

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Маркова О.Л.¹, Шилов В.В.^{1,2}, Кузнецов А.В.¹, Метелица Н.Д.¹

Сравнительная оценка подходов к проблеме биомониторинга здоровья человека отечественных и зарубежных исследователей (обзор литературы)

¹ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, Санкт-Петербург;

²ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург

Экологическая безопасность является одним из приоритетных направлений устойчивого развития Российской Федерации. Нарастающее поступление химических загрязнителей в результате деятельности объектов промышленности, энергетики, транспорта и капитального строительства в среду обитания ведёт к возникновению рисков причинения вреда жизни и здоровью людей. Целью настоящей работы являлось определение подходов к гармонизации европейской и российской систем биомониторинга человека, позволяющего оценить влияние вредных химических загрязнителей окружающей среды на здоровье человека. Материалами исследований явились международные и российские нормативно-правовые акты, методические материалы, использован комплекс общенаучных методов. В работе рассмотрены основные проблемы, возникающие при оценке экспозиции к химическим загрязнителям с использованием метода биомониторинга человека (БМЧ). В результате анализа методических материалов Российской Федерации и европейских стран при проведении БМЧ выявлены несовершенства российской нормативно-методической базы. Показаны проблемные области при проведении биомониторинговых исследований: выбор информативного биомаркера и биологического материала; отсутствие стандартизованных методик отбора проб, гармонизированных методов анализа биологических материалов, представления результатов, определение допустимых уровней воздействия. Перечисленные несоответствия приводят к получению несопоставимых результатов, что снижает уровень достоверности и значимости проведённых эпидемиологических исследований. В работе обобщён опыт международных исследований европейских стран, который может являться основой для разработки регламента проведения БМЧ в Российской Федерации. Данный документ должен быть гармонизирован в соответствии с положениями европейских документов, быть единым в терминологическом плане.

Ключевые слова: нормативно-методическая база; биомониторинг человека; химические загрязнители; среда обитания.

Для цитирования: Маркова О.Л., Шилов В.В., Кузнецов А.В., Метелица Н.Д. Сравнительная оценка подходов к проблеме биомониторинга здоровья человека отечественных и зарубежных исследователей (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (6): 545-550. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-6-545-550>

Для корреспонденции: Маркова Ольга Леонидовна, кандидат биол. наук, ст. науч. сотр. отдела анализа рисков здоровью населения ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья», 191036, Санкт-Петербург. E-mail: olleonmar@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Шилов В.В., Маркова О.Л.; сбор и обработка материалов – Кузнецов А.В., Метелица Н.Д.; написание текста – Маркова О.Л.; редактирование – Метелица Н.Д.; утверждение окончательного варианта статьи – Шилов В.В.; ответственность за целостность всех частей статьи – Маркова О.Л.

Поступила 12.03.2020

Принята к печати 25.05.2020

Опубликована 29.07.2020

Markova O.L.¹, Shilov V.V.^{1,2}, Kuznetsov A.V.¹, Metelitsa N.D.¹

Comparative assessment of approaches to human biomonitoring problem by national and foreign researchers (literature review)

¹North-West Public Health Research Center, Saint-Petersburg, 191036, Russian Federation;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Environmental safety is one of the sustainable development priorities of the Russian Federation. Increasing chemical pollutant emissions resulting from activities of industry, power engineering, traffic, and capital construction facilities into the environment cause both human life and health hazard risks. The object of this study was identifying approaches to harmonization of European and Russian human biomonitoring systems, which contributes to an assessment of harmful environmental chemical pollutant effects on human health. International and Russian regulatory legal acts, procedural documents were used as study materials, a set of general research methods was applied. Major problems that arise when assessing chemical pollutant exposures using human biomonitoring methods (HBM) are considered. The analysis of procedural materials of Russian Federation and European countries used in HBM revealed certain imperfections of Russian regulatory and procedural framework. Challenges in biomonitoring study are shown as follows: the choice of an informative biomarker and biological material; lack of standardized sampling techniques, harmonized methods for the analysis of biological materials, presentation of results, determination of allowable exposure levels. These discrepancies result in incommensurate results reducing reliability and significance levels

of epidemiological studies. The paper summarizes international research experience in European countries, which could be the basis for the development of regulations for carrying out HBM in the Russian Federation. This document should be harmonized following the provisions of European documents, be terminologically uniform.

