

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633908>

Анализ современных отечественных и зарубежных подходов к проблеме биомониторинга фурана и его производных в организме человека

Т.В. Нурисламова, Н.В. Зайцева, Н.А. Попова, О.А. Мальцева

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Диоксины, фуран и его производные являются опасными загрязнителями объектов окружающей среды и биологических сред человека. Диоксины — это глобальные экотоксиканты, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием. Они слабо расщепляются и накапливаются как в организме человека, так и в биосфере планеты, включая воздух, воду, пищу. Величина летальной дозы для этих веществ достигает 10^{-6} г на 1 кг массы тела человека. Международное агентство по исследованию рака классифицирует фуран как «возможный канцероген для человека (группа 2B)». При вдыхании фурана может произойти отёк лёгких и некроз бронхов. При однократном пероральном введении фурана в кукурузном масле $4 \text{ см}^3/\text{кг}$ массы тела крыс Fischer 344 в дозе 0,1–0,2 мг/кг массы тела он способен окислиться до токсичного метаболита цис-2-бутен-1,4-диаль (BDA), который является важным триггером токсических эффектов. При дозе 250 мкг/кг массы тела самцов крыс Fischer 344 индуцированы хромосомные aberrации. Фуран считается негенотоксичным гепатоканцерогеном, метаболизируется в печени до BDA, который остро токсичен для клеток печени, и в результате гибель клеток сопровождается восстановлением тканей и пролиферацией клеток, что, в свою очередь, увеличивает вероятность канцерогенеза.

Цель. Изучение международного опыта, научно-информационных источников и результатов теоретических и экспериментальных исследований, методов и методик определения массовой концентрации диоксинов, фурана и его производных в биологических средах человека.

Материал и методы. Предметом изучения явились отечественные и зарубежные источники научно-методической литературы, касающиеся токсичных соединений диоксинов, фурана и его производных. Проанализирована обширная научная литература по методам и методикам определения массовых концентраций фурана и его производных в биологических средах человека (по данным Google scholar). Поиск методических документов, действующих в Российской Федерации, проведён на сайтах <http://www.normacs.ru> и <https://files.stroyinf.ru>. Временные границы анализируемого периода составили 37 лет (с 1986 по 2023 г.).

Результаты. В обзоре подробно изложены данные по физико-химическим методам контроля содержания диоксинов, фурана и его производных в биологических средах, токсическим и генетическим эффектам, абсорбции, распределению, метаболизму и выведению диоксинов и фурана из организма. Представлены токсикологические характеристики диоксинов, фурана и его производных (эксперименты проводились на крысах и мышах Fischer 344 в странах ЕС и США).

Заключение. Представленный опыт международных исследований европейских стран и США может использоваться для развития биомониторинга человека и внедрения его в практику как подсистемы социально-гигиенического мониторинга в Российской Федерации.

Ключевые слова: фуран и его производные; диоксины; кровь; обзор аналитических методик; биомониторинг.

Как цитировать:

Нурисламова Т.В., Зайцева Н.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Анализ современных отечественных и зарубежных подходов к проблеме биомониторинга фурана и его производных в организме человека // Экология человека. 2024. Т. 31, № 2. С. 107–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633908>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633908>

Modern Russian and international approaches to biomonitoring of furan and its derivatives in the human body: a review

Tatyana V. Nurislamova, Nina V. Zaitseva, Nina A. Popova, Olga A. Maltseva

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Dioxins, furan, and its derivatives are hazardous environmental pollutants that also permeate human biological systems. Dioxins are recognized as global ecotoxicants with potent mutagenic, immunosuppressive, carcinogenic, teratogenic, and embryotoxic effects. These compounds are resistant to degradation and bioaccumulate in both the human body and the planet's biosphere, encompassing air, water, and food sources. The lethal dose for these substances can be as low as 10–6 g per kg of human body weight. The International Agency for Research on Cancer classifies furan as 'possibly carcinogenic to humans' (Group 2B). Inhalation of furan has been shown to induce pulmonary edema and bronchial necrosis. An experimental study involving a single oral administration of furan in corn oil at 4 cm³/kg body weight in Fischer 344 rats demonstrated that furan doses of 0.1–0.2 mg/kg body weight can oxidize into the toxic metabolite cis-2-butene-1,4-dial (BDA), which is pivotal in mediating toxic effects. A dose of 250 µg/kg body weight was found to induce chromosomal aberrations in male Fischer 344 rats. Furan is considered a non-genotoxic hepatocarcinogen; it undergoes hepatic metabolism to form the metabolite cis-2-butene-1,4-dial (BDA), which exhibits acute toxicity towards hepatocytes. Consequently, cell death is accompanied by tissue regeneration and cellular proliferation, thereby increasing the risk of carcinogenesis.

AIM: To examine international experience, scientific and informational sources, and the results of theoretical and experimental research, as well as methods and techniques for determining the mass concentration of dioxins, furan, and its derivatives in human biological media.

MATERIAL AND METHODS: The study focused on both Russian and international sources of scientific and methodological literature pertaining to the toxic compounds of dioxins, furan, and its derivatives. A comprehensive analysis of the scientific literature was conducted on the methods and techniques for determining the mass concentrations of furan and its derivatives in human biological media, as sourced from Google Scholar. Methodological documents currently in effect in the Russian Federation were searched on the websites <http://www.normacs.ru> and <https://files.stroyinf.ru>. The temporal scope of the analysis spanned 37 years, from 1986 to 2023.

RESULTS: The review provides an in-depth description of the physical and chemical methods employed to monitor levels of dioxins, furan, and its derivatives in biological media; their toxic and genetic effects; and the absorption, distribution, metabolism, and excretion of furan from the body. It also covers the toxicological properties of furan and its derivatives, based on animal experiments conducted on Fischer 344 mice and rats in EU countries and the USA.

CONCLUSION: The review summarizes the experience gained from international studies in EU countries and the USA, which can be used for developing human biomonitoring and for implementation into practical activities as a sub-system within social and hygienic monitoring in the Russian Federation.

Keywords: furan and its derivatives; dioxins; blood; review of analytical methods; biomonitoring.

To cite this article:

Nurislamova TV, Zaitseva NV, Popova NA, Maltseva OA. Modern Russian and international approaches to biomonitoring of furan and its derivatives in the human body: a review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(2):107–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633908>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633908>

呋喃及其衍生物在人体内的生物监测问题的现代国内外方法分析

Tatyana V. Nurislamova, Nina V. Zaitseva, Nina A. Popova, Olga A. Maltseva

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

摘要

理由 二恶英、呋喃及其衍生物是环境物体和人体生物介质中的有害污染物。二恶英是一种全球性生态毒物，具有强大的诱变、免疫抑制、致癌、致畸和胚胎毒性作用。它们在人体和地球生物圈（包括空气、水和食物）中不易分解和积累。这些物质的致死剂量达到每公斤体重 10–6 克。国际癌症研究机构将呋喃列为“可能的人类致癌物（2B 类）”。吸入呋喃可导致肺水肿和支气管坏死。按每公斤体重 0.1–0.2 毫克的剂量给 4 立方厘米/公斤体重的费舍尔 344 大鼠口服一次玉米油中的呋喃，就能将其氧化成有毒代谢物顺式-2-丁烯-1,4-二醇（BDA），这是引发毒性效应的重要诱因。每公斤体重 250 微克的剂量会诱发雄性费舍尔 344 大鼠染色体畸变。呋喃被认为是一种非遗传毒性肝致癌物，在肝脏中代谢为 BDA，对肝细胞具有急性毒性，由此导致的细胞死亡伴随着组织修复和细胞增殖，这反过来又增加了致癌的可能性。

目标：研究国际经验、科学和信息 研究测定人体生物介质中二恶英、呋喃及其衍生物质量浓度的理论和实验研究、方法和技术的国际经验、科学和信息来源及结果。

材料和方法。研究对象是国内外有关二恶英、呋喃及其衍生物有毒化合物的科学和方法文献资料。我们分析了有关人体生物介质中呋喃及其衍生物质量浓度测定方法和技术的大量科学文献（根据 Google scholar）。在 <http://www.normacs.ru> 和 <https://files.stroyinf.ru> 上搜索了在俄罗斯联邦有效的方法文献。分析时限为 37 年（从 1986 年到 2023 年）。

结果。综述详细介绍了控制生物介质中二恶英、呋喃及其衍生物含量的物理化学方法、毒性和遗传效应、二恶英和呋喃在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄等方面的数据。介绍了二恶英、呋喃及其衍生物的毒理学特征（在欧盟和美国对大鼠和费舍尔 344 小鼠进行了实验）。

结论。所介绍的欧洲国家和美国的国际研究经验可用于发展人类生物监测，并将其作为俄罗斯联邦社会卫生监测的一个子系统付诸实践。

关键词：呋喃及其衍生物；二恶英；血液；分析技术综述；生物监测。

引用本文：

Nurislamova TV, Zaitseva NV, Popova NA, Maltseva OA. 呋喃及其衍生物在人体内的生物监测问题的现代国内外方法分析. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(2):107–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633908>

收到: 28.06.2024

接受: 22.08.2024

发布日期: 18.09.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Стратегия национальной безопасности Российской Федерации в качестве одной из составляющих устойчивого развития страны рассматривает экологическую безопасность¹. Важность данного стратегического направления обусловлена влиянием химических загрязнителей выбросов объектов промышленности, энергетики, транспорта и капитального строительства на среду обитания, являющихся причиной возникновения рисков причинения вреда жизни и здоровью людей.

