

Читать  
онлайн  
Read  
onlineУстинова О.Ю.<sup>1,2</sup>, Лешкова И.В.<sup>1</sup>, Власова Е.М.<sup>1</sup>, Воробьева А.А.<sup>1</sup>

## Современные представления о механизмах негативного воздействия N-нитрозаминов на здоровье человека и специфических маркерах инициируемых ими патологических эффектов (аналитический обзор)

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614068, Пермь, Россия

### РЕЗЮМЕ

Нитрозамины обладают токсическими свойствами с широким спектром биологических эффектов: мутагенным, канцерогенным, эмбриотоксическим, тератогенным и детерминированным органотропным. В результате техногенных преобразований увеличиваются выбросы в атмосферу соединений азота с последующим их кумулированием в окружающей среде и организме человека, инициализацией процессов нитрозаминов с образованием высокотоксичных соединений — N-нитрозаминов (НА). Нарушение нормативов содержания нитратов/нитритов и НА в продуктах питания и питьевой воде, повышенный уровень эндогенного образования НА являются причиной развития у человека патологических процессов, в том числе онкологической природы. Для определения наиболее перспективных направлений превентивных санитарно-гигиенических мероприятий и лечебно-профилактических технологий необходимо обобщение накопленных санитарно-гигиенических, эпидемиологических и клинико-лабораторных данных.

**Цель исследования** — обобщить современные представления о механизмах негативного влияния НА на здоровье человека и наиболее эффективных методах идентификации инициируемых ими патологических процессов. Анализ литературы выполняли по базам научных электронных библиотек CyberLeninka и eLIBRARY.RU, национальной медицинской библиотеки США, Центральной научной медицинской библиотеки, Национального цифрового ресурса «Рукопт» за последние 15 лет. В обзоре актуализированы сведения об источниках и путях поступления НА в организм человека, наиболее эффективных методах их идентификации, безопасных уровнях содержания в пищевых продуктах и лекарственных препаратах, механизмах неадекватного воздействия и инициируемых патологических процессах, а также о маркерах воздействия и маркерах эффекта. Для идентификации НА наиболее эффективными являются методы ВЭЖХ и ГХ с тандемной МС. Маркерами присутствия НА в объектах среды обитания являются НДМА, НМЭА, НДЭА, НПП, НДПА, НПП, НДБА; маркерами воздействия — наличие в биосредах НДМА, НДЭА, NNK, NNN, маркерами эффекта — показатели окислительного стресса, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, стресс-гормонов, липидемического профиля, иммуносупрессии, активности апоптоза, специфические IgG к НА и онкомаркеры (СА-199, КЭА).

**Ключевые слова:** нитроамины; источники поступления; методы идентификации; механизмы действия; маркеры воздействия; маркеры эффекта

**Для цитирования:** Устинова О.Ю., Лешкова И.В., Власова Е.М., Воробьева А.А. Современные представления о механизмах негативного воздействия N-нитрозаминов на здоровье человека и специфических маркерах инициируемых ими патологических эффектов (аналитический обзор). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(5): 424–432. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-424-432> <https://elibrary.ru/lnkit>

**Для корреспонденции:** Устинова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, зам. директора по клинической работе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, профессор каф. микробиологии и иммунологии биологического факультета Пермского государственного научно-исследовательского университета, 614068, Пермь. E-mail: [ustinova@fcrisk.ru](mailto:ustinova@fcrisk.ru)

**Участие авторов:** Устинова О.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание и редактирование текста; Лешкова И.В. — сбор материала, написание и редактирование текста; Власова Е.М. — сбор материала, написание и редактирование текста; Воробьева А.А. — сбор материала, написание и редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи; ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 16.02.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликовано: 17.06.2024

Olga Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>, Irina V. Leshkova<sup>1</sup>, Elena M. Vlasova<sup>1</sup>, Alena A. Vorobyeva<sup>1</sup>

## Contemporary perceptions about mechanisms of harmful impacts exerted by N-nitrosamines on human health and specific markers of pathological effects initiated by them (analytical review)

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, 614045, Russian Federation;

<sup>2</sup>Perm State Scientific Research University, Perm, 614068, Russian Federation

### ABSTRACT

Nitrosamines have toxic properties with a wide range of biological effects including mutagenic, carcinogenic, embryotoxic, teratogenic ones as well as effects on specific target organs or systems. Technogenic transformations result in greater emissions of nitrogen-containing chemicals into ambient air. This leads to their subsequent accumulation in the environment and human body and initialization of nitrosation involving occurrence of highly toxic N-nitrosamines (NA). Levels of nitrites/nitrates and NA in foods and drinking water, which are higher than established safety standards, and elevated endogenous NA formation induce various pathological processes in the human body including oncological ones. Identification of the most promising trends in preventive sanitary-hygienic activities and medical and preventive technologies requires generalization of accumulated sanitary-hygienic, epidemiological, and clinical and laboratory data.

**The aim of this study** was to generalize contemporary perceptions about mechanisms of harmful impacts exerted by NA on human health and the most effective methods for identifying pathological processes initiated by them. Literature analysis relied on reviewing databases belonging to electronic scientific libraries including

CyberLeninka and eLIBRARY.RU, the United States National Library of Medicine, Central Scientific Medical Library, Rukont National Digital Resource over the last 15 years. The review covers data on NA sources and ways of entering the human body; the most effective techniques for their identification; safe NA levels in food products and medications; mechanisms of harmful impacts and initiated pathological processes; as well as markers of exposure and effect. The most effective techniques for NA identification include HPLC and GC with MS – MS. Markers of NA occurrence in environmental objects include NDMA, NMEA, NDEA, NPR, NDPA, NPIP, NDBA; markers of exposure, NDMA, NDEA, NNK and NNN in biological media; markers of the effect include indicators of oxidative stress, levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, stress-hormones, lipid profile indicators, indicators of immune suppression and apoptotic activity, IgG specific to NA and tumor markers for CEA and CA 19-9.

**Keywords:** nitrosamines; sources of entering; identification methods; mechanisms of action; markers of exposure; markers of effect

**For citation:** Ustinova O.Yu., Leshkova I.V., Vlasova E.M., Vorobyeva A.A. Contemporary perceptions about mechanisms of harmful impacts exerted by N-nitrosamines on human health and specific markers of pathological effects initiated by them (analytical review) *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(5): 424–432. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-424-432> <https://elibrary.ru/lnkitx> (In Russ.)

**For correspondence:** Olga Yu. Ustinova, MD, PhD, DSci., Professor, Deputy Director for Healthcare Services at the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Professor at the Microbiology and Immunology Department of Faculty of Biology, Perm State Research University, Perm, 614068, Russian Federation. E-mail: [ustinova@fcrisk.ru](mailto:ustinova@fcrisk.ru)

**Contribution:** Ustinova O. Yu. – concept and design of the study, collection of material, writing and editing the text; Leshkova I.V. – collecting material, writing and editing text; Vlasova E.M. – collecting material, writing, and editing text; Vorobyeva A.A. – collecting material, writing, and editing text All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: February 16, 2024 / Accepted: April 9, 2024 / Published: June 17, 2024

## Введение

В условиях нарастающей интенсификации техногенной деятельности человека в окружающей среде образуется и аккумулируется широкий спектр соединений, обладающих высокой органотоксичностью, канцерогенными и мутагенными свойствами, в том числе алифатические и некоторые циклические N-нитрозамины (НА). Лёгкость образования, высокая реакционная способность и стойкость НА в окружающей среде определяют значимый риск их поступления и последующего негативного воздействия на человека [1, 2].

Основными непрофессиональными источниками экзогенных НА, а также нитратов и нитритов как предшественников эндогенных НА являются пищевые продукты, вода, атмосферный воздух, табак, средства бытовой химии. До 70% экзогенного поступления этих соединений в организм человека связано с пищевыми продуктами, 20% – с питьевой водой [3–6]. Профессиональный риск, обусловленный воздействием НА, формируется у работников предприятий резиновой, шинной, кожевенной и химической промышленности [7]. НА – высокотоксичные азотсодержащие органические соединения (первый класс опасности) с общей формулой  $R_1R_2NNO$ , где  $R_1$ ,  $R_2$  – алкильные или арильные радикалы, которые входят в список приоритетных токсикантов, утверждённых Международной организацией по исследованию рака и Агентством по охране окружающей среды (США) [8].

## Источники и пути поступления N-нитрозаминов в организм человека

Высокие темпы промышленного производства и агротехническая деятельность человека увеличивают количество выбросов в атмосферу окислов азота, аммиака и аминов, что приводит к их накоплению в объектах окружающей среды, ускорению процессов нитрозирования и образованию высокотоксичных НА. В настоящее время присутствие НА установлено в воде, воздухе, почве, пищевых и промышленных продуктах, сельскохозяйственных ядохимикатах, фармацевтических препаратах. Это формирует высокую вероятность поступления данных соединений в организм человека не только *per os*, но и аэрогенным путём [9]. Среди широкого спектра НА наибольшую значимость для здоровья человека представляют: N-нитрозодиметиламин (NDMA), N-нитрозодиэтиламин (NDEA), N-нитропириролидин (NPIP) и N-нитропириперидин (NPIP), реже – N-нитрозодипропиламин (NDPA), N-нитрозодибутиламин (NDBA), N-нитрозометилэтиламин (NMEA), N-нитрозоморфолин (NMOF) и N-нитрозотиазолидин (NTIA) [2, 10].

