индивидов и подгрупп населения, обеспечивает системный доказательный подход при осуществлении экспертных оценок результатов углубленных эпидемиологических исследований реализации риска и причиненного вреда здоровью, скрининга, биомониторинга, прогнозирования состояния здоровья, а также оценок реального загрязнения объектов (атмосферного воздуха, питьевой воды, по-

чвы, продуктов питания) среды обитания. Широкий спектр решаемых задач требует междисциплинарных исследований, что вполне очевидно, когда речь идет о ведущих возникающих в состоянии здоровья проблемах, инициируемых негативным воздействием факторов окружающей среды: о канцерогенезе, нейротоксичности, иммунотоксичности, кардиотоксичности, репротоксичности, респираторной токсичности и др. [15].

Задача сохранения человеческого потенциала актуальна в части не только разработки современных способов борьбы с нарастающими угрозами (появление новых химических веществ с опасными и неизученными свойствами, развитие наноиндустрии, глобальное потепление климата и др.) для безопасности населения, но и развития теоретических основ, существенно расширяющих возможности анализа, оценки, прогноза ситуации [5] для принятия эффективных мер, направленных на сохранение здоровье человека. В этой связи для инициирования новых знаний и компетенций, повышающих интенсивность процесса, надежность оценок при установлении связи нарушений здоровья с воздействием факторов окружающей среды, при доказательстве экологической детерминированности заболеваний на уровне популяции, субпопуляции и/или отдельного индивидуума, необходимым является обобщение накопленного международного и национального опыта, освещающего становление и основные этапы развития теоретических основ и практической значимости применения биомаркеров в различных отраслях знаний, в том числе в экологии человека.

Целью аналитического обзора является обобщение основных проблем, достижений и тенденций развития в области применения биологических маркеров в медико-экологических научных исследованиях.

Термин «биологический маркер» («биомаркер») впервые введен Национальной академией наук США (US NRC) в 1989 году для биологического мониторинга населения [15]. Согласно определению в широком смысле биомаркером является любой количественный показатель, отражающий взаимодействие между биологической системой и потенциально опасным для нее агентом, который может иметь физическую, химическую или биологическую природу. Определяемый показатель ответной реакции может быть функциональным и физиологическим, биохимическим на клеточном уровне или межмолекулярным взаимодействием [26]. В дальнейшем (2001) эксперты рабочей группы Национального института здоровья (США), Международной программы по химической безопасности, возглавляемой ВОЗ, в координации с ООН и Международной организацией труда стандартизировали определение биомаркера как «характеристика, которую можно объективно измерить в организме и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или для прогнозирования частоты исхода (outcomes) или заболевания (end-points)» [17, 45].

В своем отчете о валидности биомаркеров в оценке риска для окружающей среды ВОЗ подтвердила данное определение [18].

Согласно дефинициям, положенным в основу концепций относительно применения биомаркеров, экспертами Специальной группы по биомаркерам, включающей три сотрудничающие организации (ЮНЕП, МОТ и ВОЗ) (1992), выделены биомаркеры трех классов: экспозиции, чувствительности и эффекта [26].

Биомаркеры экспозиции

Биомаркер экспозиции представляет собой экзогенное химическое вещество или его метаболит либо продукт взаимодействия между веществом и какой-либо молекулой-мишенью или клеткой-мишенью, количественно определяемый в том или ином отделе организма [26]. Данное определение сохранило свою правомерность и в настоящее время при решении практических задач в рамках экологии человека [3]. Биомаркеры экспозиции позволяют оценивать и параметризовать связи типа «внешняя экспозиция — внутренняя доза — концентрация вещества в биосреде». Содержание конкретного вещества в организме при его экзогенном поступлении из объектов окружающей среды определяется такими факторами, как концентрация данного загрязнителя в окружающей среде, длительность экспозиции, его физические и химические свойства [7].

При существовании большого числа биологических материалов, которые можно использовать для определения содержания химического вещества при экзогенном поступлении в организм (кровь, моча, волосы, грудное молоко, слюна, выдыхаемый воздух и др.), их индивидуальные физико-химические свойства (скорость поглощения, метаболизма и экскреции) ограничивают возможности применения конкретных типов биосубстратов [3]. Однако современные аналитические методы с крайне низкими пределами количественного определения позволяют расширять имеющиеся возможности и применять биологические материалы с относительно низким содержанием ксенобиотиков. Так, концентрация диоксинов (липофильных соединений) в 1980-х годах измерялась в жировой ткани с содержанием 65–95 % жира, а в настоящее время измеряется в сыворотке крови, где содержание жира на уровне 0,5–0,6 %.

Анализ преимуществ и ограничений при использовании тех или иных биоматериалов для исследований показал, что кровь, несмотря на инвазивность отбора проб, — один из наиболее часто применяемых и предпочтительных биосубстратов для многих химических веществ, так как она постоянно контактирует и находится в состоянии равновесия с органами и тканями, в которых депонируют химические вещества. Кровь является надежным биологическим материалом для определения биомаркеров длительной экспозиции определенными металлами (ртутью, свинцом), но не отражает их кратковременное воздействие [27, 30].

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 [39]. Уровень ртути в крови отражает кратковременную экспозицию органической и неорганической ртутью, но не дает информации о длительном воздействии. Уровень кадмия в крови в основном говорит об экспозиции в течение предшествующих 2–3 месяцев и частично отражает долговременное воздействие на организм [12].

