

УДК 615.9

© М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова, С.Г. Щербина

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий  
управления рисками здоровью населения»

г. Пермь, Россия

## ОЦЕНКА НАРУШЕНИЯ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ ПРИ ВНЕШНЕСРЕДОВОМ АЭРОТЕХНОГЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

**Аннотация.** В работе представлены результаты исследования процесса биотрансформации формальдегида в организме детей в условиях внешнесредового аэротехногенного воздействия. Установлено, что в условиях аэрогенной экспозиции формальдегида у детей регистрируется повышенное содержание в биологических средах формальдегида и его конечного метаболита – метанола. Доказано, что при повышенных концентрациях исследуемых химических соединений в крови нарушается процесс биотрансформации формальдегида, о чем свидетельствует изменение показателей глутатионовой системы.

**Ключевые слова:** аэротехногенное воздействие, формальдегид, метанол, биотрансформация, глутатионовая система.

© M. Zemlyanova, Yu. Koldibekova, S. Sherbina

*Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk  
Management Technologies*

*Perm, Russia*

## ASSESSMENT OF FORMALDEHYDE BIOTRANSFORMATION ABNORMALITY IN A CHILD ORGANISM IN CONDITIONS OF OUTSIDE AEROTECHNOGENIC IMPACT

**Abstract.** The paper presents the research results of the process of formaldehyde biotransformation in a child organism under the conditions of outside aerotechnogenic exposure. It is established that under the conditions of formaldehyde exposure children show an increased content of formaldehyde in biological media and its final metabolite - methanol. It is demonstrated that at elevated concentrations of the investigated chemical compounds formaldehyde biotransformation process in blood breaks which is proved by changes of glutathione system indices.

**Key words:** aerotechnogenic impact, formaldehyde, methanol, biotransformation, glutathione system.

**Введение.** Формальдегид является одним из наиболее распространенных загрязнителей атмосферного воздуха большинства субъектов Российской Федерации, поступающий с выбросами предприятий

химической, деревообрабатывающей, целлюлозно-бумажной промышленности, органического синтеза [14]. Формальдегид относится к высоко опасным химическим веществам при поступлении с атмосферным воздухом (2 класс опасности) [2]. По данным Государственного доклада о санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010–2011 гг. отмечается рост проб атмосферного воздуха по данному соединению с превышением гигиенических нормативов до 2 ПДК<sub>с.с.</sub> [3].

Формальдегид в организм человека поступает преимущественно ингаляционным путем. До 40 % формальдегида выделяется из организма с выдыхаемым воздухом, почками, но большая его часть подвергается биотрансформации, которая осуществляется, в основном, в печени [8].

Биотрансформацию формальдегида в организме осуществляет система цитохромов Р-450 и глутатионовая система. В первой фазе биотрансформации система цитохромов Р-450 обеспечивает переход формальдегида в полярное и гидрофильное соединение, относительно исходного, что обуславливает возможность его быстрой экскреции из организма. Во вторую фазу биотрансформации глутатионовая система обеспечивает конъюгацию и элиминацию конечного метаболита формальдегида – метанола из организма [5, 7].

Хроническое поступление формальдегида с атмосферным воздухом может обуславливать увеличение концентрации изучаемого соединения и его метаболита – метанола в биосредах в результате нарушения физиологического типа процесса метаболизма вследствие дисфункций систем, обеспечивающих биотрансформацию. При этом взаимодействие формальдегида и метанола с молекулами-мишенями может привести к нарушению клеточных функций органов дыхания, иммунной системы, центральной нервной системы, что может обусловить рост детской заболеваемости болезнями верхних и средних дыхательных путей с аллергокомпонентом, болезнями иммунной системы [4, 14].

В связи с актуальностью вышесказанного, **целью исследования** являлась оценка состояния системы цитохрома P-450 и функций глутатионовой системы, обеспечивающих первую и вторую фазы биотрансформации формальдегида при внешнесредовом аэротехногенном воздействии.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- 1) выполнить химико-аналитическое исследование биосред у детей на содержание формальдегида и метанола;
- 2) оценить состояние функций системы цитохрома P-450 и глутатионовой системы, обеспечивающих биотрансформацию формальдегида;
- 3) выявить и оценить зависимости вероятности изменения показателей, характеризующих основные процессы биотрансформации при изменении концентрации формальдегида и метанола в крови.