Атмосферный воздух городов насыщен окислами азота, участвующими в процессе образования НА, при этом концентрации NDMA могут достигать 0,76–1 мкг/л, в то время как в рекреационных зонах они не превышают 0,05 мкг/л [2, 13]. Более высокие концентрации НА обнаруживаются в воздухе помещений предприятий химической, кожевенной, резиновой промышленности: NDMA – до 36–140 мкг/л, NMOF – 46–250 мкг/л [11].

В дополнительно очищенной питьевой воде НА либо отсутствуют, либо содержатся в чрезвычайно низких концентрациях ( $\leq 0,01$  мкг/л), в то время как в хлорированной питьевой воде их концентрация может достигать 0,8 мкг/л [2, 12]. В сточных водах промышленных предприятий содержание NDMA нередко достигает 10 мкг/л, а NDЭА – 5,5 мкг/л [13].

В почву НА попадают из атмосферы, а также с удобрениями, ядохимикатами, сточными водами, однако не накапливаются, так как подвергаются деградации. Наиболее высокие концентрации НА создают пестициды, в которых содержание НА нередко превышает 1000 мг/кг [9].

Ускорители вулканизации резины содержат значительные количества НА: концентрация NDMA в тетраметилтиурамдисульфиде достигает 800 мкг/кг, NDЭА в тетраэтилтиурамдисульфиде и Zn-диэтилдитиокарбамате – 10–100 мкг/кг, NMOF в различных производных морфолина – 3500 мкг/кг. НА присутствуют в резиновых изделиях, в том числе предназначенных для медицинских и пищевых целей. Так, в жгутах медицинских, шлангах молочных, резиновых изделиях для пищевой промышленности содержание NDMA, NDEA, NMOF достигает 50; 3 и 120 мкг/кг соответственно [2, 14, 15]. В сосках, пустышках, пробках для бутылок с детским питанием, резиновых игрушках и перчатках максимальные концентрации NDMA, NDEA, NDBA, NPIP и NMOF составляют 200; 100; 2796; 180 и 86 мкг/кг соответственно. НА из резины способны диффундировать в контактирующие жидкости – молоко, молочные продукты, фруктовые соки и др. [14, 15].

Присутствие НА установлено в фармацевтических препаратах (гипотензивные, сахароснижающие, жаропонижающие, антибиотики и антидепрессанты), в которых чаще всего встречается NDMA [16, 17]. Содержание NDMA в различных сериях амидопирина составляет от 1 до 371 мкг/кг, а в отдельных образцах его концентрация достигала 980 мкг/кг; в имизине – 68 мкг/кг, нитрофурантоине – 40 мкг/кг, окситетрациклине – 7 мкг/кг. НА обнаружены в лекарственных средствах, содержащих пиперазин, фенацетин, эфедрин, пипольфен, аминазин, тетрациклин, пенициллин, анальгин [16]. В 2018 г. в препаратах валсартана обнаружены примеси NDMA. В дальнейшем примеси НА выявлены и в других сартанах [18]. Присутствие НА в фармацевтических препаратах

связывают с их образованием в процессе синтеза действующего либо вспомогательного вещества, его деградацией при хранении, а также с возможным проникновением НА из упаковки (блистеры, картон, бумага) или чернил шрифта [16]. В то же время доказано, что фармацевтические средства могут нитрозироваться непосредственно в желудке человека [9].

НА и их предшественники встречаются в кормах для животных. В частности, в кормах для птицы и кроликов установлено присутствие NDMA в концентрациях до 150 мкг/кг. В рыбной муке, используемой в качестве добавки к кормам для млекопитающих и птицы, содержание NDMA и NDEA может достигать 2000 и 36 мкг/кг соответственно [2]. В травяном и кукурузном силосе обнаружены NDMA (2 и 85 мкг/кг) и NDЭА (24 и 512 мкг/кг). Установлено, что в молоке крупного и мелкого рогатого скота, а также в яйцах птицы, получавших корма с содержанием НА или их предшественников, присутствуют НА [19, 20].

На фоне внедрения новых технологических процессов в производство пищевых продуктов, развития пищевых технологий с использованием всевозрастающего количества химических соединений и пищевых добавок актуальными проблемами безопасности пищевых продуктов возрастает с каждым годом [21]. В Российской Федерации гигиеническая безопасность продуктов входит в число приоритетных задач государственной политики в области здорового питания и является необходимым условием обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения [22]. В настоящее время загрязнения пищевых продуктов НА связывают в основном с процессами циркуляции нитритов, нитратов и НА по пищевым цепям. Данные соединения из воды и почвы, а также из содержащихся в них остатков минеральных азотных удобрений, ядохимикатов, промышленных и сельскохозяйственных отходов проникают и накапливаются в растительных продуктах, попадают с кормами и водой в организм животных, переходя затем в молоко, мясо, яйца [9, 12, 13, 19]. Установлен механизм синтеза НА из нитратов в организме моногастричных и полигастричных животных [23]. Немаловажная роль в загрязнении пищевых продуктов НА принадлежит способам технологической обработки сырья (копчение, жарка, посол, вяление, сушка) и вероятности проникновения НА в конечный продукт из упаковки [9, 25].

По данным ФИЦ питания и биотехнологий, присутствие НА установлено в мясных, молочных и рыбных продуктах, при этом около 40% мясных и рыбных продуктов содержат их в концентрациях, превышающих гигиенические нормы [20]. Самой неблагоприятной, по мнению экспертов, группой пищевых продуктов в плане риска опасного воздействия НА является мясо и мясные продукты [19]. В сырых и варёных продуктах НА встречаются значительно реже и в меньших концентрациях, чем в жареных, копчёных, солёных и консервированных. В свежем, свежемороженом и варёном мясе только в отдельных образцах суммарное содержание NDMA и NDEA достигало 5 мкг/кг, в то время как в варёных колбасах составляло 10 мкг/кг. В различных видах бекона, копчёных колбасах, сосисках, свинокопчёностях и консервах концентрации NDMA, NDEA, NDBA, NPiG и NPiP могут достигать 84; 16; 4; 207 и 50 мкг/кг соответственно [20]. В копчёных продуктах, приготовленных с избытком специй, количество NPiP резко увеличивается и может составлять 1600 мкг/кг. В рыбе и морепродуктах наиболее часто определяется NDMA, концентрация которого в отдельных видах свежей рыбы достигает 9 мкг/кг. В солёно-вяленой, маринованной, копчёной и жареной рыбе, а также в рыбных консервах концентрации NDMA, NDEA, NPiG и NPiP достигают 84; 51; 37 и 19 мкг/кг соответственно. В солёной и солёно-вяленой рыбе, изготовленной с использованием технической поваренной соли, содержащей нитраты, обнаружено до 400 мкг/кг NDMA, а в рыбе горячего копчения дымом от костра из дров — до 206,5 мкг/кг [24]. Менее загрязнены молочные и растительные продукты. В молоке и кисломолочных продуктах НА практически отсутствуют, однако сухое молоко и отдельные виды сыров

(«Гауда», «Чеддер», «Бри», «Камамбер») содержат NDMA и NDEA в концентрациях до 68 и до 20 мкг/кг соответственно. В большинстве зерновых, овощей и фруктов НА отсутствуют, однако содержится достаточно много их предшественников — нитратов (салат и свёкла — до 8000 мкг/кг). В хранившейся муке содержание NDMA может достигать 2–5 мкг/кг. В овощных и фруктовых консервах НА встречаются редко и в малых количествах, однако в солёно-маринованных овощах уровни NDMA и NPiG могут составлять 63 и 32 мкг/кг соответственно. Установлено присутствие NDMA в пиве (содержание в тёмных сортах пива — до 70 мкг/л) и алкогольных напитках [2, 24]. В Российской Федерации, согласно действующему ТР ТС 021/2011\* для мяса, в том числе полуфабрикатов, субпродуктов, шпика, колбасных изделий, копчёностей, кулинарных изделий и консервов из мяса или субпродуктов, паштетов, птицы, в том числе полуфабрикатов, сумма NDMA и NDEA не должна превышать 0,002 мг/кг; для рыбы, фарша, филе — 0,003 мг/кг; для зерна — 0,015 мг/кг; для пива, вина и других спиртных напитков — 0,003 мг/кг. В кашах сухих молочных присутствие NDMA и NDEA не допускается, как и в продуктах прикорма на мясной, рыбной основе\*. Для свежих и свежемороженных овощей и фруктов допустимыми уровнями содержания нитратов являются: картофель — 250 мг/кг, капуста белокочанная — 900 мг/кг, морковь — 400 мг/кг, томаты — 150 мг/кг, огурцы — 150 мг/кг, свёкла столовая — 1400 мг/кг, лук репчатый — 80 мг/кг, листовые овощи — 2000 мг/кг, перец сладкий — 200 мг/кг, кабачки — 400 мг/кг, арбузы — 60 мг/кг, дыни — 90 мг/кг. Содержание нитратов в детских продуктах прикорма на фруктовой основе не должно превышать 50 мг/кг, на овощной и фруктово-овощной основе — 200 мг/кг\*.