Химическая и биологическая безопасность определяется состоянием защищённости населения и окружающей среды от негативного воздействия опасных химических и биологических факторов, при котором химический и биологический риск остаётся на допустимом уровне. Влияние техногенной сферы на течение адаптационных процессов городского населения — одна из актуальных проблем современного урбанизированного общества [1–3]. Решение таких проблем требует комплексных исследований объектов среды обитания на основе современных физико-химических методов анализа [4]. Наряду с традиционно используемыми в рамках социально-гигиенического мониторинга методами контроля химических факторов в объектах среды обитания, в настоящее время для формирования доказательной базы негативного техногенного воздействия используется определение потенциально опасных химических соединений в биологических средах населения [5, 6].

Определение вредных веществ и их метаболитов в биологических средах организма человека с целью оценки экспозиции получило широкое распространение в мировой практике при характеристике индивидуального и популяционного риска, связанного с химическим загрязнением окружающей среды. Биомониторинг как одно из направлений современных гигиенических технологий повышает эффективность и глубину аналитических исследований, даёт системное представление о сложившейся санитарно-гигиенической ситуации [7, 8]. Биомониторинг может рассматриваться как один из инструментов для оценки тяжести и характера воздействия химических факторов на организм человека и широко используется в диагностических и клинических исследованиях, профилактической медицине [9]. Во всём мире биомониторинг признан стандартом для оценки экспозиции токсических веществ на человека и основой для реагирования на серьёзные экологические угрозы [10]. С учётом зарубежного опыта в России создаётся научно-методическая платформа биомониторинга для повышения объективности оценки риска и вреда здоровью в условиях химического загрязнения окружающей среды.

К опасным загрязнителям окружающей среды следует отнести диоксины, фуран и его производные, которые представляют угрозу здоровью человека.

Диоксины — это глобальные экотоксиканты, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием. Они слабо расщепляются и накапливаются как в организме человека, так и в биосфере планеты, включая воздух, воду, пищу. Величина летальной дозы для этих веществ достигает 10^{-6} г на 1 кг веса человека. Микропримеси диоксинов, характеризующихся комплексом необычных физико-химических свойств и уникальной биологической активностью, могут стать одним из источников опаснейшего длительного заражения биосферы [11].

В организм человека диоксины проникают несколькими путями: 90% — с водой и пищей через желудочно-кишечный тракт, 10% — с воздухом и пылью через лёгкие и кожу. Эти вещества циркулируют в крови, откладываясь в жировой ткани и липидах всех без исключения клеток организма. Через плаценту [12] и с грудным молоком они передаются плоду и ребёнку. Международное агентство по исследованию рака классифицирует фуран как «возможный канцероген для человека (группа 2B)» [13]. Известно, что фуран и его производные могут вызывать ряд серьёзных заболеваний, включая онкологические, нарушения работы печени и почек, поражение центральной нервной системы, репродуктивные нарушения. Так, при вдыхании фурана у человека может произойти отёк лёгких и некроз бронхов. После однократного перорального приема фурана 8 или 25 мг/кг от массы тела самцов крыс Fischer 344 микросомальные уровни P450 в печени снижаются соответственно до 90 и 71% по сравнению с контрольной группой, с одновременным снижением активности анилингидроксилазы, 7-этоксикумарин-О-деэтилазы и 7-этоксирезорифин-О-деэтилаза. При дозе 250 мкг/кг массы тела самцов крыс Fischer 344 индуцированы хромосомные aberrации. Фуран считается негенотоксичным гепатоканцерогеном, метаболизируется в печени до активного метаболита цис-2-бутен-1,4-диаль (BDA), который остро токсичен для клеток печени, и в результате гибель клеток сопровождается восстановлением тканей и пролиферацией клеток, что, в свою очередь, увеличивает вероятность канцерогенеза [14].

Для оценки уровня неблагоприятных экологических воздействий и решения современных гигиенических проблем необходимо располагать высокочувствительными и селективными методиками определения содержания токсичных химических соединений в биологических средах человека. Обобщение мирового опыта научно-методического обеспечения биомониторинга человека является залогом успешного развития этой подсистемы в России.

Целью проведения поисково-аналитической работы стала оценка научно-методических подходов отечественных и зарубежных исследователей к проблеме

¹ Указ Президента РФ от 07.05.2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2039 года».

биомониторинга фурана и его производных в организме человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён контент-анализ научной мировой литературы, анализ отечественной и зарубежной нормативно-методической научной литературы, методик определения фурана и его производных в биологических средах. Выполнен анализ статей российских и зарубежных журналов по токсикологии и медицине, касающихся физико-химических методов контроля содержания диоксинов, фурана и его производных в биосредах человека. Временные границы анализируемого периода — 37 лет (1986–2023 гг.).

Поиск литературных источников (публикаций результатов научных исследований) проводили на сайтах Google scholar (Академия Google); <https://search.crossref.org>; <https://www.sciencedirect.com>; <https://link.springer.com>; <https://www.elsevier.com>; <https://www.scopus.com>; <https://search.scielo.org>; <https://search.acs.org>; <https://www.semanticscholar.org>.

Поиск методических документов Российской Федерации осуществляли на сайтах <http://www.normacs.ru> и <https://files.stroyinf.ru>.

Анализировали следующие источники: 1) журналы по аналитической химии «*Analytica Chimica Acta*», «*Analytical and Bioanalytical Chemistry*», «*Analytical Chemistry*», «*Environmental Science*», «*International Journal of Mass Spectrometry*», «*Environmental Science & Technology*», «*Journal of Chromatography A*», «*Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*», «*Talanta*», «*The International Journal of Pure Applied Analytical Chemistry*»; 2) сборники методических указаний по методам контроля содержания фурана и его производных в объектах окружающей среды за 10 лет (2009–2019 гг.). Всего изучено более 34 источников методической и научно-технической информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным International Agency for Research on Cancer, возникновение примерно 85% опухолей у человека можно связать с влиянием факторов среды [15].

К экополлютантам репротоксического действия относят диоксины и фураны, реализующие свои клеточные и метаболические эффекты через арилуглеводородный рецептор (AhR), ассоциированный с ксенобиотик-рецептивным и антиоксидант-рецептивным элементами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [16]. Диоксины обладают исключительно высоким сродством с AhR. Это взаимодействие имеет большую длительность и обеспечивает высокую вероятность проявления токсических эффектов [17]. Фуран является токсикантом печени и канцерогеном у грызунов. Он классифицируется как возможный канцероген, но последствия воздействия на здоровье

человека остаются неизвестными. Исследованиями показано, что при однократном пероральном введении фурана в кукурузном масле $4 \text{ см}^3/\text{кг}$ массы тела крыс Fischer 344 в дозе 0,1–0,2 мг/кг массы тела он способен окислиться до токсичного BDA, который является важным триггером токсических эффектов [18].