**Материал и методы.** В качестве группы наблюдения обследованы дети в возрасте 3–6 лет (87 человек), проживающие на территории г. Чусовой Пермского края с загрязнением атмосферного воздуха формальдегидом и отсутствием источников поступления метанола. Для проведения сравнительного анализа обследована группа детей аналогичного возраста (72 человека), проживающих на территории п. Сылвы Пермского края с отсутствием источников поступления изучаемых химических соединений. Дети в обследованных группах были сопоставимы между собой по уровню материальной обеспеченности и санитарно-гигиеническим условиям проживания.

Химико-аналитическое исследование крови и мочи на содержание формальдегида выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа Agilent-1200 (США) [10, 11]. Определение концентрации метанола в крови и моче осуществлялось газохроматографическим методом. Использованное

оборудование – хроматограф газовый Хроматэк-Кристалл 5000.2 (Россия) [12, 13].

Исследование и оценка состояния цитохрома P-450, участвующего в первой фазе биотрансформации формальдегида, выполнена методом полимеразной цепной реакции [6]. Амплификацию и детекцию осуществляли с помощью термоциклера CFX96 (США).

Исследование функций глутатионовой системы осуществляли с помощью унифицированных биохимических и иммуноферментных методов, позволяющих определить состояние антиоксидантной функции – по активности глутатионпероксидазы сыворотки крови; конъюгационно-элиминационной функции – по активности глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сыворотке крови [9]. Лабораторная диагностика выполнена с помощью иммуноферментного микропланшетного автоматического анализатора Infinite F50 (Австрия), биохимического анализатора Stat Fax 1904+ (США) с использованием коммерческих тест-систем.

Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью параметрических методов статистики. Для оценки достоверности полученных результатов использовали критерий Стьюдента (сравнение групп по количественным признакам). Выявление и оценка зависимости вероятности изменения показателей, характеризующих окисление, связывание, выведение химических веществ от изменения концентрации формальдегида и его метаболита – метанола в крови, выполнена с использованием модели логистической регрессии [1]. Оценку адекватности и достоверности моделей осуществляли по критерию Фишера (F) и коэффициенту детерминации ( $R^2$ ). Различия считали статистически значимыми по критерию, используемому в медико-биологических исследованиях  $p \leq 0,05$  [15].

**Результаты.** Качество атмосферного воздуха селитебной зоны

территории наблюдения характеризуется повышенной концентрацией формальдегида на уровне до 2,1 ПДК<sub>с.с.</sub> и отсутствием метанола в атмосферном воздухе.

Результаты химико-аналитических исследований биосред детей группы наблюдения показали, что в 48 % случаев средняя концентрация формальдегида в крови составила –  $0,0102 \pm 0,001$  мг/дм<sup>3</sup>, что в 2,7 раза превысила аналогичный показатель у детей в группе сравнения ( $p=0,000$ ), табл. 1.

Таблица 1

**Содержание формальдегида и метанола в биосредах детей,  
мг/дм<sup>3</sup> ( $p \leq 0,05$ )**

Вещество	Биосреда	Группа наблюдения		Группа сравнения	Достоверность различий (p)
		Среднее значение (M±m)	Количество детей с уровнем выше показателя в группе сравнения, %	Среднее значение (M±m)	
Формальдегид	кровь	$0,0102 \pm 0,001$	48	$0,0037 \pm 0,001$	0,000
Метанол		$0,8410 \pm 0,089$	62	$0,5256 \pm 0,036$	0,033
Формальдегид	моча	$0,0076 \pm 0,001$	47	$0,0061 \pm 0,001$	0,010
Метанол		$1,436 \pm 0,244$	15	$0,510 \pm 0,010$	0,032

