

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ ХИМИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОСНОВЕ БИОМОНИТОРИНГА

Рейнюк В.Л., Луковникова Л.В., Козлов В.К., Яценко Ю.В.,

Пильник Е.Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр
токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства»,
192019, Санкт-Петербург, Россия, Бехтерева ул. д.1.*

Резюме. В статье представлена проблема необходимости включения биомониторинговых исследований в программу медицинских осмотров персонала химических предприятий и населения, проживающего на загрязненных химическими веществами территориях. Биомониторинг, как система оценки опасности токсикантов, дает возможность количественно оценить суммарную дозу поступившего в организм химического вещества всеми путями: с воздухом, водой, пищевыми продуктами, через кожу. Предлагается алгоритм выявления групп повышенного риска среди сотрудников химических предприятий и населения, на основе результатов химического мониторинга внешнего воздействия, определения химических веществ в биосредах в зависимости от токсикокинетических характеристик, клинического обследования лиц, подверженных действию химических веществ, определения биомаркеров экспозиции и эффекта, как объективных критериев доказательства наличия химических веществ в организме и их токсического действия, формирование заключения и практических рекомендаций.

Ключевые слова: химические вещества; биомониторинг; биомаркеры экспозиции/эффекта; диагностика; группы риска

ON IMPROVING THE DIAGNOSIS OF CHEMICAL PATHOLOGY BASED ON BIOMONITORING

Reinyuk V.L., Lukovnikova L.V., Kozlov V.K., Yatsenko Yu.V.,

Pilnik E.N.

*The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Centre of Toxicology under the
Federal Medical Biological Agency,
192019, St - Petersburg, Russia, Bekhtereva Str. 1.*

Resume. The article presents the problem of the need to include biomonitoring studies in the program of medical examinations of personnel of chemical enterprises and the population living in

areas contaminated with chemicals. Biomonitoring, as a system for assessing the danger of toxicants, makes it possible to quantify the total dose of the chemical entering the body in all ways: with air, water, food, through the skin. An algorithm is proposed for identifying high-risk groups among employees of chemical enterprises and the population, based on the results of chemical monitoring of external exposure, determination of chemicals in biological environments depending on toxicokinetic characteristics, clinical examination of persons exposed to chemicals, determination of biomarkers of exposure and effect, as objective criteria for proving the presence of chemicals in the body and their toxic effects, formation of conclusions and practical recommendations.

Keywords: chemicals, diagnostics, biomonitoring, exposure/effect biomarkers, high-risk groups.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость изучения причин ухудшения состояния здоровья населения под действием факторов среды обитания на основании развития фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины постоянно находится в сфере внимания Правительства Российской Федерации и отражается в федеральных программных документах. Сохранение здоровья работающего населения является приоритетным направлением государственной политики в области трудовых отношений, обеспечения безопасных условий труда и профилактики профессиональной заболеваемости [1, 2]. В этой связи контроль за состоянием здоровья профессионально занятого населения и лиц, проживающих на территориях, подверженных химическому воздействию, является актуальной медико-социальной проблемой. Негативное влияние химических веществ на здоровье человека, представляет реальную угрозу его жизнедеятельности, требует внимания и активного участия различных специалистов в решении проблемы, направленной на реализацию государственной политики по химической безопасности страны [3]. Таким образом, проведение токсиколого-гигиенических исследований, ориентированных на развитие и внедрение инновационных методов профилактики, диагностики и лечения, оценки риска вредного действия химических веществ для здоровья персонала химических предприятий и населения загрязненных территорий представляется чрезвычайно актуальным.

В Российской Федерации условия труда традиционно контролируются по содержанию химических веществ в воздухе рабочей зоны, полученные результаты сравниваются с известными нормативами (ПДК_{р.з.}). К недостаткам подобного подхода можно отнести то, что определение химических веществ в воздухе рабочей зоны позволяет оценить их концентрацию в конкретное время на рабочем месте и не позволяет составить полного представления о

