

© ЖУРБА О.М., 2017

УДК 613.632:543.544

Журба О.М.

АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИОДИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В МОЧЕ КАК БИОМАРКЕРА ПРОМЫШЛЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНИЛХЛОРИДА И 1,2-ДИХЛОРЕТНА

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-биологических исследований», 665827, Ангарск

Разработан и аттестован метод определения тиодиуксусной кислоты в моче в диапазоне от 0,1 до 10 мкг/см³. Подготовка пробы основана на проведении дериватизации метанолом в присутствии трифторида бора (10% масс) с последующей жидкостно-жидкостной микроэкстракцией диметилового эфира кислоты. Реакцию дериватизации осуществляли при температуре 80 °С в течение 15 мин. Газохроматографический анализ выполняли на капиллярной колонке HP-5 ms в режимах температурного градиента и без деления потока. Масс-спектрометрическое детектирование происходило в режиме регистрации выборочных ионов (SIM). Идентификацию производного тиодиуксусной кислоты на масс-хроматограммах проводили по абсолютному времени удерживания (10,36 мин) и соотношению интенсивностей пиков регистрируемых ионов (146, 178). Случайная составляющая погрешности определения и показатель точности в виде расширенной неопределённости не превышают 2 и 25% соответственно. Проведена сравнительная оценка содержания тиодиуксусной кислоты в моче у работников основных цехов производства поливинилхлорида с лицами контрольной группы, не работающими в данном производстве. Полученные результаты могут быть использованы для выявления факта воздействия токсичных веществ и оценки уровня экспозиции и биомониторинга как компонент медицинских мероприятий для предупреждения профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний.

Ключевые слова: винилхлорид; тиодиуксусная кислота; моча; дериватизация; газовая хромато-масс-спектрометрия; химические производства.

Для цитирования: Журба О.М. Аспекты определения тиодиуксусной кислоты в моче как биомаркера промышленного воздействия винилхлорида и 1,2-дихлорэтана. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 427-431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-5-427-431>

Zhurba O.M.

ASPECTS OF DETERMINATION OF THIODIACETIC ACID IN URINE AS BIOMARKERS FOR INDUSTRIAL EXPOSURE TO VINYL CHLORIDE AND 1,2 -DICHLOROETHANE

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches, 665827, Angarsk, Russian Federation

There was developed and certified the analytical method for the determination of thiodiacetic acid in the urine in the range of from 0.1 to 10 µg/cm³. The sample preparation is based on the execution of derivatization of methanol in the presence of boron trifluoride (10 wt%) followed by liquid-liquid microextraction with dimethyl ester the acid. Derivatization reaction was carried out for 15 min at 80°C. Gas chromatographic analysis was performed on a capillary column HP-5ms under the temperature gradient and splitless modes. Mass spectrometric detection occurred during the registration of selective ions (SIM). Identification of derivatives of thiodiacetic acid on the mass chromatograms was carried out by the absolute retention time (10.36 min) and the ratio of peak intensities of detected ions. The random error in the determination of component and the accuracy of the expanded uncertainty does not exceed 2 and 25%, respectively. There was made a comparative evaluation of the content of thiodiacetic acid in the urine of workers of main shops production of PVC with persons of the control group, not involved in the production. The results can be used for the identification of the fact of the exposure to toxic substances and assessment of the level of exposure and biomonitoring, as a component of health interventions for the prevention of occupational and production-related diseases.

Key words: vinyl chloride; thiodiacetic acid; urine; derivatization; gas chromatography-mass spectrometry; chemical productions.

For citation: Zhurba O.M. Aspects of determination of thiodiacetic acid in urine as biomarkers for industrial exposure to vinyl chloride and 1,2-dichloroethane. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(5): 427-431. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-5-427-431>

For correspondence: Olga M. Zhurba, MD, PhD, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: labchem99@gmail.com

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 06 April 2016

Accepted: 04 October 2016

Введение

По данным ВОЗ, каждый третий случай заболевания связан с химическим фактором, а связанная с ним смертность в химической промышленности находится на уровне 74 тыс. рабочих в год [1]. Восточная Сибирь является крупнейшим производителем химической продукции. Ретроспективное изучение состо-

Для корреспонденции: Журба Ольга Михайловна, канд. биол. наук, рук. лаб. аналитической экотоксикологии и биомониторинга, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-биологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: labchem99@gmail.com

яния воздушной среды производства поливинилхлорида (ПВХ) показывает динамику снижения уровней концентраций хлорорганических соединений в результате внедрения комплекса рекомендаций по оптимизации условий труда, в то же время объемы производства суспензионного ПВХ возрастают [2]. Определение продуктов трансформации высокотоксичных веществ (метаболитов) в биологических жидкостях человека при гигиенических исследованиях является чрезвычайно актуальной задачей [3–4]. Газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) является классическим методом для определения ксенобиотиков и их метаболитов в биопробах [5].

