

Алексеева А.В., Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Егорова Н.А., Хрипач Л.В.,  
Юрченко В.В.

## Экспериментальная токсикологическая оценка степени опасности смеси химических соединений, мигрирующих из материалов, предназначенных для использования в питьевом водоснабжении

Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды имени А.Н. Сысина  
ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»  
Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Полимерные материалы, используемые в практике хозяйственно-питьевого водоснабжения, состоят из полимерной основы и дополнительных химических веществ. В процессе эксплуатации полимерные материалы выделяют токсичные химические вещества, включая добавки, остаточные исходные и трансформируемые мономеры. Даже если все компоненты смеси присутствуют в количествах, не вызывающих предполагаемых негативных эффектов, население может подвергаться неблагоприятному влиянию в результате хронического воздействия малых концентраций, способных действовать аддитивно, проявляя определённую суммационную токсичность. В статье приведены результаты исследования биологического действия смеси химических соединений, мигрирующих из полимерных материалов, предназначенных для использования при организации питьевого водоснабжения.

**Материалы и методы.** В работе исследованы вытяжки из четырёх предлагаемых различными фирмами и странами-изготовителями материалов, предназначенных для использования в питьевом водоснабжении. Исследования проведены на нелинейных белых крысах (самцах) с начальной массой тела 180–200 г. В условиях санитарно-токсикологического шестимесячного эксперимента было сформировано пять групп по десять животных в каждой.

**Результаты.** Получены данные, доказывающие возможность отрицательного влияния на организм теплокровных животных смеси органических соединений, вымываемых из материалов труб при использовании в питьевом водоснабжении. Длительное воздействие смеси органических соединений, в том числе не изученных в гигиеническом отношении, обуславливает общетоксическую и мутагенную активность вытяжек из исследованных образцов полимерных материалов. Для эксперимента были выбраны материалы, принадлежащие к одной группе полимеров (полиэтилены), однако биологическое действие вытяжек не было одинаковым.

**Ограничения исследования.** Исследование проведено на небольшой выборке материалов, используемых на данный момент в практике хозяйственно-питьевого водоснабжения, и с ограниченным набором изучаемых в хроническом эксперименте показателей. Необходимы расширенные исследования других групп полимеров.

**Заключение.** Изучено токсическое действие смеси органических веществ, мигрирующих из материалов труб, на организм экспериментальных животных в хроническом эксперименте, установлена возможность развития отдалённых эффектов при потреблении водных вытяжек из полимерных материалов.

**Ключевые слова:** хронический токсикологический эксперимент; смесь химических соединений; материалы для питьевого водоснабжения

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование одобрено комиссией по биоэтике ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (выписка из протокола № 2 от 01 ноября 2021 г.), проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

**Для цитирования:** Алексеева А.В., Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Егорова Н.А., Хрипач Л.В., Юрченко В.В. Экспериментальная токсикологическая оценка степени опасности смеси химических соединений, мигрирующих из материалов, предназначенных для использования в питьевом водоснабжении. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(4): 365–374. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-365-374> <https://elibrary.ru/swqyjh>

**Для корреспонденции:** Алексеева Анна Венедиктовна, канд. мед. наук, начальник отд. гигиены ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва. E-mail: AAlekseeva@cspmrz.ru

**Участие авторов:** Алексеева А.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор материала и обработка данных, редактирование; Рахманин Ю.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Михайлова Р.И. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных; Егорова Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных; Хрипач Л.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных; Юрченко В.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных. *Все соавторы* — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 12.03.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликовано: 08.05.2024

Anna V. Alekseeva, Yuriy A. Rakhmanin, Rufina I. Mikhailova, Natalia A. Egorova,  
Ludmila V. Khripach, Valentina V. Yurchenko

## Experimental toxicological assessment of the degree of hazard of a mixture of chemical compounds migrating from materials intended for use in drinking water supply

Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sysin, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the FMBA, Moscow, 119121, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** Polymer materials currently used in drinking water supply practice consist of a polymer base and additional chemicals. During use, polymer materials release toxic chemicals, including additives and residual monomers. Even if all components of a mixture are present in quantities that do not individually cause the expected adverse effects, the population may be adversely affected by chronic exposure to low concentrations, which may act additively to produce greater cumulative toxicity. The article presents the results of a study of the biological effect of a mixture of chemical compounds migrating from materials intended for use in managing drinking water supply.

**Materials and methods.** The work examined extracts from four materials offered by various companies and manufacturing countries intended for use in drinking water supply. Experimental work was carried out on non-linear white rats (males) with an initial body weight of 180–200 g. In the experiment, five groups of animals of 10 pieces each were formed. The experiment lasted for 6 months.

**Results.** As a result of a sanitary-toxicological study, there were obtained data proving the possibility of a negative effect of a mixture of organic compounds washed out from the materials of pipes used in drinking water supply on the body of warm-blooded animals. Under experimental conditions with prolonged exposure to a mixture of organic compounds, including those unstudied in terms of hygienic conditions, general toxic and mutagenic activity of extracts from the studied samples of polymeric materials was revealed. Despite the fact that materials belonging to the same group of polymers – polyethylenes – were chosen for the experiment, the biological effect of the extracts turned out to be multidirectional.

**Limitations.** The study was conducted on a small sample of materials currently used in the practice of domestic and drinking water supply, and a limited set of indicators studied in a chronic experiment. It is necessary to conduct extensive research on other groups of polymers.

**Conclusion.** The toxic effect of a mixture of organic substances migrating from pipe materials on the body in a chronic experiment in animals was studied, and the possibility of developing long-term effects when consuming water based on extracts from polymeric materials was established.

**Keywords:** chronic toxicological experiment; mixture of chemical compounds; water supply; materials for drinking water supply

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the bioethics commission of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the FMBA, (extract from protocol No. 2 dated November 1, 2021), conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

**For citation:** Alekseeva A.V., Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I., Egorova N.A., Khripach L.V., Yurchenko V.V. Experimental toxicological assessment of the degree of hazard of a mixture of chemical compounds migrating from materials intended for use in drinking water supply. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(4): 365–374. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-365-374> <https://elibrary.ru/swqyhj> (In Russ.)

**For correspondence:** Anna V. Alekseeva, MD, Ph.D., Head of the Hygiene Department of the Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia. Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: AAlekseeva@espmz.ru

**Contribution:** Alekseeva A.V. – the concept and design of the study, writing the text, collecting material and processing data, editing; Rakhmanin Yu.A. – concept and design of the study, editing; Mikhailova R.I. – concept and design of the study, collecting material and processing data; Egorova N.A. – concept and design of the study, collecting material and processing data; Khripach L.V. – concept and design of the study, collecting material and processing data; Yurchenko V.V. – concept and design of the study, collecting material and processing data. 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 that there is no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received: March 12, 2024 / Accepted: April 9, 2024 / Published: May 8, 2024

## Введение

Полимерные материалы, используемые в практике хозяйственно-питьевого водоснабжения, состоят из полимера на основе углерода и тысяч дополнительных химических веществ, которые включаются в полимеры для придания им определённых характеристик (цвет, гибкость, стабильность, водоотталкивающие свойства, огнестойкость и устойчивость к ультрафиолетовому излучению). Многие из этих добавленных соединений обладают высокой степенью токсичности. К ним относятся канцерогены, нейротоксиканты и эндокринные разрушители, такие как фталаты, бисфенолы, пер- и полифторалкильные вещества, бромированные антипирены и фосфорорганические антипирены. Они в основном являются неотъемлемыми компонентами полимерных материалов и отвечают за большинство возможных вредных эффектов воздействия пластика на здоровье человека и окружающую среду. Во время эксплуатации полимерные материалы выделяют токсичные химические вещества, в том числе добавки, остаточные исходные и трансформируемые мономеры. Добавки, вносимые в полимеры, могут нарушать

эндокринную функцию и повышать риск преждевременных родов, негативно влиять на нервно-психическое развитие, приводить к врождённым дефектам мужской репродуктивной системы, бесплодию, ожирению, сердечно-сосудистым патологиям, болезням почек, новообразованиям [1–6].