К е у о р д с : regulatory and procedural basis; human biomonitoring; chemical pollutants; human environment.

For citation: Markova O.L., Shilov V.V., Kuznetsov A.V., Metelitsa N.D. Comparative assessment of approaches to human biomonitoring problem by national and foreign researchers (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (6): 545-550. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-6-545-550>. (In Russian)

For correspondence: Olga L. Markova, MD, Ph.D., senior researcher, Department of Population Health Risks Analysis, North-West Public Health Research Center, Saint-Petersburg, 191036, Russian Federation. E-mail: olleonmar@mail.ru

Information about authors:

Markova O.L., <https://orcid.org/0000-0002-4727-7950>; Shilov V.V., <https://orcid.org/0000-0003-3256-2609>
Kuznetsov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6748-3372>; Metelitsa N.D., <https://orcid.org/0000-0003-3479-5844>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: Markova O.L. – the concept and design of the study, writing the text. Shilov V.V. – the concept and design of the study Kuznetsov A.V. – collection and processing of data. Metelitsa N.D. – collection and processing of data, editing the text. All co-authors – approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Received: March 03, 2020

Accepted: May 25, 2020

Published: July 29, 2020

Стратегия национальной безопасности Российской Федерации в качестве одной из составляющих устойчивого развития страны рассматривает экологическую безопасность¹. Важность данного стратегического направления обусловлена влиянием химических загрязнителей выбросов объектов промышленности, энергетики, транспорта и капитальной строительства на среду обитания, являющихся причиной возникновения рисков причинения вреда жизни и здоровью людей. Состояние окружающей среды на 15% территории Российской Федерации, где сосредоточена большая часть населения страны, производственных мощностей и наиболее продуктивные сельскохозяйственные угодья, оценивается как неблагоприятное по экологическим параметрам. Оценка загрязнения среды обитания на состояние здоровья населения реализуется в Российской Федерации в рамках проведения социально-гигиенического мониторинга [1, 2]. Согласно государственному докладу Роспотребнадзора, основным приоритетным санитарно-гигиеническим фактором, определяющим негативную нагрузку и формирующим состояние здоровья населения в 2018 г. в 46 субъектах Российской Федерации, была комплексная химическая нагрузка (химическое загрязнение продуктов питания, питьевой воды, атмосферного воздуха и почвы) с численностью подверженного населения – 82,8 млн человек (56,4% населения)². В этой связи дополнение социально-гигиенического мониторинга биологическим мониторингом человека (БМЧ) для оценки риска здоровья населения может рассматриваться как эффективный инструмент для принятия управленческих решений.

В странах Евросоюза, США, Канаде, Австралии, Японии, а также в ряде других государств созданы и успешно функционируют национальные системы биологического мониторинга человека (БМЧ), охватывающие различные группы населения. В рамках БМЧ проводится измерение более 300 химических веществ, содержащихся в окружающей среде [3].

Согласно международной формулировке (Центр по контролю и профилактике заболеваний США), биомониторинг человека включает измерение химических веществ окружающей среды в биологических тканях и жидкостях человека. Во всём мире биомониторинг признан как стандарт для оценки воздействия (экспозиции) токсических веществ на человека и основа для реагирования на серьёзные проблемы общественного здравоохранения [4].

Данные биомониторинга отражают общее содержание вредных веществ в организме при поступлении из окружающей среды через воздух, воду, пищу, почву, пыль и потребительские товары.

Полученные данные позволяют своевременно и эффективно решать задачи по прогнозированию и управлению рисками специфических видов нарушений здоровья, обусловленных воздействием на организм вредных химических факторов, а также проводить доказательную оценку вреда, связанного с этими рисками [5].

Результаты биомониторинга характеризуются большей объективностью по сравнению с оценкой риска здоровью, основанной на периодических измерениях содержания вредных веществ в отдельных объектах окружающей среды, сопряжённой с большими неопределённостями, что приводит к серьёзным ошибкам в оценке рисков и определении объёмов неотложных мер по их снижению.

Цель исследования – найти подходы к гармонизации европейской и российской систем биомониторинга человека, позволяющего оценить влияние вредных химических загрязнителей окружающей среды на здоровье человека.