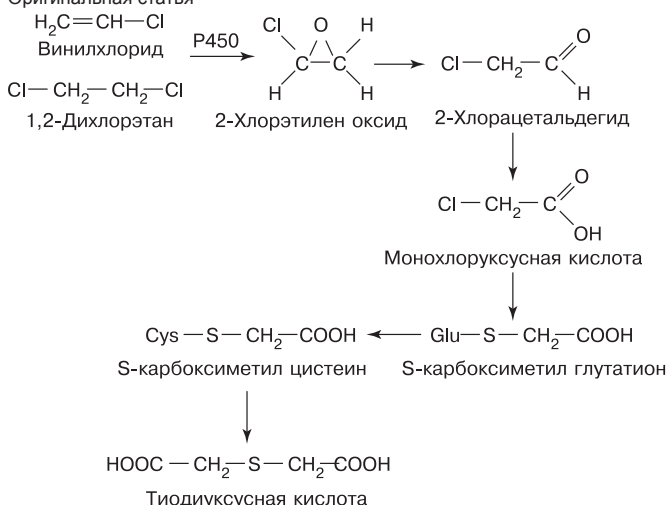


Рис. 1. Биотрансформация винилхлорида и 1,2-дихлорэтана.

Метаболизм химических веществ в организме зависит от их концентрации в воздухе, длительности воздействия на организм. В условиях производства постоянное присутствие винилхлорида (ВХ) во вдыхаемом воздухе обуславливает возможность накопления его в крови и образования метаболитов. Основной путь воздействия ВХ происходит через дыхательные пути. По данным литературы, выявлено негативное влияние ВХ не только в условиях производства, но и в быту [6–7]. Метаболизм ВХ осуществляется через цитохром Р-450 (рис. 1). Под влиянием монооксигеназной ферментной системы образуется 2-хлор-ацетальдегид, окисляющийся до монохлоруксусной кислоты. Затем монохлоруксусная кислота реагирует с глутатионом, до замещённых производных цистеина, которые выводятся с мочой [8–12]. Методами газовой и ионообменной хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией удалось идентифицировать тиодиуксусную кислоту (ТДУК) [13]. Данный показатель используют в качестве биомаркера при проведении биомониторинга в моче лиц, занятых в производстве ВХ и ПВХ [14–17]. ТДУК обнаруживается в моче неэкспонированных лиц, но при воздействии ВХ, 1,2-дихлорэтана (ДХЭ) содержание в моче ТДУК значительно возрастает [18]. Уровни ТДУК могут повышаться с усилением воздействия ВХ в концентрациях уже на уровне 5 мг/м³ в воздухе рабочей зоны. Сведения о российских и зарубежных работах, посвящённых анализу биологических сред по определению ТДУК, в доступной литературе крайне скудны.

Газохроматографическое определение ТДУК, содержащей в молекуле две карбоксильные группы с активными атомами водорода, требует обязательного получения её летучих производных. Многокомпонентность мочи и присутствие в ней определяемого соединения на следовом уровне концентраций обуславливают трудности подготовки пробы и анализа, которая должна обеспечивать не только достаточно эффективное отделение аналита от матричных компонентов, но и количественное извлечение в паровоздушную фазу, твёрдый сорбент или органический растворитель, в зависимости от используемого способа пробоподготовки [19–21].

Известны работы по определению ТДУК в моче [22–24]. Указанные решения обладают следующими недостатками: использование в качестве реагента для получения производных токсичного, канцерогенного диазометана; низкие степени извлечения в процессе пробоподготовки, о чём свидетельствует предел обнаружения 1 мкг/см³ при объёме пробы 5 см³ с использованием масс-спектрометрического детектора и 10 мкг/см³ при использовании пламенно-ионизационного детектора; продолжительная и трудоёмкая подготовка пробы во всех способах, требующая больших количеств особо чистых растворителей – метанола, диэтилового эфира, этилацетата.

Так как для извлечения ТДУК из пробы мочи в основном применяется экстракция органическим растворителем, возникает проблема устранения мешающего влияния органического растворителя и других сопутствующих компонентов при газохромато-

графическом анализе экстракта. Необходимо найти оптимальный режим газожидкостной хроматографии, применив индивидуальный подход к выбору газохроматографических условий (колонки, температурного режима, способа ввода образца), чтобы достичь компромисса между скоростью, чувствительностью и разрешающей способностью газохроматографического анализа.

