

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.1.23>

Е. В. Дроздова¹, С. И. Сычик¹, В. Э. Сяхович²,
Е. Н. Походня², А. А. Агабалаев², Н. А. Долгина¹

СОДЕРЖАНИЕ ХЛОРОФОРМА В КРОВИ НАСЕЛЕНИЯ КАК БИОМАРКЕР ЭКСПОЗИЦИИ ПОБОЧНЫМИ ПРОДУКТАМИ ДЕЗИНФЕКЦИИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

РУП «Научно-практический центр гигиены»¹
УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория»²

Одним из путей повышения надежности доказательной базы и снижения неопределенности при оценке рисков здоровью в связи с воздействием химических веществ и их гигиеническом нормировании является применение современных методических подходов, например, данных биомониторинга. Целью настоящего исследования являлось обоснование возможности применения результатов определения хлороформа в крови человека как биомаркера экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды в условиях республики. Разработан метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии для определения хлороформа в цельной крови на основе применения в качестве растворителя ацетонитрила и дополнительной экстракции хлороформа из ацетонитрильного супернатанта малыми количествами гексана. Содержание хлороформа в крови населения, проживающего на территориях населенного пункта, обеспечиваемых хлорированной питьевой водой, достоверно выше, чем у населения на территориях, снабжаемых водой без применения хлорирования (0,03–0,54 нг/мл, P95 0,27 нг/мл против 0,00–0,37 нг/мл, P95 0,13 нг/мл). Предложена модель линейной зависимости, позволяющая прогнозировать уровень содержания хлороформа в крови экспонированного населения от содержания его в воде и наоборот. Установленные закономерности позволили рекомендовать определение хлороформа в цельной крови населения как информативного биомаркера кумулятивной экспозиции, учитывающего реальные сценарии воздействия за предшествующий период времени.

Ключевые слова: питьевая вода, побочные продукты дезинфекции, хлороформ, концентрация, биомониторинг, оценка риска здоровью, биомаркеры экспозиции.

E. V. Drozdova, S. I. Sychik, V. E. Syakhovich, K. N. Pakhadnia,
A. A. Ahabalayev, N. A. Dalhina

CHLOROFORM CONTENT IN THE BLOOD OF THE POPULATION AS A BIOMARKER OF EXPOSURE TO DRINKING WATER DISINFECTION BY-PRODUCTS

The modern methodological approaches, such as biomonitoring, could be used to improve the evidence base reliability and reduce uncertainty under chemicals health risk assessments and hygienic rationing. The aim of the study was to substantiate using the results of chloroform determination in human blood as a biomarker of exposure to drinking water disinfection byproducts under republican conditions. A gas chromatography-mass spectrometry method for determination of chloroform in whole blood based on the use of acetonitrile as solvent and additional extraction of chloroform from acetonitrile supernatant by small amounts of hexane was developed. Chloroform concentrations in the blood of population at the territories supplied with chlorinated drinking water are significantly higher than that of population at the territories supplied with water without chlorination (0.03–0.54 ng/ml, P95 0.27 ng/ml versus 0.00–0.37 ng/ml, P95 0.13 ng/ml respectively). A proposed linear dependence model

enables to predict the chloroform blood level in the exposed population based on water concentrations and vice versa. We recommend the determination of chloroform in the whole blood of the population as an informative biomarker of cumulative exposure, reflecting real exposure scenarios for the preceding period of time, based on identified trends.

Key words: *drinking water, disinfection by-products, chloroform, concentration, bio-monitoring, health risk assessment, biomarker of exposure.*

Обеззараживание воды в системах централизованного водоснабжения – это неотъемлемый для снижения рисков передачи инфекционных заболеваний этап водоподготовки, особенно актуальный при использовании поверхностных водоисточников [1, 8, 10]. В то же время применение реагентных и комбинированных методов обеззараживания сопровождается образованием в воде побочных продуктов дезинфекции (далее – ППД), в некоторых случаях в воде одновременно могут присутствовать более 400 ППД. Смеси ППД имеют различный качественно-количественный состав, варьирующий в зависимости от содержания в исходной воде природных органических веществ и характеристик способа обеззараживания [10, 16, 18]. Тригалометаны (далее – ТГМ) – ППД, присутствующие в наибольших концентрациях в хлорированной воде в условиях республики. Поскольку их содержание в воде коррелирует с уровнями содержания иных галогенированных ППД, 4 ТГМ (хлороформ, дихлорбромметан, хлордибромметан и бромформ) рассматривают как индикаторные ППД при контроле безопасности воды после обеззараживания [8, 10]. При совместном хроническом воздействии даже в низких и следовых концентрациях ППД потенциально обуславливают риски здоровью экспонированного населения, включая отдаленные эффекты. Согласно данным эпидисследований длительное употребление воды, содержащей смесь ТГМ, повышает риски развития нарушений течения беременности, рака мочевого пузыря и прямой кишки [1, 12, 18, 19].