Все соединения, мигрирующие из материалов, предназначенных для питьевого водоснабжения, должны проходить токсикологическую оценку согласно санитарно-эпидемиологическим требованиям. Однако существует несколько проблем, связанных с токсикологической оценкой материалов и реагентов.

Во-первых, полимерные материалы и их компоненты разрабатываются и производятся быстрее, чем возможно оценить их токсичность. Например, бисфенол А (ВРА) нашёл промышленное применение в середине 1950-х годов при производстве поликарбонатного пластика и после первоначальных оценок был признан безопасным для упаковки пищевых продуктов [7]. Позднее ВРА был идентифицирован как соединение, нарушающее работу эндокринной системы с возможными канцерогенными свойствами при воздействии низких доз, а затем запрещён для использования в пищевых

производствах в Канаде, ЕС и США в период с 2008 по 2012 г. [8]. Вместо него в потребительские товары были включены аналоги – бисфенолы S (BPS) и F (BPF) [9, 10]. К сожалению, полные токсикологические исследования этих новых соединений не были завершены, а первые результаты оказались противоречивы [11–13].

Во-вторых, токсикологическая оценка отдельного химического соединения может значительно отличаться от токсикологического действия смеси веществ, что подтверждается научными исследованиями [14, 15], в том числе проведёнными на смесях органических соединений. Фактически, даже если все компоненты смеси присутствуют в количествах, не вызывающих по отдельности предполагаемых негативных эффектов, население может подвергаться неблагоприятному влиянию в результате хронического воздействия малых концентраций, которые способны действовать аддитивно, проявляя значительную суммационную токсичность [16–19]. Так, в работе [20] на модели крыс, предрасположенных к развитию рака щитовидной железы, длительное воздействие низких уровней смеси металлов (не превышающих их ПДК) ускорило и ухудшало гистологические признаки злокачественного новообразования щитовидной железы более выражено, чем при воздействии тех же уровней этих металлов по отдельности, а смесь нитрозаминов показала более выраженный генотоксический потенциал, чем отдельные соединения [21]. Все исследования по оценке риска для здоровья смеси недостаточно изученных в токсикологическом отношении веществ сталкиваются с ограниченным набором данных и пробелами в знаниях о синергетическом воздействии смесей загрязнителей [22].

В-третьих, необходимо отметить, что при расширенных экспериментальных исследованиях на современном аналитическом оборудовании набор вымываемых из материалов соединений и их концентрации в воде переменны. Состав смеси соединений зависит от условий эксплуатации. Если говорить о предварительных исследованиях, это условия получения вытяжки, влияющие на процесс миграции, скорость которой зависит от множества факторов: рецептуры материала, технологии изготовления полимерного покрытия, времени контакта с тестовой водой, её температуры и химического состава [23–25].

Анализ данных современной зарубежной и отечественной литературы и результаты собственных исследований [26, 27] позволили установить, что большинство мигрирующих из полимерных материалов труб органических веществ не имеет гигиенической регламентации в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения. Многие группы этих органических соединений являются новыми и не изученными в гигиеническом отношении, отсутствуют сведения об их биологической активности, влиянии на здоровье населения, не определён прогноз и потенциальная их опасность для человека и окружающей среды. К наиболее сложным задачам при проведении подобных экспериментов относятся прогнозирование возможных биологических эффектов компонентов сложной смеси, выявление общей токсичности смеси, а также определение того, как использовать эту информацию в дальнейшей оценке влияния на здоровье. Токсические реакции на загрязнители в результате воздействия концентраций, обычно используемых в лабораторных испытаниях, могут не отражать того, как биологические системы реагируют на более низкие уровни в окружающей среде [28], что затрудняет прогноз возможного неблагоприятного воздействия сложных органических смесей на здоровье населения при поступлении с питьевой водой. Следовательно, ненормированные химические соединения, вымываемые из полимерных материалов, необходимо оценивать с изучением аддитивных и синергических неблагоприятных последствий для здоровья человека с учётом возможной адаптации человека к химическим нагрузкам. Это обуславливает актуальность совершенствования экспериментальной токсикологической оценки степени опасности химических соединений, мигрирующих

из материалов, предназначенных для использования в питьевом водоснабжении.

*Целью* санитарно-токсикологического исследования явилось установление уровня возможного отрицательного влияния на организм теплокровных животных смеси органических соединений, вымываемых из материалов труб, планируемых к использованию в питьевом водоснабжении, и прогноз опасности данного комплекса химических соединений для организма человека.

## Материалы и методы

Эксперимент одобрен этическим комитетом ФГБУ «ЦСП» ФМБА России и проведён в соответствии с международными правилами гуманного обращения с животными.

Экспериментальная работа выполнена на 50 нелинейных белых крысах-самцах (питомник), имеющих массу тела 180–200 г. Рацион питания стандартный в соответствии с РД-АПК 3.10.07.02-09. Крыс методом случайной выборки разделили на пять групп и содержали в клетках по пять особей при температуре воздуха плюс  $21 \pm 1$  °C. Содержание животных в процессе эксперимента и вывод из него осуществляли в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г. Условия содержания согласно ГОСТ 33216–2014. Животных выводили из эксперимента путём эвтаназии с применением углекислого газа с последующей декапитацией.

Питьевая вода для животных готовилась на основе дистиллированной воды, настоянной на исследуемых материалах (вытяжках). Вытяжки для заправки настаивались в течение семи дней при комнатной температуре и соотношении объёма воды к площади поверхности материала  $1 \text{ см}^3 \times 1 \text{ см}^2$ . В течение всего эксперимента использовались одни и те же образцы материалов. Перед запаиванием животных вытяжки доводились наборами минеральных солей, разрешённых к применению в практике питьевого водоснабжения, до оптимального показателя общей минерализации 250 мг/л. Исследования, ориентированные на идентификацию и количественное определение трудноретучих органических веществ в воде, выполняли хромато-масс-спектрометрическим методом на хромато-масс-спектрометре Focus GC с DQ II (США) в соответствии с действующими методическими документами по контролю органических веществ. Также определяли показатели, обязательные для оценки материалов, согласно Единым санитарным требованиям\*. Анализ неорганических веществ в водных вытяжках проводился по ГОСТ 31870–2012 методом атомной спектроскопии. При анализе водных вытяжек идентифицированы смеси веществ, содержащие от 7 до 22 органических соединений. Большинство идентифицированных веществ обнаружено в низких концентрациях, для некоторых не установлены предельно допустимые уровни их содержания в питьевой воде.

В эксперименте было сформировано пять групп животных:

- 1-я группа (контроль) – животные получали дистиллированную воду с солями.
- 2-я группа – животные получали вытяжку, настоянную на чугунной трубе с внутренним покрытием из термопласта, (слой 0,3 мм).
- 3-я группа – животные получали вытяжку, настоянную на чугунной трубе с внутренним цементно-песчаным покрытием (слой 2 мм).
- 4-я группа – для животных использовали вытяжку из полиэтиленовой трубы (PE 100) иностранного производства.
- 5-я группа – применяли вытяжку из полиэтиленовой трубы (PE 100) российского производства.