Цель работы – разработка и апробация методики определения ТДУК в моче путём повышения эффективности извлечения ТДУК из пробы мочи и снижения расходов органических растворителей для последующего определения ТДУК методом ГХ-МС.

В ходе исследования решены следующие задачи: выбраны оптимальные условия ГХ-МС анализа; оптимизированы условия пробоподготовки путём использования этерификации метанолом с последующей жидкостно-жидкостной микроэкстракцией; проведены метрологические исследования, проанализированы пробы мочи работников производства ПВХ. Сбор биопроб осуществляли в условиях планового медицинского обследования на базе ведомственной поликлиники. Интервал между последним временем контакта с токсикантом и отбором биопробы составлял от 15 до 64 часов. Основные исследуемые категории – работники цеха по получению ВХ из ДХЭ методом температурного пиролиза и цеха получения ПВХ из винилхлорида. Группу контроля составили «практически здоровые» лица, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротропного действия. Дополнительно обследована группа сравнения: работники производства хлора и каустика.

Результаты исследований представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q₂₅–Q₇₅), а также минимального и максимального значений. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ для статистического анализа SPSS с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллеса, с последующим, при необходимости, попарным сравнением по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых лиц, они отвечали этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000), и «Правилами клинической практики в РФ», утверждёнными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Материал и методы

Анализ проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C, с автоинжектором Agilent 7693. Разделение выполняли на колонке HP-5 MS 30 м · 250 мкм, толщина слоя фазы 0,25 мкм. Газ-носитель – гелий, постоянный поток 1 см³/мин. Условия хроматографии: объём ввода 0,001 см³, температура инжектора 250 °С, перенос образца в колонку: «без деления потока» 0,3 мин, с продувкой 40 см³/мин; температурный режим термостата колонки 80 °С с выдержкой 1 мин, подъём со скоростью 5 °С/мин до 130 °С; температура интерфейса 280 °С. Для масс-спектрометрического анализа использовали ионизацию электронным ударом, температура ионного источника 230 °С, квадруполь – 150 °С, время задержки растворителя 4 мин, режим регистрации масс-хроматограмм SIM (146, 178).

Реактивы: тиодиуксусная кислота (98% масс., Aldrich), диметиловый эфир ТДУК (синтезирован Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН Pat. US 7.642.371 B2, USA, 560/154), этилацетат (о.с.ч.), растворы трифторида бора (10% масс.) и серной кислоты (30% масс.) в метаноле, сульфат натрия (х.ч.), вода дистиллированная.

В хроматографическую вials вместимостью 1,5 см³ помещали 0,1 см³ анализируемого образца, 0,1 см³ раствора трифторида бора (10%) в метаноле. Сосуд закрывали пластмассовой завинчивающей крышкой с септой и выдерживали в термостате 15 мин при температуре 80–85 °С. Затем, после охлаждения, добавляли 0,5 см³ этилацетата, 0,9 см³ раствора сульфата натрия с концентрацией 180 мг/см³. Пробу встряхивали в течение 5 мин и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 мин. После расщепления фаз флакон помещали в автоинжектор газового хроматографа, который отбирал из флакона 1 мкл верхнего органического слоя и вводил в испаритель хроматографа. Диметиловый эфир ТДУК идентифицировали по абсолютному времени удерживания

(10,36 мин) и соотношению интенсивностей пиков ионов 146 (основной) и 178 (подтверждающий). Интенсивность иона 178 должна составлять $(55 \pm 20)\%$ от интенсивности иона 146.

Количественное определение ТДУК осуществляли по градуировочной характеристике, выражающей зависимость площади хроматографического пика по иону 146 от величины добавки ТДУК в моче ($0,1-10$ мкг/см³). Коэффициент корреляции составляет 0,998. Случайная составляющая погрешности определения и показатель точности в виде расширенной неопределённости не превышают 2 и 25% соответственно.

Результаты и обсуждение

Ввиду того, что ТДУК определяют в виде её летучих производных, разработку оптимального режима ГХ осуществляли с помощью диметилового эфира ТДУК в этилацетате. Опробовали несколько комбинаций изотермического режима и градиента температуры со способами введения образца в колонку (с делением потока; импульсный ввод с делением потока; без деления потока на двух капиллярных колонках различной длины и полярности). Установлено, что именно в условиях градиента температуры и без деления потока достигают оптимального разделения компонентов смеси и достаточно высокой чувствительности определения. Для совмещения стадий получения производного и экстракции в одной ёмкости с минимальным расходом органических растворителей использовали хроматографический флакон вместимостью 1,5 см³ с тефлоновой мембраной. Эмпирически подобраны объёмы водной и органической (экстрагент) фаз, которые составили 1 и 0,5 см³ соответственно. В качестве экстрагента использовали этилацетат.