Кровь, пуповинная кровь, плацента и грудное молоко обычно используются для анализа содержания стойких биоаккумулируемых соединений, таких как перфторированные соединения, хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы, диоксины, бромсодержащие ингибиторы горения, оловоорганические соединения и металлы. При этом плацента и/или пуповинная кровь предоставляет информацию об экспозиции матерей и пренатальной экспозиции их детей [43]. Эти биоматериалы позволяют оценить экспозицию во внутриутробном периоде жизни, когда уязвимость к негативному воздействию факторов окружающей среды крайне высока [28]. Мочу, как биосубстрат для биомаркеров экспозиции, используют для быстро метаболизируемых и экскретируемых веществ, таких как нестойкие пестициды, бисфенол А, парабены, фталаты, летучие органические соединения и полициклические ароматические углеводороды. Мочу также применяют для оценки экспозиции некоторыми металлами, таким как мышьяк, неорганическая ртуть, кадмий. Содержание ртути в моче отражает уровень недавней экспозиции неорганической ртутью, а также экспозиции органическими соединениями ртути [34]. Уровень кадмия в моче в основном выявляет общее содержание кадмия в организме в результате более длительной экспозиции [12]. В то же время существуют свидетельства того, что при очень низком уровне экспозиции уровень кадмия в моче зависит от целого ряда факторов, практически не связанных с токсическим воздействием кадмия и его накоплением [23].

В исследованиях в качестве биосубстратов также могут быть включены волосы, ногти, слюна и молочные зубы. Структура и гистогенез волос и ногтей позволяют использовать их для оценки содержания следовых элементов долговременной экспозиции металлов, стойких органических загрязнителей, в том числе общей ртути, метилртути, мышьяка, кадмия, парабенов, хлорорганических соединений [14]. В работах отечественных авторов доказано, что волосы являются эффективным индикатором воздействия мышьяка, брома, фтора, группы редкоземельных и урановых элементов, ртути [1, 2], что согласуется с выводами и зарубежных исследователей.

Число публикаций на тему использования биологических маркеров для решения практических задач в мировой литературе неуклонно растет. Появились журналы «Cancer Epidemiology, Biomarkers

& Prevention» (1991), «Biomarkers» (1996) и др., которые рассматривают применение биомаркеров для оценки риска здоровью населения при воздействии химических факторов окружающей среды. Стремительно растет число научных публикаций о биомаркерах экспозиции для новых и уже используемых в промышленности веществ. Регулярно публикуемый журнал «Analytical Chemistry» (1946) обновляемый и дополняемый список биомаркеров экспозиции насчитывает уже более 400 наименований. Такой подход обусловлен в первую очередь необходимостью более точно оценивать величину экспозиции для определения реального риска при контакте с тем или иным промышленным веществом для каждого работающего, возможности выделения лиц с повышенным индивидуальным риском, ранними признаками интоксикации при биологическом мониторинге [18].

Биомаркеры экспозиции могут быть использованы для подтверждения факта количественной оценки компонентов экспозиции человека, отраженной в установленных концентрациях биомаркеров в биологическом материале на индивидуальном, групповом, популяционном уровне, то есть количества поступившего в организм вещества в течение конкретного периода времени (его внутренней дозы). В Четвертом национальном докладе об экспозиции человека химическими веществами окружающей среды, подготовленном Центром по контролю заболеваний США (CDC), опубликованы результаты исследования содержания 212 химических веществ в крови и моче (порядка 2 400 человек каждые два года с 1999 по 2004 год), 75 из которых, например акриламид, мышьяк, бифенол А, триклозан, перхлорат, до сих пор не исследовали в биосредах [24].

На основе оценки биомаркеров экспозиции можно осуществлять реконструкцию экспозиции, т. е. качественно и количественно восстанавливать компоненты загрязнений окружающей среды. Разработано несколько техник разного уровня сложности реконструкции экспозиции. Они варьируют от факторов конвертации экспозиции (ECF) [46] до комбинированных оценок максимальной вероятности в сочетании с физиологически обоснованными биокинетическими РВВК на основе синтетических данных о биомаркерах с использованием байесовской статистики [25]. Реконструкция позволяет измерять величину, время и источники экспозиции на основе предшествующей информации о ее факторах и условиях.

Применение биомаркеров экспозиции в зонах влияния различных видов промышленных производств дает возможность выполнять приоритизацию химических веществ в зависимости от действующих факторов экспозиции населения [7] и выявлять группы повышенного риска. В результате консолидации международных усилий по мониторингу экспозиции химическими загрязнителями, выполненному в 17 странах Европейского союза (Проекты DEMOCOPHES и COPHES, реализуемые в Испании, Дании, Германии, Франции, Италии, Фландрии и др.), обоснованы и ранжирова-

ны по степени значимости в качестве биомаркеров экспозиции к приоритетным загрязнителям при популяционных исследованиях порядка 30 веществ [3, 7]. К биомаркерам экспозиции высокого приоритета отнесли общее содержание ртути в волосах матери, кадмия в моче матери, котинина в моче матери и свинца в пуповинной крови; среднего приоритета — содержание мышьяка в волосах матери или пуповинной крови, ртути в моче матери (биомаркер экспозиции к неорганической/элементарной ртути); метаболитов фталатов, метаболита полициклических ароматических углеводородов (1-ОН пирен) и нестойких пестицидов в моче матери; содержание стойких органических загрязнителей, кроме диоксиноподобных соединений, в пуповинной крови; низкого приоритета — содержание парабенов и пентахлорофенола в моче матери; содержание полихлорированных дибензодиоксинов/дибензофуранов, диоксиноподобных полихлорированных бифенилов в пуповинной крови [7].