Все материалы планируются к использованию в питьевом водоснабжении.

\* Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299.

Во всех опытах обращали внимание на поведение животных, отношение к корму, внешний вид, реакцию на внешние раздражители. Кровь у крыс отбирали из подъязычной вены в трёх экспериментальных периодах: через 2 нед, 6 нед и 6 мес после начала эксперимента. Морфологический состав периферической крови подопытных крыс оценивали на гематологическом анализаторе Abacus Junior Vet. С помощью тест-наборов ЗАО «Вектор-Бест» определяли ряд стандартных клинико-лабораторных показателей, рекомендованных ОЭСР [29]: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, содержание общего белка и альбумина, содержание триглицеридов и общего холестерина, содержание кортизола. Биохимические исследования биологического материала проведены на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell (модель 2902). Кроме того, определяли сывороточную активность  $\beta$ -N-ацетилглюкозаминидазы (NAG) по скорости расщепления *p*-нитрофенил-N-ацетилглюкозаминида, активность каталазы и глутатионредуктазы в лизатах цельной крови. В пробах суточной мочи крыс на конечном этапе эксперимента (шесть месяцев) измеряли с помощью тест-наборов Spinreact (кальций, фосфор, креатинин). Крыс рассаживали в обменные клетки за сутки до взятия у них периферической крови. Индивидуально учитывали объём выпитой крысой воды, объём мочи, массу тела.

Изучение мутагенного действия образцов водных вытяжек из материалов для изготовления водопроводных труб проводилось в соответствии с «Методическими указаниями по изучению мутагенной активности химических веществ при обеснувании их ПДК в воде» (утв. Минздравом СССР 12.06.1986 г. № 4110-86) и методическими рекомендациями «Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом» (М., 2001). Препараты клеток костного мозга готовили в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка мутагенной активности химических веществ микроядерным методом» (М., 1984). Данный методический подход был апробирован нами в предыдущих экспериментах [30, 31].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной статистической программы Statistica v. 10.0. По биохимическим показателям данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Достоверность различий рассчитана по отношению к контрольной группе животных двусторонним непараметрическим тестом Манна – Уитни, отличия считали значимыми на уровне 0,01 и ниже. При оценке эффектов в толстом кишечнике показатели в контрольной и опытных группах сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ ; в костном мозге долю клеток с микроядрами также сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ ; доли полихроматофильных эритроцитов от суммы всех эритроцитов в костном мозге в опытных и контрольной группе сравнивали по критерию Манна – Уитни. Отличия считали значимыми на уровне 0,05 и ниже.

## Результаты

Изучение влияния вытяжек из материалов, используемых в питьевом водоснабжении, на показатели общего состояния животных опытных и контрольной групп включало оценку динамики массы тела, уровня водопотребления, поведения животных и анализ морфологических показателей крови.

В течение шести месяцев наблюдения животные имели внешний вид и поведение, соответствующие хорошему общему состоянию. Поведение и состояние животных в опытных группах заметно не отличалось от показателей в контрольных группах. Кожный и волосистой покровы и состояние слизистых оболочек также не отличались. Животные контрольной и опытных групп в течение эксперимента равномерно прибавляли в массе тела. Средняя

исходная масса тела крыс на начало эксперимента составила 178–200 г, разброс по исходной массе на превышал 10%. За шесть месяцев масса тела животных увеличилась в среднем на 280–300 г и составила от 500 г в среднем в группе 1 до 558 г в среднем в группе 5, что является статистически отличимой величиной. Изменения морфологического состава крови не носили систематического характера и не выходили за границы физиологической нормы для данного вида животных. В пробах крови крыс из подъязычной вены измерялось 12 биохимических показателей. Полученные данные представлены в табл. 1.

По результатам проведённых измерений наименьшей токсичностью, с учётом изменения использованных биохимических показателей состояния организма подопытных крыс, обладал образец на основе водной вытяжки из термопласта (животные группы 2) (увеличение активности глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах на срок 2 нед). Эти изменения можно отнести к «мягким» признакам нарушения гомеостаза на уровне физиологической адаптационной реакции, поскольку ГР представляет собой защитный фермент, увеличивающий запасы восстановленного глутатиона для борьбы с повреждением клеток.

Вытяжки из других материалов достоверно изменяли от одного до трёх биохимических маркёров за весь эксперимент. Наряду с увеличением сывороточной активности каталазы (у животных группы 3 на сроках 2 нед и 6 мес; у животных групп 4 и 5 на сроках 2 нед и 6 нед). В этих группах отмечены такие изменения, как достоверное снижение сывороточной активности АЛТ на сроке 6 нед (у животных группы 3), что рассматривается в токсикологии как маркёр снижения функции печени, в отличие от клинически значимого повышения этого показателя, происходящего при повреждении мембран гепатоцитов, а также достоверное увеличение сывороточной активности лизосомального фермента NAG, свидетельствующее о наличии в организме повреждённых клеток (группа 4 на сроке 6 мес).

Нарушений со стороны минерального обмена у крыс не наблюдалось: показатели экскреции кальция и фосфора с мочой у животных опытных групп не отличались от контрольной группы (табл. 2). Анализ суточной экскреции креатинина, рассчитанной согласно Spinreact с учётом массы тела животных, показал наличие достоверных изменений у крыс, употреблявших питьевую воду на основе вытяжки из полиэтилена отечественного производства (группа 5). Снижение данного показателя свидетельствует о нарушении функциональной активности почек, но так как при расчёте концентраций учитывалась масса тела, а она достоверно увеличена у животных группы 5, был дополнительно рассчитан клиренс креатинина (скорость очищения крови за единицу времени). Его расчёт не подтвердил предположения о начальных функциональных нарушениях функции почек у животных группы 5, употреблявших питьевую воду на основе вытяжек из полиэтилена отечественного производства.

При вскрытии у животных подопытных групп макроскопически не обнаружено видимых отклонений по сравнению с контролем. При изучении коэффициентов массы внутренних органов подопытных и контрольных крыс статистически значимых изменений в органах не выявлено, исключение составляют животные группы 5, у которых отмечено уменьшение коэффициентов массы семенников (табл. 3).

Мутагенный эффект вытяжек исследовали с использованием полиорганного кариологического теста, включающего оценку микроядер и ряда других показателей. В данном исследовании оценивали эффект в двух органах крыс. В костном мозге проводили классический учёт микроядер в полихроматофильных эритроцитах. В толстой кишке анализировали эпителиальные клетки и учитывали шесть показателей: цитогенетические (микроядра, протрузии и атипичные ядра), показатель пролиферации (частоту клеток в митозе), показатели гибели клеток (клетки с перинуклеарными вакуолями и апоптозными телами). Результаты исследования клеток костного мозга крыс представлены в табл. 4.