Накопление НА в организме человека может быть связано не только с их экзогенным поступлением, но и с эндогенным синтезом микробиотой желудка из экзогенно поступающих азотсодержащих соединений и нитратов. Нитратредуктаза, продуцируемая микробиотой желудка, восстанавливает нитрат-ионы в нитрит-ионы, которые, связываясь с вторичными аминами, содержащимися в пищевых продуктах, образуют НА. Металлы (Zn, Cd, Co, Fe, Al, Cr, Pb), присутствующие в желудочном соке, при его высокой кислотности (рН = 1,0–1,9) играют роль катализаторов процесса образования НА [9, 26].

Анализ литературных источников выявил отсутствие однозначного мнения о безопасных уровнях НА. По данным EFSA, применительно к НА, обладающим канцерогенными свойствами, безопасные уровни поступления не установлены. Для таких соединений используют принцип достижения минимально возможного уровня [19, 27].

В 2021 г. в США опубликовано «Руководство по контролю примесей нитрозаминов в лекарственных препаратах медицинского применения», где рекомендован предельный уровень содержания NDMA, NMBA и NMAK — 96 нг/сут; NDEA, NPP, NMPA, NIPEA и NDIPA — 26,5 нг/сут [28].

В нашей стране для взрослого человека установлены дозы экзогенного поступления нитратов: допустимая — 300 мг/сут; предельно допустимая — 500 мг/сут; токсичная — 600 мг/сут; смертельная — 8–15 г. Для грудного ребёнка токсичной дозой считается 10 мг/сут [29].

## **N-нитрозамины как фактор риска для здоровья населения**

Исследуя структуру аэрополлютантов, формирующих канцерогенный риск на территориях с размещением крупных предприятий, Черниченко И.А. с соавт. показали, что присутствие в атмосферном воздухе NDMA в среднесуточной концентрации 0,000086–0,000102 мг/м<sup>3</sup> (ПДК<sub>сс</sub> = 0,00005 мг/м<sup>3</sup>)

\* Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» с изменениями на 25 ноября 2022 г. с дополнениями № 3 от 13 января 2001 г.

формирует недопустимый аэрогенный индивидуальный канцерогенный риск на уровне  $1,4-2,7 \cdot 10^{-3}$  [30]. В исследовании, выполненном в 2017 г. в Индии, установлено, что уровень нитратов в питьевой воде более 45 мг/л повышает риск развития онкологической патологии у населения в 1,2 раза [31]. По заключению Агентства по безопасности пищевых продуктов Евросоюза, 10 НА, обнаруженных в переработанных пищевых продуктах, обладают генотоксичностью, канцерогенным действием, проявляют мутагенные свойства. Кроме того, в работах Li H. с соавт. установлено отрицательное влияние поступающих *per os* НА на длину теломер лимфоцитов крови, считающейся достоверным маркером биологического старения организма человека [32]. Установлено, что НА провоцируют опухолевый рост в органах, имеющих энтодермальное или мезодермальное происхождение (печень, почки, кроветворная система) [33]. В отдельных исследованиях доказана связь воздействия НА и развития первичных опухолей ЦНС, щитовидной железы, желудка, мочевого пузыря [34–37].

### Механизмы негативного действия N-нитрозаминов и инициируемые ими патологические процессы

Вне зависимости от концентрации поступившие в организм НА способны оказывать мутагенное и канцерогенное действие вследствие нарушения репликации и структуры ДНК. Кроме того, этот класс соединений оказывает выраженное общетоксическое действие [38].

В настоящее время облигатным признаком онкологической трансформации считается наличие генотоксичности, показатели которой рассматриваются как ранние биомаркеры канцерогенеза [39]. Под генотоксичностью понимают свойство вещества повредить последовательность нуклеиновых кислот или нарушать механизм их репликации [40]. Основная опасность генотоксичных НА связана с их способностью оказывать воздействие в очень низких концентрациях ( $< 1$  ppm). Установленный факт депонирования остаточных количеств НА в жировой и печёночной тканях создаёт условия для хронического воздействия соединений с повреждением прежде всего гепатобилиарной системы и возможной малигнизацией её ткани [41]. Все элементы механизма генотоксичности НА до конца не установлены, однако известно, что её развитие обусловлено летальным синтезом высокотоксичных соединений в ходе метаболизма нативных НА [16].

Впервые канцерогенные свойства НА установлены Magee P.N. и Barnes J.M. в 1956 г. Авторы показали, что присутствие НА в пище экспериментальных животных вызывает развитие опухолей печени, почек, лёгких [42]. Данные эмпирических наблюдений подтвердили связь канцерогенеза с воздействием НА. Исследования Швембергера И.Н., Шабад Л.М., Савлунчинской Л.А. доказали исключительно высокую канцерогенную активность НА. Разработка высокоточных методов газожидкостной хроматографии идентификации НА обеспечила полную достоверность результатов исследований и позволила изучить генотоксичность более 300 соединений, при этом у 90% из них выявлена канцерогенная активность [42].

В настоящее время принято считать, что НА проявляют канцерогенный эффект только после метаболической активации, в результате которой образуются соединения, реагирующие с клеточными макромолекулами (в том числе с ДНК) [43]. Биологическую активность НА связывают с наличием в их структуре N-нитрозогруппы, метаболизм которой осуществляется цитохромом P450 2E1 (CYP2E1), что сопровождается образованием ионов метилдиазония и формальдегида. Являясь активным алкилирующим агентом, метилдиазоний изменяет ДНК и дестабилизирует процесс её репликации. Взаимодействие иона метилдиазония с нуклеотидами рассматривается как основной механизм генотоксичности НА [16, 43]. НА являются политропными канцерогенами. Избирательность их бластомогенного действия

зависит от химической структуры НА, индивидуальной и генетически обусловленной чувствительности, дозы воздействия и присутствия модифицирующих факторов [44]. Долгина Н.А. с соавт. при оценке мутагенных свойств НА *in vitro* и *in vivo* идентифицировали цитогенетические нарушения. Авторы подтвердили ДНК-повреждающие свойства соединений этого класса и показали, что в условиях подострого эксперимента воздействие НА приводит к увеличению количества клеток крови с признаками апоптотической и некротической гибели [12]. В ходе экспериментальных исследований показано, что частота развития прямых и обратных мутаций, вызванных НА, на два-три порядка выше частоты мутаций, вызываемых рентгеновскими лучами [45]. Механизм цитопатического действия НА в настоящее время связывают с тем, что данные соединения являются алкилирующими агентами и мощными мутагенами, индукторами аддуктов ДНК и однопочечных разрывов ДНК, медиаторами апоптоза, индукторами системы ксантиноксидазы, обеспечивающей инициализацию оксидативного стресса [46].

Общетоксическое действие НА обусловлено высокой липофильностью молекул и быстрым их проникновением через клеточные мембраны. Взаимодействуя с сульфидными связями белковых молекул цитоплазматических мембран и субклеточных органелл, НА проявляют мембраноферментотоксическое действие, повышают риск развития нарушений биохимических процессов с последующим развитием функциональных и морфологических изменений клеток [38]. Негативное действие НА наиболее значимо реализуется на уровне эндоплазматического ретикула гепатоцитов, что сопровождается утратой каталитических свойств монооксигеназной системы и угнетает белковый синтез на уровне трансляции [44].

Исследователями установлено, что НА вызывают в организме животных изменения, лежащие в основе развития бесплодия. Салахшур М.Р. с соавт. оценивая влияние НА на репродуктивную функцию самцов крыс, выявили значительное снижение параметров сперматозоидов, а Sheweita S.A. с соавт. показали развитие патологических изменений ткани семенников кроликов [47, 48]. Sutton P. с соавт. установили, что пренатальное воздействие НА отрицательно влияет на репродуктивную функцию человека, что проявляется задержкой полового развития, нарушением менструально-овариального цикла, снижением фертильности женщин и качества спермы у мужчин, ранним наступлением менопаузы [49].

Для НА характерен трансплацентарный механизм воздействия с развитием эмбриотоксического эффекта [44]. Luo Q., исследуя влияние повышенного содержания НА в питьевой воде на течение беременности и родов, показал, что воздействие NDMA во втором триместре беременности и NPP в течение всей беременности сопровождается снижением массы тела плода и риском преждевременных родов. В то же время воздействие NDEA во втором триместре беременности связано с риском повышения гестационного возраста плода [50]. В ходе экспериментальных исследований доказан и тератогенный эффект НА [44].