Использование биомаркеров экспозиции в биомониторинге человека как части национальных систем оценки окружающей среды позволяет разрабатывать стратегии на уровне отдельных регионов и стран, оценивать эффективность принятия мер (управленческих действий), направленных на обеспечение надлежащего качества объектов окружающей среды и безопасности для здоровья человека. В ряде исследований показано, что при производстве пластика и строительных материалов в Швеции и Германии в качестве антипиренов добавляют полибромированные дифениловые эфиры, которые в последующем обнаруживали в грудном молоке [44]. Полибромированные дифениловые эфиры по своим токсическим свойствам схожи с диоксинами, являющимися высокотоксичными ксенобиотиками для человека. Увеличение содержания полибромированных дифениловых эфиров в грудном молоке в логарифмической прогрессии в течение последующих 5 лет явилось основанием для запрета их применения в производстве в этих странах. Крупные исследования, проведенные в США, России и странах Евросоюза, показали, что при неконтролируемом применении этилированного топлива содержание свинца в крови и тканях организма значительно возрастает (в США — до 120 раз, в России — до 10 раз [6, 21]. Выявлена связь между содержанием в крови ребенка свинца и степенью выраженности тех или иных отклонений в состоянии здоровья: повышение содержания свинца в крови детей дошкольного возраста на 1 мкг/дл ведет к снижению их интеллектуального развития на 1/2–1/4 балла, причем негативные последствия обнаруживаются и через 10 лет после воздействия свинца в раннем детстве [8]. В результате запрета на использование тетраэтилсвинца и производство двигателей, рассчитанных на этилированный бензин, в США за последующие 15 лет содержание свинца в крови детей снизилось на 78 % (до 3 мкг/дл при биологически допустимом уровне свинца в крови 10 мкг/дл [24]).

Интерпретацию измеряемых уровней биомаркеров экспозиции химическими веществами осуществляют на основе сравнения с допустимыми (референтными) значениями. В мировой практике определение допустимых уровней воздействия базируется на комплексном подходе. Референтные уровни содержания биомаркеров экспозиции в организме человека базируются на критериях, разработанных Комиссией по биомониторингу человека Федерального агентства по окружающей среде Германии [41]. В качестве референтного значения принимается уровень ксенобиотика в биологических материалах человека, ниже которого, по современным данным, не наблюдается риска негативного воздействия на здоровье и не требуется принятия никаких мер. На практике это значения, определенные на основе выявления взаимосвязей «экспозиция — последствия для здоровья» (например, для кадмия, свинца, ртути и пентахлорфенола) или полученные на основе значений допустимого суточного потребления. Для соединений, оценка которых основана на эпидемиологических исследованиях, референтное значение получено посредством выявления концентрации вещества в соответствующих биологических материалах, при которой появляются негативные последствия для здоровья. В соответствии с этими подходами рекомендованы референтные уровни содержания для небольшого перечня металлов и органических соединений в информативных биосредах человека. Примеры таких значений для отдельных загрязнителей приведены в таблице.

Референтные уровни биомаркеров экспозиции для отдельных химических веществ в информативных биосредах человека по данным международных и национальных организаций

Химическое вещество/биологический материал	Популяционная группа (возрастной диапазон)	Референтное значение	Источник
Пентахлорфенол в сыворотке крови	Общая популяция	40 мкг/л	[6]
Пентахлорфенол в моче	Общая популяция	25 мкг/л или 20 мкг/г креатинина	
Метаболиты ди(2-этилгексил)фталата: 5-оксо- и 5-ОН-МЭГФ в моче	Дети в возрасте 6–13 лет	500 мкг/л	[6]
	Женщины репродуктивного возраста	300 мкг/л	
	Мужчины ≥ 14 лет, общая популяция	750 мкг/л	
Бисфенол А в моче	Дети	1 500 мкг/л	[6]
	Взрослые	2 500 мкг/л	
Кадмий в моче	Дети и подростки	0,5 мкг/л	[6]
	Взрослые	1 мкг/л	
Свинец в крови	Общая популяция	Приостановлено	[50]
Ртуть в моче	Дети и взрослые	5–7 мкг/г креатинина	[6]
Ртуть в крови	Дети и взрослые	5 мкг/л	

В РФ сдерживается развитие данного направления, что обусловлено комплексом причин. Важнейшим вопросом является разработка подходов нормативно-методического регулирования, (гармонизация методов и процедур биомониторинга с международными требованиями). Несмотря на это исследования по обоснованию допустимых уровней содержания химических веществ промышленного происхождения в биосредах человека ведутся. Полученные после статистической обработки результаты (50-й перцентиль; медиана; 95-й перцентиль; доля уровней, превышающих референтные значения) используются, как и в зарубежных исследованиях, для экспертных оценок уровня внешней экспозиции, при объединении с клиническими наблюдениями для изучения воздействия на здоровье экспонированного населения и работающих [4, 8, 10]. Накапливается опыт для совершенствования и гармонизации нормативно-методической базы в области обоснования биомаркеров и их применения в практике обеспечения благополучной окружающей среды и снижения негативных последствий для здоровья населения.

Биомаркеры чувствительности

Биомаркер чувствительности является индикатором присущей (врожденной) или приобретенной организмом человека способности реагировать на воздействие экспозиции конкретным химическим веществом [3, 18, 45].

Биомаркеры чувствительности помогают уточнить выраженность ответной реакции индивидов на экспозицию. В качестве биомаркеров чувствительности могут быть использованы полиморфизмы соответствующих ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. В исследованиях показано, что индукция цитохрома P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1 (CYP1A1) (особенно аллеля *2C I462V) связана с развитием рака легкого [47]. Более того, аллельные варианты цитохрома P450, семейство 2, подсемейство E, полипептид 1 (CYP2E1) модулируют риск алкогольного повреждения печени [40] и онкологических заболеваний. Полиморфизм ферментов N-оксидации ассоциирован с повышенным риском развития рака толстой кишки [29], а полиморфизм глутатион-S-трансферазы увеличивает риск развития рака легкого [42]. Биомаркеры генетической чувствительности становятся особенно востребованными в сфере проблемы возникновения неврологических заболеваний. Авторами показано, что выявление аллельного варианта гена, например аполипопротеина E (APOE), играет важную роль в оценке риска развития, а также дает дополнительную информацию о патогенезе болезни Альцгеймера [35].