По доказанности канцерогенного действия хлороформ, бромформ и дихлорбромметан отнесены к возможным канцерогенам для человека (группа 2В МАИР). Учитывая появление новых данных о токсичности и опасности, за рубежом наметилась тенденция к ужесточению нормативов для ТГМ в питьевой воде [1, 10].

В нашей стране указанные ТГМ также рассматриваются как индикаторные ППД для используемого способа хлорирования, имеют гигиенические нормативы и контролируются в питьевой воде в рамках госнадзора и производственного контроля. Пересмотр национальных нормативов, в том числе, в сторону ужесточения, требует надежной доказательной базы с учетом условий водопользования в республике. Проведенные исследования позволили предложить ряд методических приемов, позволяющих снизить неопределенности при актуализации нормативов для веществ природного происхождения с учетом особенностей чувствительных групп населения к экзогенным загрязнителям [9].

Оценка фактического воздействия ТГМ на организм человека является более сложной задачей из-за сложного композиционного состава смесей ППД, а также множественности путей их воздействия (являясь летучими органическими соединениями ТГМ поступают в организм не только перорально, но ингаляционно и транскутанно при гигиенических процедурах, домашней работе), различий в индивидуальных и межличностных сценариях водопользования, особенностей токсикокинетики и токсикодинамики

четырёх ТГМ [3, 8, 10]. Повышение надёжности оценки рисков здоровью населения при воздействии загрязнителей может идти по пути применения данных о внутренней дозе, оценённой на основании содержания во внутренних средах организма вещества либо его метаболитов [4, 5, 14]. В качестве биомаркеров экспозиции (воздействия) ТГМ с водой могут использоваться концентрации ТГМ в крови и/или выдыхаемом воздухе. При этом известно, что они очень зависят от давности воздействия и суммарной суточной нагрузки ППД [5, 13, 15]. Доказано, что сеанс душа/ванной, ручная мойка посуды, питье приготовленных на водопроводной воде горячих напитков приводят к повышению содержания ТГМ в крови, наиболее выраженное сразу после факта водопользования снижающееся в последующем [4, 5, 10]. Однако благодаря постепенному высвобождению ТГМ из депо – жировой ткани при активном водопользовании (частое и интенсивное воздействие) в крови формируются равновесные концентрации (так называемые *steady-state level*). Исследование образцов крови без привязки к факту непосредственно водопользования позволяет установить этот равновесный уровень и более точно оценить внутреннюю экспозицию [5, 13]. Данный подход широко используется во многих развитых странах в рамках поисковых исследований и регулярных программ биомониторинга, именно результаты биомониторинга позволили обосновать актуализацию нормативов, наиболее чувствительные группы населения, установить связь между воздействием среды, внутренней экспозицией и реализацией канцерогенных и неканцерогенных рисков на популяционном уровне [4, 5, 7, 12, 14, 16, 17]. Получила развитие концепция биомониторинговых эквивалентов

для установления референтных доз загрязнителей на основе внутренней экспозиции. В Российской Федерации есть опыт использования результатов биомониторинга для подтверждения вреда здоровью населения (особенно здоровью детей) на территориях с высокой техногенной нагрузкой [2]. Немецкими учеными в 2022 году предложена концепция оценки риска для здоровья канцерогенных веществ при биомониторинге человека [6]: дескрипторы дозы внутренней экспозиции позволяют оценить дополнительные пожизненные случаи рака для измеренных концентраций биомаркеров и, наоборот, установить концентрации, эквивалентные приемлемым рискам для экспонируемого населения. Данные биомониторинга о хроническом воздействии генотоксических канцерогенов используются для оценки дополнительного пожизненного популяционного канцерогенного риска и обоснования приоритетности мер под его управлением.