Абсорбция, распределение, метаболизм и выведение фурана и его производных

Изучение метаболизма серии тетрахлордibenзодиоксина (ТХДД), содержащего в скелете от одного до четырёх атомов хлора, позволило выяснить, что замещаются на гидроксил и один, и два атома хлора, причём в латеральном положении. Это означает, что нуклеофильное замещение (гидроксилирование) должно сопровождаться детоксификацией диоксинов. Было показано, что токсичность гидроксилированных метаболитов 2,3,7,8-ТХДД по крайней мере на 2 порядка ниже, чем в самом диоксине. Важно также, что для метаболитов 2,3,7,8-ТХДД не характерна биоаккумуляция, они после образования комплексов с глюкуроновой кислотой легко выводятся из организма с жёлчью или мочой. Найдены признаки увеличения иммунодепрессивного действия метаболита. Скорость и направление метаболизма могут зависеть от биологических особенностей организма. Показаны, в частности, различия в направлении и скорости биотрансформации при её изучении у собак и крыс *in vivo*, хотя это различие, скорее, количественное. Серьёзные различия найдены в метаболизме 2,3,7,8-ТХДД в гепатоцитах морских свинок и кроликов. ТХДД чрезвычайно медленно метаболизируется цитохром Р-450-зависимыми монооксигеназами печени. В частности, в печени человека скорость метаболизма данного соединения составляет примерно 10–60 пмоль/ч·г ткани [19].

Метаболизм фурана происходит главным образом в печени, где *CYP2E1* продуцирует высокореактивный бис-электрофил, BDA. BDA реагирует с нуклеофильными группами в аминокислотах и ДНК *in vitro* с образованием ковалентных аддуктов. Доказательства образования аддуктов BDA с нуклеозидами *in vivo* ограничены, но важны для оценки канцерогенной опасности пищевых фуранов. В этом исследовании использовалось контролируемое дозирование фурана у крыс Fischer 344 для измерения токсикокинетики сыворотки и печени и для возможного образования аддуктов BDA с нуклеозидами *in vivo*. После введения фурана в дозе 2 мг/кг массы тела через желудочный зонд концентрации его в печени были постоянно выше, чем в цельной крови (примерно в 6 раз), что согласуется с доставкой липофильного соединения в печень через воротную вену.

Экспериментальные системы

После ингаляции самцов крыс Fischer 344 при концентрации фурана 145, 297 или 578 мг/м³ в течение 4 ч его концентрации были определены в крови и печени. Была

разработана физиологически обоснованная кинетическая модель на основе коэффициентов тканевого распределения фурана, определённых *in vitro*. Смоделированы концентрации фурана после ингаляции *in vivo* и выявлен единый насыщаемый процесс с максимальной скоростью метаболизма (вена 27 мкмоль (1,8 мг/ч) на 250 г веса крысы и константа Михаэлиса–Ментен K_m 2 мкмоль (136 мкг/л), которая равняется такой концентрации субстрата, при которой скорость ферментативной реакции 14MF составляет половину от максимального значения. Биотрансформация фурана гепатоцитами крысы *in vitro* составила 0,4 мкмоль (27 мкДж/л) и вена 0,02 мкмоль (1,4 мкг/ч). Метаболизм фурана *in vivo* ингибируется пиразолом [20, 21]. Инкубация (2,5–4,0 °C) фурана (удельная активность 56 мКи/ммоль; чистота $\geq 99\%$) с микросомами печени самцов крыс Fischer 344 в течение 24 ч привела к ковалентному связыванию радиоактивной метки с микросомальным белком. Через 24 ч после однократного перорального приёма 8 или 25 мг/кг от массы тела фурана микросомальные уровни P450 в печени были соответственно снижены до 90 и 71% по сравнению с контрольной группой, с одновременным снижением активности анилингидроксилазы, 7-этоксикумарин-О-деэтилазы и 7-этоксирезорифин-О-деэтилаза. Количество радиоактивной метки, связанной с микросомами, распределялось почти одинаково между гемовой и белковой составляющими частиц, связывающих монооксид углерода. Продукт реакции присоединения фуран аддукт не был идентифицирован [22].

Токсический эффект фурана и его производных

Диоксины — гормоноподобные токсиканты, универсальные клеточные (политропные) яды, поражающие все органы и системы организма [23–25], период полувыведения — 10 лет и более. Латентный период интоксикации длится от нескольких недель до нескольких лет. Диоксины оказывают общетоксическое действие, обладают цитотоксическим эффектом, нарушают деятельность эндокринной системы (половых гормонов, гормонов щитовидной, поджелудочной желёз, гипоталамо-гипофизарной регуляции и др.); препятствуют развитию плода (врождённые аномалии), провоцируют болезни кожи (хлоракне), крови (анемия) и кроветворной системы (цитопения), увеличивают биологический возраст, повышают восприимчивость организма к инфекциям, в том числе к диоксин-чувствительным вирусам, вызывают отдалённые эффекты, связанные с иммунодепрессивными, мутагенными, тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами [26].

Причина токсичности диоксинов заключается в способности этих веществ точно вписываться в рецепторы (например, AhR) живых организмов и подавлять или изменять их жизненные функции. Диоксины, подавляя иммунитет и интенсивно воздействуя на процессы деления

и специализации клеток, провоцируют развитие онкологических заболеваний. Вторгаются диоксины и в сложную отлаженную работу эндокринных желёз, вмешиваются в репродуктивную функцию, резко замедляя половое созревание и нередко приводя к женскому и мужскому бесплодию. Они вызывают глубокие нарушения практически во всех обменных процессах, подавляют и ломают работу иммунной системы, приводя к состоянию так называемого химического СПИДа.

Многие ксенобиотики, содержащие фурановое кольцо, токсичны и/или канцерогенны. Вредное воздействие этих соединений требует окисления фуранового кольца. Эта реакция генерирует электрофильный промежуточный продукт. В зависимости от заместителей в фурановом кольце промежуточное соединение представляет собой либо эпоксид, либо цис-энедион с большим количеством замещений в кольце, способствующих образованию эпоксида. Любой промежуточный продукт реагирует с клеточными нуклеофилами, такими как белок или ДНК, вызывая токсичность. На токсичность конкретного фурана также влияет наличие конкурирующих метаболических путей или эффективных путей детоксикации. Глутатион играет важную роль в модуляции вредного воздействия этого класса соединений путём реакции с реактивным метаболитом.

Экспериментальные системы

Изучены повреждение печени и пролиферация гепатоцитов на мышах B6C3F₁/CrIBR и крысах Fischer 344/CrIBR. При изучении одиночных групп из пяти мышей-самцов и пяти крыс-самцов вводили фуран в кукурузном масле через желудочный зонд в дозах 30 или 50 мг/кг массы тела. Затем экспериментальные мыши и крысы были убиты в течение восьми дней. За 2 ч до смерти им внутрибрюшинно вводили 2000 мкл/кг массы тела СН-метилтимидина, чтобы можно было определить индексы маркировки. Эффекты, наблюдаемые после введения однократных доз: гепатоцеллюлярный некроз, заметное повышение активности фермента аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы, резкое увеличение индекса маркировки (23,9 у мышей и 17,8 у крыс по сравнению с 0,5 в контроле). Через шесть недель лечения самцы и самки крыс, но не мыши, имели гиперплазию жёлчных протоков и метаплазию. Показатели маркировки гепатоцитов у самцов мышей были 25,1 на 1-й неделе, 12,0 — на 3-й неделе, 3,2 — на 6-й неделе по сравнению с контрольными значениями 0,41 на 1-й неделе и 0,89 на 6-й неделе (5–39-кратное увеличение по сравнению с комбинированными контрольными значениями). Индексы мечения гепатоцитов у самцов крыс составили 3,2 на 1-й неделе, 9,2 — на 3-й неделе, 6,5 — на 6-й неделе по сравнению с контрольными значениями 0,08 на 1-й неделе и 0,29 на 6-й неделе (18–51-кратное увеличение относительно комбинированных контрольных значений). Показатели мечения гепатоцитов у самок

крыс составляли 11,7 на 1-й неделе, 9,2 — на 3-й неделе, 14,4 — на 6-й неделе по сравнению с контрольными значениями 0,77 на 1-й неделе, 14,4 на 3-й неделе и 0,75 на 6-й неделе (12–19-кратное увеличение по сравнению с комбинированными контрольными значениями) [27]. Поражения печени оценивали с помощью гистологии, гисто- и иммунохимии. Результаты исследований показали быстрое развитие тяжёлого холангиофиброза в хвостатой доле печени. Гистологически поражение характеризовалось хорошо дифференцированными гиперпластическими жёлчными протоками и образованием многочисленных метапластических кишечных желёз, поддерживаемых фиброзной тканью [28].