Таблица 1 / Table 1

**Биохимические показатели крови крыс, употреблявших питьевую воду на основе вытяжек из исследуемых материалов, на все сроки эксперимента (данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])****Biochemical indicators in the blood of rats that consumed drinking water based on extracts from the studied materials for all periods of the experiment (data are presented as median (Me) and quartiles [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])**

Показатель Indicator	Группа / Group				
	1	2	3	4	5
<i>14 дней / days</i>					
Аланинаминотрансфераза, Е/л Alanine Aminotransferase, E/L	47.5 [43; 53]	47.3 [46; 50]	54.3 [39; 61]	48.0 [39; 54]	52.7 [48; 59]
Аспаратаминотрансфераза, Е/л Aspartate Aminotransferase, E/L	102.5 [87; 116]	100.3 [96; 108]	100.0 [87; 116]	95.0 [86; 101]	113.5 [110; 120]
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, E/L	421.0 [374; 501]	405.0 [348; 420]	438.8 [287; 627]	413.5 [345; 487]	401.3 [351; 454]
Креатинин, мкМ / Creatinine, microns	42.0 [39; 49]	51.2 [46; 57]	46.3 [37; 55]	56.2 [52; 62]	46.0 [41; 49]
Триглицериды, мМ / Triglycerides, mm	1.5 [1.4; 2]	2.2 [1.2; 2.9]	2.5 [1; 3.3]	2.7 [1.8; 3.9]	1.9 [1.1; 2.7]
Холестерин, мМ / Cholesterol, mM	3.2 [2.8; 3.3]	2.9 [2.7; 2.9]	2.9 [2.3; 3.6]	3.0 [2.6; 3.3]	3.1 [3; 3.3]
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	34.0 [30; 35]	31.4 [31; 32]	33.7 [30; 40]	33.0 [32; 35]	31.8 [30; 34]
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	71.0 [70; 73]	74.0 [74; 76]	78.2 [65; 102]	75.5 [70; 79]	75.8 [71; 80]
Кортизол, нМ / Cortisol, nM	120.0 [119; 121]	104.6 [95; 103]	113.8 [101; 120]	90.7 [75; 102]	107.3 [92; 112]
β-N-ацетилглюкозаминидаза, мкмол/л/ч β-N-acetylglucosaminidase, mmol/l/hour	28.7 [27.8; 29.7]	30.2 [26.3; 36.4]	31.5 [27.8; 34.5]	34.5 [33.1; 38.3]	33.5 [31.1; 36.9]
Каталаза, кат/л / Catalase, cat/L	27.8 [26.2; 28.7]	25.6 [22.7; 27]	40.0* [31.3; 49.7]	52.1* [46.4; 57.2]	50.4* [45.4; 55.1]
Глутатионредуктаза, ммол/л/ч Glutathione reductase, mmol/L/hour	21.8 [18.9; 27.6]	32.6* [27.6; 37.6]	27.7 [17.4; 40.5]	30.9 [26.1; 40.5]	22.3 [17.4; 23.2]
<i>6 нед / weeks</i>					
Аланинаминотрансфераза, Е/л Alanine Aminotransferase, E/L	46.5 [43; 60]	40.5 [37; 44]	37.0* [33; 41]	52.5 [44; 59]	46.5 [43; 55]
Аспаратаминотрансфераза, Е/л Aspartate Aminotransferase, E/L	87.0 [86; 97]	85.0 [80; 88]	79.0 [76; 82]	93.5 [89; 107]	102.0 [97; 118]
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, E/L	396.5 [315; 452]	259.5 [246; 422]	333.0 [309; 426]	380.5 [303; 498]	344.5 [261; 354]
Креатинин, мкМ / Creatinine, microns	64.0 [62; 70]	63.5 [59; 72]	53.0 [47; 61]	58.5 [50; 68]	70.5 [52; 72]
Триглицериды, мМ / Triglycerides, mm	2.8 [2.3; 2.9]	2.7 [1.8; 3.1]	2.6 [1.9; 3]	2.4 [1.9; 2.9]	1.7 [1.6; 1.9]
Холестерин, мМ / Cholesterol, mM	2.2 [2; 2.2]	2.2 [2.2; 2.6]	2.2 [2.1; 2.3]	2.5 [2.3; 2.7]	2.3 [2.3; 2.5]
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	32.0 [31; 32]	30.0 [29; 32]	31.0 [28; 32]	32.0 [30; 32]	31.0 [29; 32]
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	72.5 [69; 74]	70.0 [69; 72]	73.5 [73; 75]	74.0 [73; 76]	77.0 [73; 82]
Кортизол, нМ / Cortisol, nM	69.5 [69; 76]	65.0 [60; 71]	46.5 [35; 73]	33.0 [31; 50]	55.0 [44; 73]
β-N-ацетилглюкозаминидаза, мкмол/л/ч β-N-acetylglucosaminidase, mmol/l/hour	22.5 [21.1; 23]	24.5 [22.5; 27.8]	24.7 [22; 30.7]	26.1 [24.4; 34.5]	27.8 [24.9; 30.7]
Каталаза, кат/л / Catalase, cat/L	20.0 [18.4; 21.6]	22.7 [21.6; 23.2]	24.3 [20.5; 24.9]	25.9* [25.9; 29.2]	29.5* [28.6; 29.5]
Глутатионредуктаза, ммол/л/ч Glutathione reductase, mmol/L/hour	23.2 [20.1; 26.1]	24.7 [23.2; 29]	21.8 [20.3; 29]	20.3 [14.5; 20.3]	23.2 [23.2; 26.1]
<i>6 мес / months</i>					
Аланинаминотрансфераза, Е/л Alanine Aminotransferase, E/L	48.5 [42; 80]	50 [42; 53]	47.5 [30; 55]	47 [37; 49]	45 [38; 58]
Аспаратаминотрансфераза, Е/л Aspartate Aminotransferase, E/L	104 [75; 145]	96 [91; 107]	98.5 [83; 156]	96 [93; 106]	105 [83; 150]
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, E/L	167 [112; 184]	112 [107; 142]	141.5 [114; 204]	118 [113; 159]	146 [105; 212]
Креатинин, мкМ / Creatinine, microns	67.5 [53; 88]	56 [51; 62]	64 [43; 83]	73 [47; 78]	69 [53; 92]
Триглицериды, мМ / Triglycerides, mm	1.1 [0.8; 1.8]	1.2 [1.0; 1.8]	1.1 [0.9; 1.7]	1.1 [0.8; 1.7]	1.0 [0.7; 1.9]
Холестерин, мМ / Cholesterol, mM	2.9 [2; 3.6]	2.89 [2.85; 3.12]	2.76 [2.13; 3.92]	2.57 [1.95; 2.84]	2.85 [1.98; 3.76]
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	26.5 [22; 31]	24 [21; 25]	25.5 [20; 28]	23 [22; 25]	24 [22; 28]
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	72 [65; 82]	68 [61; 72]	71.5 [55; 81]	70 [69; 74]	71 [65; 77]
Кортизол, нМ / Cortisol, nM	74 [52; 101]	68 [59; 77]	65 [56; 100]	81 [58; 88]	66 [48; 91]
β-N-ацетилглюкозаминидаза, мкмол/л/ч β-N-acetylglucosaminidase, mmol/l/hour	28.3 [24.4; 29.7]	31.3 [26.8; 34.5]	30.65 [27.3; 38.2]	33.5* [31.1; 36.4]	28.3 [24.9; 39.3]
Каталаза, кат/л / Catalase, cat/L	32.1 [28.1; 32.4]	32.7 [32.4; 32.7]	33.5* [32.4; 34.6]	31.9 [31.4; 32.4]	31.75 [31.1; 33]
Глутатионредуктаза, ммол/л/ч Glutathione reductase, mmol/L/hour	20.9 [18.5; 25.5]	25.5 [23.2; 27.8]	20.8 [13.9; 25.5]	18.5 [18.5; 23.2]	27.8 [20.9; 37]

Примечание. \* – показатели, достоверно отличающиеся от контрольного уровня на соответствующий срок эксперимента ( $p < 0,01$ ).Note: An asterisk indicates indicators that significantly differ from the control level for the corresponding period of the experiment ( $p < 0.01$ ).