В Республике Беларусь по состоянию на настоящее время биомониторинг человека для подтверждения влияния факторов среды обитания распространения не получился, проводились отдельные исследования стойких органических соединений в биосредах (Застенская И. А. с соавт. 2007–2011). Изучение уровней ТГМ в крови населения на территориях с водоснабжением из поверхностных источников не проводилось, что и определило актуальность и целесообразность проведения данной работы.

Целью представленного в статье исследования являлось обоснование возможности применения результатов определения хлороформа в крови человека как биомаркера экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды в условиях республики. Достижение поставленной

цели потребовало решения следующих задач: разработка высокочувствительного метода определения хлороформа в крови человека, обоснование алгоритма исследования и проведение забора биологических жидкостей (крови) у населения на наблюдаемой и контрольной территориях, определение концентраций хлороформа в крови волонтеров, оценка уровня внутренней экспозиции тригалометанами экспонированного населения.

Материалы и методы

Работа выполнялась в рамках задания 01.01. «Разработать метод гигиенической оценки летучих химических веществ в питьевой воде» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг. (рег. № НИОКР 20190177). Разработка плана проведения исследования, организация отбора проб крови и питьевой воды централизованных систем водоснабжения для определения содержания хлороформа на опытных территориях проводилась сотрудниками республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» (далее – НПЦГ). Забор периферической крови у добровольцев осуществлялся медработниками на базе поликлинических медицинских учреждений г. Минска в герметично закрывающиеся пробирки (вакутайнеры с антикоагулянтом) объемом не менее 0,5 мл. Все стадии исследования соответствовали международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрены и утверждены на заседании Комиссии по биоэтике НПЦГ. У всех добровольцев было получено информированное согласие на участие в исследованиях. Определение хлороформа в воде прово-

дили методом газовой хроматографии ИСО 10301–1997. Качество воды. Определение летучих галоидзамещенных углеводородов. Методы газовой хроматографии» (LOD для хлороформа 0,0125 мг/дм³).

Разработка метода определения содержания хлороформа в крови и последующее определение в хлороформа в крови волонтеров с его применением проводилось на базе учреждения здравоохранения «Национальная антидопинговая лаборатория». При анализе крови к 2 мл охлажденного ацетонитрила капельно прибавляли тот же объем цельную кровь, тщательно перемешивали и центрифугировали в течение 5 мин при 4 °С. Хлороформ из полученного супернатанта экстрагировали гексаном и органическую фазу подвергали хромато-масс-спектрометрии. Инструментальный анализ выполняли на газовом хроматографе Agilent 789013 с масс-спектрометрическим детектором типа «тройной квадруполь» Agilent 7000С и устройством автоматического ввода жидких проб Autosampler 7693 (Agilent Technologies, США). Анализ всех образцов проводился в режиме MRM (родительский ион 83; дочерние 47, 48; коллизионная энергия 40). Для построения калибровочных кривых готовили «спайки» путем добавления к аликвотам цельной крови объемом 2 мл соответствующего калибровочного раствора хлороформа в ацетонитриле. Диапазон концентраций хлороформа в калибровочных пробах составил 0,1–2 нг/мл.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ Statistica 12.0. Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправ-

кой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05. При описании количественных признаков использовались общепринятые показатели с учетом вида распределения данных. Анализ количественных данных проводили методами статистической обработки с учетом вида распределения данных (t-тест для независимых выборок, U-критерий Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования НПЦГ разработан 5-этапный алгоритм биомониторинга (пилотных исследований) по определению ТГМ (хлороформа) во внутренних средах (кровь), а также форма информированного согласия волонтеров и анкета для изучения особенностей водопользования респондентов.

Известно, что после попадания внутрь организма хлороформ быстро выводится. Поэтому важной задачей становится максимально быстрое проведение отбора проб, их транспортировка, подготовка проб к анализу и инструментальный анализ. Хлороформ легко проникает через кожу, быстро всасывается и распределяется по всем органам с высоким содержанием в нервной ткани и характерным накоплением в жировой. В случае цельной крови наибольшее содержание отмечено в эритроцитарной массе. На основе научных публикаций по распределению и выведению хлороформа из организма и собственных предварительных экспериментов объектом анализа в данной работе была выбрана цельная кровь.