Генетические эффекты фурана и его производных

На предрасположенность к действию диоксинов могут влиять полиморфизмы генов-мишеней, эпигенетические модификации, особенности негеномного трансгенерационного наследования. Под влиянием диоксинов изменение экспрессии генов может происходить как вследствие прямого взаимодействия рецепторного комплекса *AhR* с диоксином, так и по механизму каскадной регуляции через цепочку взаимодействующих генов, в том числе генов транскрипционных факторов (*NF-κB1*, *NF-κB2*, *c-JUN*, *IRF1*, *IRF4*, *IFN-γ*, *TNF-α*, *IL-1B*, 6, 8, 12 и др.). Повышенная экспрессия генов *AhR*, *CYP1A1*, *CYP1A2r* и *CYP1B1r* относится к признанным маркерам риска воздействия диоксинов на гем-зависимые структуры, наряду с делециями, *GST* вызывает активацию процессов пролиферации и дифференцировки клеток, включая В-лимфоциты, образование активных форм кислорода, обуславливающих разнообразную патологию [29].

Экспериментальные системы

Введение фурана экспериментальным животным вызвало генную мутацию тимидина, киназа анапластической лимфомы мыши L5178Y в отсутствие метаболической активации. При высоких дозах фурана наблюдались обмен сестринскими хроматидами и хромосомные aberrации в клетках яичников китайского хомячка, генетическая информация при этом оставалась неизменной. При введении швейцарским крысам внутрибрюшинно фурана в дозах до 350 мг/кг массы тела *in vivo* в костном мозге не индуцировались обмены сестринских хроматид или хромосомные aberrации; однако хромосомные aberrации были индуцированы при дозе 250 мг/кг массы тела. Активация протоонкогенов изучалась на аденомах и карциномах печени, индуцированных мышам B6C3F1 по фурану. Частота активированных онкогенов *H-ras* и *K-ras* была сходной в гепатоцеллюлярных опухолях у 12 из 29 мышей и у 15 из 27 контрольных мышей, но спектры активирующих мутаций в гене *H-ras* значительно различались. Кодон 61 был в опухолях как обработанных, так и необработанных животных, мутации (G-7T и G-7C трансверсии)

наблюдались на кодоне 11–17 только у животных, получавших фуран. Авторы предположили, что новые мутации в генах *ras* могли быть из-за генотоксического действия фурана [30].

Методики, применяемые в странах Европейского союза, США и Корее

С целью анализа существующих методических проблем проведён обзор научных отечественных и зарубежных исследований потенциально опасных токсических диоксинов, фурана и его производных как химических канцерогенов и факторов риска развития генотоксического и иммунотоксического эффектов.

Для обнаружения фуранов в крови L.A. Peterson [31] и V. Ravindranath и соавт. [32] использовали два вида методов: радиохимический и метод изотопного разбавления с последующим анализом методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии.

Радиохимический метод

Крысам вводили 50–200 мг/кг массы тела [^{14}C]2-MF и умертвляли их через 12 ч после введения дозы, брали кровь из сердца и удаляли печень, лёгкие и почки. Все ткани немедленно замораживали в жидком азоте. Ткани хранили при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализа, ковалентное связывание метки с [^{14}C]2-MF определяли с помощью модификации метода Бойда и Берка.

Подготовка образца крови к химическому анализу. Ткани, кровь, печень и почки гомогенизировали в двух объёмах воды (в/в), а лёгкие — в трёх объёмах воды, общую радиоактивность в тканях определяли путём растворения 0,1 мл гомогената в 0,5 мл протосола в течение 12 ч при комнатной температуре, затем добавляли раствор ультрафторида, содержащего 0,02% ледяной уксусной кислоты. Гомогенат (1 мл) добавляли к 3 мл метанола, перемешивали и центрифугировали. Осадок тщательно промывали метанолом. Экстракты объединяли, доводили до постоянного объёма, аликвоту подсчитывали на радиоактивность. К промытому осадку добавляли 3 мл 0,6 N хлорной кислоты и перемешивали. Суспензию нагревали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин и центрифугировали. Аликвоту супернатанта подсчитывали на радиоактивность, ковалентно связанную с ДНК, другую аликвоту использовали для оценки концентрации ДНК [33].

Метод изотопного разбавления

Предложена методика определения семи полихлорированных дибензо-*p*-диоксинов (ПХДД), десяти дибензофуранов (ПХДФ), четырёх неортозамещённых или копланарных полихлорированных дифенила (КПБД) в крови [33].

Содержание ПХДД/ПХДФС/КПКБ измеряли в сыворотке крови с помощью газовой хроматографии высокого разрешения/масс-спектрометрии высокого разрешения с разбавлением изотопов (HRGC/ID-HRMS).

Подготовка образца крови к химическому анализу. Образцы сыворотки (5–10 см³), подлежащие анализу на ПХДД/ПХДФС/КПКБ, обрабатывали внутренними стандартами, помеченными ¹³C (¹³C₁₂), представляющие интерес анализируемые вещества экстрагировали гексаном с использованием процедуры твёрдофазной экстракции C18 (SPE) с последующей автоматической очисткой Power-Prep/6 (Fluid Management Systems) и процедуры концентрирования с использованием многослойного силикагеля (кислотный, основной и нейтральный диоксид кремния) и колонн оксида алюминия, соединённых с углеродной колонной AX-21. ПХДД/ПХДФ/КПКБ выделяли углеродной колонной AX-21 в обратном направлении с помощью толуола. Для ПХДД/ПХДФ/КПКБ каждый аналитический цикл состоял из восьми неизвестных образцов, двух методических заготовок и двух контрольных образцов. После очистки образца избыток растворителя выпаривали до 350 мкл с помощью системы упаривания TurboVar II (Caliper Life Sciences), а оставшийся растворитель переносили во флаконы, содержащие 1 мкл додекана «keeper», и оставляли испаряться до сухости. Перед количественным определением в каждый флакон добавляли 5 мкл внешнего изотоп-меченого стандарта с маркировкой ¹³C₁₂. Затем экстракты образцов анализировали на содержание ПХДД/ПХДФС/сPCBs с помощью метода HRGC/ID-HRMS: 2 мкл полученного элюата вводили в испаритель газового хроматографа Agilent Technologies 6890, используя автоматический пробоотборник GC Pal (технология Leap). Прибор работал в режиме без деления потока при скорости потока гелия 1 мл/мин через капиллярную колонку серии DB-5ms (параметры колонки: 30 м на 0,25 мм, толщина межфазной пленки 0,25 мкм). В колонке анализируемые вещества разделялись перед подачей в магнитный секторный масс-спектрометр Thermo Finnigan MAT95 XP (5 кВ), работающий в режиме электронной ионизации (EI) при 40 эВ, с использованием селективного ионного мониторинга (SIM) при разрешающей способности 10 000. Концентрацию каждого анализируемого вещества определяли с помощью линейных калибровочных графиков. Достоверность полученных результатов оценивали с использованием множества критериев: отношение сигнал/шум ≥3 для наименьшей массы нативного иона, разрешающая способность прибора ≥10 000, индекс специфичности хроматографического изомера с пределом 95%, относительное отношение времени удерживания нативного и изотоп-меченого аналита. Коэффициенты реакции двух ионов ¹²C₁₂ и ¹³C₁₂ были в пределах ошибки ±20% от их теоретических значений, а извлечение анализируемого вещества ≥10% и ≤120%. Предел обнаружения методом минимальной длины описания (MDL) для каждого анализируемого вещества рассчитывали с поправкой на вес образца и извлечение.

В данном исследовании [34] использована твердофазная микроэкстракционная газовая хроматография/масс-спектрометрия для анализа уровней фурана в плазме

крови у 100 здоровых людей, которые придерживались обычной диеты. Возраст обследуемых — от 30 до 70 лет, 51% из них — женщины. Для этих исследований авторы разработали аналитический метод анализа фурана в крови человека.

Подготовка волокна твердофазной экстракции (SPME) для извлечения фурана из плазмы крови. Эксперимент по извлечению фурана из плазмы крови человека проводился с использованием волокна карбоксен/полидиметилсилоксан (CAR/PDMS) толщиной 75 мкм. Волокно выдерживали при 60 °C в течение 20 мин при постоянном перемешивании (200 об/мин) во флаконе для образца объемом 20 мл. Перед использованием волокно выдерживали при температуре 250 °C в течение 1 ч в инжекционном отделении газового хроматографа.