Средний уровень формальдегида в моче у детей группы наблюдения составил  $0,0076 \pm 0,001$  мг/дм<sup>3</sup>, что в 1,2 раза превысил данный показатель у детей в группе сравнения ( $p=0,010$ ). Кроме этого, в 62 % случаев обнаружена повышенная концентрация метанола в крови у детей группы наблюдения ( $0,841 \pm 0,089$  мг/дм<sup>3</sup>), что достоверно превысило в 1,6 раза аналогичный показатель у детей, проживающих вне экспозиции данного соединения ( $p=0,033$ ). Среднее содержание метанола в моче у обследованных детей составило  $1,436 \pm 0,244$  мг/дм<sup>3</sup>, что превысило в 2,8 раза данный показатель у детей в группе сравнения ( $p=0,032$ ). Оценка полученных результатов химико-аналитических исследований биосред у детей свидетельствует о накоплении

формальдегида в организме при его поступлении с атмосферным воздухом и об усиленном эндогенном образовании конечного метаболита – метанола.

Оценка состояния цитохрома Р-450 выявила наличие патологической гомозиготы у 4 % детей группы наблюдения, при отсутствии таковой в группе сравнения. Наличие минорного аллеля у детей может обуславливать предрасположенность к возникновению нарушений процесса биотрансформации формальдегида. Для исключения наследственного характера нарушения биотрансформации изучаемого соединения данная группа детей в дальнейших исследованиях не принимала участие.

Изучение и оценка состояния функций глутатионовой системы у детей, проживающих в условиях экспозиции формальдегида и отсутствия аэрогенного поступления метанола, показали разнонаправленный характер изменения активности ферментов. Установлено снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ( $3,01 \pm 0,19$  Е/дм<sup>3</sup>) и глутатионпероксидазы ( $25,9 \pm 1,88$  нг/см<sup>3</sup>) в сыворотке крови в 1,4–2,0 раза относительно аналогичных показателей у детей группы сравнения ( $p=0,001-0,026$ ). Данные ферменты обеспечивают защиту эндогенной молекулы восстановленного глутатиона от окислительного повреждения [7]. При этом частота регистрации проб у детей группы наблюдения с пониженной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионпероксидазы относительно физиологической нормы составила 10 % и 68 % случаев соответственно. Зарегистрировано достоверное повышение средней активности глутатионредуктазы ( $74,4 \pm 1,30$  Е/дм<sup>3</sup>) и глутатион-S-трансферазы ( $206,2 \pm 16,92$  нг/см<sup>3</sup>) в сыворотке крови детей группы наблюдения, что в 1,2–1,4 раза превысило активность данных ферментов у детей группы сравнения ( $p=0,027-0,048$ ).

У детей группы наблюдения выявлены достоверные зависимости вероятности изменения активности ферментов глутатионовой системы от концентрации формальдегида и метанола в крови (табл. 2). Анализ

результатов математического моделирования показал наличие обратной зависимости снижения активности глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы от повышенного содержания в крови формальдегида ( $R^2=0,21-0,25$ ;  $6,13 \leq F \leq 12,39$ ;  $p=0,007-0,014$ ) и связь снижения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с повышенным уровнем в крови метанола ( $R^2=0,64$ ;  $F=286,6$ ;  $p=0,000$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при избыточном содержании формальдегида в организме возможно окислительное повреждение глутатиона, необходимого при эндогенном связывании и выведении конечного метаболита – метанола.

Таблица 2

**Результаты математического моделирования причинно-следственных связей «концентрация вещества в крови – показатель глутатионовой системы»**

Вещество в крови	Показатель глутатионовой системы	Направление изменения показателя	Коэффициент детерминации ( $R^2$ )	Критерий Фишера (F)	Достоверность различий (p)
Формальдегид	Глутатионпероксидаза	снижение	0,21	6,13	0,007
	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	снижение	0,25	12,39	0,014
	Глутатион-S-трансфераза	повышение	0,16	10,87	0,032
Метанол	Глутатионредуктаза	повышение	0,71	68,1	0,001
	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	снижение	0,64	286,6	0,000
	Глутатион-S-трансфераза	повышение	0,46	54,88	0,000

Установленная зависимость увеличения активности глутатионредуктазы при повышенном содержании метанола в крови, может быть обусловлена наличием избыточного количества окисленной формы глутатиона в организме ( $R^2=0,71$ ;  $F=681,2$ ;  $p=0,001$ ). Установлена прямая причинно-следственная связь вероятности увеличения активности глутатион-S-трансферазы с повышенным содержанием в крови формальдегида и метанола ( $R^2=0,16-0,46$ ;  $10,87 \leq F \leq 54,88$ ;  $p=0,000-0,032$ ).