Установлено, что НА способны накапливаться в клетках печени, выделяться с желчью и оказывать токсическое действие на гепатобилиарную систему [51, 52]. Изучению гепатотоксичности НА посвящены экспериментальные исследования Zhang H с соавт. Авторами установлено, что в основе развития воспалительной инфильтрации и отёка печени лежит активация воспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NLRP3 и окисление жирных кислот. Нарушая липидный гомеостаз печени, НА снижают уровни фосфатидных кислот, фосфатидилхолинов, фосфатидилэтаноламинов, лизофосфатидилхолинов, лизофосфатидилэтаноламинов, диацилглицеролов и триацилглицеролов, повышают содержание церамидов и активируют разложение свободных жирных кислот. Инициация окислительного стресса вызывает повреждение эндоплазматического ретикула гепатоцитов и ингибирует синтез белка [51, 53]. В экспериментальных

исследованиях доказано нарушение дезинтоксикационных механизмов печени, связанное со снижением уровня внутриклеточных детоксикационных ферментов, нарастанием активности лизосомального аппарата эндотелиоцитов и, как следствие, с гибелью гепатоцитов путём апоптоза и некроза [54–56]. Дополнительное гепатотоксическое действие оказывает формальдегид, образующийся в ходе метаболизма НА [16, 57]. Формальдегид вызывает дегенеративную перестройку гепатоцитов, десквамацию эндотелиальных клеток, пролиферацию звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и зернистую дистрофию, снижает уровень гликогена и нарушает распределение кислых мукополисахаридов [58]. В эксперименте установлено, что воздействие низких концентраций формальдегида проявляется сенсibilизирующим эффектом, а более высоких – токсическим действием [59]. Джордж Дж. и соавт., изучая молекулярные механизмы патогенеза фиброза печени, индуцированного НА, показали, что постоянное повреждение гепатоцитов и процесс их регенерации может приводить к геномным aberrациям и мутациям, лежащим в основе развития гепатоцеллюлярной карциномы [52].

Установлено супрессивное влияние НА на механизмы иммунной защиты [60]. В экспериментальных исследованиях выявлено дозозависимое снижение числа естественных киллеров, изменение активности Т- и В-звеньев иммунитета, фагоцитоза, развитие лимфопении и аутосенсibilизации, увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов и индукция апоптоза, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и развитие гиперчувствительности замедленного типа [61, 62]. Изучая особенности цитокинового профиля, иммунного и гормонального статуса детей с контаминации биосреды НА, Казакова О.А. с соавт. установили наличие экспрессии апоптотических Т-лимфоцитов и внутриклеточного регулятора апоптоза Bcl-2, повышение абсолютного и относительного уровня маркера активации апоптоза (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>), гиперэкспрессию специфических реагинов (IgG, специфического к НДМА), снижение противовоспалительной активности цитокинов (IL-10), а также повышение уровня гормона стресса кортизола [63, 64]. Нарушение регуляторных функций иммунной системы, инициированное НА, способствует снижению адаптационных возможностей организма, возникновению онкологических, аутоиммунных и иммунодефицитных патологий [60].

Цитопатическое действие НА, обусловленное развитием оксидативного стресса, иммунопатологических и воспалительных реакций, реализуется также в тканях лёгких, почек, ЦНС, селезёнки [49, 55]. Жигачевой И.В. с соавт. установлены изменение физико-химических свойств и значительная активация перекисного окисления липидов мембран почечного эпителия под действием NDMA на фоне снижения активности альфа-глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы – ферментов, обеспечивающих энергетический обмен клеток. В ходе эксперимента авторы выявили НА-зависимый феномен подавления иммунологической реактивности организма, что проявлялось не только снижением общего числа клеток селезёнки, но и числа антигенообразующих клеток [55].

## Методы идентификации N-нитрозаминов в объектах окружающей среды и биосредах человека

Для идентификации НА в различных субстратах применяются многие методы. Используемые методики можно разделить на две группы: первая предполагает определение производных НА с помощью методов тонкослойной (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ); вторая – определения немодифицированных НА с использованием методов газожидкостной хроматографии (ГЖХ), реже ВЭЖХ [65, 66].

Ведущая роль в определении генотоксичных примесей НА в различных фармацевтических субстратах принадлежит методам ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) и газовой хроматографии с тандемной

масс-спектрометрией (ГХ-МС/МС), которые дают возможность одновременного определения нескольких соединений группы НА [16, 18]. Для обнаружения в пищевых продуктах НА в виде их производных с N-азиридином в нашей стране применяют метод ТСХ и метод ГЖХ с термоэнергетическим детектором [66]. Идентификация НА в объектах окружающей среды проводится методом ГЖХ с использованием различных детекторов: пламенно-ионизационного, термоионного, кондуктометрического, микрокулонометрического, термоэнергетического (ТЭА). Метод характеризуется высокой чувствительностью, нижний предел определения составляет  $10^{-7}$  моль/л [6]. Наибольшую селективность при идентификации НА обеспечивают методы хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электронным ударом, основанные на детектировании ионов NO<sup>+</sup>. Значительно лучшими характеристиками обладают методы, основанные на денитрозировании НА, с последующим получением флуоресцирующих производных вторичных аминов [67]. Beatriz Jurado-Sánchez и соавт. описали экономичный и чувствительный метод газохроматографического определения 10 алифатических и ароматических НА в различных почвенных матрицах после экстракции с помощью микроволновой печи (MAE) в сочетании с непрерывной твердофазной экстракцией [68]. Разработанный метод обеспечивает линейный отклик в диапазоне концентраций 0,1–150 нг/г, отличается низкими пределами обнаружения (0,03–0,35 нг/г) и высокой точностью. Кроме того, авторы разработали метод скрининга проб воды, загрязнённых или не загрязнённых НА, с целью сокращения использования дорогостоящих хроматографов. Система основана на предварительном концентрировании НА в колонке с сорбентом, элюировании и дериватизации с образованием нитрита, окрашиванием (реакция Грисса) и фотометрическим детектированием. Предел обнаружения для объёма пробы 100 мл составляет 0,2 мкг/л [69]. Kosenauskas R. с соавт. для определения НА в биологических средах использовали реакцию окисления с пентафлуоробензойной кислотой и последующей идентификацией на газовом хроматографе с детектором электронного захвата. В то же время авторы отмечали, что детектор электронного захвата обладает меньшей чувствительностью по сравнению с термоэнергетическим [65]. Пройссман с соавт. предложили для качественной идентификации НА в моче метод тонкослойной хроматографии. Для исследований использовали силикагель, нанесённый на стеклянные пластины. В качестве растворителя применяли смесь N-гексан-эфира и дихлорметана. Фиолетовое окрашивание пластин свидетельствовало о присутствии НА в моче [69]. Jurado-Sánchez et al. В. предложили полуавтоматический метод определения НА в моче: связанные ароматические амины освобождаются в результате кислотного гидролиза в микроволновой печи без распада НА. Определение НА выполняется методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Метод имеет достаточный предел обнаружения (2–26 нг/л) и характеризуется высокой точностью [65]. Сотрудниками ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» разработан высокоточный и селективный метод определения содержания НА в биосредах (кровь, моча), базирующийся на ГЖХ. Метод основан на ГЖХ-анализе равновесной паровой фазы, который в настоящее время является общепризнанным при определении летучих органических соединений в объектах любого агрегатного состояния. Хромато-масс-спектрометрическая методика идентификации НА в крови позволяет выполнять контроль содержания NDMA и NDEA в диапазоне концентраций 0,002–0,1 мг/дм<sup>3</sup> [5, 65, 70, 71]. Низкие концентрации НА в биологическом образце не могут быть обнаружены методом масс-спектрометрии, особенно в присутствии примесей. Наибольшей селективностью для количественного определения НА в этих случаях обладает метод ГХ с термоэнергетическим детектором: предел обнаружения составляет 0,1 мкг/л. Альтернативным методом определения НА, идентифицированных термоэнергетическим анализом, является метод фотолиза при 366 нм [69].

## Маркёры воздействия и маркёры эффекта N-нитрозаминов

Для проведения санитарно-гигиенических и клинических исследований, расследований и экспертиз, а также при разработке целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий чрезвычайно актуально определение маркёров присутствия НА в различных объектах среды обитания, маркёров воздействия на организм человека и маркёров специфического ответа.

В настоящее время в качестве маркёров присутствия НА в объектах среды обитания (вода, воздух, пищевые продукты, продовольственное сырьё, алкогольсодержащие напитки и т. д.) используется количественное определение NDMA, NMEA, NDEA, NPR, NDPA, NPP, NDVA. Исследования выполняются высокочувствительными и селективными методами ГЖХ с пламенно-ионизационным или МС-детектированием, а также ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием с различными вариантами пробоподготовки [66, 72]. Маркёрами воздействия на организм человека НА *per os* принято считать присутствие в биологических средах (моча, кровь) NDMA и NDEA. Количественное определение их содержания в биосредах выполняется методом капиллярной ГХ с хромато-масс-спектрометрической идентификацией контаминантов. При содержании в питьевой воде этих соединений в диапазоне концентраций 0,01–0,016 мг/дм<sup>3</sup> присутствие в крови в концентрациях > 0,002 мг/дм<sup>3</sup> является маркёром экспозиции *per os* [5, 70, 71]. Для идентификации аэрогенного воздействия на человека специфичных для табака НА (TSNA) в настоящее время используется определение в плазме крови или моче 4-(метилнитрозамин)-1-(3-пиридил)-1-бутанона (NNK) и (или) N'-нитрозоникотина (NNN) методом жидкостной хроматографии/тандемной масс-

спектрометрии (LCMS/MS). Присутствие этих соединений в биосредах человека признано валидным и надёжным биомаркёром аэрогенного воздействия TSNA [73]. Согласно данным литературы, наиболее чувствительным патогномичным лабораторным маркёром эффекта воздействия НА, в том числе NDMA, является повышение содержания в сыворотке крови специфичных к данному соединению IgG. Их концентрация увеличивается относительно физиологически допустимой при концентрации NDMA в крови более 0,00013 мг/дм<sup>3</sup> [6].