Биомаркеры эффекта

Биомаркер эффекта количественно характеризует биохимическое, физиологическое, поведенческое или другое изменение в организме, в зависимости от степени которого определяется фактическое или

потенциальное нарушение здоровья или развитие болезни. С помощью маркеров эффекта на основе установления причинно-следственной связи между экспозицией и эффектом посредством определения связей «доза — маркер экспозиции — маркер эффекта — ответ» оценивается действие факторов экспозиции на здоровье человека.

В серии специальных исследований выявлено, что биомаркеры эффекта могут быть специфическими и неспецифическими. Специфические биомаркеры указывают на биологический эффект конкретного фактора воздействия, а также группы факторов, обладающих однонаправленным токсическим действием на органы-мишени или характеризующихся однотипным токсическим действием (мутагены, канцерогены, репротоксиканты и др.). Известно, что специфическим маркером эффекта при экспозиции окиси углерода является образование карбоксигемоглобина в крови человека [48]. В исследованиях показано, что при воздействии кадмия увеличивается экспрессия гена металлотионина, связывающего кадмий, в результате чего нарушается выведение токсиканта из организма [33]; возрастает экскреция микроальбумина с мочой и повышается уровень микроглобулина в сыворотке крови. При воздействии химических мутагенов, например окисла этилена, определяется повышенное образование аддуктов ДНК в лейкоцитах крови или тканях, а после выщепления пораженной основы N-7-(2-гидроксиэтил) гуанин выводится с мочой [49]. Экспозиция фосфорорганических соединений обуславливает повышение активности холинэстеразы в сыворотке крови [32].

Неспецифические маркеры не указывают на конкретную причину эффекта, но отражают общий комплексный эффект комбинированного воздействия. В зависимости от экзогенного воздействия на здоровье в ряде ранее выполненных исследованиях выявлены серии биомаркеров эффекта — от биомолекул, обнаруживаемых в тканях или биологических жидкостях, до измерений физиологических показателей, таких как исследования функции легких и визуализация артерий. По проблеме раннего выявления канцерогенных эффектов наиболее изученные биомаркеры отражают генотоксическое действие [13, 19]. Цитогенетические параметры, такие как индукция микроядер, хромосомные aberrации и сестринский хроматидный обмен, считаются биомаркерами раннего канцерогенного (генотоксического) действия и предикторами риска онкологических заболеваний у человека [20]. Аддукты ДНК и аддукты белков, особенно гемоглобина, являются более точными предикторами риска онкологических заболеваний по сравнению с биомаркерами экспозиции. 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) [31].

В целом в результате реализации крупных проектов международными организациями (Международное агентство по изучению рака (IARC), Центр по контролю и профилактике заболеваний США, Комиссия по биомониторингу человека Федерального агентства по окружающей среде Германии) сформулированы научно обоснованные критерии выбора биомаркеров. Биомаркеры должны: отражать взаимодействие (качественное или количественное) биологической системы с изучаемым фактором воздействия (химическим, физическим и др.); иметь достаточную специфичность, чувствительность и воспроизводимость в качественном и количественном отношении; быть применимы для всех индивидов в пределах одной популяции или ее подгруппы; иметь известные пределы вариабельности, соответствующие неэкспонированной популяции. При этом метод количественного анализа биомаркера должен иметь известную и достаточную точность и прецизионность. В настоящее время требования к валидности биомаркеров расширяются. Необходима гармонизация методов оценки и разработки стандартизованных подходов к интерпретации данных, включая установку референтных значений и изучение системного воздействия.

Заключение

Таким образом, адекватный выбор биомаркеров экспозиции и эффекта с учетом биомаркеров чувствительности в тесной связи с анализом токсических процессов и механизмов и их применение в практической деятельности в сфере экологии человека позволяет повысить точность и объективность оценки риска здоровью, прежде всего количественной, для индивидов, подгрупп населения, популяции; обеспечивает системный доказательный подход при экспертных оценках результатов углубленных эпидемиологических исследований реализации риска и причиненного вреда здоровью, скрининга, биомониторинга; дает возможность оценить реальное загрязнение объектов окружающей среды и выполнить адекватное прогнозирование состояния здоровья населения для принятия управленческих решений.

Основным преимуществом применения биомаркеров является возможность существенного повышения эффективности профилактики неинфекционных заболеваний путем разработки новой стратегии, ориентированной не только на популяционные показатели риска, но и получение прецизионных (персонализированных) оценок экспозиции и восприимчивости организма к вредным факторам и их индивидуальной профилактики.

При этом основными условиями, определяющими обоснованность и целесообразность применения биомаркеров экспозиции для оценки риска нарушений здоровья, являются:

- доступность надежной научной информации о токсикокинетике вещества, характеризующей закономерности его поступления в организм, абсорбции, распределения, образования устойчивых продуктов метаболизма и выведения из организма;

- достоверность, специфичность, точность и чувствительность методов определения биомаркера, исключающих возможность неправильной интерпретации результатов этого определения;

- наличие доступных методов и средств, предотвращающих разрушение биомаркеров и контаминацию проб биологических материалов при их хранении, транспортировке и обработке;

- соответствие методов отбора проб и порядка использования результатов их анализа требованиям биомедицинской этики;

- возможность получения достаточного количества проб и их объема, обеспечивающих приемлемый уровень достоверности количественного определения биомаркера;

- возможность применения метрологически обеспеченных методов химического анализа;

- стандартизация всех процедур обработки и анализа биологических проб и их безопасной утилизации.