количестве вещества, поступившего в организм, в тех случаях, когда промышленные яды, помимо ингаляционного, способны проникать в организм другими путями, оказывая комплексное действие на организм (через желудочно-кишечный тракт, кожу, слизистые). Поэтому появилась необходимость разработки и внедрения новых методов, позволяющих оценить суммарное количество поступившего в организм вещества. В 1959 году впервые на Международном Симпозиуме в Праге в практику токсиколого-гигиенического контроля, основанного на химическом мониторинге (ПДК_{р.з.}), было предложено введение оригинального методического подхода на основе биологического мониторинга и нового стандарта, названного «Биологическая предельно допустимая концентрация» (БПДК), которая характеризует безопасное содержание химического вещества или его метаболитов в биосредах работающих. Превышение БПДК рассматривается как индикатор неблагополучия производственной среды, что может быть причиной интоксикации. Начало биомониторинговых исследований относится к 30-м годам прошлого столетия и стало возможным, когда были разработаны достаточно чувствительные методы определения химических веществ и их метаболитов в биосредах, благодаря успехам аналитической химии [4]. Суммарное количество поступившего в организм вещества помогает оценить использование индивидуальных пробоотборников.

Впервые биологический мониторинг в качестве необходимого элемента оценки гигиенической ситуации на производстве, предложили Н.В. Elkins и J. Teisinger. Первые исследования были посвящены выявлению корреляций между уровнем воздействия промышленных веществ и их содержанием в биологических средах организма человека, ими впервые в широких масштабах были проведены экспериментальные исследования на добровольцах [5,6]. По-прежнему актуальны исследования Е. Пиотровски и его сотрудников по разработке экспозиционных тестов [7]. В исследованиях И.Д. Гадаскиной в 60-х годах прошлого столетия были посвящены изучению поступления, превращения, накопления и выведения промышленных ядов, определению органических и неорганических соединений в биосредах. Монографии И.Д. Гадаскиной, В.А.Филова можно считать первыми попытками обоснования необходимости внедрения биологического контроля в виде обоснования биологических тестов экспозиции или биомаркеров экспозиции (в современной интерпретации) на химических предприятиях в нашей стране [8, 9]. Первоначально предложение по обоснованию БПДК, предполагало равноценную замену ПДК_{р.з.}, но постепенно исследователи пришли к мнению, что для объективной оценки риска химического воздействия необходимо выполнение как химического, так и биологического мониторинга [5–9]. Несмотря на многочисленные исследования и дискуссии о роли биомониторинга в оценке риска развития химической патологии появляются работы некоторых исследователей, предлагающих вновь «...другой подход, основанный на методологии биомониторинга», как замене контроля

внешнего воздействия [10], что является абсолютно ошибочным утверждением.

Вопреки очевидной необходимости выявления уровня суммарной химической нагрузки у персонала и в первую очередь, у лиц, работающих на опасных химических предприятиях, в Российской Федерации, в отличие от стран Европейского Союза и США, не разработана система количественной оценки химических веществ в биосредах организма человека, практически отсутствует методическая база для проведения подобных обследований различных профессиональных групп работающего населения, не разработаны и не внедрены требования к обоснованию биомаркеров экспозиции и эффекта в зависимости от токсикокинетических и токсикодинамических характеристик токсикантов. Особенно эта проблема актуальна для оценки здоровья персонала предприятий, использующих технологии с применением или получением химических веществ 1 и 2 класса опасности [2, 11].

Целью работы является обоснование внедрения биомониторинга в алгоритм обследования персонала химически опасных объектов и лиц, проживающих на прилегающих территориях для совершенствования диагностики химической патологии и выявления групп повышенного риска.

В странах Европейского Союза и США приняты и обоснованы количественные характеристики биомониторинга - биологические индексы экспозиции (БИЭ, Biological Exposure Indices - BEI), которые являются основой биологического мониторинга. Биологические индексы экспозиции (BEI) - количественное выражение содержания химических веществ и/или их метаболитов в биосредах, а также величины некоторых биохимических показателей, которые определяются у практически здоровых лиц, имеющих профессиональный контакт с химическим веществом на уровне гигиенических регламентов (ПДК_{р.з.}, TLV, TWA, МАК) [12, 13, 14, 15]. Принятые в США биологические индексы экспозиции (BEI), в Германии получили название биологические толерантные величины (Biologische Arbeitstoftoleranzwerte – BAT), в России – биологические предельно допустимые концентрации (БПДК), во Франции - ориентировочные максимально допустимые концентрации (ОМДК, TMPC – Tentative Maximum Permissible Concentration) [12, 13, 14, 15, 16].