Для подтверждения пика на хроматограмме с $t_R = 10,36$ мин к определяемому веществу получен его масс-спектр в режиме сканирования (от 40 до 550 а.е.м.). Измеренный масс-спектр сопоставлен с библиотечным масс-спектром (рис. 2.). Вероятность идентификации составляет 90%. Молекулярным ионом является пик с $m/z = 178$, который соответствует молекулярной массе диметилового эфира ТДУК. К другим более интенсивным пикам относятся следующие ионы с m/z : 146, 119 и 45. Масс-хроматограммы по данным четырём ионам показывают, что наилучшая чувствительность обеспечивается по $m/z = 146$. В качестве подтверждающего иона целесообразнее использовать только 178, так как в масс-хроматограммах по значениям $m/z = 45$ и 119 присутствуют большие шумы.

Изучены два способа выполнения параллельных определений ТДУК в образцах мочи. Первый способ включал подготовку проб двух одинаковых образцов с последующим однократным газохроматографическим анализом каждого образца, второй –

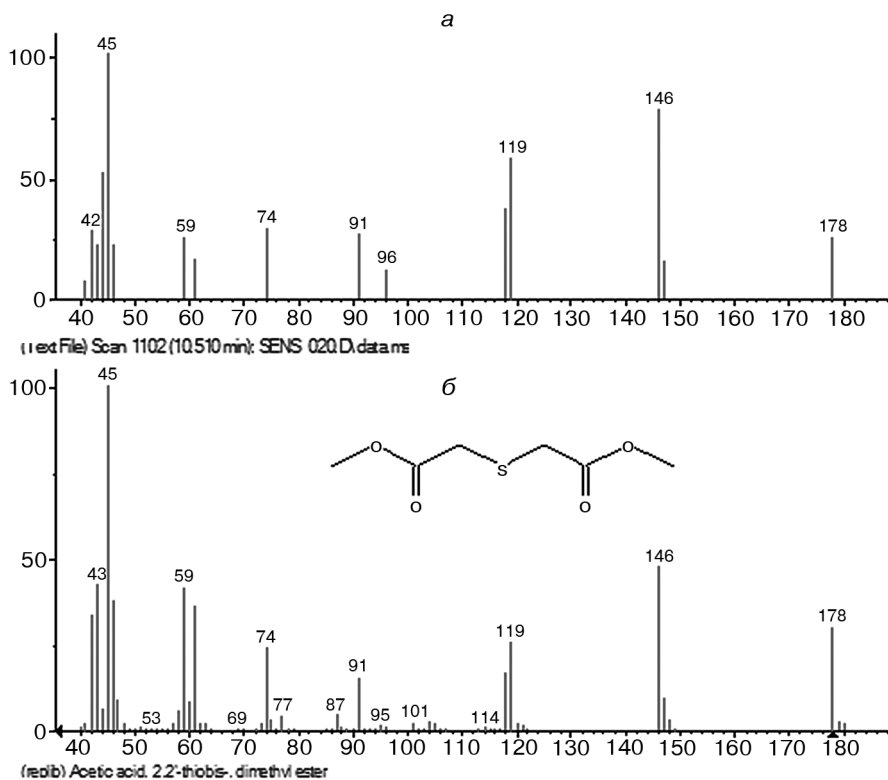


Рис. 2. Сравнение масс-спектров диметилового эфира ТДУК исследуемого образца (а) и библиотеки NIST 2011, MS номер 234856 (б).

подготовку пробы одного образца с последующим двукратным газохроматографическим анализом этого образца. В каждом варианте методом однофакторного дисперсионного анализа оценили вклад погрешности пробоподготовки и погрешности нестабильности аналита в экстракте в суммарную погрешность результатов анализа. Для этого приготовили модельные растворы мочи, содержащие разные концентрации ТДУК. Из каждого раствора брали две аликвоты объёмом 0,1 см³, проводили пробоподготовку и выполняли по два параллельных определения, дважды хроматографируя органическую фазу из флакона. При таком планировании эксперимента суммарную дисперсию $S_{r, \text{общ}}^2$, характеризующую суммарную погрешность определения ТДУК, можно разложить на две составляющие погрешности [25]:

$$S_{r, \text{общ}}^2 = S_{r, \text{nm}}^2 + S_{r, \text{н}}^2, \quad (1)$$

где $S_{r, \text{н}}^2$ – дисперсия, характеризующая нестабильность аналита в органической фазе; $S_{r, \text{nm}}^2$ – дисперсия, характеризующая погрешность подготовки проб. Как показали результаты дисперсионного анализа, погрешность подготовки проб ($S_{r, \text{nm}} = 0,03$) не превышает погрешность нестабильности ($S_{r, \text{н}} = 0,03$). Поэтому в дальнейшем при построении градуировочного графика, оценке метрологических характеристик и анализе реальных образцов измерения проводили с подготовкой пробы одного образца