Неспецифическими лабораторными биомаркёрами эффекта НА являются показатели окислительного стресса (ОАО, МДА, СОД, ГлПО), содержание провоспалительных (IL-1, -6, -8, -12, ФНО-альфа, ИФН) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, -10), стресс-гормонов (кортизол), признаки цитолиза (АлАТ, АсАТ, ЛДГ), нарушение липидического профиля, иммуносупрессия, снижение активности апоптоза, наличие онкомаркёров СА-199, КЭА [6, 46, 57, 60]. В ходе клинических исследований установлена причинно-следственная связь изменения данных показателей при повышенном содержании НА в биосредах. Значимость доказательной базы, основанной на неспецифических лабораторных биомаркёрах эффекта НА, возрастает при их сочетанном изменении [57, 60, 63].

## Заключение

Методы определения НА в различных объектах среды обитания и биосредах постоянно совершенствуются, биомаркёры эффекта установлены, однако изучение последствий негативного влияния НА на организм человека и последующая разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий остаются актуальной задачей и требуют дальнейшего исследования.

## Литература

(п.п. 3, 4, 14, 15, 17, 19, 27, 28, 31, 32, 40, 47, 48, 50–53, 56, 62, 63, 69, 73 см. References)

1. *Актуальные проблемы управления здоровьем населения: Сборник научных трудов IV Всероссийской научно-практической конференции. Выпуск XIV. Том 2.* Нижний Новгород; 2021.
2. Шепель Д. Содержание N-нитрозаминов в объектах окружающей среды. В кн.: *Наука на севере Республики Молдова: достижения, проблемы, перспективы.* Белцы: Центральная Типография; 2021: 195–200.
3. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Количественные показатели нитратов в моче и N-нитрозодиметиламина в крови как маркёры пероральной экспозиции нитратов, поступающих с питьевой водой. *Гигиена и санитария.* 2018; 97(11): 1087–92. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1087-92> <https://elibrary.ru/yprhxn>
4. Мальцева О.А. *Методическое и критериальное обеспечение медико-биологического мониторинга нитратов и N-нитрозаминов в питьевой воде и биологических средах человека:* Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2018.
5. Осипенко Б.Г., Портяная Н.И., Полякова Л.О., Новохатский Н.К. Нитрозодиметиламин – гепатотропный яд и канцероген: показатели биохимических систем крови при острых отравлениях. *Байкальский медицинский журнал.* 2005; 57(7): 17–21. <https://elibrary.ru/jrgyoj>
6. Галачиев С.М., Макоева Л.М., Джигоев Ф.К., Гурина А.Е., Кожиева И.С., Болиева М.Б. Загрязнение окружающей среды основная причина в образовании нитрозаминов обладающих канцерогенными свойствами. *Вестник МАНЭБ.* 2022; 27(4): 112–6. <https://elibrary.ru/kbhrda>
7. Очерет Н.П., Тугуз Ф.В. Содержание нитратов в пищевых продуктах и их влияние на здоровье человека. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия: Естественно-математические и технические науки.* 2018; (2): 86–92. <https://elibrary.ru/zujwsc>
8. Абдуразакова Х.Н., Гитнинова П.Ш., Абакарова А.М. Современное состояние проблемы загрязнения продуктов питания потенциальными мутагенами и канцерогенами. *Санитарный врач.* 2021; (10): 25–36. <https://doi.org/10.33920/med-08-2110-02> <https://elibrary.ru/amwihz>
9. Охотина Н.А., Шарипов Э.Н., Ильязов М.Ф. Проблемы загрязнения продукции резиновой промышленности полициклическими ароматическими углеводородами. Часть 1. *Вестник Казанского технологического университета.* 2013; 16(3): 129–31. <https://elibrary.ru/pvvdj1>
10. Руднева И.И., Омельченко С.О. Нитрозамины в водных экосистемах: источники, образование, токсичность, экологический риск. Структура, свойства, источники поступления и образование в водоёмах. *Водные ресурсы.* 2021; 48(1): 80–9. <https://doi.org/10.31857/S0321059621010259> <https://elibrary.ru/ljtjnx>
11. Сигора Г.А., Хоменко Т.Ю., Ляшко Т.В., Ничкова Л.А. Проблема исследования экологического состояния родников Севастопольского региона. *Экономика строительства и природопользования.* 2019; (1): 115–23. <https://elibrary.ru/zyyuwl>
12. Хорольский М.Д., Власов А.М. Определение содержания нитрозаминов в лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана находящихся в обращении в Российской Федерации. *Вестник современных исследований.* 2020; (8–1): 64–9. <https://elibrary.ru/dluvwx>
13. Щетинин П.П., Сенченко С.П., Гордеев К.К. Примеси N-нитрозаминов в лекарственных средствах: токсичность, пути образования, методы определения и нормирование (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(4): 180–90. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-180-190> <https://elibrary.ru/rjygh>
14. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., ред. *Приложение к национальному руководству «Нутрициология и клиническая диетология».* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
15. Коротова Д.М. *Биологическая безопасность пищевых систем: краткий курс лекций для студентов IV курса направления подготовки 19.03.03 – «Продукты питания животного происхождения» профиль подготовки «Технология молока и молочных продуктов».* Саратов; 2015.
16. Фокин В.А., Зеленкин С.Е. Выбор приоритетных по критериям риска для здоровья населения химических веществ для разработки гигиенических нормативов контаминантов в пищевых продуктах. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО.* 2017; 25(10): 39–42. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2017-295-10-39-42> <https://elibrary.ru/zruvrb>
17. Вдовкина М.А. *Метаболизм N-нитрозаминов в организме крупного рогатого скота:* Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2001.
18. Лакиза Н.В., Неудачина Л.К. *Анализ пищевых продуктов.* Екатеринбург; 2015.
19. Салдан И.П., Швед О.И., Баландович Б.А., Нагорняк А.С., Мазко О.Н., Макарова О.Г. и др. Оценка уровней рисков при воздействии на организм человека нитратного компонента пищевого рациона. *Анализ риска здоровью.* 2018; (4): 81–8. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.09> <https://elibrary.ru/hjstxt>
20. Галачиев С.М., Макоева Л.М., Джигоев Ф.К., Хаева Л.Х. Возможности эндогенного образования нитрозаминов желудочном соке *in vitro* в присутствии свинца. *Известия Самарского научного центра РАН.* 2011; 13(1–7): 8–11. <https://elibrary.ru/plvstpr>
21. Шаглаева З.С. Нитраты и их воздействие на организм человека. В кн.: *Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации.*