В материалах Американской конференции правительственных промышленных гигиенистов (American Conference of Governmental Industrial Hygienists – ACGIH) уже в 90-е годы прошлого столетия были представлены помимо перечней величин порогового предела веществ в воздухе рабочей зоны (TLV, TWA – аналогичных принятым в России ПДК_{р.з.}), значения биологических индексов экспозиции, количество которых регулярно пополняется. В издании ACGIH 2011 года содержится 50 BEI более чем для 80 химических веществ [13, 14]. По данным ACGIH о допустимых количествах кадмия и кобальта в воздухе рабочей зоны TWA и биосредах BEI (таблица) видно, что при работе с кадмием и его соединениями при условии

соблюдения допустимых величин в воздухе рабочей зоны, количество кадмия в биосредах (BEI) не должно превышать 5 мкг/г креатинина в моче и 5 мкг/л в крови [13, 14]. Обращается внимание, что в издании ACGIH представлены не только допустимые величины содержания кадмия и кобальта в воздухе рабочей зоны и значения BEI в биосредах, но и основные клинические проявления токсического действия металлов, перечисляются поражаемые органы и системы, обращается внимание на степень канцерогенной опасности кадмия и кобальта. Фактически, перечисленные характеристики токсического действия металлов близки к такому понятию как биомаркеры эффекта или повреждения. Данная информация очень важна, особенно в случае необходимости принятия экспертных решений при регистрации у персонала клинических проявлений интоксикации. Классическими примерами биомаркеров эффекта могут быть изменения активности цитохромоксидазы, холинэстеразы, уровня карбоксигемоглобина, метгемоглобина, восстановленного и окисленного глутатиона и других биохимических показателей, подтверждающих вместе с наличием клинических симптомов развитие интоксикации.

К сожалению, в Российской Федерации до настоящего времени биомониторинг, как система оценки потенциальной опасности действия токсиканта для здоровья персонала, не имеет должного распространения. Как исключение можно назвать Санитарные Правила (СП 2.2.5.780-99), регламентирующие установленный биологический предел (БПДК) содержания свинца в крови при профессиональном контакте со свинцом: для женщин – 30 мкг/100 мл, у мужчин не более 50,0 мкг/100 мл. [17]. Трудности в обосновании биологических индексов экспозиции связаны, с недостатком сведений о поступлении, распределении, накоплении, превращении и выведении химического вещества на допустимом уровне внешнего воздействия. Кроме того, необходимо учитывать возможность «фоновое» содержания в окружающей среде, как самих химических веществ, так и их метаболитов, которые могут обнаруживаться в биосредах у лиц, никогда не подвергавшихся профессиональному воздействию химических соединений [17, 18]. Именно поэтому Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов (ACGIH) ввела для характеристики биологических индексов экспозиции (BEI) ряд поясняющих (уточняющих) символов: B, Ns, Sg, Ng, Sc. [13, 14].

Таблица 1

Величины допустимого содержания некоторых металлов и их неорганических соединений в воздухе рабочей зоны и в биосредах организма по данным ACGIH [13]

Название вещества по CAS	TWA (мг/м ³)	Основные клинические эффекты	BEIs (USA)		
			Время отбора пробы, биосреды экспозиции	Величина биологического предела	Специальные указания
Кадмий металлический и его неорганические соединения (по кадмию) 7440-43-9	0,01	поражение почек	время отбора проб не имеет значения	кадмий 5 мкг/г креатинина	В
	A ₂	канцероген	моча		
	0,002	металлическая лихорадка	кровь	кадмий 5 мкг/л	В
	A ₂				
Кобальт металлический неорганические соединения кобальта (по кобальту) 7440-48-3	0,02	астма, легкие,	В конце смены рабочей недели	кобальт 15мкг/л	В
	A ₃	сердечно-сосудистая система	моча		
			кровь	кобальт 1мкг/л	В, Sg
Примечание: A ₂ , A ₃ – категории канцерогенности; В – указывает, что определяемые металлы обычно присутствуют в биоматериале лиц, никогда не подвергавшихся профессиональному воздействию, поэтому величина BEI для этих веществ может отражать их фоновое содержание в биоматериале; Sg – символ, который указывает, что биологический индекс экспозиции не имеет обоснованной количественной характеристики и является лишь индикатором действия химического вещества; используется как скрининговый тест.					