Таблица 1

Метрологические характеристики определения ТДУК в моче методом ГХ-МС (предел обнаружения 0,01 мкг/см³)

Метрологические характеристики	Значения		
Диапазон определяемых концентраций, мкг/см ³	0,1–0,5	0,5–1	1–10
Повторяемость (относительное стандартное отклонение σ_r), %	0,6	1,1	1
Внутрилабораторная прецизионность (относительное стандартное отклонение σ_{Rn}), %	2	0,8	1
Точность (расширенная неопределённость $U, P = 0,95$), %	25	3	17

Таблица 2

Оценка правильности определения ТДУК в моче методом добавок

№ образца	X_i , нг	$C_{д_1}$, нг	$X_{д_1}$, нг	K	$K_{доп}$
1	16	10	28	2	7
2	16,5	20	33,5	3	7,8
3	8,5	10	17,5	1	4,1
4	38	40	70	8	8,2
5	22,5	20	40	3	9,6
6	25	50	75	0	17
7	30	50	80	0	7

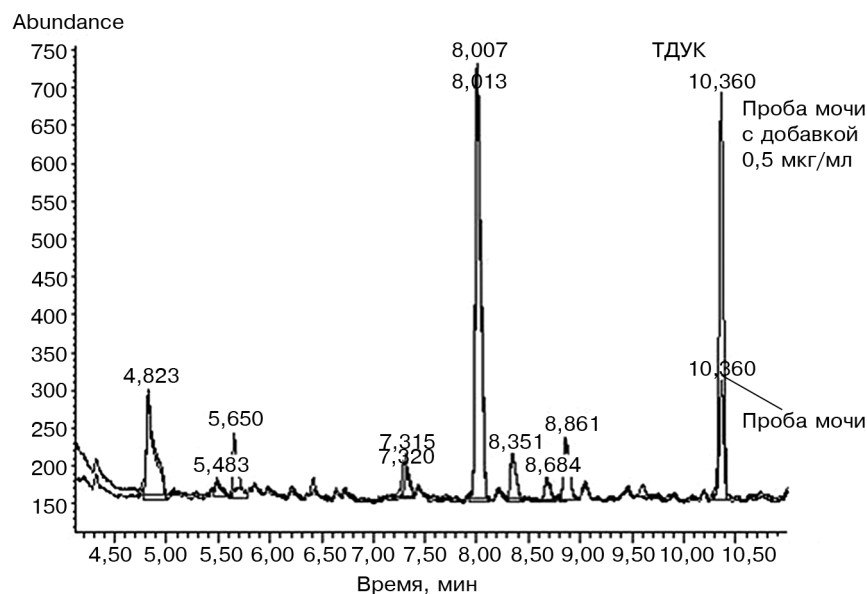


Рис. 3. Наложенные масс-хроматограммы пробы мочи ($C = 0,25 \text{ мкг/см}^3$) и пробы с добавкой ($0,5 \text{ мкг/см}^3$) ТДУК, $t_r = 10,360 \text{ мин}$.

и двукратным газохроматографическим анализом органической фазы этого образца.

Оценены метрологические характеристики: предел обнаружения, повторяемость, внутривлабораторная прецизионность, правильность, точность (табл. 1) [25–27].

Правильность оценивали способом добавок с использованием реальных проб мочи. Величина добавки составляла 50–200% от содержания ТДУК в анализируемой пробе. Проводили анализ проб мочи с добавкой и без добавки и рассчитывали значения K и $K_{\text{доп}}$ (норматив внутреннего контроля) по формулам (2) и (3):

$$K = |X_{\text{д}} - X - C_{\text{д}}|; \quad (2)$$

$$K_{\text{доп}} = 0,84 \cdot \sqrt{(U_{\text{отн}} \cdot X)^2 + (U_{\text{отн}} \cdot X_{\text{д}})^2}, \quad (3)$$

где X – содержание ТДУК в анализируемой пробе без добавки, $X_{\text{д}}$ – содержание ТДУК в анализируемой пробе с добавкой,