Показанием для определения биомаркеров экспозиции является необходимость получения основанной на доказательствах оценки:

- суммарного поступления вредного вещества в организм из разных сред (например из воздуха, воды, с пищевыми продуктами) или различными путями (ингаляционным, через пищеварительный тракт, неповрежденную кожу и слизистые оболочки);

- риска развития интоксикаций и других нарушений здоровья, связанных с вредным воздействием на организм органических и неорганических загрязнений среды обитания;

- эффективности методов и средств, снижающих интенсивность экспозиции или ускоряющих обезвреживание и выведение загрязняющих веществ и их метаболитов, а также других мер по профилактике их вредного воздействия на здоровье населения.

Общими противопоказаниями для определения биомаркеров экспозиции являются хронические заболевания в стадии декомпенсации, сопровождающиеся клинически выраженными нарушениями функций (функциональной недостаточностью) органов кровообращения, дыхания, детоксикационных функций, а также инфекционных заболеваний и осложнений беременности. Однако применение биомаркеров в медико-экологических исследованиях должно предусматривать обязательное выполнение условий более тесной координации международных и национальных усилий, направленных на расширение деятельности по определению влияния на здоровье человека факторов окружающей среды и созданию рациональной основы для установления приоритетных направлений деятельности по проблеме эффективного применения биомаркеров при решении задач защиты здоровья населения.

Авторство

Зайцева Н. В. участвовала в аналитическом обобщении материала, формулировании научных принципов и утвердила присланную в редакцию рукопись; Землянова М. А.

внесла существенный вклад в концепцию и дизайн статьи, участвовала в аналитическом обобщении материала, подготовила первый вариант статьи, переработала содержание статьи; Чашин В. П. участвовал в аналитическом обобщении материала, формулировании научных принципов и утвердил присланную в редакцию рукопись; Гудков А. Б. участвовал в аналитическом обобщении материала и утвердил присланную в редакцию рукопись.

Зайцева Нина Владимировна – ORCID 0000-0003-2356-1145; SPIN 7036-3511

Землянова Марина Александровна – ORCID 0000-0002-8013-9613; SPIN 4308-0295

Чашин Валерий Петрович – ORCID 0000-0002-2600-0522; SPIN 6989-1648

Гудков Андрей Борисович – ORCID 0000-0001-5923-0941; SPIN 4369-3372

Список литературы

1. Агаджанян И. А., Скальный А. В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М., 2001. 83 с.
2. Барановская Н. В. Элементный состав биологических материалов и его использование для выявления антропогенноизмененных территорий на примере южной части Томской области: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2003. 20 с.
3. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2015. 88 с.
4. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Звездин В. Н., Кирьянов Д. А. Способ определения предельно допустимой концентрации тяжелых металлов в крови детей при многосредовой экспозиции: пат. 2536268 Рос. Федерация. № 2013147177/15; заявл. 22.10.2013; опубл. 20.12.2014. Бюл. № 35. 20 с.
5. Зайцева Н. В., Май И. В., Шур П. З., Алексеев В. Б., Лебедева-Несевря Н. А. Практика оценки и управления рисками здоровью на базе новых методов и подходов // Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития. Пермь: Изд-во Пермск. нац. исслед. политехн. ун-та, 2014. С. 625–711.
6. Зайцева Н. В., Тырыкина Т. И., Землянова М. А., Уланова Т. С., Долгих О. В., Шур П. З., Суетина Г. Н., Вотинова И. В. Влияние выбросов автотранспорта как источника свинца на здоровье населения // Гигиена и санитария. 1999. № 3. С. 3–4.
7. Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям. Отчет о совещании / Европейское региональное бюро ВОЗ. Катания, Италия, 19–20 апреля, 2012. 45 с.
8. Ревич Б. А. Биомониторинг металлов в организме человека // Микроэлементы в медицине. 2005. № 6 (4). С. 11–16.
9. Содействовать движению Европы по пути к здоровью и благополучию: резюме доклада о состоянии здравоохранения в Европе 2012 г. ВОЗ, 2012. 17 с.
10. Ткачева Т. А. Биологические маркеры экспозиции и эффекта // Профессиональный риск для здоровья работников: руководство. М.: Тривант, 2003. С. 232–241.
11. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action. WHO, 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/02-05-2018> (accessed: 28.03.19).
12. Adams S. V., Newcomb P. A. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999-2010 // Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2014. Vol. 24, N 2. P. 163–170.
13. Albertini R. J., Anderson D., Douglas G. R., Hagmar L., Hemminki K., Merlo F., Natarajan A. T., Norppa H., Shuker D. E. G., Tice R., Waters M. D., Aitio A. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety // Mutation Research. 2000. Vol. 463, N 2. P. 111–172.
14. Appenzeller B. M., Tsatsakis A. M. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs // Toxicology Letters. 2012. Vol. 210, N 2. P. 119–140.
15. Biologic markers in reproductive toxicology. Washington, DC, National Academy Press, 1989. 395 p.
16. Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment WHO Training Package for the Health Sector World Health Organization. 2011. Available at: www.who.int/ceh/capacity/biomarkers.pdf (accessed: 12.04.19).
17. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2001. Vol. 69, N 3. P. 89–95.
18. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation (Environmental health criteria; 222). WHO International Programme on Chemical Safety, 2001. Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm> (accessed: 28.03.19).
19. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M., Stromberg U., Vermeulen R., Tucker J. D. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives // Environmental and Molecular Mutagenesis. 2005. Vol. 45, N 2–3. P. 258–270.
20. Brandt H. C., Watson W. P. Monitoring human occupational and environmental exposures to polycyclic aromatic compounds // Annals of Occupational Hygiene. 2003. Vol. 47, N 5. P. 349–378.
21. Bridbord K., Hanson D. A personal perspective on the initial federal health-based regulation to remove lead from gasoline // Environmental Health Perspectives. 2009. Vol. 117, N 8. P. 1195–1201.
22. Centers for Disease Control and Prevention: National Biomonitoring Program. CDC, 2011. Available at: www.cdc.gov/biomonitoring (accessed: 08.04.19).
23. Chaumont A., Voisin C., Deumer G., Haufroid V., Annesi-Maesano I., Roels H., Thijs L., Staessen J., Bernard A. Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: Further evidence of physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity // Environmental Health Perspectives. 2013. Vol. 121, N 9. P. 1047–1053.
24. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2009. Available at: www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf (accessed: 28.03.19).
25. Georgopoulos P. G., Sasso A. F., Isukapalli S. S., Liou P. J., Vallero D. A., Okino M., Reiter L. Reconstructing population exposures to environmental chemicals from biomarkers: Challenges and opportunities // Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2009. Vol. 19, N 2. P. 149–171.
26. International Programme on Chemical Safety. WHO, 1993. Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm> (accessed: 28.03.19).
27. Jakubowski M. Lead // Biomarkers and Human Biomonitoring. Knudsen L. E., Merlo D. F. (ed.). Cambridge, UK, 2012. P. 322-337.