На сегодняшний день основные термины, выбор приоритетных химических веществ и биологических материалов для контроля, основные принципы проведения работ представлены в двух методических указаниях и руководстве: МУ 2.1.10.2809-10 [6], МУ 2.1.10.3165-14 [7], Р. 2.1.10.1920-04 [8]. Аналитическое обеспечение БМЧ представлено сборниками методических указаний по определению вредных веществ в биологических средах, утверждённых Главным государственным врачом РФ.

Анализ биологических материалов на содержание химических веществ, характеризующих контакт с фактором среды, является одним из составляющих элементов при проведении медико-биологических исследований, применяемых для формирования доказательной базы вреда здоровью под воздействием среды обитания. В медико-биологические исследования также включены клинические, функциональные исследования, медицинские осмотры. В представленных документах основное внимание уделено установлению зависимостей в системе «среда обитания – здоровье населения», формированию доказательной базы причинения вреда здоровью. В Российской Федерации накоплен практический опыт формирования доказательных баз причинения вреда здоровью населения под воздействием химических загрязнителей [9–11].

Значительно менее методически проработаны поэтапные этапы проведения биомониторинга человека в отличие от нормативных документов и результатов крупных международных проектов, проводимых в странах Европы.

¹ Указ Президента РФ от 19 апреля 2017 г. № 176 «О Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года».

² Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году».

Таблица 1

Этапы проведения биомониторинга человека, представленные в нормативных материалах

Процедура	Европейские документы	Отечественные документы
Выбор биомаркера	Перечень информативных биомаркеров, которые в наибольшей степени отражают воздействие токсического вещества с учётом разработанных критериев и доказательной базы [12]	Справочная информация [7, 8]
Выбор биологического материала	Перечень с указанием: материала, популяции, преимуществ, ограничений, химических соединений [5, 12]	Справочная информация [6, 7]
Отбор биологического материала	В соответствии со стандартизованными методиками ВОЗ [3, 12]	Не отражён в достаточном объёме в методических указаниях на измерение химических элементов в биосредах [6, 7]
Определение допустимых уровней воздействия	Основывается на результатах токсикологических, и эпидемиологических исследований: значения БМЧ I – БМЧ II), полученные Комиссией по биомониторингу человека Федерального агентства (Германии) по окружающей среде; значения биомониторинговых эквивалентов (БЭ) [13–15]	Литературные источники без указания на проведённые исследования. Критерий оценки – сравнение с группой сравнения, с фоновыми региональными уровнями, референтные уровни [6–8]
Референтные значения содержания определяемых биомаркеров	Устанавливаются на популяционном уровне (P90, P95) для разных групп населения [16]	Фоновые значения [6, 7]
Статистическая обработка	Среднегеометрические значения, минимальные, максимальные значения, расчёт процентилей распределения (P90, P95), доля проб, превышающих референтное значение [16]	Среднеарифметические значения [6]. Выполнение теста на нормальность распределения с использованием критерия Пирсона. Нормальное распределение: среднее, критерий Стьюдента для оценки межгрупповых различий. Распределение отличное: медиана, 25-й и 75-й процентиля, критерий Манна–Уитни [7]
Рекомендации профилактики	Рекомендации ВОЗ, FDA/US	–
Аналитическое обеспечение	Организовано более 40 лабораторий, имеющих опыт, участвовавших в международных сличительных испытаниях	Методические указания не гармонизированы, отсутствие отечественных стандартных образцов на содержание веществ в биологических средах

При сопоставлении ряда основных положений европейских и отечественных документов просматривается ряд несоответствий (табл. 1).

Критерии выбора биомаркера в европейских исследованиях сформированы в виде набора требований: с учётом распространённости экспозиции, риска здоровью, необходимости отражать воздействие на здоровье, наличие количественной информации, валидности и технических лабораторных возможностей определения, доступности биологического материала. Оценка биомаркера проводится по 6 критериям. Предложенные биомаркеры получают оценки: низкая, средняя, высокая. На основе суммарной оценки выбирается биомаркер [12]. Выбор биомаркера в отечественных документах носит рекомендательный характер и не подтверждён фармакокинетическими исследованиями.