Значительно меньше в научной литературе уделяется внимание *биологическим маркерам (Biomarkers) эффекта/или повреждения*, которые характеризуют не только факт обнаружения токсиканта в биосредах, но и специфический или неспецифический ответ организма на

действие химического вещества. При этом достаточно часто исследователи не делают различий между биомаркерами экспозиции и биомаркерами эффекта, используя общий термин биомаркеры [10, 19–21]. Трудности обоснования биомаркеров эффекта или повреждения обусловлены необходимостью исследования метаболизма и механизма повреждающего действия, сопоставления клинических симптомов отравления с изменениями биохимических, физиологических, иммунологических и многих других показателей с концентрациями химического воздействия токсиканта на допустимом и/или действующем уровне. Подробное изучение механизма повреждающего действия химического вещества и тщательный анализ клинической картины интоксикации, позволяет выбрать именно те симптомы, которые наиболее характерны для картины отравления и дают основание обосновать их как биомаркеры (Biomarkers) эффекта. Например, снижение уровня восстановленного глутатиона и повышение его окисленной формы при отравлении ртутью, обнаружение повышенного количества ртути в биосредах, которое сопровождается проявлением характерных клинических признаков, позволяет диагностировать наличие интоксикации [22]. Было бы ошибкой считать, подобно мнению некоторых авторов, что диагноз профессионального заболевания и определение профпригодности можно установить только по результатам биомониторинга, на основании обнаружения токсиканта в биосредах [10]. Результаты выполненного биологического контроля содержания токсикантов в биосредах являются дополнительной количественной характеристикой состояния здоровья и анализируются наряду с результатами химического мониторинга и данными клинического обследования персонала. Известный токсиколог И.М. Трахтенберг, неоднократно акцентировал внимание исследователей на том, что выявление даже повышенного содержания ртути в крови или моче без симптомов отравления не является основанием для постановки диагноза «интоксикация ртутью» [22, 23].

Биомаркеры эффекта/или повреждения, как ответная реакция организма на химическое воздействие, определяется индивидуальными генетическими особенностями, активностью ферментов биотрансформации, характером питания, социально-бытовыми условиями и зависят от вредных привычек. Персонализированный подход при обосновании биомаркеров эффекта на основе генетических методов позволяет выявить предрасположенность и развитие наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. В первую очередь это касается полиморфизма определенных генов: CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6 и особенно NAT2, позволяющих прогнозировать развитие онкологических заболеваний. Именно этим категориям лиц, необходимы более частые медицинские осмотры, особенно при контакте с химическими онкогенами. Определение активности ферментов биотрансформации, участвующих в детоксикации чужеродных соединений, экспрессия генов синтеза металлотioneинов (MT2A и MT3), играющих важную роль в детоксикации тяжелых металлов, позволяют с высокой

степенью надежности выявлять наиболее уязвимых лиц среди персонала в ходе профилактических и регулярных медицинских осмотров [24, 25]. Обоснование биомаркеров эффекта или повреждения с учетом генетических особенностей у разных групп населения дает возможность на качественно новом уровне проводить профилактику и диагностику профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний [25].

Достоверность результатов биологического контроля определяется в первую очередь адекватным выбором биосред для проведения анализов. В качестве биологического материала используются: кровь, моча, слюна, жировая ткань, содержимое кишечника, желчь, выдыхаемый воздух, грудное молоко, волосы, ногти, зубы, потовая и спинномозговая жидкости. Не все биосреды в равной степени достаточно информативны для обнаружения и количественной оценки поступления химических соединений в организм. Информативность результатов анализа различных биосред зависит от токсикокинетических и токсикодинамических характеристик химических веществ. Следует принимать во внимание, что особенности поступления, накопления, превращения и элиминации химического соединения, являются определяющими при выборе и обосновании биосред экспозиции [7, 26, 27].

Условием, требующим внимания при определении химических веществ в биосредах, является *время проведения исследований*. Время определения токсикантов в биологическом материале зависит от скорости выведения или накопления химического агента в организме. При высокой скорости выведения вещества из организма, которая ограничивается часами (например, при работе с марганцем, спиртами, анилином, фтором, оксидом углерода), отбор проб проводится во время смены или сразу после рабочей смены. Для веществ, имеющих большой период полувыведения (недели, месяцы) время отбора проб у стажированных рабочих не имеет большого значения, для вновь поступивших на работу, первое определение проводится не ранее, чем после двух недель экспозиции [12, 13, 14, 22].