28. Jurewicz J., Polańska K., Hanke W. Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children - an overview of current epidemiological evidence // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013. Vol. 20 (3). P. 465–486.
29. Kadlubar F. F., Butler M. A., Kaderlik K. R., Chou H. C., Lang N. P. Polymorphisms for aromaticamine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis // *Environmental Health Perspectives*. 1992. Vol. 98. P. 69–74.
30. Lauwerys R. R., Hoet P. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*. Boca Raton, FL, Lewis Publishers, 2001. 638 p.
31. Leng S. X., McElhaney J. E., Walston J. D., Xie D., Fedarko N. S., Kuchel G. A. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research // *Journal of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008. Vol. 63, N 8. P. 879–884.
32. Lionetto M. G., Caricato R., Calisi A., Giordano M. E., Schettino T. Acetylcholinesterase as a Biomarker in Environmental and Occupational Medicine: New Insights and Future Perspectives // *BioMed Research International*. 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727120> (accessed: 22.05.19).
33. Lu J., Jin T., Nordberg G., Nordberg M. Metallothionein gene expression in peripheral lymphocytes from cadmium-exposed workers // *Cell Stress Chaperones*. 2001. Vol. 6, N 2. P. 97–104.
34. Mason R. P., Lawson N. M., Sheu G. R. 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*. 2001. Vol. 48, N 13. P. 2829–2853.
35. Majeux R. Biomarkers: potential uses and limitations // *NeuroRx*. 2004. Vol. 1, N 2. P. 182–188.
36. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 237). WHO, 2006. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43604> (accessed: 08.04.19).
37. Prüss-Üstün A., Corvalán C. Preventing disease through healthy environments. Towards an estimate of the environmental burden of disease. WHO, 2006. 105 p.
38. Prüss-Üstün A., Wolf J., Corvalán C., Bos R., Neira M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. WHO, 2016. 149 p.
39. Sanders T., Liu Y., Buchner V., Tchounwou P. B. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review // *Reviews on Environmental Health*. 2009. Vol. 24, N 1. P. 15–45.
40. Savolainen V. T., Pajarinen J., Perola M., Penttilä A., Karhunen P. J. Polymorphism in the cytochrome P450 2E1 gene and the risk of alcoholic liver disease // *Journal of Hepatology*. 1997. Vol. 26, N 1. P. 55–61.
41. Schulz C., Wilhelm M., Heudorf U., Kolossa-Gehring M. Reprint of «Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission» // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2012. Vol. 215, N 2. P. 150–158.
42. Seidegard J., Pero R. W., Markowitz M. M., Roush G., Miller D. G., Beattie E. J. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study // *Carcinogenesis*. 1990. Vol. 11, N 1. P. 33–36.
43. Smolders R., Den H. E., Koppen G., Govarts E., Willems H., Casteleyn L., Kolossa-Gehring M., Fiddicke U., Castaño A., Koch H. M., Angerer J., Esteban M., Sepai O., Exley K., Bloemen L., Horvat M., Knudsen L. E., Joas A., Joas R., Biot P., Aerts D., Katsonouri A., Hadjipanayis A., Cerna M., Krskova A., Schwedler G., Seiwert M., Nielsen J. K., Rudnai P., Közepeszy S., Evans D. S., Ryan M. P., Gulleb A. C., Fischer M. E., Ligočka D., Jakubowski M., Reis M. F., Namorado S., Lupsa I. R., Gurzau A. E., Halzlova K., Fabianova E., Mazej D., Tratnik S. J., Gomez S., González S., Berglund M., Larsson K., Lehmann A., Crettaz P., Schoeters G. Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries // *Environmental Research*. 2015. Vol. 141. P. 86–95.
44. Solomon G. M., Weiss P. M. Chemical Contaminants in Breast Milk: time trends and regional variability // *Environmental Health Perspectives*. 2002. Vol. 110 (6). P. 341.
45. Strimbu K., Tavel J. A. What are Biomarkers? // *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010. Vol. 5, N 6. P. 463–466.
46. Tan Y. M., Liao K., Conolly R., Blount B., Mason A., Clewell H. 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*. 2006. Vol. 69, N 1). P. 1727–1756.
47. Thier R., Bruning T., Roos P. H., Rihs H. P., Golka K., Ko Y., Bolt H. M. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2003. Vol. 206, N 3. P. 149–171.
48. Toxicological profile for carbon monoxide. U. S. Department of Health and Human Services Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2012. 308 p.
49. Tretyakova N., Goggin M., Janis G. Quantitation of DNA adducts by stable isotope dilution mass spectrometry // *Chemical Research in Toxicology*. 2012. Vol. 25, N 1. P. 2007–2035.
50. Wilhelm M., Heinzow B., Angerer J., Schulz C. Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and IBM II) for lead in blood of children and adults // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2010. Vol. 213, N 4. P. 265–269.