Обоснован выбор опытных территорий – микрорайоны г. Минска с различными условиями питьевого водопользования: территория наблюдения – районы, водоснабжаемые из поверхностного источника

с применением хлорирования (Московский и Фрунзенский); контрольная территория (сравнения) – Первомайский район, снабжаемый водой из подземных источников без применения хлорирования. Проведен отбор периферической крови добровольцев в возрасте 18–40 лет на данных территориях, всего 197 образцов: 150 проб у волонтеров на территории наблюдения и 47 проб на контрольной территории. Забор биоматериала проводился в утренние часы в весенний период времени на базе поликлинических медицинских учреждений г. Минска, образцы хранили и доставляли в лабораторию при температуре 2–4 °С в течение 4 часов от отбора. Дополнительно проведено анкетирование волонтеров по индивидуальному водопользованию, включая изучение информации о виде используемой воды дома (водопроводная, бутилированная, фильтрованная) и на работе/в учебном заведении, среднем объеме ежедневно выпиваемой воды, наличии дома посудомоечной машины, частоте и длительности различных видов хозяйственно-бытового водопользования (душ, ванная, мытье посуды и др.).

Уровни содержания хлороформа в воде из разводящей сети на территории наблюдения в предшествующий отбору крови период находились в пределах нормативных значений – от 0,49 до 0,52 ПДК (ПДК \leq 0,2 мг/дм³). На территории сравнения хлороформ в воде разводящей сети в пределах чувствительности метода не определялся ($<0,0125$ мг/дм³).

Разработан метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии низкого разрешения для определения хлороформа в биологических жидкостях. Для разработки метода были подобраны условия хромато-масс-спектрометрического анализа. С этой целью был апробированы

2 режима детекции целевого соединения (МС детекция и тандемная масс-спектрометрия) на газовом хромато-масс-спектрометре с детектором «типа тройной квадруполь» TSQ Evo 8000 «Thermo». Хроматографическое разделение проводили на капиллярных колонках с фазой 5 % дифенил/95 % диметилполисилоксан, толщина 0,25 мкм (колонка HP-5MS фирмы «Agilent» и ее аналоги). С целью повышения специфичности и чувствительности метода была выбрана детекция хлороформа в режиме тандемной масс-спектрометрии. В качестве материнских ионов использовали крупные фрагменты, образующиеся при одномерной масс-спектрометрии (ионы m/z 85 и 83).

Для разработки метода исследовано влияние органических растворителей (диэтиловый эфир, метилтретбутиловый эфир, гексан, гептан, этилацетат) и высаливателей (сульфат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, а также смесь калия карбоната и гидрокарбоната натрия), условий хранения, отбора и подготовки образцов, а также разрушение клеток крови и осаждение их компонентов.

Доказано отсутствие влияния вида антикоагулянта (лития гепарина, КЗЭДА и натрия цитрата) на уровень детектируемого хлороформа в спайках крови, в связи с чем дальнейший забор крови проводился с широко используемым антикоагулянтом КЗЭДА. Хорошую воспроизводимость результатов и низкое влияние матрицы показало использование в качестве осадителя ацетонитрила в соотношении к объему цельной крови 1:1. Поскольку прямой анализ содержания хлороформа после экстракции ацетонитрилом показал недостаточную чувствительность в связи с малым базовым содержанием хлороформа в крови (по данным литературы от 0,1 до 0,4 нг/мл) и дополни-

тельным разведением образца, в дальнейшем проводили дополнительную экстракцию хлороформа из ацетонитрильного супернатанта малыми количествами гексана (100–200 мкл). Раствор последнего подвергался хромато-масс-спектрометрическому анализу.

Окончательная разработка метода, дальнейшая его валидация и внедрение проводились с использованием газового хроматографа Agilent 789013 с масс-спектрометрическим детектором типа «тройной квадруполь» Agilent 7000С.

Валидационные испытания (по критериям: избирательность (специфичность), рабочий диапазон, предел количественного определения, предел обнаружения, правильность, повторяемость, внутрилабораторную воспроизводимость) продемонстрировали, что метод воспроизводим в условиях лаборатории и результаты испытаний с использованием данного метода достоверны.