**Выводы и рекомендации.** В результате углубленных исследований

установлено, что при превышении гигиенических нормативов в атмосферном воздухе селитебной зоны по формальдегиду на уровне до 2,1 ПДК<sub>с.с.</sub> в крови и моче детей регистрируются формальдегид и метанол в концентрациях, превышающих до 3 раз уровень данных загрязнителей в биосредах детей при отсутствии экспозиции изучаемых соединений. У детей с повышенным содержанием в крови формальдегида и метанола установлено нарушение функций глутатионовой системы по снижению активности глутатионпероксидазы и глутатион-6-фосфатдегидрогеназы в 1,5–2,0 раза, увеличению активности глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы в 1,2–1,4 раза относительно аналогичных показателей в группе сравнения. Доказана зависимость изменения показателей глутатионовой системы при повышенном содержании в крови формальдегида и метанола. Вклад данных химических соединений составил 16–71 %.

Таким образом, установлено, что при хроническом внешнесредовом аэротехногенном воздействии формальдегида нарушается процесс его биотрансформации в организме вследствие отклонения функций систем, обеспечивающих окисление, связывание и выведение формальдегида и его конечного метаболита – метанола. Полученные результаты исследования могут быть использованы для расширения доказательной базы причинно-следственных связей в системе «среда – здоровье населения», ранней диагностики и разработки санитарно-гигиенических рекомендаций по профилактике нарушения процессов биотрансформации в организме детей при загрязнении атмосферного воздуха формальдегидом.

#### **Список литературы:**

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / Под ред. Н.Е. Бузикашвили и соавт. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. – URL: <http://www.bestpravo.ru/federalnoje/ew-dokumenty/m2w.htm> (дата обращения:



23.01.2013).

3. Государственный доклад о санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. – М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 431 с.

4. *Дмитриенко Н.П.* Роль взаимодействия путей метаболизма формальдегида и оксида азота в механизме их токсического действия. Основные участки обмена формальдегида и оксида азота, опосредующие их эффекты // Украинский биохимический журнал. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 72–90.

5. *Зайцева Н.В., Землянова М.А., Уланова Т.С., Кирьянов Д.А., Кольдибекова Ю.В., Чигвинцев В.М.* Научное обоснование показателей и критериев нарушения функций глутатионовой системы при внешнесредовой экспозиции ароматических углеводородов (на примере бензола и фенола). – М.: ВНИИЦ, № гос. рег. 0220.1251091.

6. *Зайцева Н.В., Долгих О.В., Кривцов А.В.* Обоснование маркеров ДНК-диагностики иммунных нарушений в условиях воздействия техногенных химических факторов окружающей и производственной среды на здоровье. – М.: ВНИИЦ, № гос. рег. 0220.1251096.

7. *Кольдибекова Ю.В.* Оценка конъюгационно-элиминационной функции глутатионовой системы у детей при хроническом экзогенном поступлении бензола // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора: в 2 т. / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, акад. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2012. – Т.1. – С. 301–304.

8. *Лазарев Н.В., Левина Э.Н.* Вредные вещества в промышленности: Справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7-е пер. и доп. В трех томах. – Л.: Химия, 1976. – Т. I. Органические вещества. – С. 505–509.

9. Медицинские лабораторные технологии: справочник / Под ред. *А.И. Карпищенко.* – СПб.: Интермедика, 2002. – С. 18–96.

10.МУК 4.1.2111-06. Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. – URL: <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/ys-dokumenty/n0a.htm> (дата обращения: 25.01.2013).

11.МУК 4.1.2110-06. Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. – URL: <http://www.lawmix.ru/medlaw/15938> (дата обращения: 21.01.2013).

12.МУК 4.1.772-99. Газохроматографическое определение концентраций метилового, этилового, изопропилового, пропилового,

изобутилового и бутилового спиртов в крови. – URL: <http://news-city.info/akty/legalsystem-61/tekst-ob-sovet-duma.htm> (дата обращения: 17.01.2013).