References

- Agadzhanian I. A., Skal'nyi A. V. *Khimicheskie elementy v srede obitaniya i ekologicheskii portret cheloveka* [Chemical elements in the environment and ecological portrait of a person]. Moscow, 2001, 83 p.
- Baranovskaya N. V. *Elementnyi sostav biologicheskikh materialov i ego ispol'zovanie dlya vyyavleniya antropogennnoizmenennykh territorii na primere yuzhnoi chasti tomskoi oblasti (avto-ref. kand. diss.)* [The Elemental Composition of Biological Materials and Its Use for the Identification of Anthropogenically Changed Territories on the Example of the Southern Part of the Tomsk Region. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Tomsk, 2003. 20 p.
- Biomonitoring cheloveka: fakty i tsifry* [Human biomonitoring: facts and figures]. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2015, 88 p.
- Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Zvezdin V. N., Kir'yanov D. A. *Sposob opredeleniya predel'no-dopustimoi kontsentratsii tyazhelykh metallov v krovi detei pri*

- mnogosredovoi ekspozitsii, pat. 2536268, Russia. N 2013147177/15, zayavl. 22.10.2013, opubl. 20.12.2014, Byul. N 35* [The means of determining the maximum permissible concentration of heavy metals in the blood of children in the multiple environmental exposures. Patent 2536268, Russian Federation. 22.10.2013, published 20.12.2014, Bulletin No 35]. 20 p.
5. Zaitseva N. V., Mai I. V., Shur P. Z., Alekseev V. B., Lebedeva-Nesevrya N. A. Praktika otsenki i upravleniya riskami zdorov'yu na baze novykh metodov i podkhodov [Practice of health risk assessment and management based on new methods and approaches]. In: *Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya* [Analysis of health risk in the strategy of state socio-economic development]. Perm, 2014, pp. 625-711.
6. Zaitseva N. V., Tyrykina T. I., Zemlyanova M. A., Ulanova T. S., Dolgikh O. V., Shur P. Z., Suetina G. N., Votina I. V. Impact of vehicle emissions as a source of lead on public health. *Gigiena i Sanitariya*. 1999, 3, pp. 3-4. [In Russian]
7. Pokazateli na osnove biomonitoringa ekspozitsii k khimicheskim zagryaznitelyam. Otchet o soveshchanii [Indicators based on biomonitoring exposure to chemical pollutants. Meeting Report]. WHO Regional Office for Europe. Catania, Italy, April 19-20, 2012, 45 p.
8. Revich B. A. Biomonitoring of metals in the human body. *Mikroelementy v meditsine* [Microelements in medicine]. 2005, 6 (4), pp. 3-12. [In Russian]
9. Sodeistvovat' dvizheniyu Evropy po puti k zdorov'yu i blagopoluchiyu: rezюме doklada o sostoyanii zdavookhraneniya v Evrope 2012 g. [To contribute to the movement of Europe towards health and well-being: a summary of the European health report 2012]. WHO, 2012, 17 p.
10. Tkacheva T. A. Biologicheskie markery ekspozitsii i efekta [Biological markers of exposure and effect]. In: *Professional'nyi risk dlya zdorov'ya rabotnikov: rukovodstvo* [Occupational health risk for workers: a guide.]. Moscow, 2003, pp. 232-241.
11. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action. WHO, 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/02-05-2018> (accessed: 28.03.19).
12. Adams S. V., Newcomb P. A. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999-2010. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2014, 24 (2), pp. 163-170.
13. Albertini R. J., Anderson D., Douglas G. R., Hagmar L., Hemminki K., Merlo F., Natarajan A. T., Norppa H., Shuker D. E. G., Tice R., Waters M. D., Aitio A. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutation Research*. 2000, 463 (2), pp. 111-172.
14. Appenzeller B. M., Tsatsakis A. M. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs. *Toxicology Letters*. 2012, 210 (2), pp. 119-140.
15. Biologic markers in reproductive toxicology. Washington, DC, National Academy Press, 1989, 395 p.
16. *Biomarkers and human biomonitoring*. Children's Health and the Environment WHO Training Package for the Health Sector World Health Organization. 2011. Available at: www.who.int/ceh/capacity/biomarkers.pdf (accessed: 12.04.19).
17. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001, 69 (3), pp. 89-95.
18. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation (Environmental health criteria; 222). WHO International Programme on Chemical Safety, 2001. Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm> (accessed: 28.03.19).
19. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M., Stromberg U., Vermeulen R., Tucker J. D. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2005, 45 (2-3), pp. 258-270.
20. Brandt H. C., Watson W. P. Monitoring human occupational and environmental exposures to polycyclic aromatic compounds. *Annals of Occupational Hygiene*. 2003, 47 (5), pp. 349-378.
21. Bridbord K., Hanson D. A personal perspective on the initial federal health-based regulation to remove lead from gasoline. *Environmental Health Perspectives*. 2009, 117 (8), pp. 1195-1201.
22. Centers for Disease Control and Prevention: National Biomonitoring Program. CDC, 2011. Available at: www.cdc.gov/biomonitoring (accessed: 08.04.19).
23. Chaumont A., Voisin C., Deumer G., Haufroid V., Annesi-Maesano I., Roels H., Thijs L., Staessen J., Bernard A. Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: Further evidence of physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity. *Environmental Health Perspectives*. 2013, 121 (9), pp. 1047-1053.
24. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2009. Available at: www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf (accessed: 28.03.19).
25. Georgopoulos P. G., Sasso A. F., Isukapalli S. S., Lioy P. J., Vallero D. A., Okino M., Reiter L. Reconstructing population exposures to environmental chemicals from biomarkers: Challenges and opportunities. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2009, 19 (2), pp. 149-171.
26. International Programme on Chemical Safet. WHO, 1993. Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm> (accessed: 28.03.19).
27. Jakubowski M. Lead. In: *Biomarkers and Human Biomonitoring*. Knudsen L. E., Merlo D. F. (ed.). Cambridge, UK, 2012, pp. 322-337.
28. Jurewicz J., Polańska K., Hanke W. Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children - an overview of current epidemiological evidence. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013, 20 (3), pp. 465-486.
29. Kadlubar F. F., Butler M. A., Kaderlik K. R., Chou H. C., Lang N. P. Polymorphisms for aromaticamine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*. 1992, 98, pp. 69-74.
30. Lauwerys R. R., Hoet P. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*. Boca Raton, FL, Lewis Publishers, 2001, 638 p.
31. Leng S. X., McElhaney J. E., Walston J. D., Xie D., Fedarko N. S., Kuchel G. A. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *Journal of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008, 63 (8), pp. 879-884.
32. Lionetto M. G., Caricato R., Calisi A., Giordano M. E., Schettino T. Acetylcholinesterase as a Biomarker in Environmental and Occupational Medicine: New Insights and Future Perspectives. *BioMed Research International*. 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727120> (accessed: 22.05.19).