Подготовка образца крови к химическому анализу. Образцы крови объемом 10 см³ собирали в пробирки с ЭДТА и немедленно помещали на лёд, чтобы предотвратить потерю фурана при испарении. Плазму выделяли центрифугированием (630 оборотов в течение 10 мин, при температуре 4 °C). Клинические образцы хранились при температуре –80 °C до тех пор, пока не было проведено измерение содержания фурана.

Анализ методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии

Для газохроматографического анализа с масс-селективным детектированием (ГХ/МС) использовали газовую систему GC Agilent 6890N, с масс-селективным детектором Agilent 5975. Хроматографическое разделение химических соединений проводили на колонке HP-PLOT Q (15 м на 0,32 мм, пленка 20 мкм). В качестве газа-носителя использовали гелий (скорость потока 44 см/с); газовый хроматограф работал в режиме без разделения газовых потоков с инжектором, поддерживаемым при температуре 250 °C. Колонка работала в режиме программирования температуры: 50 °C поддерживали в течение 5 мин, нагрев колонки со скоростью 25 °C/мин до 230 °C, выдерживали при 230 °C в течение 2 мин. Масс-спектрометр работал в режиме SIM, регистрация ионов: m/z 68 и 39 для фурана и m/z 72 и 42 для d4-фурана. Предел количественного определения и полнота извлечения фурана из крови составили 1,0 ppb и 104% соответственно.

M.I. Churchwell и соавт. [35] предложили методику определения фурана в крови.

Подготовка образца крови к химическому анализу. Цельную кровь собирали в вакуумные пробирки с ЭДТА объемом 3 см³. Пробирки были заполнены полностью, хорошо перемешаны и немедленно охлаждены. Образцы крови были проанализированы в день забора. Аликвоту цельной крови объемом 1 см³ добавляли во флакон объемом 10 см³ и добавляли 100 п/моль внутреннего стандарта d4-фурана. Внутренний стандарт хранился на льду во время подготовки образца. Затем флакон закрывали обжимной крышкой с тефлоновой прокладкой

и анализировали образец методом анализа равновесной паровой фазы (ГХ/МС).

I.J. Wazeerud-Din и соавт. [36] предложили новый высокопроизводительный автоматизированный метод количественного определения семи летучих органических соединений (3-метилфуран, 2-гексанон, 2-гептанон, 3-октанон, 1-октен-3-ол, 2-этил-1-гексанол и геосмин) в сыворотке крови человека. Метод позволяет количественно определять целевые аналиты с использованием твёрдофазной микроэкстракционной газовой хроматографии и tandemной масс-спектрометрии при низких уровнях содержания. Пределы обнаружения варьировали от 0,076 до 2,77 мкг/дм³. Этот метод обеспечивал линейность в диапазоне концентраций аналитов с коэффициентами определения более 0,992. Полнота извлечения из сыворотки крови изменялась от 84,5 до 113,0%, точность анализа — от 0,38 до 8,78%. Воспроизводимость анализа показала коэффициенты вариации $\leq 11\%$ и $\leq 8\%$ соответственно.

Исследователи [37] выполнили биомониторинг, направленный на оценку уровней загрязнителей окружающей среды, включая диоксины (ПХДД) и фураны (ПХДФ). Перед пуском мусоросжигательного завода обследована группа из 85 человек (T1) в возрасте 36–50 лет, проживающих в районе мусоросжигательного завода в течение пяти лет до исследования (41 человек «экспонированный» и 44 — «неэкспонированных»). Согласно дизайну исследования, та же когорта была повторно оценена после трёх лет работы мусоросжигательного завода (T2). Параллельное исследование было проведено на группе из 12 фермеров (контрольная группа), проживающих и/или работающих на фермах, расположенных в радиусе 5 км от мусоросжигательного завода. Результаты этого исследования показали отсутствие изучаемых соединений ПХДД и ПХДФ в крови обследуемой группы. Фактически не было обнаружено существенных различий в концентрациях ПХДД+ПХДФ, измеренных в группе населения, проживающего вблизи завода, после трёх лет деятельности (T2) по сравнению с контрольной группой. Сывороточные концентрации ПХДД, ПХДФ в группе фермеров были выше, чем у исследуемого взрослого населения.

Подготовка образцов крови к химическому анализу. Кровь в вакуумных контейнерах перемешивали методом ручного переворачивания 10 раз, а затем оставляли на 30 мин при комнатной температуре перед центрифугированием. Центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин эритроциты отделяли от сыворотки. Полученные образцы сыворотки хранили при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализа. Перед анализом образцы сыворотки размораживали и смешивали на гематологическом миксере. Аликвоту объёмом 0,5 см³ извлекали из криовials и переливали во флакон SPME объёмом 10 см³. Затем в образец сыворотки добавляли 40 см³ аликвоты меченого внутреннего стандарта, герметично закрывали и перемешивали с помощью вортексера в течение 5 мин. После подготовки образца флаконы помещали в лоток

для образцов с охладителем Пельтье (15 °C) на автосамплере PAL.

Инструментальный анализ. Образцы крови на содержание ПХДД, ПХДФ были проанализированы с помощью газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения в режиме SIM. Аналитическая процедура представляла собой внутреннюю адаптацию методов EPA США 1613B и 1668C [38, 39]. К образцам крови объёмом 20 см³ добавляли стандартные растворы ПХДД, ПХДФ с маркировкой 13C, используемые в качестве внутренних стандартов. Для денатурации белков сыворотки центрифугировали двумя аликвотами смеси изопропанол/муравьиная кислота 1:1, а липидную фракцию дважды экстрагировали н-гексаном. После фильтрации через безводный сульфат натрия проводили очистку образца с помощью автоматической системы DEX-Tech™ (LCTech GmbH, Германия), оснащённой четырьмя различными колонками (кислотный диоксид кремния, флорисил и две колонки с активированным углём). Были собраны четыре фракции полихлорированных диоксинов и фуранов, содержащие NDЛ-ПХД (фракция 1), моноорто DL-ПХД (фракция 2), неорто DL-ПХД (фракция 3) и ПХДД с ПХДФ (фракция 4). На первом этапе образец пропускали через колонку с кислотным диоксидом кремния и элюировали 70 см³ н-гексана, полученный элюат пропускали через колонку с флорисилом и первую колонку с активированным углём и собирали фракцию 1; колонку с активированным углём промывали 56 см³ раствора 1:1 (в/в) смесью н-гексан-дихлорметан (фракция 2) и затем выполняли промывку колонки 8 см³ толуола (фракция 3); колонку с флорисилом промывали смесью н-гексан-дихлорметан в соотношении 1:1 (в/в) и пропускали через углеродную колонку, которую затем промывали 56 см³ толуола (фракция 4). Объединяли фракции 1 и 2, отдельно фракции 3 и 4. Каждую объединённую фракцию уменьшали до объёма 50 или 100 см³, аликвоту переносили во флакон объёмом 1 см³ для инструментального определения. В каждом образце измеряли уровень холестерина, фосфолипидов и триглицеридов ферментативными методами [40], по которым оценивали общее содержание липидов («жира»).

Инструментальный анализ. Количественное определение ПХДД, ПХДФ в образцах крови проводили с помощью Thermo-DFS (Thermo Fisher Scientific Inc., США) и колонки Agilent J&W DB-5MS UI (60 м; 0,25 мм; 0,25 мм). Пределы количественного определения на основе жира находились в диапазоне 1–10 пг/г жира для ПХДД, ПХДФ. Средние кумулятивные концентрации ПХДД и ПХДФ были выражены в эквивалентах токсичности диоксинов (TEQ единиц) с использованием TEFS B03 2005 г.

Внутренний контроль качества. Для внутреннего контроля качества проанализированы контрольный образец крови и стандартный образец. Стандартное отклонение повторяемости установлено более $|\pm 10\%|$ для отдельных конгенеров и реальных образцов крови, в то время

как расширенная неопределённость метода (коэффициент охвата $k \approx 2$) была меньше $|\pm 25\%|$ для отдельных конгенеров и меньше $|\pm 20\%|$ для реальных образцов крови. Показатели полноты извлечения были приемлемыми и находились в диапазоне 40–130%.