Предлагаемый подход оценки потенциальной опасности токсикантов на основе биомониторинга можно применять и для анализа состояния здоровья неработающего населения, особенно при неблагоприятной экологической ситуации, когда биологическому мониторингу может принадлежать ведущая роль в выявлении вредного действия химического фактора.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) регулярно организует международные совещания, издает информационные документы о состоянии проблемы, рекомендует выполнение биомониторинговых исследований для оценки состояния здоровья населения [27, 28]. На примере действия наиболее опасных токсикантов эксперты ВОЗ разработали методологию по оценке пренатальной (внутриутробной) экспозиции к приоритетным загрязнителям окружающей среды. Программа Европейского бюро ВОЗ Биомониторинг

человека (НВМ) предлагает программы, координирует национальные проекты по НВМ в Европейском союзе и публикует обзоры данных по НВМ выполненные в Европейских странах [27].

Отчет Европейского центра ВОЗ «Показатели экспозиции к химическим веществам на основе биомониторинга» представляет анализ экологической ситуации, одного из регионов Италии (Сицилия, Катанья). Эксперты ВОЗ составили список приоритетных загрязнителей региона, биомаркеров экспозиции для обследования населения, выделили наиболее уязвимые контингенты – беременные женщины и дети. В качестве биомаркеров экспозиции ртути было рекомендовано исследовать биосреды беременных женщин (волосы, кровь, моча), кровь пуповины, молоко кормящих женщин [28, 29].

После подписания Правительством Российской Федерации Конвенции Минамата (7 июля 2014 года № 1242-р) предполагается участие РФ в выполнении международных программ по ограничению вредного действия ртути и ее соединений на человека и объекты окружающей среды. В числе мероприятий по снижению вредного действия ртути на здоровье человека в программе Конвенции рекомендуется проведение исследований на основе биомониторинга [29]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, И.Н. Ильченко и А.И. Егоров провели национальные исследования по оценке содержания ртути в организме человека [31, 32]. Результаты выполненных исследований по определению содержания ртути в крови и крови пуповины, моче, волосах обследуемых, продуктах питания (в рыбе как источнике метилртути), позволили оценить уровень ртутной интоксикации в различных регионах и выделить группы риска среди населения наиболее подверженного действию ртути [30, 31].

Таким образом, исследования отечественных и зарубежных авторов подтверждают эффективность и перспективность применения биомониторинга для выявления риска здоровью человека в результате химического воздействия [28–33].

В общем виде алгоритм токсиколого-гигиенических исследований для выявления групп повышенного риска среди персонала химических предприятий и населения, подверженного химическому воздействию был представлен ранее [18]. В соответствии с предлагаемым алгоритмом, исследования выполняются в определенной последовательности. Первый этап – химический мониторинг, ранжирование токсикантов по степени токсичности и опасности, выявление приоритетных загрязнителей и сравнение полученных результатов с известными гигиеническими регламентами. На втором этапе проводится определение приоритетных токсикантов или их метаболитов в наиболее информативных биосредах в зависимости от токсикокинетических характеристик. Третий этап – клиническое обследование персонала или населения, подверженного действию токсикантов, после чего проводится анализ полученных

данных и формируется заключение о состоянии здоровья обследуемых и объектов окружающей среды.

Включение биологического мониторинга в алгоритм обследования персонала и населения позволяет оценить реальную опасность химического воздействия, охарактеризовать токсиколого-гигиеническую ситуацию на производстве, существенно улучшить с позиций доказательной медицины качество профилактики и диагностики профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний. Термин доказательная медицина (*evidence-based medicine*), принципы доказательной медицины в основном применяются для совершенствования клинической практики и редко используются в профилактической медицине. Доказательная медицина - это обоснованный подход, при котором решения о применении диагностических и лечебных мероприятий принимаются, исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности [35, 36]. Благодаря внедрению современных достижений аналитической химии, биохимии, токсикологии, профпатологии стали общепризнанными правила выполнения клинических и лабораторных исследований, изложенные в стандартах GCP (*good clinical practice* - надлежащая клиническая практика), GMP (*good manufacturing practice* - стандарт производства лекарственных средств), GLP (*good laboratory practice* - стандарт выполнения лабораторных исследований) [ГОСТ 33044-2014 Межгосударственный стандарт]. Выполнение биомониторинга в ходе проведения медицинских обследований персонала и населения в соответствии с международными стандартами GCP, GMP, GLP, в полной мере соответствует принципам доказательной медицины.

Подводя итог обсуждению, хочется выразить надежду, что биомониторинг получит в России свое дальнейшее развитие и не будет, по выражению академика Николая Федотовича Измерова, «...предметом обсуждения лишь в научных кругах» [37].