Таблица 2 / Table 2

**Биохимические показатели в суточной моче крыс, употреблявших питьевую воду на основе вытяжек из исследуемых материалов, на момент окончания эксперимента (6 мес) (данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей [*Q*<sub>1</sub>; *Q*<sub>3</sub>])**

**Biochemical indicators in the daily urine in rats consumed drinking water based on extracts from the studied materials at the end of the experiment (6 months) (data are presented as median (*Me*) and quartiles [*Q*<sub>1</sub>; *Q*<sub>3</sub>])**

№ группы No. groups	Концентрация / Concentration			
	Кальций, ммоль/л/24ч Calcium, mmol/L/24h	Фосфор, ммоль/л/24ч Phosphorus, mmol/L/24h	Креатинин, мкмоль/л/кг/24ч Creatinine, mmol/L/kg/24h	Индекс креатинина (К мочи • V мочи) / (К плазмы • время сбора в мин) Creatinine index (K urine • V urine) / (K plasma • collection time in min)
1	0.011 [0.008; 0.015]	0.215 [0.187; 0.238]	152.4 [142.9; 161.9]	1.91 [1.73; 2.1]
2	0.014 [0.011; 0.017]	0.225 [0.209; 0.241]	127.5 [119.6; 135.4]	1.96 [1.7; 2.22]
3	0.015 [0.012; 0.018]	0.1 [0.08; 0.12]	121.3 [109.9; 132.7]	1.63 [1.51; 1.75]
4	0.017 [0.01; 0.024]	0.237 [0.221; 0.253]	135.5 [125.7; 145.3]	1.81 [1.62; 2.0]
5	0.012 [0.009; 0.015]	0.23 [0.21; 0.25]	<b>116* [109.5; 122.5]</b>	1.49 [1.36; 1.62]

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* – полужирным шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от контрольного уровня на соответствующий срок эксперимента ( $p < 0,05$ ).

Note: Indicators that significantly differ from the control level for the corresponding period of the experiment ( $p < 0.05$ ) are highlighted with an asterisk and red font.

Таблица 3 / Table 3

**Коэффициенты масс внутренних органов крыс (г/100г массы животного) данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ( $X_{cp} \pm m$ )**

**Mass coefficients of internal organs in rats (g/100 g animal weight) data are presented in the form of arithmetic mean and mean error ( $X \pm m$ )**

№ группы No. groups	Сердце Heart	Печень / Liver	Почки / Kidneys	Селезёнка / The spleen	Семенники / Testes
1	0.32 ± 0.04	2.15 ± 0.21	0.51 ± 0.04	0.18 ± 0.05	0.73 ± 0.05
2	0.33 ± 0.05	2.12 ± 0.16	0.50 ± 0.04	0.18 ± 0.02	0.74 ± 0.07
3	0.31 ± 0.04	2.17 ± 0.15	0.53 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.75 ± 0.05
4	0.37 ± 0.06	2.17 ± 0.16	0.49 ± 0.06	0.17 ± 0.03	0.71 ± 0.07
5	0.33 ± 0.06	2.22 ± 0.14	0.49 ± 0.03	0.17 ± 0.03	<b>0.64* ± 0.06</b>

Таблица 4 / Table 4

**Показатели цитогенетической и цитотоксической активности вытяжек из материалов труб при исследовании клеток костного мозга крыс после шестимесячного запаивания**

**Indicators of cytogenetic and cytotoxic activity of extracts from pipe materials in the study of rat bone marrow cells after six months of sealing**

Группа Group	ПХЭ с микроядрами на 1000 ПХЭ, $X_{cp}$ (95% ДИ*) Polychromatophilic erythrocytes (PCPE) with micronuclei per 1000 PCPE, $X_{ct}$ (95% CI*)	ПХЭ/НХЭ + ПХЭ, $X_{cp} \pm m$ PCPE/NHE + PCPE, $X_{ct} \pm m$
1 Контроль / Control	1.83 (0.44 ÷ 3.23)	0.33 ± 0.04
2 Вытяжка из чугунной трубы с внутренним покрытием из термопласта The hood is made of cast iron pipe with an inner coating of thermoplastic	2.0 (0 ÷ 4.1)	0.34 ± 0.04
3 Вытяжка из чугунной трубы с внутренним цементно-песчаным покрытием The hood is made of cast iron pipe with an internal cement-sand coating	1.0 (0.06 ÷ 1.94)	0.27 ± 0.01
4 Вытяжка из полиэтиленовой трубы (PE100) иностранного производства A hood made of polyethylene pipe (PE 100) of foreign manufacture	0.67 (0 ÷ 1.52)	0.32 ± 0.03
5 Вытяжка из полиэтиленовой трубы (PE 100) производства Россия Polyethylene pipe hood (PE 100) manufactured in Russia	1.17(0.37 ÷ 1.96)	0.36 ± 0.02

Примечание. \* 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Note: \* 95% CI – 95% confidence interval.

Таблица 5 / Table 5

**Показатели цитогенетической и цитотоксической активности вытяжек из материалов труб при исследовании клеток толстого кишечника крыс после шестимесячного запаивания**

Indicators of cytogenetic and cytotoxic activity of extracts from pipe materials in the study of large intestine cells in rats after six months of sealing

Группа Group	Толстый кишечник, доля клеток (%) / The large intestine, the proportion of cells (%)					
	с микроядрами with micronuclei	с протрузиями with protrusions	с атипичными ядрами with atypical nuclei	в митозе in mitosis	с перинуклеарной вакуолью with a perinuclear vacuole	с апоптозными телами with apoptotic bodies
1 Контроль / Control	0.33 ± 0.21	12.0 ± 1.59	19.5 ± 2.32	13.3 ± 5.1	0.83 ± 0.40	0.17 ± 0.17
2 Вытяжка из чугунной трубы с внутренним покрытием из термопласта The hood is made of cast iron pipe with an inner coating of thermoplastic	0.50 ± 0.2	13.83 ± 2.96	24.17 ± 4.71	15.2 ± 4.1	0.50 ± 0.34	1.0 ± 0.82
3 Вытяжка из чугунной трубы с внутренним цементно-песчаным покрытием The hood is made of cast iron pipe with an internal cement-sand coating	0.17 ± 0.17	14.17 ± 1.49	13.83 ± 1.58	<b>26.50 ± 4.60***</b>	0.67 ± 0.33	0.33 ± 0.21
4 Вытяжка из полиэтиленовой трубы (PE100) иностранного производства A hood made of polyethylene pipe (PE 100) of foreign manufacture	0.50 ± 0.22	<b>21.50 ± 3.15***</b>	<b>28.00 ± 9.21**</b>	<b>30.50 ± 12.49***</b>	0.67 ± 0.42	1.83 ± 1.33**
5 Вытяжка из полиэтиленовой трубы (PE 100) производства Россия Polyethylene pipe hood (PE 100) manufactured in Russia	0.17 ± 0.17	14.33 ± 2.51	24.83 ± 7.29*	<b>31.00 ± 14.20***</b>	1.0 ± 0.68	0.5 ± 0.22

Примечание. Сравнение с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  ( $\chi^2$ ).Note: Comparison with control: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$  compared to the control ( $\chi^2$ ).