Методики, применяемые в Российской Федерации

Коллектив авторов [41] разработал хромато-масс-спектрометрическую методику определения фурана и метилфурана в крови, которая основана на жидкостной экстракции полярным органическим растворителем в щелочной среде в течение 5 мин до установления межфазного равновесия с последующим анализом методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором. Методика позволяет выполнять определение фурана и метилфурана в пробах крови со степенью извлечения 98,0 и 98,5 % селективно и достоверно, с погрешностью не более 20%. Для идентификации фуранов в биосреде применяли масс-спектрометрическое детектирование с регистрацией спектра масс-ионов из библиотеки. Пределы обнаружения и пределы количественного определения фурана и метилфурана установлены по величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту калибровочного графика, которые составили для фурана (LOD) 0,00011 мг/дм³, (LOQ) 0,0011 мкг/см³. Для метилфурана (LOD) 0,000021 мг/дм³, (LOQ) 0,00021 мкг/дм³.

В Российской Федерации исследования на наличие фуранов в крови ограничены. Вместе с тем проводились исследования на наличие в крови и изучалось влияние на организм конгенеров дибензофуранов совместно с дибензодиоксинами и бифенилами. Анализ биологических образцов на наличие в крови конгенеров выполняли в лаборатории Центра по контролю и профилактики заболеваний США.

А.В. Коноплёв и соавт. [42] провели исследование содержания полихлорированных бифенилов и ПХДД/ПХДФ в крови коренного населения Российского Севера. Пробы крови на анализ конгенеров ПХДД/ПХДФ отбирали только у взрослого населения. Объём крови составлял 10 см³. Отделение плазмы производили центрифугированием при 3000 об/мин.

После отбора крови пробы замораживали и до проведения анализа хранили при температуре -20 ± 2 °С. Образцы плазмы взвешивали с точностью до 0,01 г, помещали в коническую колбу объёмом 100 см³ и добавляли раствор внутреннего изотоп-меченого стандарта ¹³C (¹³C₁₂). К пробам добавляли 5 см³ метанола для коагуляции белков и экстрагировали смесью гексана и метил-трет-бутилового эфира в соотношении 1:1 по объёму. Экстракцию проводили двумя порциями растворителя в течение 5 мин. Объединённый экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. Очистку экстракта для анализа конгенеров ПХДД/ПХДФ проводили на многослойной

колонке с силикагелем: с активированной смесью алюминия (10 г); с 4,5% углерода/цеолита; с активированным оксидом алюминия (3 г). Для инструментального анализа использовали 10–20 мм³ подготовленного образца крови. Для анализа конгенеров ПХДД/ПХДФ использовали смесь NK-IS-A, 1199, содержащую изотоп-меченые растворы ¹³C₁₂-1234-TCDD и ¹³C₁₂-123789-HxCDD.

Изомер-специфический анализ плазмы крови на содержание конгенеров ПХДД/ПХДФ проводили методом ГХ/МС на приборе SATURN 1200 МС/МС с использованием химической ионизации и детектированием отрицательных ионов, характеризующих определяемые соединения в режиме SIM. Предел обнаружения для отдельных конгенеров ПХДД/ПХДФ варьирует от 0,08 до 3 нг/дм³. Максимальные средние концентрации конгенеров ПХДД/ПХДФ, обнаруженных в крови жителей северных территорий России, изменялись от 5,0 до 9,4 пг. Следует отметить, что информация по уровням конгенеров ПХДД/ПХДФ в крови представителей северных народов ограничена.

Таким образом, на основании анализа зарубежных источников научно-технической и методической литературы для идентификации и количественного определения диоксинов, фурана и его производных в биологических матрицах используется два вида методов: радиохимический и метод изотопного разбавления. Анализ выполняется с помощью методов HRGC/ID-HRMS с добавлением внутреннего стандарта изотопов. Для извлечения и концентрирования фурана и его производных из биологических матриц широко применяются жидкостная экстракция с использованием органических растворителей в качестве экстрагентов. Эффективное извлечение фурана и его производных из биосред достигается за счёт использования современного оборудования: автоматической твердофазной экстракции с последующей автоматической очисткой Power-Prep/6 (Fluid Management Systems) и процедурой концентрирования с использованием многослойного силикагеля (кислотный, основной и нейтральный диоксид кремния) и колонн оксида алюминия, соединённых с углеродной колонной AX-21. Применяемые методики определения диоксинов, фурана и его производных в биологических средах характеризовались низкими пределами обнаружения, которые варьировали от 0,076 до 2,77 мкг/дм³, и обеспечивали линейность в диапазоне концентраций фурана и его производных с коэффициентами определения более 0,992. Полнота извлечения из сыворотки крови составляет от 84,5 до 113,0%, точность анализа — от 0,38 до 8,78%, воспроизводимость $\leq 11\%$ и $\leq 8\%$ соответственно.

Анализ литературных данных свидетельствует, что развитие и совершенствование методологии биомониторинга с расширением спектра определяемых специфических биомаркеров повышает объективность оценки риска развития болезней, обусловленных воздействием химического фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научно-методических материалов отечественных и зарубежных исследователей показал, что в Российской Федерации для успешного развития биомониторинга как подсистемы социально-гигиенического мониторинга необходима разработка его концепции с последующим формированием технологической, институциональной и организационной основ, также необходимо совершенствование российской нормативно-методической базы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глебов В.В. Влияние техногенной сферы большого города на адаптационные процессы человека // Фундаментальные исследования. 2013. № 10–11. С. 2461–2465. EDN: RRWAAN
2. Зайцева Н.В., Попова А.Ю., Май И.В., Шур П.З. Методы и технологии анализа риска здоровью в системе государственного управления при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 2. С. 93–98. EDN: TPHJSB
3. Рахманин Ю.А., Иванов С.И., Новиков С.М., и др. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения // Гигиена и санитария. 2007. № 5. С. 5–7. EDN: IBNYNZ
4. Другов Ю.С., Зенкевич И.Г., Родин А.А. Газохроматографическая идентификация загрязнений воздуха, воды, почвы и биосред. М.: Лаборатория знаний, 2024.
5. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040> Дата обращения: 14.03.2024.
6. Онищенко Г.Г. Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах. Пермь: Книжный формат, 2011. EDN: QKUACL
7. Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В., Мамонов Р.А., Синицына О.О. Методы оценки комбинированного действия веществ // Гигиена и санитария. 2012. Т. 91, № 2. С. 86–89. EDN: PFFHGL
8. Малышева А.Г., Рахманин Ю.А. Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды. СПб.: НПО «Профессионал», 2014.
9. Филиппов В.Л., Рембовский В.Р., Криницын Н.В., и др. Система объективной оценки медико-экологической ситуации на территориях риска развития заболеваний населения для задач последующего мониторинга // Анализ риска здоровью. 2014. № 4. С. 27–36. EDN: TESRZB
10. Егоров А.И., Ильченко И.Н., Ляпунов С.М., и др. Применение стандартизированной методологии биомониторинга человека

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

Funding source. This study and publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

- для оценки пренатальной экспозиции к ртути // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93, № 5. С. 10–18. EDN: SZEVL P
11. Витер В.Н. Диоксины // Химия и химикаты. 2008. № 4. С. 96–107.
12. Ившин В.П., Полушин Р.В. Диоксины и диоксиноподобные соединения. Йошкар-Ола: Мар. гос. ун-т, 2004. EDN: QKFKCL
13. IARC Classifies Radiofrequency Electromagnetic Fields as Possibly Carcinogenic to Humans. Режим доступа: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr208_E.pdf Дата обращения: 20.03.2024.
14. Crews C. Processing contaminants: furan // Encyclopedia of Food Safety. 2014. Vol. 2. P. 399–403. doi: 10.1016/b978-0-12-378612-8.00208-0
15. Inoue D., Fujino T., Sheridan P., et al. A novel ASXL1–OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies // Leukemia. 2018. Vol. 32, N 6. P. 1327–1337 doi: 10.1038/s41375-018-0083-3
16. Божedomов В.А., Липатова Н.А., Спориш Е.А., и др. Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. 2012. Т. 13, № 3. С. 82–92. EDN: PGOUJF
17. Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and implications in human health // Altern Med Rev. 2009. Vol. 4, N 4. P. 326–346.
18. Gates L.A., Lu D., Peterson L.A. Trapping of cis-2-butene-1,4-dial to measure furan metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450 enzymes // Drug Metabolism and Disposition. 2012. Vol. 40, N 3. P. 596–601 doi: 10.1124/dmd.111.043679
19. Lindén J., Lensu S., Tuomisto J., Pohjanvirta R. Dioxins, the aryl hydrocarbon receptor and the central regulation of energy balance // Frontiers in Neuroendocrinology. 2010. Vol. 31, N 4. P. 452–478. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.002
20. Moro S., Chipman J.K., Antczak P., et al. Identification and pathway mapping of furan target proteins reveal mitochondrial energy production and redox regulation as critical targets of furan toxicity // Toxicological Sciences. 2012. Vol. 126, N 2. P. 336–352. doi: 10.1093/toxsci/kfs005