При выборе биомаркера одновременно рассматривается вопрос и о специфическом и информативном биологическом материале. Учитываются физико-химические свойства загрязнителя и его метаболитов, доступность биологического материала, аналитические возможности [5, 12]. Выбор биологического материала в отечественных документах приведён без учёта вышеуказанных критериев.

Процедура отбора проб биологического материала включает несколько этапов: материалы для сбора образцов, инструкцию по отбору, вопросник, этикетки с идентификационными номерами. В зависимости от заявленного биологического материала в процедуру отбора вносятся уточнения [3, 12]. В отечественных методических указаниях на определение химических веществ в биосредах по использованию биомаркеров для оценки загрязнения среды в разделе отбор проб представлена неполная информация.

В мировой практике определение допустимых уровней воздействия основывается на результатах токсикологических и эпидемиологических исследований. Для оценки данных БМЧ используются разработанные Комиссией БМЧ Агентства по окружающей среде Германии биологические пределы экспозиции. Полученные значения биомаркеров в биосредах сравниваются с референтными значениями БМЧ. Общеизвестные связанные со здоровьем биологические пределы экспозиции – это значения БМЧ I и БМЧ II немецких специалистов. Повышенный риск возникновения вредных эффектов для здоровья создаётся, если концентрация превышает БМЧ II [13, 14]. Надо отметить, что интерпретация данных предполагает, что для каждого биомаркера рассчитываются базовые статистические показатели. Помимо референтных значений БМЧ имеют важное значение эквиваленты биомониторинга (БЭ). БЭ определяется как концентрация химического вещества или метаболита в биологической среде, соответствующая рекомендованным значениям экспозиции или критериям токсичности [15]. В отечественных методических документах указаны диапазоны концентраций химических веществ в биологических средах без указания источников и оценки полученных значений. Анализ результатов определения биомаркеров в международных исследованиях предусматривает определение верхних процентилей P90, P95, которые рассматриваются как референтные значения для данной популяции в отличие от фоновых значений биомаркеров по российской методологии [16].

Перечисленные несоответствия на всех этапах анализа химических загрязнителей в биосредах приводят к получению несопоставимых результатов, что снижает уровень достоверности и значимости проведённых эпидемиологических исследований.

Обобщённые результаты статистического анализа значений биомаркеров в неинвазивных средах в проекте DEMOCOPHES, характеризующие содержание данных компонентов в европейских странах

Биомаркер	Объект исследования	Дети			Матери		
		средние значения	P90	рекомендуемые значения	средние значения	P90	рекомендуемые значения
Ртуть, мкг/г	Волосы	0,14	0,82	2,3 (FAO/WHO)	0,22	1,3	2,3
Котинин, мкг/г	Моча	0,80	5,1	Не определено	2,7	1237,0	Не определено
Кадмий, мкг/г	Моча	0,07	0,22	0,5–2 (БМЧ I–II)	0,22	0,62	1–4 (БМЧ I–II)
Бисфенол А, мкг/г	Моча	2,0	7,4	1500 (БМЧ I)	1,8	6,7	2500 (БМЧ I)
Метаболиты фталатов, мкг/г	Моча	47,6	141,0	500 (БМЧ I)	29,2	93,0	300 (БМЧ I)

Современные представления об оценке экспозиции к химическим загрязнителям основываются на масштабных международных исследованиях в европейских странах. Научный консорциум COPHES (Консорциум по проведению биомониторинга человека) объединяет 35 учреждений из 27 европейских стран по созданию общеевропейской системы БМЧ. Программа COPHES занимается разработкой методологии анализа и протоколами обследования [17–19]. Протокол о консенсусе между европейскими странами определил методологию исследования DEMOCOPHES. Данный протокол был разработан по восходящему принципу (по методу «снизу вверх») с вовлечением всех бенефициариев и специальных членов. Этот протокол внедрили 17 участников DEMOCOPHES [20]. В рамках проекта производились выбор биомаркеров и разработка стандартных протоколов обследования, методов лабораторного контроля и анализа данных. Проект позволил получить референтные данные по биомаркерам в общей популяции населения и изучить экспозицию к выбранным загрязнителям.