Частота ПХЭ с микроядрами в среднем в контрольной группе крыс, получавших обычную питьевую воду, составила 1,83%. В опытных группах значение этого показателя варьировало в пределах 0,67–2%, что не отличалось статистически от показателей контрольной группы. Определённый в этом эксперименте уровень клеток с микроядрами в костном мозге животных контрольной и опытных групп находился в диапазоне установленного исторического контроля, соответствующего 2%.

Отношение полихроматофильных эритроцитов к сумме ПХЭ и НХЭ в костном мозге, изменение которого свидетельствует о цитотоксическом действии испытываемых веществ, соответствовало 0,33 в контроле и варьировало в пределах 0,27–0,36 в опытных группах. Отличия этого показателя от контроля недостоверны, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния исследуемых вытяжек на клетки костного мозга.

Таким образом, у самцов крыс, потреблявших питьевую воду, содержащую вытяжки из материалов труб разного состава в течение шести месяцев, показатели цитогенетического (частота клеток с микроядрами) и цитотоксического (отношение ПХЭ к сумме ПХЭ и НХЭ) действия не отличались от контрольного уровня.

Результаты исследования клеток толстого кишечника крыс представлены в табл. 5.

Частота эпителиальных клеток толстого кишечника с микроядрами в контрольной группе крыс составила в среднем 0,33%; в опытных группах этот показатель колебался в пределах 0,17–0,5%, отличий от контроля не было.

Выявлено цитогенетическое действие вытяжки из труб на животных группы 4 (вытяжка из полиэтиленовой трубы (PE 100) иностранного производства). При сравнении частоты клеток с протрузиями, являющейся важным показателем цитогенетического действия, отмечено статистически достоверное повышение частоты клеток в 1,6 раза. Также

выявлено повышение частоты клеток с ядрами атипичной формы в 1,4 раза, что дополнительно подтверждает цитогенетическое действие вытяжки из этих труб. Протрузии ядра в основном были представлены везикулами. Во всём массиве данных отмечено всего три протрузии с более выраженным отделением от ядра (типа «разбитое яйцо»), из них две – в группе крыс, потреблявших вытяжки из полиэтилена иностранного производства. В этой же группе у крыс отмечено достоверное повышение митотической активности в 2,3 раза и значительная активация апоптоза.

В группе 5 (вытяжка из полиэтиленовой трубы (PE 100) отечественного производства) также отмечен неблагоприятный эффект вытяжки, хотя и менее выраженный, чем в группе 4: повышение доли клеток с атипичными ядрами в 1,3 раза ( $\chi^2 = 3,94$ ) и активация пролиферации в 2,3 раза, что можно рассматривать как цитотоксический эффект.

У крыс из группы 3 (вытяжка из чугунной трубы с внутренним цементно-песчаным покрытием) отмечена двукратная активация пролиферативной активности, что можно рассматривать как возможное цитотоксическое действие. Никаких изменений исследуемых показателей не выявлено у крыс из группы 2 (вытяжка из чугунной трубы с внутренним покрытием из термопласта). Это даёт основание признать потенциальную мутагенную опасность лишь полиэтилена иностранного производства (животные группы 4) в случае применения для покрытия внутренних поверхностей водопроводных труб.

Некротических изменений в клетках эпителия кишечника изученные вытяжки не вызвали, но при воздействии вытяжки из полиэтилена иностранного производства отмечено повышение частоты клеток с поглощёнными апоптозными телами.

Все вытяжки, кроме вытяжки из трубы с внутренним покрытием из термопласта, увеличивали митотический индекс в эпителии кишечника. Повышенная частота митозов может

означать как истинное повышение пролиферативной активности клеток в ткани, так и накопление митозов за счёт увеличения продолжительности митоза или отдельных его фаз. Проведённый нами анализ индекса фаз митоза не показал накопления метафаз. Единственным статистически значимым сдвигом индекса фаз было увеличение доли клеток в стадии ана-телофазы после потребления животными вытяжки из трубы с внутренним цементно-песчаным покрытием (группа 3) ( $p = 0,045$ , критерий Манна – Уитни). Таким образом, отмеченное повышение клеток в митозе с большой вероятностью свидетельствует о собственно митогенной активности вытяжек из трёх изученных материалов.

## Обсуждение

В результате санитарно-токсикологического экспериментального исследования получены данные, доказывающие возможность отрицательного влияния на организм теплокровных животных смеси органических соединений, вымываемых из материалов труб, используемых в питьевом водоснабжении. В условиях эксперимента при длительном воздействии смеси органических соединений, в том числе не изученных в гигиеническом отношении, выявлена общетоксическая и мутагенная активность вытяжек из исследованных образцов полимерных материалов. Для эксперимента были выбраны материалы, принадлежащие к одной группе полимеров (полиэтилены), однако биологическое действие вытяжек не было одинаковым. Так, у животных группы 2, как и у животных группы 3 (вытяжка из чугунной трубы с внутренним цементно-песчаным покрытием), наблюдались лишь незначительные изменения биохимических показателей, которые не нарастают в зависимости от длительности потребления исследованных вод и отражали лишь адаптационные процессы. Вытяжки не проявляли мутагенного действия.

В группе животных 4 (вытяжки из полиэтиленовых труб (PE 100) иностранного производства) отмечено достоверное увеличение сывороточной активности лизосомального фермента NAG, свидетельствующее о наличии в организме повреждённых клеток на сроке шесть месяцев. Вытяжки оказывали цитогенетическое действие на эпителиальные клетки толстого кишечника крыс, усиливали пролиферативную активность и апоптоз клеток. Выявленные в данном исследовании изменения изученных цитогенетических показателей можно оценить как наиболее неблагоприятные.

У животных группы 5 (вытяжки из полиэтиленовых труб (PE 100) отечественного производства) на шестом месяце эксперимента средняя масса тела была достоверно увеличена по сравнению с массой животных контрольной группы, также отмечено уменьшение коэффициентов масс

семенников. Достоверные изменения массы тела животных в экспериментах встречаются крайне редко, поэтому можно предположить, что были задействованы какие-либо эндокринологические нарушения. Однако при планировании эксперимента не предполагалось подобного действия вытяжки, из гормонов определяли только кортизол, поэтому подтвердить данное предположение не представилось возможным. У животных группы 5 наблюдались незначительные адаптационные изменения биохимических показателей, была повышена доля клеток с атипичными ядрами и пролиферативная активность клеток толстого кишечника.

## Заключение

1. Экспериментально на теплокровных животных установлено неблагоприятное воздействие двух составов органических соединений, вымываемых из полимерных труб, при шестимесячном совместном биологическом воздействии. Подтверждена необходимость учёта и моделирования всего комплекса химических соединений, мигрирующих из полимерсодержащих материалов, контактирующих с питьевой водой.

2. Биологическое воздействие водных вытяжек, настоянных на образцах чугунной трубы с внутренним покрытием из термопласта, было кратковременным, проходящим и выявлялось лишь по показателю глутатионредуктазы, что позволяет отнести это влияние к адаптационной компенсаторной реакции подпорогового воздействия. Следовательно, этот материал можно рассматривать как допустимый при использовании в водоснабжении.