33. Lu J., Jin T., Nordberg G., Nordberg M. Metallothionein gene expression in peripheral lymphocytes from cadmium-exposed workers. *Cell Stress Chaperones*. 2001, 6 (2), pp. 97-104.
34. Mason R. P., Lawson N. M., Sheu G. R. 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*. 2001, 48 (13), pp. 2829-2853.
35. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx*. 2004, 1 (2), pp. 182-188.
36. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 237). WHO, 2006. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43604> (accessed: 08.04.19).
37. Prüss-Üstün A., Corvalán C. *Preventing disease through healthy environments. Towards an estimate of the environmental burden of disease*. WHO, 2006. 105 p.
38. Prüss-Üstün A., Wolf J., Corvalán C., Bos R., Neira M. *Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks*. WHO, 2016. 149 p.
39. Sanders T., Liu Y., Buchner V., Tchounwou P. B. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Reviews on Environmental Health*. 2009, 24 (1), pp. 15-45.
40. Savolainen V. T., Pajarinen J., Perola M., Penttilä A., Karhunen P. J. Polymorphism in the cytochrome P450 2E1 gene and the risk of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. 1997, 26 (1), pp. 55-61.
41. Schulz C., Wilhelm M., Heudorf U., Kolossa-Gehring M. Reprint of «Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission». *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2012, 215 (2), pp. 150-158.
42. Seidegard J., Pero R. W., Markowitz M. M., Roush G., Miller D. G., Beattie E. J. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis*. 1990, 11 (1), pp. 33-36.
43. Smolders R., Den H. E., Koppen G., Govarts E., Willems H., Casteleyn L., Kolossa-Gehring M., Fiddicke U., Castaño A., Koch H. M., Angerer J., Esteban M., Sepai O., Exley K., Bloemen L., Horvat M., Knudsen L. E., Joas A., Joas R., Biot P., Aerts D., Katsonouri A., Hadjipanayis A., Cerna M., Krskova A., Schwedler G., Seiwert M., Nielsen J. K., Rudnai P., Közepeszy S., Evans D. S., Ryan M. P., Gutleb A. C., Fischer M. E., Ligočka D., Jakubowski M., Reis M. F., Namorado S., Lupsa I. R., Gurzau A. E., Halzlova K., Fabianova E., Mazej D., Tratnik S. J., Gomez S., González S., Berglund M., Larsson K., Lehmann A., Crettaz P., Schoeters G. Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries. *Environmental Research*. 2015, 141, pp. 86-95.
44. Solomon G. M., Weiss P. M. Chemical Contaminants in Breast Milk: time trends and regional variability. *Environmental Health Perspectives*. 2002, 110 (6), p. 341.
45. Strimbu K., Tavel J. A. What are Biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010, 5 (6), pp. 463-466.
46. Tan Y. M., Liao K., Conolly R., Blount B., Mason A., Clewell H. 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*. 2006, 69 (18), pp. 1727-1756.
47. Thier R., Bruning T., Roos P. H., Rihs H. P., Golka K., Ko Y., Bolt H. M. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2003, 206 (3), pp. 149-171.
48. Toxicological profile for carbon monoxide. U. S. Department of Health and Human Services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2012, 308 p.
49. Tretyakova N., Goggin M., Janis G. Quantitation of DNA adducts by stable isotope dilution mass spectrometry. *Chemical Research in Toxicology*. 2012, 25 (10), pp. 2007-2035.
50. Wilhelm M., Heinzow B., Angerer J., Schulz C. Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and IBM II) for lead in blood of children and adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2010, 213 (4), pp. 265-269.

Контактная информация:

Чащин Валерий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор международного центра общественного здравоохранения имени А. Коха и И. И. Мечникова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
E-mail: valerych05@mail.ru