В 17 странах Европейского союза в каждом национальном исследовании принимали участие дети в возрасте 6–11 лет и их матери (120 пар мать-ребёнок в каждой стране). Матери, участвовавшие в исследовании, предоставляли данные по окружающей среде по месту проживания, питанию, курению, профессии, особенностям поведения с точки зрения возможной экспозиции и другую социодемографическую информацию. Все национальные поперечные исследования проводились для оценки уровня экспозиции к метил-ртути, ртути, кадмию, котинину и фталатам с использованием неинвазивных биологических проб: волосы, моча, всего 4800 образцов [21, 22].

На основании выполненных исследований отмечено, что ртуть накапливается в организме на протяжении всей жизни, и этим объясняются более высокие уровни у матерей по сравнению с детьми. Самое большое влияние на уровни ртути, выявленные и у матерей, и у детей, оказывает употребление в пищу морской рыбы [23, 24].

Уровни котинина у детей чётко отражают привычки курения у взрослых дома. Дети, которые ежедневно подвергались воздействию табачного дыма через окружающую среду, имели значения, в 5 раз превышавшие те, которые были у детей, никогда не подвергавшихся воздействию. Матери, которые курили ежедневно, имели средние значения котинина, в 30 раз превышавшие значения куривших редко, и в 700 раз – у бывших курильщиков или не куривших. Как и предполагалось, мы видим, что дети в Европе подвергаются воздействию табачного дыма через среду обитания.

По результатам проведённого анализа отмечено, что кадмий накапливается в организме с возрастом. У матерей значения были намного выше, чем у детей. Но ни у одной из матерей в этом исследовании не было такого уровня кадмия в моче, который указывал бы на вредный эффект на почки [25].

Метаболиты фталатов в целом показали более высокие уровни у детей по сравнению с матерями. Потребление продуктов, готовых к употреблению, использование средств личной гигиены и воздействие веществ, выделяемых виниловыми покрытиями полов и обоев, – всё это связано с повышенными уровнями фталатов в моче [26].

Уровни бисфенола-А в моче у матерей и детей примерно одного и того же порядка, что вполне согласуется с ранее опубликованными значениями для европейских популяций [27].

В целом результаты программы DEMOCOPHES показывают, что у детей более младшего возраста (6–8 лет) уровни экспозиции выше по сравнению со старшими детьми (9–11 лет) [28]. Это подчёркивает важность того, что необходимо уделять особое внимание младшей возрастной группе. Уровни биомаркеров колеблются в очень широком диапазоне, отличаясь как внутри стран, так и между странами. Информация об окружающей среде и образе жизни, представленная участниками, позволяет выявить влияющие факторы, а значит, и возможные стратегии вмешательства. Уровни биомаркеров у детей имеют высокую корреляцию с этими уровнями у их матерей, что может говорить об общей экспозиции стрессоров окружающей среды. Социальное положение, определяемое уровнем образования матери, оказывает значимое влияние на каждый из основной биомаркеров. За этим фактором могут скрываться основополагающие и ещё не выявленные детерминанты экспозиции.

Обобщённые результаты статистического анализа значений биомаркеров в неинвазивных средах, полученные в проекте DEMOCOPHES, характеризующие содержание данных компонентов в европейских странах, представлены в табл. 2. Величина P90 указывает, что у 90% обследованного населения (популяции) значения концентраций биомаркеров ниже указанных в табл. 2. В графе «рекомендуемые значения» приведены величины, рекомендованные Совместным комитетом экспертов в области пищевых добавок FAO/ВОЗ (FAO – организация по вопросам продовольствия и сельского хозяйства при ООН) в 2006 г., и значения БМЧ, определяемые в соответствии с данными и мнением немецкой Комиссии по биомониторингу человека. Как видно из приведённой таблицы, представленные концентрации биомаркеров в биологическом материале человека ниже рекомендуемых уровней БМЧ, и соответственно не ожидается вредных эффектов на здоровье населения.

Таким образом, результаты проведения биомониторинга человека в европейском регионе по сравнению с российскими исследованиями представляют более полную информацию об экспозиции стойких химических веществ, показывают сравнение средней европейской экспозиции, корреляцию между детьми и матерями, сравнение с рекомендуемыми значениями, оценивающими воздействие на здоровье.

Заключение

1. В Российской Федерации внедрение системы биомониторинга человека в практику эпидемиологических исследований сталкивается с определёнными сложностями, в основном касающимися несовершенства нормативно-методической базы.