3. Различающийся в определённой мере характер биологического воздействия полиэтиленовых труб отечественного и иностранного производства свидетельствует о важности вклада в суммарную токсичность водных вытяжек минорных компонентов, представленных различными добавками, что ещё раз подчёркивает необходимость углублённого аналитического исследования водной миграции при гигиенической оценке новых водотранспортирующих материалов. Такое исследование позволит выявить как индикаторный компонент, так и градации малых составляющих по косвенным показателям характера и степени их возможного влияния на суммарную токсичность. Необходимость разработки и внедрения методологии учёта вклада выявляемых ненормированных химических веществ была обоснована нами в предыдущей работе [32].

4. В качестве перспективных следует рассмотреть исследование возможных негативных процессов так называемого «старения материалов» (особенно полимерных на органической основе), связанного с явлениями химической и микробной деструкции.

## Литература

(п.п. 3–5, 7–13, 15, 17, 20–22, 26, 28 см. References)

1. Кимельблат В.И. Трубопроводы из термопластов. *Полимеры в строительстве: научный интернет-журнал*. 2014; (1): 72–92. <https://elibrary.ru/oktjgg>
2. Басалаева Л.В., Шафран Л.М. Совершенствование методических подходов к гигиенической оценке отвержденных лакокрасочных покрытий, используемых в хозяйственно-питьевом водоснабжении транспортных объектов. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2008; (4): 114–26. <https://elibrary.ru/rabhcg>
6. Алексеева А.В., Евсеева И.С., Ушакова О.В., Трегубова Л.Ю. Систематический обзор о возможности применения различных видов полимерной и полимерсодержащей тары для многократного использования (Обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2020; 101(5): 527–31. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-5-527-531> <https://elibrary.ru/nqfufa>
14. Уколов А.И., Кессених Э.Д., Радилев А.С., Гончаров Н.В. Токсикометаболизм: определение маркеров хронического воздействия малых доз алифатических углеводородов. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017; 53(1): 23–32. <https://elibrary.ru/yjhbht>
16. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани С.Л., Синицына О.О., Шашин Т.А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования. *Анализ риска здоровью*. 2015; (2): 4–11. <https://elibrary.ru/rzodok>
18. Нагорный П.А. *Комбинированное действие химических веществ и методы его гигиенического изучения*. М.: Медицина; 1984: 5–20.
19. Кацнельсон Б.А. Комбинированное действие химических веществ. В кн.: Курляндский Б.А., Филов В.А., ред. *Общая токсикология*. М.: Медицина; 2002: 497–520.
23. Калугина Е.В., Горбунова Т.Л. К вопросу о миграции вредных веществ из полимерных материалов. Обзор. *Пластические массы*. 2007; (8): 52–5. <https://elibrary.ru/ibdyqh>
24. Алексеева А.В., Савостикова О.Н. Методические подходы к повышению надежности оценки факторов риска здоровью при использовании полимерных материалов в системе питьевого водоснабжения. *Анализ риска здоровью*. 2022; (2): 38–47. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.2.04> <https://elibrary.ru/hsunmg>
25. Алексеева А.В., Савостикова О.Н., Мамонов Р.А. Сравнительный анализ методов оценки возможности применения полимерных материалов в питьевом водоснабжении, закрепленных в законодательствах России и Германии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; (10–2): 263–7. <https://elibrary.ru/uuyvsgo>
27. Алексеева А.В., Савостикова О.Н. Гигиеническая оценка возможности применения полиуретановых покрытий в практике



## Original article

- питьевого водоснабжения. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(5): 487–92. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-5-487-492> <https://elibrary.ru/jrljss>
29. Хрипач Л.В., Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Князева Т.Д., Коганова З.И., Железняк Е.В. и др. Биохимические критерии в санитарно-токсикологических опытах на лабораторных животных – что нового несут рекомендации ОЭСР? В кн.: Онищенко Г.Г., Курляндский Б.А., ред. *IV Съезд токсикологов России. Сборник трудов*. М.; 2013: 533–5. <https://elibrary.ru/syihnj>
  30. Сычева Л.П., Муравьева Л.В., Журков В.С., Михайлова Р.И., Савостикова О.Н., Алексеева А.В. и др. Изучение мутагенного и цитотоксического действия наносеребра и сульфата серебра в половых клетках мышей *in vivo*. *Российские нанотехнологии*. 2016; 11(3-4): 95–100. <https://elibrary.ru/vtrptmd>
  31. Сычева Л.П., Михайлова Р.И., Беляева Н.Н., Журков В.С., Юрченко В.В., Савостикова О.Н. и др. Изучение мутагенного и цитотоксического действия многослойных углеродных нанотрубок и активного угля в шести органах мышей *in vivo*. *Российские нанотехнологии*. 2015; 10(3-4): 120–5. <https://elibrary.ru/tqufdv>
  32. Рахманин Ю.А., Додина Н.С., Алексеева А.В. Современные актуализированные направления совершенствования методологии оценки и управления химическими рисками здоровью. *Анализ риска здоровью*. 2023; (4): 33–41. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.4.03> <https://elibrary.ru/phekfb>