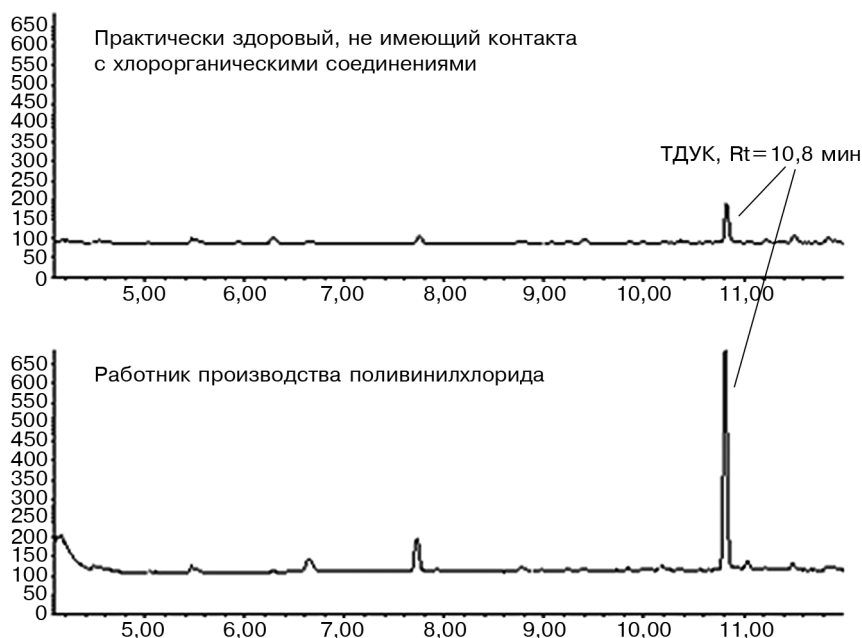


Рис. 4. Хроматограммы проб мочи «практически здорового», не имеющего контакта с хлорорганическими соединениями, и работника производства поливинилхлорида.

$C_{\text{д}}$ – величина добавки ТДУК, $U_{\text{отн}}$ – относительная расширенная неопределённость определения ТДУК в пробах мочи. Результаты оценки правильности представлены в табл. 2.

Сравнение K с $K_{\text{доп}}$ показало, что систематическая погрешность незначима на фоне случайной погрешности, так как $K < K_{\text{доп}}$.

На рис. 3 приведены наложенные масс-хроматограммы, пробы мочи и той же пробы с добавкой ТДУК $0,5 \text{ мкг/см}^3$. Разделение пиков удовлетворительное, этилацетат, метанол, примеси в органических растворителях, сопутствующие компоненты проб мочи не мешают определению.

Методика апробирована на работниках производства ПВХ. Объектом исследований служили работники основных профессий производства ПВХ, средний стаж работы которых в условиях воздействия хлорорганических соединений составил $18,3 \pm 1,2$ года. Контрольную группу составили «практически здоровые» лица, проживающие в Иркутской области, репрезентативного возраста, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия.

Согласно описанной методике для примера проведен анализ образца мочи «практически здорового», не имеющего контакта с хлорорганическими соединениями, и работника производства ПВХ (рис. 4). На следующем этапе исследований было проведено исследование концентрации изучаемого маркера в зависимости от профессиональной принадлежности и времени последнего контакта с ВХ и ДХЭ (табл. 3–4).

У лиц, работающих не в основных цехах производства ПВХ (группа 3) отмечалась более низкая концентрация данного аналита, чем у работников цеха получения ВХ (различия статистически значимы ($U = 36, Z = -3,175, p = 0,001$)) и цеха производства ПВХ (различия статистически значимы ($U = 105, Z = -2,501, p = 0,012$)). Статистически значимых различий между работниками цехов по получению ВХ и ПВХ не отмечалось ($U = 353, Z = -2,132, p = 0,033$).

Доля проб, превышающих контрольные уровни содержания ТДУК, в группе работников цехов по получению ВХ и ПВХ установлена в 2,11 и 1,86 раза выше, чем у обследованных лиц, занятых не в основном производстве. Процентное же соотношение количества проб (группы 1 и 2), превышающих контрольные уровни составило 87,5 и 74,4% соответственно. Частота превышающих проб в обследованной группе 1 выявлялась чаще в 1,18 раза. Более высокие уровни содержания ТДУК и количество проб, превышающих контрольные уровни, в цехе получения ВХ (группа 1) является показателем суммарного воздействия на организм ВХ и ДХЭ, участвующих в технологическом процессе.