2. На современном этапе проведения медико-биологических эпидемиологических исследований необходимо выделить элемент БМЧ в самостоятельное направление.

3. С учётом мирового опыта в Российской Федерации необходимо разработать регламент проведения БМЧ для получения сопоставимых результатов в эпидемиологических исследованиях с европейскими странами.

4. Внедрение методологии биомониторинга представляется наиболее обоснованным на базе существующей системы социально-гигиенического мониторинга в учреждениях Роспотребнадзора во взаимодействии с лечебными учреждениями.

5. Необходимо создать информационный портал для внесения всех данных, полученных в рамках БМЧ в Российской Федерации.

Литература

(пп. 4, 13–28 см. References)

1. Комбарова М.Ю., Савельева Е.И., Петунов С.Г., Радилов А.С., Рембовский В.Р., Аликбаева Л.А. Химическая безопасность Российской Федерации. Проблемы и пути решения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20 (3): 383–96.
2. Рахманин Ю.А., Малышева А.Г. Концепция развития государственной системы химико-аналитического мониторинга окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 6: 4–8.
3. Ильченко И.Н. *Применение стандартной методологии биомониторинга человека. Оценка пренатальной экспозиции к ртути в Московской области*. М.: Palmarium academic publishing; 2015. 148 с.
5. Гигиенические критерии состояния окружающей среды № 155: Биомаркеры и оценка риска: концепции и принципы. Всемирная организация здравоохранения. Женева; 1996. 96 с.
6. МУ 2.1.10.2809-10 «Использование биологических маркеров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе социально-гигиенического мониторинга». Утверждены Роспотребнадзором от 28.12.2010.
7. МУ 2.1.10.3165-14 «Порядок применения результатов медико-биологических исследований для доказательства причинения вреда здоровью населения негативным воздействием химических факторов среды обитания». Утверждены Роспотребнадзором от 23.05.2014.
8. Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004. 143 с.
9. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В., Ханхареев С.С., Болوشيнова А.А. Научно-методические аспекты и практический опыт формирования доказательной базы причинения вреда здоровью населения в зоне влияния отходов прошлой экономической деятельности. *Гигиена и санитария*. 2017; 96 (11): 1038–44.
10. Зайцева Н.В., Землянова М.А. Оценка нарушений протеомного профиля плазмы крови у детей при ингаляционной экспозиции мелкодисперсной пыли, содержащей наночастиц. *Анализ риска здоровью*. 2016; (1): 26–33.
11. Сулейманов Р.А., Бакиров А.Б., Валеев Т.К., Разматуллин Н.Р., Бактыбаев З.Б., Даукаев Р.А. и соавт. Оценка риска здоровью населения горнорудных территорий Башкортостана, связанного с качеством питьевого водоснабжения. *Анализ риска здоровью*. 2016; (4): 64–71.
12. Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям. Отчёт о совещании. Катанья, Италия, 19–20 апреля 2012 г. ВОЗ: Европейское региональное бюро; 2012. 45 с.