- Сборник статей VII Международной научно-практической конференции. Часть I. Пенза; 2019: 72–4.
30. Черниченко И.А., Швагер О.В., Литвиченко О.Н., Соверткова Л.С. Эффективность внедрения методологии оценки риска для здоровья населения факторов окружающей среды на региональном уровне. *Здоровье и окружающая среда*. 2015; (25–1): 102–6. <https://elibrary.ru/zaugzd>
  33. Манских В.Н. Влияние химических канцерогенов на амфибий. *Вопросы онкологии*. 2006; 52(1): 25–31. <https://elibrary.ru/kvwpnn>
  34. Кельмаков В.В., Трофимович Е.М., Ступак Е.В., Симанович А.Е., Ступак В.В. Факторы внешней среды и заболеваемость населения первичными опухолями центральной нервной системы. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; (6–2): 33–45. <https://doi.org/10.17513/spno.32287> <https://elibrary.ru/ntvebc>
  35. Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; (3): 37–61. <https://elibrary.ru/wlxieb>
  36. Денишев Р.Р., Чирин А.С. Современные представления о факторах развития рака желудка, формирование групп риска данной онкопатологии. *Биолетень медицинских интернет-конференций*. 2016; 6(5): 1043.
  37. Пряничникова М.Б. Современные гипотезы возникновения рака мочевого пузыря. *Урология*. 2014; (1): 88–91. <https://elibrary.ru/ryhwez>
  38. Галачиев С.М., Макоева Л.М., Джиоев Ф.К., Гурина А.Е., Хаева Л.Х. Эндогенное образование нитрозаминов в желудочном соке – следствие техногенной деятельности человека. *Вестник МАНЭБ*. 2018; 23(4): 74–7. <https://elibrary.ru/uxpgrv>
  39. Баленко Н.В., Соверткова Л.С., Литвиченко О.М., Никитина Н.Г. Оценка генотоксической опасности сочетанного действия эндогенных нитрозаминов и магнитного поля промышленной частоты (50 Гц) микроядерным методом. В кн.: *Здоровье и окружающая среда. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»: в 2-х томах. Том 1*. Минск; 2017: 7–9. <https://elibrary.ru/nsgbal>
  41. Хороходский М.Д. *Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций*: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. М.; 2021.
  42. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. *Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций*. Новосибирск; 2003. <https://elibrary.ru/qknuxc>
  43. Яроватая М.А., Таканаев А.А., Юшкова Е.И. Метаболизм гетероциклических N-нитрозаминов. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2015; (4): 424–5. <https://elibrary.ru/uzdgtb>
  44. Долгина Н.А., Федоренко Е.В., Дудчик Н.В., Емельянова О.А., Ильюкова И.И., Анисович М.В. Оценка генотоксического потенциала ряда полиароматических углеводородов и нитрозаминов в батарее тестов. *Здоровье и окружающая среда*. 2019; (29): 114–9. <https://elibrary.ru/cjogak>
  45. Таканаев А.А., Халилов М.А., Юшкова Е.И., Яроватая М.А. Некоторые аспекты биотрансформации N-нитрозосоединений. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2015; (4): 404–6. <https://elibrary.ru/uzdgtq>
  46. Румянцев А.Ш., Лындина М.Л., Шишкин А.Н. Курение и почки. *Нефрология*. 2018; 22(1): 9–28. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-9-28> <https://elibrary.ru/yqalmr>
  49. Ловинская А.В., Колумбаева С.Ж., Коломиец О.Л., Абилов С.К. Генотоксическое действие нитрозодиметиламина на соматические и генеративные клетки мышей. *Экологическая генетика*. 2017; 15(3): 34–41. <https://doi.org/10.17816/ecogen15334-41> <https://elibrary.ru/zmzgab>
  54. Нуруев Э.А. Действие N-нитрозаминов на клетки печени крыс. В кн.: *Актуальные проблемы и достижения в медицине: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Выпуск IV*. Самара; 2017: 28–9. <https://elibrary.ru/ynqgup>
  55. Жигачева И.В., Бурлакова Е.Б., Евсеенко Л.С., Каплан Е.Я., Кривошеина Л.В., Буланова Е.Г. и др. Гуморальный иммунитет: полициклические ароматические углеводороды и нитрозамины. *Доклады академии наук*. 2002; 383(6): 834–7. <https://elibrary.ru/qvjzjn>
  57. Маклакова О.А., Валина С.Л., Шгина И.Е., Устинова О.Ю. Оценка риска развития гепатобилиарных нарушений у детей в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ. *Анализ риска здоровью*. 2023; (3): 76–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.3.07> <https://elibrary.ru/wbehne>
  58. Малютина Н.Н., Тараненко Л.А. Патофизиологические и клинические аспекты воздействия метанола и формальдегида на организм человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (2): 367–9. <https://elibrary.ru/sbwhsn>
  59. Еникеев Д.А., Идрисова Л.Т., Еникеев О.А., Кузнецов К.О., Ахмадеева Д.Р., Еникеева С.А. и др. Сравнение опасности и токсичности табачных сигарет, электронных систем доставки никотина и систем нагревания табака. *Патогенез*. 2019; 17(3): 25–33. <https://elibrary.ru/ixjpfu>
  60. Долгих О.В. Маркеры сенсибилизации у детей в условиях повышенного содержания нитратов в питьевой воде. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(2): 144–5.
  61. Григоренко Л.Е., Спасская Ю.С., Молдавская Н.Б., Баленко Н.В., Соверткова Л.С. Показатели неспецифического иммунитета экспериментальных животных, которые подвергались воздействию предшественников канцерогенных нитрозаминов в течение 3 месяцев. *Здоровье и окружающая среда*. 2015; (25–2): 92–6. <https://elibrary.ru/zauihp>
  64. Казакова О.А., Ярома А.В., Долгих О.В. Контаминация биосред N-нитрозамином как фактор развития нарушений иммунного статуса у школьников с диспепсией в условиях измененного полиморфизма генов-кандидатов. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(11): 1362–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1362-1367> <https://elibrary.ru/hyppgly>
  65. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А. Разработка газохроматографического метода определения высокотоксичных N-нитроаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиметиламин) в биологических средах (моча). *Гигиена и санитария*. 2014; 93(3): 88–92. <https://elibrary.ru/sjsxvf>
  66. Большаков Д.С. Хроматографические методы определения N-нитроаминов в пищевых продуктах и продовольственном. *Труды Федерального центра охраны здоровья животных*. 2018; (16): 524–46. <https://elibrary.ru/cmzppm>
  67. Амелин В.Г., Большаков Д.С. Экспресс-идентификация и определение N-нитроаминов в пищевых продуктах методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии–квадроль-времяпролетной масс-спектрометрии высокого разрешения по точным массам протонированных молекул. *Журнал аналитической химии*. 2019; 74(7): 48–56. <https://doi.org/10.1134/S0044450219070132> <https://elibrary.ru/irfxda>
  68. Амелин В.Г., Лаврухин Д.К. Сочетание экстракции с микроволновым нагревом и дисперсионной жидкостно-жидкостной микроэкстракции при определении нитроаминов в пищевых продуктах методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. *Журнал аналитической химии*. 2016; 71(4): 377–82. <https://doi.org/10.7868/S004445021602002X> <https://elibrary.ru/tnozlf>
  70. Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Мальцева О.А. Газохроматографическое определение высокотоксичных N-нитроаминов в моче и идентификация методом хромато-масс-спектрометрии. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2014; (12): 21–3. <https://elibrary.ru/tctqoj>
  71. Нурисламова Т.В., Уланова Т.С., Попова Н.А., Мальцева О.А. Современные аналитические технологии при определении высокотоксичных N-нитроаминов в крови. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(1): 84–9.
  72. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А., Терентьев Г.И. Способ количественного определения N-нитроаминов в детских кашах. Патент РФ 2613303 С; 2017.

## References

1. *Actual Problems of Population Health Management: Collection of Scientific Papers of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference. Issue XIV. Volume 2. [Aktual'nye problemy upravleniya zdorov'em naseleniya: Sbornik nauchnykh trudov IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Vypusk XIV. Tom 2]. Nizhny Novgorod; 2021. (in Russian)*
2. Shepel' D. The content of N-nitrosamines in environmental objects. In: *Science in the North of the Republic of Moldova: Achievements, Problems, Prospects [Nauka na severe Respubliki Moldova: dostizheniya, problemy, perspektivy]. Bel'tsy: Tsentral'naya Tipografiya; 2021: 195–200. (in Russian)*
3. Etemadi A., Sinha R., Ward M.H., Graubard B.I., Inoue-Choi M., Dawsey S.M., et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *BMJ*. 2017; 357: j1957. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1957>
4. Tociu C., Marcu E., Ciobotaru I.E., Maria C. Risk assessment of population exposure to nitrates/nitrites in groundwater: a case study approach ECOTERRA. *J. Env. Prot.* 2016; 13(3): 3945.
5. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Quantitative parameters of nitrates in urine and N-nitrosodimethylamine in blood as markers of the oral exposure to nitrates introduced with drinking water. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(11): 1087–92. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1087-92> <https://elibrary.ru/ypxhxn> (in Russian)
6. Mal'tseva O.A. *Methodological and criteria support for biomedical monitoring of nitrates and N-nitrosoamines in drinking water and human biological media: abstract of the dissertation of the candidate biological sciences: Diss. Moscow; 2018. (in Russian)*
7. Osipenko B.G., Portyanaya N.I., Polyakova L.O., Novokhatskii N.K. Dimetylnitrosamine – hepatotropic poison and cancerogene - indices of biochemical blood systems in acute poisoning. *Baikal'skii meditsinskii zhurnal*. 2005; 57(7): 17–21. <https://elibrary.ru/jrgyoy> (in Russian)
8. Galachiev S.M., Makoeva L.M., Dzhoiev F.K., Gurina A.E., Kozhieva I.S., Bolieva M.B. Environmental pollution is the main reason for the formation of nitrosamines with carcinogenic properties. *Vestnik MANEB*. 2022; 27(4): 112–6. <https://elibrary.ru/kbhrda> (in Russian)
9. Ocheret N.P., Tuguz F.V. Content of nitrates in foodstuff and their influence on health of the person. *Vestnik Adygeiskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*. 2018; (2): 86–92. <https://elibrary.ru/zujwsc> (in Russian)
10. Abdurazakova Kh.N., Gitinova P.Sh., Abakarova A.M. The modern state of the problem potential mutagenic and carcinogenic activity of food products. *Sanitariya vrach*. 2021; (10): 25–36. <https://doi.org/10.33920/med-08-2110-02> <https://elibrary.ru/amwihs> (in Russian)
11. Okhotina N.A., Sharipov E.N., P'yazov M.F. Problems of contamination of rubber industry products with polycyclic aromatic hydrocarbons. Part 1.