## References

1. Kimel'blat V.I. Thermoplastics pipes. *Polimery v stroitel'stve: nauchnyi internet-zhurnal*. 2014; (1): 72–92. <https://elibrary.ru/oktjgg> (in Russian)
2. Basalaeva L.V., Shafran L.M. Perfection of methodical approaches to a hygienic estimation of the dried paints coverings used in drinking water supply of transport objects. *Aktual'nye problemy transportnoi meditsiny*. 2008; (4): 114–26. <https://elibrary.ru/rabher> (in Russian)
3. Wee S.Y., Aris A.Z., Yusoff F.M., Praveena S.M. Occurrence of multiclass endocrine disrupting compounds in a drinking water supply system and associated risks. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 17755. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74061-5>
4. Cortina-Puig M., Hurtado-Fernandez E., Lacorte S. Plasticizers in drinking water and beverages. *Curr. Anal. Chem.* 2018; 14(4): 344–57. <https://doi.org/10.2174/1573411013666170922145949>
5. Wee S.Y., Ismail N.A.H., Haron D.E.M., Yusoff F.M., Praveena S.M., Aris A.Z. Pharmaceuticals, hormones, plasticizers, and pesticides in drinking water. *J. Hazard. Mater.* 2022; 424(Pt. A): 127327. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127327>
6. Alekseeva A.V., Evseeva I.S., Ushakova O.V., Tregubova L.Yu. The possibility of using different types of polymeric and polymer-containing reusable containers (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 101(5): 527–31. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-5-527-531> <https://elibrary.ru/nqfufa> (in Russian)
7. Vogel S.A. The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol A “safety”. *Am. J. Public Health*. 2009; 99(Suppl. 3): S559–66. <https://doi.org/10.2105/ajph.2008.159228>
8. Moon M.K. Concern about the safety of bisphenol A substitutes. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43(1): 46–8. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0027>
9. Liu B., Lehmler H.J., Sun Y., Xu G., Sun Q., Snetselaar L.G., et al. Association of bisphenol A and its substitutes, bisphenol F and bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43(1): 59–75. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0045>
10. Liu B., Lehmler H.J., Sun Y., Xu G., Liu Y., Zong G., et al. Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross-sectional study. *Lancet Planet Health*. 2017; 1(3): e114–22. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(17\)30049-9](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(17)30049-9)
11. Pelch K., Wignall J.A., Goldstone A.E., Ross P.K., Blain R.B., Shapiro A.J., et al. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology*. 2019; 424: 152235. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.06.006>
12. Siracusa J.S., Yin L., Measel E., Liang S., Yu X. Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reprod. Toxicol.* 2018; 79: 96–123. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.005>
13. Usman A., Ikhlās S., Ahmad M. Occurrence, toxicity and endocrine disrupting potential of Bisphenol-B and Bisphenol-F: A mini-review. *Toxicol. Lett.* 2019; 312: 222–7. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.018>
14. Ukolov A.I., Kessenikh E.D., Radilov A.S., Goncharov N.V. Toxicometabolomics: identification of markers of chronic exposure to low doses of aliphatic hydrocarbons. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2017; 53(1): 23–32. <https://doi.org/10.1134/S0022093017010033> <https://elibrary.ru/yvoqib> (in Russian)
15. Barrick A., Laroche O., Boundy M., Pearman J.K., Wiles T., Butler J., et al. First transcriptome of the copepod *Glydiferens pectinatus* subjected to chronic contaminant exposures. *Aquat. Toxicol.* 2022; 243: 106069. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.106069>
16. Rakhmanin Yu.A., Novikov S.M., Avaliani S.L., Sinitsyna O.O., Shashina T.A. Actual problems of environmental factors risk assessment on human health and ways to improve it. *Analiz riska zdorov'yu*. 2015; (2): 4–11. <https://elibrary.ru/cwdqgf> (in Russian)
17. Altenburger R., Scholz S., Schmitt-Jansen M., Busch W., Escher B.I. Mixture toxicity revisited from a toxicogenomic perspective. *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46(5): 2508–22. <https://doi.org/10.1021/es2038036>
18. Nagornyi P.A. *Combined Action of Chemicals and Methods of Its Hygienic Study [Kombinirovannoe deystvie khimicheskikh veshchestv i metody ego gigienicheskogo izucheniya]*. Moscow: Meditsina; 1984: 5–20. (in Russian)
19. Katsnel'son B.A. The combined effect of chemicals. In: Kurlyandskii B.A., Filov V.A., eds. *General Toxicology [Obshchaya toksikologiya]*. Moscow: Meditsina; 2002: 497–520. (in Russian)
20. Giani F., Mastro R., Trovato M.A., Malandrino P., Russo M., Pellegri G., et al. Heavy metals in the environment and thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(16): 4052. <https://doi.org/10.3390/cancers13164052>
21. Dong L., Jiang Z., Yang L., Hu F., Zheng W., Xue P., et al. The genotoxic potential of mixed nitrosamines in drinking water involves oxidative stress and Nrf2 activation. *J. Hazard. Mater.* 2022; 426: 128010. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.128010>
22. Heys K.A., Shore R.F., Pereira M.G., Jones K.C., Martin F.L. Risk assessment of environmental mixture effects. *RSC Adv.* 2016; 6(53): 47844–57. <https://doi.org/10.1039/C6RA05406D>
23. Kalugina E.V., Gorbunova T.L. To the question of migration of harmful substances from polymeric materials. Overview. *Plasticheskie massy*. 2007; (8): 52–5. <https://elibrary.ru/ibdyqh> (in Russian)
24. Alekseeva A.V., Savostikova O.N. Methodical approaches to raising the reliability of health risk assessment when using polymer materials in drinking water supply. *Analiz riska zdorov'yu*. 2022; (2): 38–47. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.2.04> <https://elibrary.ru/gzpcbi>
25. Alekseeva A.V., Savostikova O.N., Mamonov R.A. Methodical issues of assessment of possibility of application in drinking water supply of polymeric materials. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; (10–2): 263–7. <https://elibrary.ru/uuyvsg> (in Russian)
26. Baken K.A., Sjerps R.M.A., Schriks M., van Wezel A.P. Toxicological risk assessment and prioritization of drinking water relevant contaminants of emerging concern. *Environ. Int.* 2018; 118: 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.006>
27. Alekseeva A.V., Savostikova O.N. Hygienic assessment of the possibility of using polyurethane coatings in the practice of drinking water supply. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(5): 487–92. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-5-487-492> <https://elibrary.ru/jrljss> (in Russian)
28. Llabjani V., Trevisan J., Jones K.C., Shore R.F., Martin F.L. Derivation by infrared spectroscopy with multivariate analysis of bimodal contaminant-induced dose-response effects in MCF-7 cells. *Environ. Sci. Technol.* 2011; 45(14): 6129–35. <https://doi.org/10.1021/es200383a>
29. Khripach L.V., Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I., Knyazeva T.D., Koganova Z.I., Zheleznyak E.V., et al. Biochemical criteria in sanitary and toxicological experiments on laboratory animals – what new do the OECD recommendations bring? In: Onishchenko G.G., Kurlyandskii B.A., eds. *IV Congress of Toxicologists of Russia. Collection of Works [IV S'ezd toksikologov Rossii. Sbornik trudov]*. Moscow; 2013: 533–5. <https://elibrary.ru/syihnj> (in Russian)
30. Sycheva L.P., Murav'eva L.V., Zhurkov V.S., Mikhailova R.I., Savostikova O.N., Alekseeva A.V., et al. Study of cytogenetic and cytotoxic effects of nanosilver and silver sulfate in germ cells of mice *in vivo*. *Rossiiskie nanotekhnologii*. 2016; 11(3-4): 95–100. <https://doi.org/10.1134/S1995078016020191> <https://elibrary.ru/wwfqez> (in Russian)
31. Sycheva L.P., Mikhailova R.I., Belyaeva N.N., Zhurkov V.S., Yurchenko V.V., Savostikova O.N., et al. Study of mutagenic and cytotoxic effects of multiwalled carbon nanotubes and activated carbon in six organs of mice *in vivo*. *Rossiiskie nanotekhnologii*. 2015; 10(3-4): 120–5. <https://doi.org/10.1134/S1995078015020184> <https://elibrary.ru/ufuteb> (in Russian)
32. Rakhmanin Yu.A., Dodina N.S., Alekseeva A.V. Modern updated directions for improving the methodology for assessing and managing chemical health risks. *Analiz riska zdorov'yu*. 2023; (4): 33–41. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.4.03> <https://elibrary.ru/phekfb> (in Russian)

## Информация об авторах:

Алексеева Анна Венедиктовна, канд. мед. наук, начальник отд. гигиены, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: AAlekseeva@cspzmz.ru  
 Рахманин Юрий Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотр. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: awme@mail.ru  
 Михайлова Руфина Ириарховна, доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: RMihaylova@cspzmz.ru  
 Егорова Наталия Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: NEgorova@cspzmz.ru

*Хрипач Людмила Васильевна*, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: LKhripach@cspmz.ru

*Юрченко Валентина Васильевна*, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: VYurchenko@cspmz.ru

### Information about authors:

*Anna V. Alekseeva*, MD, Ph.D., Head of department of hygiene, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0422-8382> E-mail: AAlekseeva@cspmz.ru

*Yuriy A. Rakhmanin*, MD, Ph.D., DSci., Professor, Academician of the RAS, Chief researcher, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2067-8014> E-mail: awme@mail.ru

*Natalia A. Egorova*, MD, Ph.D., DSci., Leading Researcher of the Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6751-6149> E-mail: NEgorova@cspmz.ru

*Rufina I. Mikhailova*, MD, Ph.D., DSci., Professor, Leading Researcher of the Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7194-9131> E-mail: RMihaylova@cspmz.ru

*Ludmila V. Khripach*, MD, Ph.D., DSci., Leading Researcher of the Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085> E-mail: LKhripach@cspmz.ru

*Valentina V. Yurchenko*, MD, Ph.D., Leading Researcher of the Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4377-245X> E-mail: VYurchenko@cspmz.ru