Выполнен анализ содержания хлороформа в 197 образцах крови, взятой у добровольцев с применением разработанного метода. Сформирована база данных, содержащая информацию о внутренней экспозиции хлороформом. Частота регистрации проб крови с наличием хлороформа в крови составила 100 % от общего числа обследованных в группе наблюдения. В крови волонтеров из группы наблюдения был выявлен хлороформ в крови в концентрациях от 0,03 до 0,54 нг/мл, Me 0,15 нг/мл [0,11; 0,20], P95 0,27 нг/мл. Содержание хлороформа в крови населения, проживающего на контрольных территориях находилось в пределах от 0,00 до 0,37 нг/мл, P95 0,13 нг/мл. Межгрупповые различия по изучаемому показателю статистически значимы ($U = 2336$, $p < 0,01$). Выявленные концентрации хлороформа в крови не превышали (за исклю-

чением 1 образца) реперные концентрации, предложенные российскими учеными (0,0004 мг/л) по повышению содержания в крови аспартатаминотрансферазы [2].

Анализ анкетных данных, заполненных волонтерами, при отборе крови показал тенденцию к росту уровня хлороформа в крови населения на опытных территориях при активном хозяйственно-бытовом водопользовании (у более часто принимающих душ и ванную, женщин с маленькими детьми, что предполагает помощь при купании) в сравнении с индивидуумами с менее интенсивным водопользованием, а также применявшими фильтры глубокой очистки. Однако данный аспект требует в дальнейшем более детального изучения.

Проведено математическое моделирование зависимости между изменениями уровня хлороформа в воде на опытной территории (по среднегодовым, средне-многолетним, среднесезонным значениям) и концентрациям хлороформа в крови у экспонированного населения. Согласно уравнению линейной зависимости при значении концентрации хлороформа в воде, равной 0,1 мг/л, в среднем концентрация хлороформа в крови может составлять примерно 0,16 нг/мл.

Выводы. Разработан метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии для определения хлороформа в биологических жидкостях, основанный на использовании в качестве объекта исследований цельной крови. Применение в качестве растворителя ацетонитрила в соотношении 1:1 к объему цельной крови и последующей дополнительной экстракции хлороформа из ацетонитрильного супернатанта малыми количествами гексана позволяет получать хорошо воспроизводимые результаты при хромато-масс-спектрометрическому анализу. Вид антикоагулянта

не оказывает влияния на уровень детектируемого хлороформа в сгустках крови.

В крови населения, проживающего на территориях, водоснабжаемых из поверхностных источников с применением хлорирования, выявлен хлороформ в концентрациях от 0,03 до 0,54 нг/мл, P95 0,27 нг/мл, что существенно выше (в разы) уровней выявления хлороформа в крови населения, проживающего на территориях, водоснабжаемых их подземных источников. Установленные различия статистически значимы ($p < 0,01$). Предложенная модель линейной зависимости позволяет прогнозировать уровень содержания хлороформа в крови экспонированного населения от содержания его в воде и наоборот (при содержании хлороформа в воде в пределах ПДК). При осредненных значениях концентраций хлороформа в питьевой воде 0,1 мг/л (0,5 ПДК) концентрация хлороформа в крови может составлять примерно 0,16 нг/мл.

Установленные закономерности позволяют рекомендовать определение хлороформа в цельной крови населения как информативного биомаркера кумулятивной экспозиции, учитывающего реальные сценарии воздействия для конкретных индивидуумов или группы в популяции за предшествующий период времени (не разовое воздействие). Предложенная модель может использоваться при оценке рисков и гигиеническом нормировании для повышения надежности оценок и снижения неопределенностей в дополнение к моделируемым сценариям на основании стандартных факторов экспозиции. Представляется актуальным продолжение исследований с целью установления закономерностей в реализации установленных рисков на изучаемых территориях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы статьи выражают признательность Комитету по здравоохранения Мингорисполкома, а также администрациям 39-й городской клинической поликлиники и 2-й центральной районной поликлиники Фрунзенского района г. Минска, Центральной районной клинической поликлиники № 34 и 19-й Центральной районной поликлиники Первомайского района г. Минска за содействие в отборе проб крови при проведении настоящего исследования.