21. Sweeney L.M., Gargas M.L., Strother D.E., Kedderis G.L. Physiologically based pharmacokinetic model parameter estimation and sensitivity and variability analyses for acrylonitrile disposition in humans // *Toxicological Sciences*. 2003. Vol. 71, N 1. P. 27–40. doi: 10.1093/toxsci/71.1.27
22. Butterworth B.E., Sprankle C.S., Goldsworthy S.M., et al. Expression of myc, fos, and Ha-ras in the livers of furan-treated F344 rats and B6C3F1 mice // *Molecular Carcinogenesis*. 1994. Vol. 9, N 1. P. 24–32. doi: 10.1002/mc.2940090106
23. Шалгинских Н.А., Карпеченко Н.Ю., Оглоблина А.М., и др. Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов в химическом канцерогенезе // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2014. № 3. С. 46–64. EDN: RYDIKR
24. Башарова Г.Р., Карамова Л.М. Диоксины и здоровье // *Медицина труда и экология человека*. 2015. Т. 4. С. 58–63. EDN: UWALID
25. Ревич Б.А., Шелепчиков А.А. Здоровье населения и загрязнение окружающей среды стойкими органическими загрязнителями // *Гигиена и санитария*. 2008. № 4. С. 27–31. EDN: JUWBQV
26. Милош В.В. Диоксины и их потенциальная опасность в экосистеме «человек — окружающая среда». Режим доступа: <https://crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm> Дата обращения: 22.07.2024.
27. Bakhiya N., Appel K.E. Toxicity and carcinogenicity of furan in human diet // *Arch Toxicol*. 2010. Vol. 84, N 7. P. 563–578. doi: 10.1007/s00204-010-0531-y
28. Knutsen H.K., Alexander J., Barregfrd L., et al. Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food // *EFSA Journal*. 2017. Vol. 15, N 10. P. e05005. doi: 10.2903/j.efsa.2017.5005
29. Boutros P.C., Moffat I.D., Franc M.A., et al. Dioxin-responsive AHRE-II gene battery: identification by phylogenetic footprinting // *Biochem Biophys Res Commun*. 2004. Vol. 321, N 3. P. 707–715. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.06.177
30. Banda M., Recio L., Parsons B.L. ACB-PCR measurement of spontaneous and furan-induced H-ras codon 61 CAA to CTA and CAA to AAA mutation in B6C3F1 mouse liver // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2013. Vol. 54, N 8. P. 659–667. doi: 10.1002/em.21808
31. Peterson L.A. Reactive metabolites in the biotransformation of molecules containing a furan ring // *Chem Res Toxicol*. 2013. Vol. 26, N 1. P. 6–25. doi: 10.1021/tx3003824
32. Ravindranath V., McMenamin M.G., Dees J.H., et al. 2-Methylfuran toxicity in rats — Role of metabolic activation *in vivo* // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1986. Vol. 85, N 1. P. 78–91. doi: 10.1016/0041-008X(86)90389-3
33. National Health and Nutrition Examination Survey. Режим доступа: https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/2003-2004/L28DFP_C.htm Дата обращения: 17.01.2024.
34. Lee Y.K., Jung S.W., Lee S.J., Lee K.G. Analysis of residual furan in human blood using solid phase microextraction-gas chromatography/mass spectrometry (SPME-GC/MS) // *Food Sci. Biotechnol*. 2009. Vol. 18, N 2. P. 379–383.
35. Churchwell M.I., Scheri R.C., Von Tungeln L.S., et al. Evaluation of serum and liver toxicokinetics for furan and liver DNA adduct formation in male Fischer 344 rats // *Food and Chemical Toxicology*. 2015. Vol. 86. P. 1–8. doi: 10.1016/j.fct.2015.08.029
36. Wazeerud-Din I.J., Silva L.K., Smith M.M., et al. Quantification of seven microbial volatile organic compounds in human serum by solid-phase microextraction gas chromatography-tandem mass spectrometry // *Chemosphere*. 2021. Vol. 266. P. 128970. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128970
37. Iamicieli A., Abate V., Abballe A., et al. Biomonitoring of the adult population living near the waste incinerator of Turin: Serum concentrations of PCDDs, PCDFs, and PCBs after three years from the plant start-up // *Chemosphere*. 2021. Vol. 272. P. 129882. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129882
38. Method 1613. Tetra- through octa-chlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC/HRMS. Режим доступа: https://well-labs.com/docs/epa_method_1613b_1994.pdf Дата обращения: 23.01.2024.
39. Method 1668C. Chlorinated biphenyl congeners in water, soil, sediment, biosolids, and tissue by HRGC/HRMS. Режим доступа: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/method_1668c_2010.pdf Дата обращения: 19.01.2024.
40. Ingelido A.M., Abballe A., Marra V., et al. Serum concentrations of beta-hexachlorocyclohexane in groups of the Italian general population: a human biomonitoring study // *Ann Ist Super Sanita*. 2009. Vol. 45, N 4. P. 401–408. doi: 10.1590/s0021-25712009000400008
41. Нурисламова Т.В., Мальцева О.А., Попова Н.А., Чинько Т.В. Разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения гетероциклов (фуран и метилфуран) в крови человека методом хромато-масс-спектрометрией (ГХ-МС) // *Здоровье населения и среда обитания*. 2023. Т. 31, № 9. С. 7–15. EDN: ELPGBR. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-4-7-15
42. Коноплев А.В., Первунина Р.И., Дударев А.А., и др. Полихлорированные бифенилы дибензо-п-диоксины и дибензофураны в крови коренного населения Российского Севера // *Гигиена и санитария*. 2006. № 2. С. 65–71. EDN: HTANTL

REFERENCES

1. Glebov V.V. Influence of the technogenic sphere of the big city on human adaptation processes. *Fundamental Research*. 2013;(10-11):2461–2465. EDN: RRWAAN
2. Zaytseva N.V., Popova A.Yu., May IV, Shur P.Z. Methods and technologies of health risk analysis in the system of state management under assurance of the sanitation and epidemiological welfare of population. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(2):93–98. EDN: TPHJSB
3. Rakhmanin YuA, Ivanov SI, Novikov SM, et al. Topical problems of the comprehensive hygienic characterization of urban environmental factors and their influence on the population's health. *Hygiene and Sanitation*. 2007;(5):5–7. EDN: IBNYNZ
4. Drugov YuS, Zenkevich IG, Rodin AA. Gas chromatographic identification of air, water, soil and biological pollutants. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2024. (In Russ.)

5. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe [updated 2024 March 14]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040>
6. Onishchenko GG. Control of the content of chemical compounds and elements in biological media. Perm: Knizhnyi format; 2011. (In Russ.)
7. Zholdakova ZI, Kharchevnikova NV, Mamonov RA, Sinitsyna OO. Methods for estimating the combined effect of substances. *Hygiene and Sanitation*. 2012;91(2):86–89. EDN: PFFHGL
8. Malysheva AG, Rakhmanin YuA. Physico-chemical studies and methods of control of substances in environmental hygiene. St. Petersburg: NPO Professional; 2014. (In Russ.)
9. Filippov VL, Rembovskiy VR, Krinitsyn NV, et al. The system of objective assessment of the medical and environmental situation in the areas facing disease risks for the purposes of future monitoring. *Health Risk Analysis*. 2014;(4):27–36. (In Russ.) EDN: TESRZB
10. Egorov AI, Ilchenko IN, Lyapunov SM, et al. Application of a standardized human biomonitoring methodology to assess prenatal exposure to mercury. *Hygiene and Sanitation*. 2014;93(5):10–18. EDN: SZEVLV
11. Viter VN. Dioxins. *Chemistry and Chemists*. 2008;(4):96–107. (In Russ.)
12. Ivshin VP, Polushin RV. Dioxins and dioxin-like compounds. Yoshkar-Ola: Mar. gos. un-t; 2004. EDN: QKFCKL
13. IARC Classifies Radiofrequency Electromagnetic Fields as Possibly Carcinogenic to Humans. [updated 2024 March 20]. Available from: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr208_E.pdf
14. Crews C. Processing contaminants: furan. *Encyclopedia of Food Safety*. 2014;2:399–403. doi: 10.1016/b978-0-12-378612-8.00208-0
15. Inoue D, Fujino T, Sheridan P, et al. A novel ASXL1–OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2018;32(6):1327–1337. doi: 10.1038/s41375-018-0083-3
16. Bozhedomov VA, Lipatova NA, Sporish EA, et al. The role of structural abnormalities of sperm chromatin and DNA in the development of infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2012;13(3):82–92. EDN: PGOUJF
17. Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and implications in human health. *Altern Med Rev*. 2009;14(4):326–346.
18. Gates LA, Lu D, Peterson LA. Trapping of cis-2-butene-1,4-diol to measure furan metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012;40(3):596–601 doi: 10.1124/dmd.111.043679
19. Lindén J, Lensu S, Tuomisto J, Pohjanvirta R. Dioxins, the aryl hydrocarbon receptor and the central regulation of energy balance. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2010;31(4):452–478. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.002
20. Moro S, Chipman JK, Antczak P, et al. Identification and pathway mapping of furan target proteins reveal mitochondrial energy production and redox regulation as critical targets of furan toxicity. *Toxicological Sciences*. 2012;126(2):336–352. doi: 10.1093/toxsci/kfs005
21. Sweeney LM, Gargas ML, Strother DE, Kedderis GL. Physiologically based pharmacokinetic model parameter estimation and sensitivity and variability analyses for acrylonitrile disposition in humans. *Toxicological Sciences*. 2003;71(1):27–40 doi: 10.1093/toxsci/71.1.27
22. Butterworth BE, Sprankle CS, Goldsworthy SM, et al. Expression of myc, fos, and Ha-ras in the livers of furan-treated F344 rats and B6C3F1 mice. *Molecular Carcinogenesis*. 1994;9(1):24–32. doi: 10.1002/mc.2940090106
23. Shalinskikh NA, Karpechenko NY, Ogloblina AM, et al. Epigenetic regulation of gene expression in chemical carcinogenesis. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2014;(3):46–64. EDN: RYDIKR
24. Basharova GR, Karamova LM. Dioxins and health. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2015;(4):58–63. EDN: UWALID
25. Revich BA, Shelepchikov AA. Public health and environmental pollution by persistent organic pollutants. *Hygiene and Sanitation*. 2008;(4):27–31. (In Russ.) EDN: JUWBQV
26. Milosh VV. Dioxins and their potential danger in the human-environment ecosystem [updated 2024 July 22]. Available from: <https://crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm>
27. Bakhiya N, Appel KE. Toxicity and carcinogenicity of furan in human diet. *Arch Toxicol*. 2010;84(7):563–578. doi: 10.1007/s00204-010-0531-y
28. Knutsen HK, Alexander J, Barregård L, et al. Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. *EFSA Journal*. 2017;15(10):e05005. doi: 10.2903/j.efsa.2017.5005
29. Boutros PC, Moffat ID, Franc MA, et al. Dioxin-responsive AHRE-II gene battery: identification by phylogenetic footprinting. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;321(3):707–715. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.06.177
30. Banda M, Recio L, Parsons BL. ACB-PCR measurement of spontaneous and furan-induced H-ras codon 61 CAA to CTA and CAA to AAA mutation in B6C3F1 mouse liver. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2013;54(8):659–667. doi: 10.1002/em.21808
31. Peterson LA. Reactive metabolites in the biotransformation of molecules containing a furan ring. *Chem Res Toxicol*. 2013;26(1):6–25. doi: 10.1021/tx3003824
32. Ravindranath V, McMenamin MG, Dees JH, et al. 2-Methylfuran toxicity in rats — Role of metabolic activation *in vivo*. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1986;85(1):78–91. doi: 10.1016/0041-008X(86)90389-3
33. National Health and Nutrition Examination Survey [updated 2024 January 17]. Available from: https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/2003-2004/L28DFP_C.htm
34. Lee YK, Jung SW, Lee SJ, Lee KG. Analysis of residual furan in human blood using solid phase microextraction-gas chromatography/mass spectrometry (SPME-GC/MS). *Food Sci. Biotechnol*. 2009;18(2):379–383.
35. Churchwell MI, Scheri RC, Von Tungeln LS, et al. Evaluation of serum and liver toxicokinetics for furan and liver DNA adduct formation in male Fischer 344 rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;86:1–8. doi: 10.1016/j.fct.2015.08.029
36. Wazeerud-Din IJ, Silva LK, Smith MM, et al. Quantification of seven microbial volatile organic compounds in human serum by solid-phase microextraction gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Chemosphere*. 2021;266:128970. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128970

37. Iamiceli A, Abate V, Abballe A, et al. Biomonitoring of the adult population living near the waste incinerator of Turin: Serum concentrations of PCDDs, PCDFs, and PCBs after three years from the plant start-up. *Chemosphere*. 2021;272:129882. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129882
38. Method 1613. Tetra- through octa-chlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC/HRMS [updated 2024 January 23]. Available from: https://well-labs.com/docs/epa_method_1613b_1994.pdf
39. Method 1668C. Chlorinated biphenyl congeners in water, soil, sediment, biosolids, and tissue by HRGC/HRMS [updated 2024 January 19]. Available from: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/method_1668c_2010.pdf
40. Ingelido AM, Abballe A, Marra V, et al. Serum concentrations of beta-hexachlorocyclohexane in groups of the Italian general population: a human biomonitoring study. *Ann Ist Super Sanita*. 2009;45(4):401–408. doi: 10.1590/s0021-25712009000400008
41. Nurislamova TV, Maltseva OA, Popova NA, Chinko TV. Development and validation of a bioanalytical method of measuring heterocyclic organic compounds (furan and methylfuran) in human blood using GC-MS. *Public Health and Life Environment*. 2023;31(9):7–15. EDN: ELPGBR doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-4-7-15
42. Konoplev AV, Pervunina RI, Dudarev AA, et al. Polychlorinated biphenyls dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in the blood of the indigenous population of the Russian North. *Hygiene and Sanitation*. 2006;(2):65–71. (In Russ.) EDN: HTANTL

ОБ АВТОРАХ

***Нурисламова Татьяна Валентиновна**, д-р биол. наук;
адрес: 614045, Россия, Пермь, ул. Монастырская, 82;
ORCID: 0000-0002-2344-3037;
eLibrary SPIN: 1140-1216;
e-mail: nurtat@fcrisk.ru

Зайцева Нина Владимировна, д-р мед. наук, профессор,
академик РАН;
ORCID: 0000-0003-2356-1145;
eLibrary SPIN: 7036-3511;
e-mail: znv@fcrisk.ru

Попова Нина Анатольевна;
ORCID: 0000-0002-9730-9092;
eLibrary SPIN: 3754-4800;
e-mail: popova@fcrisk.ru

Мальцева Ольга Андреевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-7664-3270;
eLibrary SPIN: 7310-6523;
e-mail: malceva@fcrisk.ru

AUTHORS' INFO

Tatyana V. Nurislamova, Dr. Sci. (Biology);
address: 82 Monastyrskaya str., Perm, 614045, Russia;
ORCID: 0000-0002-2344-3037;
eLibrary SPIN: 1140-1216;
e-mail: nurtat@fcrisk.ru

Nina V. Zaitseva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-2356-1145;
eLibrary SPIN: 7036-3511;
e-mail: znv@fcrisk.ru

Nina A. Popova;
ORCID: 0000-0002-9730-9092;
eLibrary SPIN: 3754-4800;
e-mail: popova@fcrisk.ru

Olga A. Maltseva, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-7664-3270;
eLibrary SPIN: 7310-6523;
e-mail: malceva@fcrisk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author