Выводы

1. Внедрение биомониторинга, как элемента доказательной медицины, в алгоритм обследования персонала химически опасных объектов и лиц, проживающих на загрязненных химическими веществами территориях, позволяет определить суммарное количество поступившего химического вещества в организм, повысить качество диагностики профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний химической этиологии.

2. Результаты биологического мониторинга в сочетании с гигиенической оценкой окружающей среды, дают возможность объективно оценить условия труда, сформулировать программы дополнительного обследования для выявления групп повышенного риска среди персонала предприятия и населения, подверженного химической нагрузке.

3. Показатели биомониторинга (биомаркеры эффекта) можно использовать как критерии персонализированного риска здоровью человека в результате химического воздействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 9: 527-532.
2. Измеров Н.Ф. ред. *Российская энциклопедия по медицине труда*. М.: Медицина; 2005.
3. Хамидулина Х.Х. Задачи профилактической токсикологии в обеспечении безопасного регулирования химических веществ. *Медицина труда и экология человека*. 2015; 3: 280-287.
4. Циркт М. Биологическая оценка профвредностей. В кн.: *Профилактическая токсикология*. М.: Центр международных проектов ГКНТ; 1984; Т.1: 165-185.
5. Elkins H.B. Analyses of biological materials as indices of exposure to organic solvents. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*. 1954; 9: 212-221.
6. Teisinger J. *Chemical methods for the evaluation of biological material in industrial toxicology*. Prague: SZN; 1956.
7. Piotrovski E. *The application of metabolic and excretion kinetics to problems of industrial toxicology*. Washington U.S.: Department of Health, Education and Welfare; 1971.
8. Гадаскина И.Д., Гадаскина Н.Д., Филов В.А. *Определение промышленных неорганических ядов в организме*. Ленинград: Медицина; 1975.
9. Гадаскина И.Д., Филов В.А. *Превращения и определение промышленных органических ядов в организме*. Ленинград: Медицина; 1971.
10. Шилов В.В., Маркова О.Л., Кузнецов А.В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров. Обзор литературы. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(6): 591-596.
11. Измеров Н.Ф, Денисов Н.И. ред. *Профессиональный риск для здоровья работающих*. М.: Тривант; 2003.
12. *Biological Monitoring of Chemical Exposure in Workplace. Guidelines*. Geneva: WHO; 1996.
13. *TLVs and BEIs Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*. Cincinnati: ACGIH. WORLDWIDE; 1999.

14. *TLVs and BEIs Based on the Documentations for of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*. Cincinnati: ACGIH. WORLDWIDE; 2011.
15. *TLVs and BEIs. Based on the Documentations for of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. Defining the Science of Occupational and Environmental Health Signature Publications*. Cincinnati: ACGIH; 2019.
16. Bernard A., Lauwerys R. Les methodes biologiques devaluation de lexposition aux solvents. *Cahiers de Medecine du Travail*. 1985; XXII: 85-91.
17. Измеров Н.Ф., Корбакова А.И., Молодкина Н.Н. Новые подходы к регламентации свинца в воздухе рабочей зоны (по вопросам дискуссии на страницах журнала «Токсикологический вестник». *Гигиена и санитария*. 2000; 5: 37-40.
18. Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А. и др. О роли биомониторинга при оценке состояния здоровья населения, подверженного экспозиции ртути. *Токсикологический вестник*. 2017; 5: 2-7
19. Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Гуськова Т.А. Методические подходы к раннему выявлению острого повреждения почек токсического генеза на основе динамики некоторых биомаркеров. *Токсикологический вестник*. 2019; 2 (155): 37-42.
20. Уколов А.И., Радилов А.С. Методология определения биомаркеров органических соединений с использованием хроматомасс-спектрометрии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(S3): 439-450.
21. Уколов А.И., Шачнева М.Д., Радилов А.С. Идентификация биомаркеров экспозиции и эффекта 1,4-дихлоргексафторбутена- 2. *Токсикологический вестник*. 2019; 4 (157): 23-31.
22. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. *Тяжелые металлы во внешней среде*. Минск: Навука і Тэхніка; 1994.
23. Трахтенберг И.М. *Книга о ядах и отравлениях. Очерки токсикологии*. Киев: Наукова думка; 2000.
24. Мухин Н.Н. Измеров Н.Ф., Соркина Н.С. Профессиональная патология сегодня. Проблемы и решения. В кн.: *Материалы XII Всероссийского Конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей профпатологов*. М.: Реинфор; 2013: 49-61.
25. Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М. и др. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда. *Гигиена и санитария*. 2011; 5: 11-15.
26. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Приоритетные аспекты проблемы токсикологии металлов как тиоловых ядов. В кн.: *Материалы IV Съезда токсикологов России*. М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ; 2013: 475-476.

27. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2015 г.
28. Indicators of exposure to chemicals based on biomonitoring. Report of the meeting in Catania, Italy, April 19-20, 2012 – WHO, 2012 Available at: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
29. The Minamata Convention on Mercury. Available at: <https://www.mercuryconvention.org/> (accessed 12 May 2014).
30. Ильченко И.Н. Обзор исследований по оценке воздействия ртути на население в постсоветских странах с использованием данных биомониторинга человека. Здравоохранение Российской Федерации. 2015; 59 (1): 48-53.
31. Егоров А.И., Ильченко И.Н., Ляпунов С.М. и др. Применение стандартизированной методологии биомониторинга человека для оценки пренатальной экспозиции к ртути. Гигиена и санитария. 2014; 5: 10-18.
32. Ракитский В.Н., Синицкая Т.А., Скупниевский С.В. Современные проблемы загрязнения ртутью окружающей среды (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2020; 99 (5): 460-476.
33. Шаяхметов С.Ф., Меринов А.В., Лисецкая Л.Г. и др. Биомониторинг содержания фтора у работников современного производства алюминия. Гигиена и санитария. 2019; 98(10): 1062-1067.
34. Морозов Д.Ю. Биомониторинг человека как метод оценки воздействия факторов химической природы на работников судоремонтной и судостроительной отрасли. Морская медицина. 2021; 7(2): 69-79.
35. Guyatt G., Cairns J., Churchill D. et al. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine : Evidence Based Medicine Working Group. JAMA. 1992; 268(17): 2420-2425.
36. Дмитрук, А.И., Лутков В.Ф. Современные аспекты развития спортивной медицины. Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. 2007; 33 (11): 24-27.
37. Измеров Н.Ф, Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. и др. Труд и здоровье. М.: Литтерра; 2014.

References

1. Buhtiyarov I.V. The current state and the main directions of preserving and strengthening the health of the working population of Russia. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 9: 527-532 (in Russian).
2. Izmerov N.F. ed. *Rossiyskaya enciklopediya po medicine truda*. M.: Medicina; 2005 (in Russian).

3. Hamidulina H.H. The tasks of preventive toxicology in ensuring the safe regulation of chemicals. *Medicina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; 3: 280-287 (in Russian).
4. Cirk M. Biological assessment of occupational hazards. In: *Profilakticheskaya toksikologiya*. M.: Centr mezhdunarodnyh proektov GKNT; 1984; T.1: 165-185(in Russian).
5. Elkins H.B. Analyses of biological materials as indices of exposure to organic solvents. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*.1954; 9: 212-221.
6. Teisinger J. *Chemical methods for the evaluation of biological material in industrial toxicology*. Prague: SZN; 1956.
7. Piotrovski E. *The application of metabolic and excretion kinetics to problems of industrial toxicology*. Washington U.S.:Department of Health, Education and Welfare; 1971.
8. Gadaskina I.D., Gadaskina N.D., Filov V.A. *Determination of industrial inorganic poisons in the body*. Leningrad: Medicina; 1975 (in Russian).
9. Gadaskina I.D., Filov V.A. *Transformations and determination of industrial organic poisons in the body*. Leningrad: Medicina; 1971 (in Russian).
10. SHilov V.V., Markova O.L., Kuznecov A.V. Biomonitoring of harmful chemicals based on modern biomarkers. Literature review. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(6): 591-596 (in Russian).
11. Izmerov N.F, Denisov N.I. ed. *Occupational risk to the health of workers*. M.: Trovant; 2003 (in Russian).
12. *Biological Monitoring of Chemical Exposure in Workplase. Guidelines*. Genewa: WHO; 1996.
13. *TLVs and BEIs Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*. Cincinnati: ACGIH. WORLDWIDE; 1999.
14. *TLVs and BEIs Based on the Documentations for of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*. Cincinnati: ACGIH. WORLDWIDE; 2011.
15. *TLVs and BEIs. Based on the Documentations for of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. Defining the Science of Occupational and Environmental Health Signature Publications*. Cincinnati: ACGIH; 2019.
16. Bernard A., Lauwerys R. Les methodes biologiques devaluation de lexposition aux solvents. *Cahiers de Medecine du Travial*. 1985; XXII: 85-91.
17. Izmerov N.F., Korbakova A.I., Molodkina N.N. New approaches to the regulation of lead in the air of the working area (for discussion on the pages of the journal "Toxicological Bulletin". *Gigiena i sanitariya*. 2000; 5: 37-40 (in Russian).