Литература

1. К вопросу об образовании побочных продуктов дезинфекции питьевой воды (регламентируемых и эмерджентных), их генотоксических и канцерогенных свойствах: обзор проблемы и направления дальнейших исследований / Е. В. Дроздова, В. В. Бурая, В. В. Гирина Т. З. Суровец, А. В. Фираго // *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск: РНМБ, 2016. – Вып. 26. – С. 12–16.*
2. Четверкина, К. В. К Установлению реперного уровня содержания хлороформа в крови детского населения / К. В. Четверкина // *Анализ риска здоровью. – 2018. – № 3. – С. 85–93.*
3. *Assessment of drinking water chlorination by-products in view of multiroute exposure / A. Drazdova, V. Girina, V. Buraya, A. Firago // Toxicology Letters. – 2019. – Vol. 314, Suppl. 1: Abstracts of the 55th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2019) Toxicology – Science Providing Solutions, Helsinki, Finland, 8th–11th of September 2019. – S. 82.*
4. *Association of Blood Trihalomethane Concentrations with Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in U. S. Adults: A Prospective Cohort Study / Y. Sun, C. Chen, V. Mustieles, L. Wang, Y. Zhang, Y. X. Wang, C. Messerlian // Environ Sci Technol. – 2021. – Vol. 55, № 13. – P. 9043–9051.*
5. *Comparison of Trihalomethanes in Tap Water and Blood: A Case Study in the United States / Z. Rivera-Núñez, J. M. Wright, B. C. Blount, L. K. Silva, E. Jones, R. L. Chan, R. A. Pegram, P. C. Singer, D. A. Savitz // Environmental health perspectives. – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 661–667.*
6. *Concept for the Evaluation of Carcinogenic Substances in Population-Based Human Biomonitoring / K.-M. Wollin, P. Apel, Y. Chovolou, U. Pabel, T. Schettgen, M. Kolossa-Gehring, C. Röhl // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 12. – P. 7235.*
7. *Development of Policy Relevant Human Biomonitoring Indicators for Chemical Exposure in the European Population / J. Buekers, M. David, G. Koppen, J. Bessems, M. Scheringer, E. Lebrecht, D. Sarigiannis, M. Kolossa-Gehring, M. Berglund, G. Schoeters, X. Trier // Int J Environ Res Public Health. – 2018. – Vol. 15, № 10. – P. 2085.*
8. *EPA/600/R-06/087 Exposures and internal doses of trihalomethanes in humans: multi-route contributions from drinking water. – URL: <http://nepis.epa.gov/Adobe/PDF/.pdf> (дата обращения: 15.01.2018).*
9. *Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups / E. V. Drozdova, S. I. Sychik, V. A. Hrynychak, S. N. Rjabceva // Health Risk Analysis. – 2022. – № 2. – P. 185–195.*
10. *Guidelines for drinking-water quality / WHO. – 4th ed. – Geneva, 2011. – 564 p.*
11. *Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop / S. M. Hays, L. L. Aylward, J. S. LaKind, M. J. Bartels, H. A. Barton, P. J. Boogaard, C. Brunk, S. Dizio, M. Dourson, D. A. Goldstein, J. Lipscomb, M. E. Kilpatrick, D. Krewski, K. Krishnan, M. Nordberg, M. Okino, Y. M. Tan, C. Viau, J. W. Yager // Regul Toxicol Pharmacol. – 2008. – Vol. 51, Suppl. 3. – P. S4–S15.*
12. *Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE / M. J. Nieuwenhuijsen, R. Smith, S. Golfopoulos, N. Best, J. Bennett, G. Aggazzotti, E. Righi, G. Fantuzzi, L. Bucchini, S. Cordier, C. M. Villanueva, V. Moreno, C. La Vecchia, C. Bosetti, T. Vartiainen, R. Rautiu, M. Toledano, N. Iszatt, R. Grazuleviciene, M. Kogevinas // J Water Health. – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 185–207.*
13. *Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels / L. C. Backer, D. L. Ashley, M. A. Bonin, F. L. Cardinali, S. M. Kieszak, J. V. Wooten // Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology. – 2000. – Vol. 10. – P. 321–326.*
14. *Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future / H. Louro, M. Heinälä,*

J. Bessems, J. Buekers, T. Vermeire, M. Woutersen, J. van Engelen, T. Borges, C. Rousselle, E. Ougier, P. Alvito, C. Martins, R. Assunção, M. J. Silva, A. Pronk, B. Schaddelee-Scholten, M. Del Carmen Gonzalez, M. de Alba, A. Castaño, S. Viegas, T. Humar-Juric, L. Kononenko, A. Lampen, A. M. Vinggaard, G. Schoeters, M. Kolossa-Gehring, T. Santonen // *Int J Hyg Environ Health*. – 2019. – Vol. 222, № 5. – P. 727–737.

15. *Influence of tap water quality and household water use activities on indoor air and internal dose levels of trihalomethanes* / J. R. Nuckols, D. L. Ashley, C. Lyu, S. M. Gordon, A. F. Hinckley, P. Singer // *Environ Health Perspect*. – 2005. – Vol. 113, № 7. – P. 863–870.