## Review article

- Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*. 2013; 16(3): 129–31. <https://elibrary.ru/pvvdvj> (in Russian)
12. Rudneva I.I., Omel'chenko S.O. Nitrosamines in aquatic ecosystems: sources, formation, toxicity, environmental risk (Review) 1. Structure, properties, ways of entering and formation in waterbodies. *Vodnye resursy*. 2021; 48(1): 80–9. <https://doi.org/10.1134/S009780721010255> <https://elibrary.ru/vximtW> (in Russian)
  13. Sigora G.A., Khomenko T.Yu., Lyashko T.V., Nishkova L.A. The problem of the study of the ecological condition of springs of the Sevastopol region. *Ekonomika stroitel'stva i prirodopol'zovaniya*. 2019; (1): 115–23. <https://elibrary.ru/zyyuwl> (in Russian)
  14. Park S.J., Jeong M.J., Park S.R., Choi J.C., Choi H., Kim M. Release of N-nitrosamines and N-nitrosatable substances from baby bottle teats and rubber kitchen tools in Korea. *Food Sci. Biotechnol.* 2018; 27(5): 1519–24. <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0373-6>
  15. Hwang J.B., Lee J.E., Kim E., Eom K.Y., Kim H.A., Lee S. Analysis of N-nitrosamines and N-nitrosatable substances from baby bottle rubber teats by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess.* 2023; 40(4): 518–27. <https://doi.org/10.1080/19440049.2023.2193276>
  16. Khorol'skii M.D., Vlasov A.M. Determination of the content of nitrosamines in medicines valsartan, losartan and irbesartan in circulation in the Russian Federation. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2020; (8–1): 64–9. <https://elibrary.ru/dluvwx> (in Russian)
  17. Parr M.K., Joseph J.F. NDMA impurity in valsartan and other pharmaceutical products: Analytical methods for the determination of N-nitrosamines. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2019; 164: 536–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.11.010>
  18. Shchetinin P.P., Senchenko S.P., Gordeev K.K. N-nitrosamine impurities in medicines: toxicity, formation pathways, methods of determination, and limits (review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2020; 9(4): 180–90. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-180-190> <https://elibrary.ru/rjygh> (in Russian)
  19. Schrenk D., Bignami M., Bodin L., Chipman J.K., Del Mazo J., Hogstrand C., et al. Risk assessment of N-nitrosamines in food. *EFSA J.* 2023; 21(3): e07884. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7884>
  20. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., eds. *Appendix to the National Guidelines «Nutritionology and Clinical Dietetics» [Prilozhenie k natsional'nomu rukovodstvu «Nutritsiologiya i klinicheskaya dietologiya»]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (in Russian)
  21. Korotova D.M. *Biological Safety of Food Systems: A Short Course of Lectures for Students of the IV Year of Training 19.03.03 – «Food of animal origin» Training Profile «Technology of milk and dairy products» [Biologicheskaya bezopasnost' pishchevykh sistem: kratkii kurs lektsii dlya studentov IV kursa napravleniya podgotovki 19.03.03 – «Produkty pitaniya zhivotnogo proiskhozhdeniya» profil' podgotovki «Tekhnologiya moloka i molochnykh produktov»]*. Saratov; 2015. (in Russian)
  22. Fokin V.A., Zelenkin S.E. The list of priority chemicals for development of food contaminants' hygienic standards according to health risk criteria. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2017; 25(10): 39–42. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2017-295-10-39-42> <https://elibrary.ru/zrvvpb> (in Russian)
  23. Vdovkina M.A. *Metabolism of N-nitrosamines in the body of cattle*: Diss. Moscow; 2001. (in Russian)
  24. Lakiza N.V., Neudachina L.K. *Food Analysis [Analiz pishchevykh produktov]*. Ekaterinburg; 2015. (in Russian)
  25. Saldan I.P., Shved O.I., Balandovich B.A., Nagorniyak A.S., Mazko O.N., Makarova O.G., et al. Assessment of risks caused by impacts exerted on a human body by nitrates contained in food products. *Analiz riska zdorov'yu*. 2018; (4): 81–8. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.09> <https://elibrary.ru/codzkv>
  26. Galachiev S.M., Makoeva L.M., Dzhoiev F.K., Khaeva L.Kh. Possibilities of nitrosamines endogenous formation in gastric juice *in vitro*. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2011; 13(1-7): 8–11. <https://elibrary.ru/plvstp> (in Russian)
  27. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel). Risk assessment of N-nitrosamines in food. *EFSA J.* 2023; 21(3): e07884. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7884>
  28. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs. Guidance for Industry. Available at: <https://fda.gov/media/141720/download>
  29. Shaglaeva Z.S. Nitrates and their effects on the human body. In: *Modern Science: Current Issues, Achievements and Innovations Collection of Articles of the VII International Scientific and Practical Conference. Part I [Sovremennaya nauka: aktual'nye voprosy, dostizheniya i innovatsii sbornik statei VII Mezhduнародnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Chast' I]*. Penza; 2019: 72–4. (in Russian)
  30. Chernichenko I.A., Shvager O.V., Litvichenko O.N., Sovertkova L.S. Effective introduction of environmental health risk assessment methodology at the regional level. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2015; (25–1): 102–6. <https://elibrary.ru/zaugzd> (in Russian)
  31. Taneja P., Labhasetwar P., Nagarnaik P., Ensink J.H.J. The risk of cancer as a result of elevated levels of nitrate in drinking water and vegetables in Central India. *J. Water Health*. 2017; 15(4): 602–14. <https://doi.org/10.2166/wh.2017.283>
  32. Li H., Jönsson B.A., Lindh C.H., Albin M., Broberg K. N-nitrosamines are associated with shorter telomere length. *Scand J. Work Environ. Health*. 2011; 37(4): 316–24. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3150>
  33. Manskikh V.N. Impact of chemical carcinogens on amphibia. *Voprosy onkologii*. 2006; 52(1): 25–31. <https://elibrary.ru/kvwpnn> (in Russian)
  34. Kel'makov V.V., Trofimovich E.M., Stupak E.V., Simanovich A.E., Stupak V.V. Environmental factors and morbidity of the population with primary tumors of the central nervous system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; (6–2): 33–45. <https://doi.org/10.17513/spno.32287> <https://elibrary.ru/ntvebc> (in Russian)
  35. Zyblov E.V., Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu. Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; (3): 37–61. <https://elibrary.ru/wlxieb> (in Russian)
  36. Denishev R.R., Chirin A.S. Modern ideas about the factors of gastric cancer development, the formation of risk groups for this oncopathology. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2016; 6(5): 1043. (in Russian)
  37. Pryanichnikova M.B. Modern hypotheses of development of bladder cancer. *Urologiya*. 2014; (1): 88–91. <https://elibrary.ru/ryhwez> (in Russian)
  38. Galachiev S.M., Makoeva L.M., Dzhoiev F.K., Gurina A.E., Khaeva L.Kh. Endogenous formation of nitrosamines in gastric juice is a consequence of man-made human activity. *Vestnik MANEB*. 2018; 23(4): 74–7. <https://elibrary.ru/yxpirv> (in Russian)
  39. Balenko N.V., Sovertkova L.S., Litvichenko O.M., Nikitina N.G. Assessment of the genotoxic danger of the combined action of endogenous nitrosamines and the magnetic field of industrial frequency (50 Hz) by the micronuclear method. In: *Health and the Environment. Collection of Materials of the Republican Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the 90<sup>th</sup> Anniversary of the Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center of Hygiene»: in 2 volumes. Volume 1 [Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda. Sbornik materialov respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduнародnym uchastiem, posvyashchennoi 90-letiyu respublikanskogo unitarnogo predpriyatiya «Nauchno-prakticheskii tsentr gigeny»]*. v. 2-kh tomakh. Tom 1]. 2017; 7–9. <https://elibrary.ru/nsgbal> (in Russian)
  40. Galloway S.M. International regulatory requirements for genotoxicity testing for pharmaceuticals used in human medicine, and their impurities and metabolites. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017; 58(5): 296–324. <https://doi.org/10.1002/em.22077>
  41. Khorokhol'skii M.D. *Development and validation of methods for determining impurities with potential genotoxicity in the standardization of pharmaceutical substances*: Diss. Moscow; 2021. (in Russian)
  42. Rais R.Kh., Gulyaeva L.F. *Biological Effects of Toxic Compounds: A Course of Lectures [Biologicheskie efekty toksicheskikh soedinenii: kurs lektsii]*. Novosibirsk; 2003. <https://elibrary.ru/qknucx> (in Russian)
  43. Yarovataya M.A., Takanaev A.A., Yushkova E.I. Metabolism of heterocyclic N-nitrosamines. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2015; (4): 424–5. <https://elibrary.ru/uzdgtb> (in Russian)
  44. Dolgina N.A., Fedorenko E.V., Dudchik N.V., Emel'yanova O.A., Il'yukova I.I., Anisovich M.V. Estimation of the genotoxic potential of a number of polyaromatic hydrocarbons and Nitrosamines in a battery of tests. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2019; (29): 114–9. <https://elibrary.ru/cjogak> (in Russian)
  45. Takanaev A.A., Khalilov M.A., Yushkova E.I., Yarovataya M.A. Some aspects of N-nitrosocompounds' biotransformation. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2015; (4): 404–6. <https://elibrary.ru/uzdgtq> (in Russian)
  46. Rumyantsev A.Sh., Lyndina M.L., Shishkin A.N. Smoking and kidneys. *Nefrologiya*. 2018; 22(1): 9–28. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-9-28> <https://elibrary.ru/yqalmr> (in Russian)
  47. Salahshoor M.R., Azari P., Roshankhah S., Zokaei A., Foroughinia A. The effect of Crocin on sperm parameters disorders induced by peripheral administration of nitrosamines in male rats. *J. Med. Life*. 2022; 15(3): 362–7. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0144>
  48. Shewaita S.A., El Banna Y.Y., Balbaa M., Abdullah I.A., Hassan H.E. N-nitrosamines induced infertility and hepatotoxicity in male rabbits. *Environ. Toxicol.* 2017; 32(9): 2212–20. <https://doi.org/10.1002/tox.22436>
  49. Lovinskaya A.V., Kolumbaeva S.Zh., Kolomiets O.L., Abilev S.K. Genotoxic effects of N-nitrosodimethylamine in somatic and generative cells of mice. *Ekologicheskaya genetika*. 2017; 15(3): 34–41. <https://doi.org/10.17816/ecogen15334-41> <https://elibrary.ru/zmzgab> (in Russian)
  50. Luog N., Miao Y., Liu C., Bei E., Zhang J.F., Zhang L.H., et al. Maternal exposure to nitrosamines in drinking water during pregnancy and birth outcomes in a Chinese cohort. *Chemosphere*. 2023; 315: 137776. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.137776>
  51. Zhang H., Zhao C., Liu Q., Zhang Y., Luo K., Pu Y., et al. Dysregulation of fatty acid metabolism associated with esophageal inflammation of ICR mice induced by nitrosamines exposure. *Environ. Pollut.* 2022; 297: 118680. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118680>
  52. George J., Tsuchishima M., Tsumtsumi M. Molecular mechanisms in the pathogenesis of N-nitrosodimethylamine induced hepatic fibrosis. *Cell Death Dis.* 2019; 10(1): 18. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1272-8>
  53. Zhang H., Lu L., Zhao C., Liu Q., Zhou Q., Zhang Y., et al. Lipid metabolism disorders contribute to hepatotoxicity of ICR mice induced by nitrosamines exposure. *Environ. Int.* 2022; 167: 107423. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107423>
  54. Nuruev E.A. The effect of N-nitrosamines on rat liver cells. In: *Current Problems and Achievements in Medicine: Collection of Scientific Papers on the Results of the International Scientific and Practical Conference. Issue IV [Aktual'nye problemy i dostizheniya v meditsine: sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhduнародnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Vypusk IV]*. Samara; 2017: 28–9. <https://elibrary.ru/ynqgup> (in Russian)
  55. Zhigacheva I.V., Burlakova E.B., Evseenko L.S., Kaplan E.Ya., Krivosheeva L.V., Bulanova E.G., et al. Humoral immunity: polycyclic aromatic hydrocarbons and nitrosamines. *Doklady akademii nauk*. 2002; 383(6): 120–2. <https://elibrary.ru/lhaadd>