18. Lukovnikova L.V. Theoretical foundations of modern biomonitoring in the works of domestic toxicologists. *Medline.ru. Rossijskij biomedicinskij zhurnal*. 2021; 1-8 (in Russian).
19. Sivak K.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Gus'kova T.A. Methodological approaches to early detection of acute kidney injury of toxic genesis based on the dynamics of some biomarkers. *Toksikologicheskij vestnik*. 2019; 2 (155): 37-42 (in Russian).
20. Ukolov A.I., Radilov A.S. Methodology for the determination of biomarkers of organic compounds using chromatography mass spectrometry. *Medicina ekstremal'nyh situacij*. 2018; 20(S3): 439-450 (in Russian).
21. Ukolov A.I., SHachneva M.D., Radilov A.S. Identification of biomarkers of exposure and effect of 1,4-dichlorohexafluorobutene-2. *Toksikologicheskij vestnik*. 2019; 4 (157): 23-31 (in Russian).
22. Trahtenberg I.M., Kolesnikov V.S., Lukovenko V.P. *Heavy metals in the external environment*. Minsk: Navuka i Tekhnika; 1994 (in Russian).
23. Trahtenberg I.M. *A book about poisons and poisoning. Essays on toxicology*. Kiev: Naukova dumka; 2000 (in Russian).
24. Muhin N.N. Izmerov N.F., Sorkina N.S. Occupational pathology today. Problems and solutions. In: *Materials of the XII All-Russian Congress «Profession and Health» and the V All-Russian Congress of Occupational Pathologists*. M.: Reinfor; 2013: 49-61(in Russian).
25. Izmerov N.F., Kuz'mina L.P., Kolyaskina M.M. et al. Molecular genetic research in occupational medicine. *Gigiena i sanitariya*. 2011; 5: 11-15 (in Russian).
26. Trahtenberg I.M., SHafran L.M. Priority aspects of the problem of toxicology of metals as thiol poisons. In: *Materials of the IV Congress of Toxicologists of Russia*. M.: Rossijskij registr potencial'no opasnyh himicheskikh i biologicheskikh veshchestv; 2013: 475-476 (in Russian).
27. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2015.
28. Indicators of exposure to chemicals based on biomonitoring. Report of the meeting in Catania, Italy, April 19-20, 2012 – WHO, 2012. Available at: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
29. The Minamata Convention on Mercury. Available at: <https://www.mercuryconvention.org/> (accessed 12 May 2014).
30. Il'chenko I.N. Review of studies to assess the effects of mercury on the population in post-Soviet countries using human biomonitoring data. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2015; 59 (1): 48-53 (in Russian).
31. Egorov A.I., Il'chenko I.N., Lyapunov S.M. et al. Application of a standardized methodology of human biomonitoring to assess prenatal exposure to mercury. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 5: 10-18 (in Russian).

32. Rakitskij V.N., Sinickaya T.A., Skupnievskij S.V. Modern problems of mercury pollution of the environment (literature review). *Gigiena i sanitariya*. 2020; 99 (5): 460-476 (in Russian).
33. SHayahmetov S.F., Merinov A.V., Liseckaya L.G. et al. Biomonitoring of fluoride content in workers of modern aluminum production. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(10): 1062-1067 (in Russian).
34. Morozov D.YU. Human Biomonitoring as a method of assessing the impact of chemical factors on workers in the ship repair and shipbuilding industry. *Morskaya medicina*. 2021; 7(2): 69-79 (in Russian).
35. Guyatt G., Cairns J., Churchill D. et al. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine : Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1992; 268(17): 2420-2425.
36. Dmitruk, A.I., Lutkov V.F. Modern aspects of sports medicine development. *Uchenye zapiski universiteta im. P. F. Lesgafta*. 2007; 33 (11): 24-27 (in Russian).
37. Izmerov N.F., Buhtiyarov I.V., Prokopenko L.V. et al. *Work and health*. M.: Litterra; 2014 (in Russian).