13. МУК 4.1.771-99. Газохроматографическое определение концентраций метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового и бутилового спиртов в моче. – URL: <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/so-instrukcii/y0g.htm> (дата обращения: 09.01.2013).

14. *Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А.* Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / под ред. Г.Г. Онищенко. – Пермь: Книжный формат. – 2011. – С. 177–179.

15. *Четыркин Е.М.* Статистические методы прогнозирования. – М.: Статистика. – 1977. – 356 с.

## REFERENCES

1. Glants S. *Mediko–biologicheskaya statistika* [Medical – biological statistics]. Ed. N.E. Buzikashvili i soavt. Moscow: Praktika, 1998, 459 p.

2. GN 2.1.6.1338-03. *Predel'no dopustimye kontsentratsii (PDK) zagryaznyayushchikh veshchestv v atmosfernom vozdukh naseleennykh mest* [Maximum allowable concentrations of harmful substances in atmospheric air of human settlements]. Available online: <http://www.bestpravo.ru/federalnoje/ew-dokumenty/m2w.htm> (date of applying: 23.01.2013).

3. *Gosudarstvennyy doklad o sanitarno–epidemiologicheskoy ob-stanovke v Rossiyskoy Federatsii v 2010 godu: Gosudarstvennyy doklad* [State report on the sanitary – epidemiological situation in the Russian Federation in 2010: State report]. Moscow: Federalnyy tsentr gigeny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2011, 431 p.

4. Dmitrienko N.P. Rol' vzaimodeystviya putey metabolizma formal'degida i oksida azota v mekhanizme ikh toksicheskogo deystviya. Osnovnye uchastki obmena formal'degida i oksida azota, oposreduyushchie ikh efekty. *Ukrainskiy biokhimicheskiy zhurnal* [Ukraine biochemical journal]. 2007, Vol. 79, no. 5, pp. 72–90.

5. Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A., Ulanova T.S., Kir'yanov D.A., Kol'dibekova Yu.V., Chigvintsev V.M. Nauchnoe obosnovanie pokazateley i kriteriev narusheniya funktsiy glutationovoy sistemy pri vneshnesredovoy ekspozitsii aromatcheskikh uglevodorodov (na primere benzola i fenola) [Scientific reasoning of indices and criteria of glutathione system function disturbances under the conditions of outside environment exposure of aromatic hydrocarbons (benzol and carboic acid)]. Moscow: VNTITs, № 0220.1251091.

6. Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V. Obosnovanie markerov DNK-diagnostiki immun-nykh narusheniy v usloviyakh vozdeystviya

tekhnogennykh khimicheskikh faktorov okruzhayushchey i proizvodstvennoy sredy na zdorov'e [Reasoning of the markers of DNA – diagnostics of immune disturbances under the conditions of the influence of environmental technogenic chemical factors on human`s health]. Moscow: VNTITs, № 0220.1251096.

7. Kol'dibekova Yu.V. Otsenka kon'yugatsionno-eliminatsionnoy funktsii glutationovoy sistemy u detey pri khronicheskom ekzogennom po-stuplenii benzola. *Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'yu naseleniya: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebnadzora* [Fundamental and applied aspects of the analysis of population health risks. Materials of the Russian research and practice conference of young scientists and specialists of Federal Service on Surveillance for Consumer rights protection and human well-being]. Ed. akad. RAMN G.G. Onishchenko, akad. RAMN N.V. Zaytseva. Perm: Knizhnyy format, 2012, Vol. 1, pp. 301–304.

8. Lazarev N.V., Levina E.N. *Vrednye veshchestva v promyshlennosti: Spravochnik dlya khimikov, inzhenerov i vrachey* [Harmful substances in industry: Guide for chemists, engineers and doctors]. Vol. I. Organic substances, Leningrad: Khimiya, 1976, pp. 505–509.

9. *Medsinskie laboratornye tekhnologii. Spravochnik* [Medical laboratory technologies. Reference book]. Ed. A.I. Karpishchenko. St. Petersburg: Intermedika, 2002, pp. 18–96.