56. Landrigan P.J. Children's environmental health: a brief history. *Acad. Pediatr.* 2016; 16(1): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2015.10.002>
57. Maklakova O.A., Valina S.L., Shtina I.E., Ustinova O.Yu. Assessing risks of hepatobiliary disorders in children under combined exposure to persisting herpes and technogenic chemicals. *Analiz riska zdorov'yu.* 2023; (3): 76–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.3.07> <https://elibrary.ru/wbehne> (in Russian)
58. Maljutina N.N., Taranenko L.A. Pathophysiological and clinical aspects of exposure to methanol and formaldehyde on human body. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; (2): 367–9. <https://elibrary.ru/sbwhsn> (in Russian)
59. Enikeev D.A., Idrisova L.T., Enikeev O.A., Kuznetsov K.O., Akhmadeeva D.R., Enikeeva S.A., et al. Comparison of hazard and toxicity of tobacco cigarettes, electronic nicotine delivery systems, and tobacco heating systems (IQOS) (review). *Patogenez.* 2019; 17(3): 25–33. <https://elibrary.ru/ixjpfu> (in Russian)
60. Dolgikh O.V. Markers of sensitization in children under conditions of high nitrate content in drinking water. *Allergologiya i immunologiya.* 2016; 17(2): 144–5. (in Russian)
61. Grigorenko L.E., Spasskaya Yu.S., Moldavskaya N.B., Balenko N.V., Sovertkova L.S. Indicators of congenital nonspecific immunity experimental animals are exposed to precursors of carcinogenic nitrosamines within 3 months. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda.* 2015; (25–2): 92–6. <https://elibrary.ru/zauhwp> (in Russian)
62. Iwaniuk A., Grubczak K., Ratajczak-Wrona W., Garley M., Nowak K., Jabłońska E. N-nitrosodimethylamine (NDMA) induced apoptosis dependent on Fas/FasL complex in human leukocytes. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019; 38(5): 578–87. <https://doi.org/10.1177/0960327119828198>
63. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Dolgikh O.V., Nurislamova T.V., Mal'tseva O.A. Diagnostics of early changes in the immune system due to low concentration of N-nitrosamines in the blood. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 164(3): 3348. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-3984-2>
64. Kazakova O.A., Yaroma A.V., Dolgikh O.V. Contamination of biomedica with N-nitrosamines as a factor in the development of disorders of the immune status in schoolchildren with dyspepsia under conditions of altered polymorphism of candidate genes. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2022; 101(11): 1362–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1362-1367> <https://elibrary.ru/hypgly> (in Russian)
65. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A. The elaboration of gas chromatographic method of the determination of N-nitrosamines (N-nitrosodimethylamine, N-nitrosodiethylamine) in biological samples (urine). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2014; 93(3): 88–92. <https://elibrary.ru/sjxvxf> (in Russian)
66. Bol'shakov D.S. Chromatographic methods for determination of N-nitrosamines in food products and food raw materials. *Trudy Federal'nogo tsentra okhrany zdorov'ya zhivotnykh.* 2018; (16): 524–46. <https://elibrary.ru/cmzppm> (in Russian)
67. Amelin V.G., Bol'shakov D.S. Express identification and determination of N-nitrosamines in food products by ultrahigh-performance liquid chromatography–quadrupole-time-of-flight high-resolution mass spectrometry using exact masses of protonated molecules. *Zhurnal analiticheskoi khimii.* 2019; 74(7): 48–56. <https://doi.org/10.1134/S0044450219070132> <https://elibrary.ru/irfxda> (in Russian)
68. Amelin V.G., Lavrukhin D.K. Combination of microwave heating extraction and dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of nitrosoamines in foods using gas-liquid chromatography with a mass-spectrometric detector. *Zhurnal analiticheskoi khimii.* 2016; 71(4): 377–82. <https://doi.org/10.1134/S1061934816020027> <https://elibrary.ru/wstkrx> (in Russian)
69. Jurado-Sánchez B., Ballesteros E., Gallego M. Automatic screening method for the preconcentration and determination of N-nitrosamines in water. *Talanta.* 2007; 73(3): 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.04.007>
70. Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Mal'tseva O.A. Gas chromatographic determination of highly toxic N-nitrosamines in urine and identification by gas chromatography-mass spectrometry. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO.* 2014; (12): 21–3. <https://elibrary.ru/tctqoj> (in Russian)
71. Nurislamova T.V., Ulanova T.S., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Modern analytical techniques in the determination of highly N-nitrosamines in biological fluids (blood). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2017; 96(1): 84–9. (in Russian)
72. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Mal'tseva O.A., Terent'ev G.I. Method of quantitative determination of N-nitrosamines in children's cereals. Patent RF 2613303 C; 2017. (in Russian)
73. Zhang J., Liu X., Shi B., Yang Z., Luo Y., Xu T., et al. Investigation of exposure biomarkers in human plasma following differing levels of tobacco-specific N-nitrosamines and nicotine in cigarette smoke. *Environ. Res.* 2022; 214(Pt. 2): 113811. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113811>

## Информация об авторах

**Устинова Ольга Юрьевна**, профессор, доктор мед. наук, зам. директора по клинической работе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, профессор каф. микробиологии и иммунологии биологического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета. E-mail: [ustinova@fcrisk.ru](mailto:ustinova@fcrisk.ru)

**Лешкова Ирина Владимировна**, врач-терапевт санатория-профилактория ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора

**Власова Елена Михайловна**, канд. мед. наук, зав. профцентром (врач-профпатолог) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора. E-mail: [vlasovaem@fcrisk.ru](mailto:vlasovaem@fcrisk.ru)

**Воробьева Елена Алексеевна**, канд. мед. наук, зав. санаторием-профилакторием (врач-терапевт) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора. E-mail: [epletina-alena@rambler.ru](mailto:epletina-alena@rambler.ru)

## Information about the authors

**Olga Yu. Ustinova**, MD, PhD, DSci., Professor, Deputy Director for Healthcare Services at the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation; Professor at the Microbiology and Immunology Department of the Biology Faculty, Perm State Scientific Research University, Perm, 614068, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491> E-mail: [ustinova@fcrisk.ru](mailto:ustinova@fcrisk.ru)

**Irina V. Leshkova**, physician at the Sanatorium of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6161-8897>

**Elena M. Vlasova**, MD, PhD, Head of the Occupational Pathology Center (occupational pathologist) of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3344-3361> E-mail: [vlasovaem@fcrisk.ru](mailto:vlasovaem@fcrisk.ru)

**Alena A. Vorobyeva**, MD, PhD, Head of the Sanatorium of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8747-8773> E-mail: [epletina-alena@rambler.ru](mailto:epletina-alena@rambler.ru)