References

1. Kombarova M.Yu., Savel'yeva Ye.I., Petunov S.G., Radilov A.S., Rembovskiy V.R., Alikbayeva L.A. Chemical safety of Russian Federation. Problems and ways to solve them. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2018; 20 (3): 383–96. (in Russian)
2. Rakhmanin Yu.A., Malysheva A.G. The concept of development of state chemical-analytical environmental monitoring system. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2013; 6: 4–8. (in Russian)
3. Il'chenko I.N. *Use of standard human biomonitoring procedure. Assessment of prenatal mercury exposure in Moscow region [Primeneniye standartnoy metodologii biomonitoringa cheloveka. Otsenka prenatal'noy ekspozitsii k rtiui v Moskovskoy oblasti]*. Moscow: Palmarium Academic Publishing House; 2015. 148 p. (in Russian)
4. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. IPCS. Environmental Health Criteria 155. Geneva: WHO; 1993. 82 p.
5. Environmental Health Criteria № 155: Biomarkers and Health Risk Assessment: concepts and principles. Geneva: WHO; 1996. 96 p.
6. Procedural Guidelines MY 2.1.10.2809-10. Use of Biological Markers for Assessment of Human Environment Pollution by Metals in Social and Hygienic Monitoring System. Approved by Rospotrebnadzor of 28.12.2010. (in Russian)
7. Procedural Guidelines MY 2.1.10.3165-14. Procedure for Applying Medico-Biological Study Findings for Evidencing Population Health Damage Caused by Negative Effect of Environmental Chemicals. Approved by Rospotrebnadzor of 23.05.2014. (in Russian)
8. Manual P 2.1.10.1920-04 Manual on Health Risk Assessment of Population Exposed to Environmental Chemical Pollutants. Moscow: Federal'nyy tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2004. 143 p. (in Russian)
9. Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Rhanhareev S.S., Boloshinova A.A. Research and procedural aspects and practical experience of compiling the evidence base of population health damage resulting from exposure to waste from past economic activities. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2017; 96 (11): 1038–44. (in Russian)
10. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Assessment of proteomic profile disturbances in blood plasma of children exposed to inhalation of vanadium-containing fine-dust. *Analiz riska zdorov'yu [Health Risk Analysis]*. 2016; (1): 26–33. (in Russian)
11. Suleymanov R.A., Bakirov A.B., Valeev T.K., Razmatullin N.R., Baktybaev Z.B., Daukaev R.A. et al. Population health risk assessment related to drinking water supply quality in Bashkortostan mining areas. *Analiz riska zdorov'yu [Health Risk Analysis]*. 2016; (4): 64–71. (in Russian)
12. Indicators based on biomonitoring of chemical pollutant exposure. Report on meeting in Catania, Italy, April 19–20. WHO: Regional Office for Europe; 2012. 45 p.
13. Schulz C., Wilhelm M., Heudorf U., Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011; 215: 26–35.
14. Angerer J., Ewers U., Wilhelm M. Human biomonitoring: State of the art. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210: 201–28.
15. Boogaard P.J., Hays S.M., Aylward L.L. Human biomonitoring as a pragmatic tool to support health risk management of chemicals – Examples under the EU REACH programme. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011; 59 (1): 125–32.
16. Egorov A.I., Dalbokova D., Krzyzanowski M. Biomonitoring-based environmental public health indicators. In: *Reisfeld B., Mayeno A.N., eds. Computational Toxicology. Vol. II*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013: 275–93. (Methods in Molecular Biology. Vol. 930).
17. Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale (COPHES). <http://www.eu-hbm.info/cophes>
18. Schulz C., Conrad A., Becker K., Kolossa-Gehring M., Seiwert M., Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring – temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hygiene Environ Health*. 2007; 210: 271–97.
19. Kolossa-Gehring M., Becker K., Conrad A., Schroter-Kermani C., Schulz C., Seiwert M. Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215 (2): 120–6.
20. Becker K., Seiwert M., Casteleyn L., Joas R., Joas A., Biot P. et al. DEMO-COPHES consortium. A systematic approach for designing a HBM pilot study for Europe. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217 (2–3): 312–22.
21. 2nd International Conference on Human Biomonitoring. Berlin; 2016. Science and policy for a healthy future. Germany; 2016. Available at: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/hbm_conference_proceedings_0.pdf
22. Schindler B.K., Esteban M., Koch H.M., Castaño A., Koslitz S., Cañas A. et al. The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transna-

- tional comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health*. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.12>
23. Castano A., Sanchez-Rodriguez J.E., Canas A., Esteban M., Navarro C., Rodriguez-Garcia A.C. et al. Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: a pilot human biomonitoring study. *Int J Hygiene Environ Health*. 2012; 215 (2): 191–5.
24. Smolders R., Den Hond E., Koppen G., Govarts E., Willems H., Casteleyn L. et al. Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries. *Environ Res*. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.016>
25. Berglund M., Larsson K., Grandt M., Casteleyn L., Kolossa-Gehring M., Schwedler G. et al. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. *Environ Res*. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.042>
26. Hays S.M., Aylward L.L., Kirman C.R., Krishnan K., Nong A. Biomonitoring Equivalents for di-isononyl phthalate (DINP). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011; 60 (2): 181–8.
27. Covaci A., Hond E.D., Geens T., Govarts E., Koppen G., Frederiksen H. et al. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res*. 2015; 141: 77–85. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.008>
28. Conrad A., Schröter-Kermania C., Hoppe H.-W., Rütger M., Pieper S., Kolossa-Gehring M. Glyphosate in German adults – Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220 (1): 8–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.016>