Результаты анализов ТДУК в моче в изучаемой выборке в зависимости от постконтактного периода воздействия хлорорганических токсикантов показало, что различия статистически незначимы ($H = 1,463, df = 2, p = 0,481$). При этом с увеличением постконтактного периода наблюдается тенденция к снижению содержания аналита в моче. Выявлены наибольшие уровни ТДУК у работников группы 1 (постконтактный период до 16 часов). Доля проб, превышающих контрольные значения, в группе 1 была наибольшей и составила 85%. Из полученных результатов можно предположить, что пик экскреции ТДУК с мочой приходится на первые сутки после последнего контакта с токсикантом, однако это предположение требует дополнительных исследований.

Таблица 3

Содержание ТДУК в пробах мочи

№ группы	Категория обследованных лиц	Концентрация ТДУК в моче работников, мкг/см ³ Me (Q ₂₅ –Q ₇₅) min–max	% проб, превышающих контрольные уровни (0,27 ± 0,02 мг/дм ³)
1	Работники цеха получения винилхлорида (ВХ) (n = 24)	0,79 (0,46–7,87) 0,16–52,01	87,5
2	Работники цеха получения поливинилхлорида (ПВХ) (n = 43)	0,58 (0,29–0,98) 0,07–19,12	74,4
3	Работники производства каустика и хлора (n = 10)	0,25 (0,18–0,44) 0,09–0,72	40

Таблица 4

Содержание ТДУК в моче работников производства поливинилхлорида в зависимости от постконтактного периода

№ группы	Постконтактный период	Концентрация ТДУК в моче работников, мкг/см ³ Me (Q ₂₅ –Q ₇₅) min – max	% проб, превышающих контрольные уровни (0,27 ± 0,02 мг/дм ³)
1	16 ч (n = 20)	0,67 (0,38–0,89) 0,14–2,76	85
2	17–24 ч (n = 39)	0,58 (0,31–2,22) 0,18–52,01	76,9
3	25 ч и выше (n = 18)	0,36 (0,15–3,7) (0,07–11,83)	50

Заключение

Предложенная пробоподготовка в методике ГХ-МС определения ТДУК в моче имеет следующие особенности: проведение всех её стадий (внесение реагентов, получение производного, микроэкстракция, центрифугирование) в одной ёмкости (хроматографическом флаконе); количественная дериватизация (94%) и экстракция (87%); низкое значение предела обнаружения (0,01 мкг/см³) и высокая внутрилабораторная прецизионность (2%), малый объём анализируемой пробы (0,1 см³); низкие расходы особо чистых растворителей. Свидетельство № 88-16374-056-01.00076–2014. Результаты определения ТДУК в моче работников производства ПВХ показывают, что в зависимости от объекта производства возрастает уровень экскреции ТДУК в моче. Данный анализ может рассматриваться как информативный показатель присутствия производственного воздействия ВХ и ДХЭ с точки зрения доказательной медицины, дополнительным подтверждением необходимости исследований маркеров у лиц, контактирующих с данными токсикантами.

Благодарности. Автор благодарит за рекомендации, помощь в организации проекта канд. хим. наук Алексеенко А.Н., д-р. мед. наук Шаяхметова С.Ф., науч. сотр. Меринова А.В.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

(п.п. 6–14, 16–18, 22–24 см. References)

1. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины. *Гигиена и санитария*. 2014; 93(5): 5–11.
2. Тараненко Н.А., Мешакова Н.М., Журба О.М., Тележкин В.В. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина. *Гигиена и санитария*. 2014; 93(4): 47–51.
3. Каспаров А.А. *Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду*. М.: Центр международных проектов ГЖНТ; 1986.
4. Орлова О.И., Савельева Е.И., Радилев А.С. Применение биомониторинга для оценки характера и тяжести воздействия химического фактора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; (12): 28–33.
5. Гладилевич В.Д. Возможности применения метода ГХ-МС (Обзор). *Научное приборостроение*. 2010; 20(4): 36–49.
15. Международная программа по химической безопасности. Гигиени-

ческие критерии состояния окружающей среды 62. 1,2-Дихлорэтан. Женева; 1990.

19. Другов Ю.С., Зенкевич И.Г., Родин А.А. *Газохроматографическая идентификация загрязнений воздуха, воды, почвы и биосред.* М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2010.
20. Байерман К. *Определение следовых количеств органических веществ*. М.: Мир; 1987.
21. Калетина Н.И. *Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
25. Смагунова А.Н. *Методы математической статистики в аналитической химии*. Ростов на Дону: Феникс; 2012.
26. РМГ 61–2003. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. Екатеринбург: УНИИМ; 2005.
27. Кадис Р.Л. Неопределённость измерений и химический анализ. *Журнал аналитической химии*. 2008; 63(1): 104–10.