10. MUK 4.1.2111-06. Izmerenie massovoy kontsentratsii formal'degida, atsetal'degida, propionovogo al'degida, maslyanogo al'degida i atsetona v probakh krovi metodom vysokoeffektivnoy zhidkostnoy khromatografii [Methodological instructive regulations 4.1.2111-06. Assessment of mass concentration of formaldehyde, acetic aldehyde, propionaldehyde, butyl aldehyde and acetone in blood samples using the method of high-performance liquid chromatography]. Available online: <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/ys-dokumenty/n0a.htm> (date of applying: 25 January 2013).

11. MUK 4.1.2110-06. Izmerenie massovoy kontsentratsii formal'degida, atsetal'degida, propionovogo al'degida, maslyanogo al'degida i atsetona v probakh mochi metodom vysokoeffektivnoy zhidkostnoy khromatografii [Methodological instructive regulations 4.1.2110-06. Assessment of mass concentration of formaldehyde, acetic aldehyde, propionaldehyde, butyl aldehyde and acetone in urine samples using the method of high-performance liquid chromatography]. Available online: <http://www.lawmix.ru/medlaw/15938> (date of applying: 21 January 2013).

12. MUK 4.1.772-99. Gazokhromatograficheskoe opredelenie kontsentratsiy metilovogo, etilovogo, izopropilovogo, propilovogo, izobutilovogo i butilovogo spirtov v krovi [Methodological instructive regulations 4.1.772-99. Gas chromatographic assessment of concentrations of methanol, ethanol, isopropanol, ethyl carbinol, isopropyl carbinol and propyl carbinol in blood]. Available online: <http://news-city.info/akty/legalsystem-61/tekst-ob-sovet-duma.htm> (date of

applying: 17 January 2013).

13. MUK 4.1.771-99. Gazokhromatograficheskoe opredelenie kontsentratsiy metilovogo, etilovogo, izopropilovogo, propilovogo, izobutilovogo i butilovogo spirtov v moche [Methodological instructive regulations 4.1.772-99. Gas chromatographic assessment of concentrations of methanol, ethanol, isopropanol, ethyl carbinol, isopropyl carbinol and propyl carbinol in urine]. Available online: <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/so-instrukcii/y0g.htm> (date of applying: 09 January 2013).

14. Onishchenko G.G., Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A. *Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoy ekspozitsii khimicheskikh faktorov* [Hygienic indication of health consequences in outside environment exposition of chemical factors]. Ed. G.G. Onishchenko. Perm: Knizhnyy format, 2011, pp. 177–179.

15. Chetyrkin E.M. *Statisticheskie metody prognozirovaniya* [Statistical methods of prognosis]. Moscow: Statistika, 1977, 356 p.

**Землянова Марина Александровна** – доктор медицинских наук, заведующий отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, (342) 236-39-30; электронная почта: [zem@fcrisk.ru](mailto:zem@fcrisk.ru);

**Кольдибекова Юлия Вячеславовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболизма и фармакокинетики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, (342) 237-18-15; электронная почта: [gorodnova@fcrisk.ru](mailto:gorodnova@fcrisk.ru);

**Щербина Светлана Геннадьевна** – заведующий лабораторией цитогенетики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, (342) 237-18-15; электронная почта: [sherbina@fcrisk.ru](mailto:sherbina@fcrisk.ru).

**Zemlyanova Marina Aleksandrovna** – Doctor of Medical Science, head of the department of biochemical and cytogenetic methods of diagnostics, Federal scientific centre for medical and preventive health risk management technologies, Perm, tel. (342) 236-39-30; e-mail: [zem@fcrisk.ru](mailto:zem@fcrisk.ru);

**Koldibekova Yuliya Vyacheslavovna** – Candidate of Biological Science, senior research associate of the metabolism and pharmacokinetics laboratory, Federal scientific centre for medical and preventive health risk management technologies, Perm, tel. (342) 237-18-15; e-mail: [gorodnova@fcrisk.ru](mailto:gorodnova@fcrisk.ru);

**Sherbina Svetlana Gennadyevna** – head of the cytogenetics laboratory, Federal scientific centre for medical and preventive health risk management technologies, Perm, tel. (342) 237-18-15; e-mail: [sherbina@fcrisk.ru](mailto:sherbina@fcrisk.ru).