16. *Insights to estimate exposure to regulated and non-regulated disinfection by-products in drinking water* / P. E. Redondo-Hasselerharm, D. Cserbik, C. Flores, M. J. Farré, J. Sanchís, J. A. Alcolea, C. Planas, J. Caixach, C. M. Villanueva // *J Expo Sci Environ Epidemiol*. – 2022. – Vol. 29. – P. 1–11.

17. *Public health interpretation of trihalomethane blood levels in the United States: NHANES 1999–2004* / J. S. LaKind, D. Q. Naiman, S. M. Hays, L. L. Aylward, B. C. Blount // *J Expo Sci Environ Epidemiol*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 255–262.

18. *Sharma, V. K. Formation and toxicity of brominated disinfection byproducts during chlorination and chloramination of water: a review* / V. K. Sharma, R. Zboril, T. J. McDonald // *J. Environ Sci Health B*. – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 212–228.

19. *Trihalomethanes in Drinking Water and Bladder Cancer Burden in the European Union* / I. Evlampidou, L. Font-Ribera, D. Rojas-Rueda, E. Gracia-Lavedan, N. Costet, N. Pearce, P. Vineis, J. J. K. Jaakkola, F. Delloye, K. C. Makris, E. G. Stephanou, S. Kargaki, F. Kozisek, T. Sigsgaard, B. Hansen, J. Schullehner, R. Nahkur, C. Galey, C. Zwiener, M. Vargha, E. Righi, G. Aggazzotti, G. Kalnina, R. Grazuleviciene, K. Polanska, D. Gubkova, K. Bitenc, E. H. Goslan, M. Kogevinas, C. M. Villanueva // *Environmental Health Perspectives*. – 2020. – Vol. 128, № 1. – P. 1–14.

References

1. *Drozdova, E. V., Buraya V. V., Girina V. V., Suravets T. Z., Firago A. V. K voprosu ob obrazovanii pobochnykh produktov dezinfektsii pit'evoy vody (reglamentiruemykh i emerzhentnykh), ikh genotoksicheskikh i kantserogennykh svoystvakh: obzor problemy i napravleniya dal'neyshikh issledovaniy [On the formation of drinking water disinfection by-products (regulated and emergent), their geno-*

toxicity and carcinogenic effects: review and perspectives for further studies] // *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik nauchnykh trudov [Health and the Environment: Collection of Scientific Papers]*. – Minsk, 2016. – Iss. 26. – P. 12–16.

2. *Chetverkina, K. V. K Ustanovleniyu repernogo urovnya sodержaniya hlороформа v krovі detskogo naseleniya [On determination of reference chloroform content in children's blood]* // *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. – 2018. – № 3. – P. 85–93.

3. *Drazdova, A., Girina V., Buraya V., Firago A. Assessment of drinking water chlorination by-products in view of multiroute exposure* // *Toxicology Letters*. – 2019. – Vol. 314, Suppl. 1: Abstracts of the 55th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2019) Toxicology – Science Providing Solutions, Helsinki, Finland, 8th–11th of September 2019. – S. 82.

4. *Sun, Y., Chen C., Mustieles V., Wang L., Zhang Y., Wang Y.-X., Messerlian C. Association of Blood Trihalomethane Concentrations with Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in U. S. Adults: A Prospective Cohort Study* // *Environ Sci Technol*. – 2021. – Vol. 55, № 13. – P. 9043–9051.

5. *Rivera-Núñez, Z., Wright J. M., Blount B. C., Silva L. K., Jones E., Chan R. L., Pegram R. A., Singer P. C., Savitz D. A. Comparison of Trihalomethanes in Tap Water and Blood: A Case Study in the United States* // *Environmental health perspectives*. – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 661–667.

6. *Wollin, K.-M., Apel P., Chovolou Y., Pabel U., Schettgen T., Kolossa-Gehring M., Röhl C. Concept for the Evaluation of Carcinogenic Substances in Population-Based Human Biomonitoring* // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 12. – P. 7235.

7. *Buekers, J., David M., Koppen G., Bessems J., Scheringer M., Leuret E., Sarigiannis D., Kolossa-Gehring M., Berglund M., Schoeters G., Trier X. Development of Policy Relevant Human Biomonitoring Indicators for Chemical Exposure in the European Population* // *Int J Environ Res Public Health*. – 2018. – Vol. 15, № 10. – P. 2085.