References

1. Rakhmanin Yu.A., Mikhaylova R.I. Environment and health: priorities for preventive medicine. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93(5): 5–11. (in Russian)
2. Taranenko N.A., Meshchakova N.M., Zhurba O.M., Telezhkin V.V. On the problem of the study of the chemical air pollution with chlororganic hydrocarbons at productions of polyvinylchloride and epichlorohydrin. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93(4): 47–51. (in Russian)
3. Kasparov A.A. *Toxicometry of chemicals polluting the environment [Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду]*. Moscow; Tsentr mezhdunarodnykh proektov GZHNТ; 1986. (in Russian)
4. Orlova O.I., Savel'eva E.I., Radilov A.S. The use of biomonitoring to assess the nature and severity of the impact of chemical factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; (12): 28–33. (in Russian)
5. Gladilovich V.D. Possibility of using GC-MS (Review). *Nauchnoe priborostroyeniye*. 2010; 20(4): 36–49. (in Russian)
6. Brandt-Rauf P.W., Li Y., Long C., Monaco R., Kovvali G., Marion M.J. Plastics and carcinogenesis: the example of vinyl chloride. *J. Carcinog.* 2012; 11: 5.
7. Dogliotti E. Molecular mechanisms of carcinogenesis by vinyl chloride. *Ann. Ist. Super. Sanita*. 2006; 42(2): 163–9.
8. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 97. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
9. Fazlul H. Molecular Modelling Analysis of the Metabolism of Vinyl Chloride. *J. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 1(4): 299–316.
10. Plugge H., Safe S. Vinyl chloride metabolism – A review. *Chemosphere*. 1977; 6(6): 309–25.
11. Selikoff I.J., Hammond E.C. *Toxicity of Vinyl Chloride – Polyvinyl Chloride*. New York: New York Academy of Sciences; 1975.
12. Antweiler H. Studies on metabolism of vinyl chloride. *Environ. Health Perspect.* 1976; 17: 217–9.
13. Müller G., Norpoth K., Eckhard R. Identification of two urine metabolites of vinyl chloride by GC-MS investigations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1976; 38: 69–75.
14. The Environmental Health Criteria 215. Vinyl Chloride. Geneva: International programme on chemical safety; 1999.
15. International programme on chemical safety. Environmental health criteria 62. 1,2-dichloroethane. Geneva; 1987.
16. Müller G., Norpoth K. Bestimmung zweier Urinmetabolite des Vinylchlorids. *Naturwissenschaften*. 1975; 62: 541–5. (in German)
17. Kozłowska K., Polkowska Z., Przyjazny A. Analytical Procedures Used in Examining Human Urine Samples. *Pol. J. Environ. Stud.* 2003; 12(6): 503–21.
18. Müller G., Norpoth K., Wickramasinghe R.H. An analytical method using GC-MS for the quantitative determination of urinary thiodiglycolic acid. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1979; 44: 185–91.
19. Drugov Yu.S., Zenkevich I.G., Rodin A.A. *Gas Chromatographic Identification of Pollution of Air, Water, Soil and Biological Media. [Газохроматографическая идентификация загрязнений воздуха, воды, почвы и биосред]*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2010. (in Russian)
20. Beyermann K. *Organic Trace Analysis*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 1982.
21. Kaletina N.I. *Toxicological Chemistry. Metabolism and Analysis of Toxicants [Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
22. Draminski W., Trojanowska B. Chromatographic determination of thiodiglycolic acid – a metabolite of vinyl chloride. *Arch. Toxicol.* 1981; 48(4): 289–92.
23. Chen Z.Y., Gu X.R., Cui M.Z., Zhu X.X. Sensitive flame-photometric-detector analysis of thiodiglycolic acid in urine as a biological monitor of vinyl chloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1983; 52(3): 281–4.
24. Cheng T.J., Huang Y.F., Ma Y.C. Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer exposed polyvinyl chloride workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2001; 43(11): 934–8.
25. Smagunova A.N. *Statistical Methods in Analytical Chemistry [Metody matematicheskoy statistiki v analiticheskoy khimii]*. Rostov na Donu: Feniks; 2012. (in Russian)
26. РМГ 61–2003. Indicators of accuracy, trueness, precision methods of quantitative chemical analysis. methods of assessment. Ekaterinburg: UНИИМ; 2005. (in Russian)
27. Kadis R.L. The uncertainty of measurements and chemical analysis. *Zhurnal analiticheskoy khimii*. 2008; 63(1): 104–10. (in Russian)

Поступила 06.04.16

Принята к печати 04.10.16