8. *EPA/600/R-06/087 Exposures and internal doses of trihalomethanes in humans: multi-route contributions from drinking water*. Available at: [http://nepis.epa.gov/Adobe/PDF/pdf\(15.01.2018\)](http://nepis.epa.gov/Adobe/PDF/pdf(15.01.2018)).

9. *Drozdova, E. V., Sychik S. I., Hrynychak V. A., Rjabceva S. N. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups* // *Health Risk Analysis*. – 2022. – № 2. – P. 185–195.

10. *WHO. Guidelines for drinking-water quality*. – 4th ed. – Geneva, 2011. – 564 p.

11. Hays, S. M., Aylward L. L., LaKind J. S., Bartels M. J., Barton H. A., Boogaard P. J., Brunk C., DiZio S., Dourson M., Goldstein D. A., Lipscomb J., Kilpatrick M. E., Krewski D., Krishnan K., Nordberg M., Okino M., Tan Y. M., Viau C., Yager J. W. Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2008. – Vol. 51, 3 Suppl. – S4–S15.
12. *Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE* / M. J. Nieuwenhuijsen, R. Smith, S. Golfinopoulos, N. Best, J. Bennett, G. Aggazzotti, E. Righi, G. Fantuzzi, L. Bucchini, S. Cordier, C. M. Villanueva, V. Moreno, C. La Vecchia, C. Bosetti, T. Vartiainen, R. Rautiu, M. Toledano, N. Iszatt, R. Grazuleviciene, M. Kogevinas // *J Water Health.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 185–207.
13. Backer, L. C., Ashley D. L., Bonin M. A., Cardinali F. L., Kieszak S. M., Wooten J. V. Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels // *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology.* – 2000. – Vol. 10. – P. 321–326.
14. Louro, H., Heinälä M., Bessems J., Buekers J., Vermeire T., Woutersen M., van Engelen J., Borges T., Rousselle C., Ougier E., Alvito P., Martins C., Assunção R., Silva M. J., Pronk A., Schaddelee-Scholten B., Del Carmen Gonzalez M., de Alba M., Castaño A., Viegas S., Humar-Juric T., Kononenko L., Lampen A., Vinggaard A. M., Schoeters G., Kolossa-Gehring M., Santonen T. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future // *Int J Hyg Environ Health.* – 2019. – Vol. 222, № 5. – P. 727–737.
15. Nuckols, J. R., Ashley D. L., Lyu C., Gordon S. M., Hinckley A. F., Singer P. Influence of tap water quality and household water use activities on indoor air and internal dose levels of trihalomethanes // *Environ Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113, № 7. – P. 863–870.
16. Redondo-Hasselerharm, P. E., Cserbik D., Flores C., Farré M. J., Sanchís J., Alcolea J. A., Planas C., Caixach J., Villanueva C. M. Insights to estimate exposure to regulated and non-regulated disinfection by-products in drinking water // *J Expo Sci Environ Epidemiol.* – 2022. – Vol. 29. – P. 1–11.
17. LaKind, J. S., Naiman D. Q., Hays S. M., Aylward L. L., Blount B. C. Public health interpretation of trihalomethane blood levels in the United States: NHANES 1999–2004 // *J Expo Sci Environ Epidemiol.* – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 255–262.
18. Sharma, V. K., Zboril R., McDonald T. J. Formation and toxicity of brominated disinfection byproducts during chlorination and chloramination of water: a review // *J. Environ Sci Health B.* – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 212–228.
19. Evlampidou, I., Font-Ribera L., Rojas-Rueda D., Gracia-Lavedan E., Costet N., Pearce N., Vineis P., Jaakkola J. J. K., Delloye F., Makris K. C., Stephanou E. G., Kargaki S., Kozisek F., Sigsgaard T., Hansen B., Schullehner J., Nahkur R., Galey C., Zwiener C., Vargha M., Righi E., Aggazzotti G., Kalnina G., Grazuleviciene R., Polanska K., Gubkova D., Bitenc K., Goslan E. H., Kogevinas M., Villanueva C. M. Trihalomethanes in Drinking Water and Bladder Cancer Burden in the European Union // *Environmental Health Perspectives.* – 2020. – Vol. 128, № 1. – P. 1–14.

Поступила 15.11.2022 г.