

Журба О.М., Ефимова Н.В., Алексеенко А.Н., Меринов А.В.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСКРЕЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С МОЧОЙ У ДЕТЕЙ НА НЕЭКСПОНИРОВАННОЙ ТЕРРИТОРИИ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

Введение. Карбонильные соединения (КС) являются поллютантами, воздействующими на население и занимающие исключительное положение в различных сферах деятельности человека. Значительным источником КС является табачный дым.

Материал и методы. Методом газовой хроматографии проанализированы пробы мочи 278 детей. Дополнительно изучены зависимости содержания КС от вредных химических воздействий в бытовых условиях: активного и пассивного курения. Оценка влияния курения на выделение формальдегида (ФД) проведена с помощью критерия «хи-квадрат» для таблицы 3×3 .

Результаты. Получены результаты о содержании КС в моче в нескольких возрастных группах. Показано, что концентрации ФД в целом находились в диапазоне от 1,2 до 207,1 мкг/дм³. Наибольшие значения отмечались у детского населения возрастной группы до 7 лет и в группе 15–17 лет. Для представителей 1-й (до 7 лет) и 3-й (15–17 лет) возрастных групп концентрации ацетальдегида и ацетона находились в диапазоне: для ацетальдегида от 4 до 179,7 мкг/дм³, ацетона от 0,35 до 11,95 мкг/дм³. Выявлена статистически значимая прямая зависимость между активным курением и содержанием ФД в моче ($r_{sp} = 0,24, p = 0,033$); обратная – с содержанием ацетона ($r_{sp} = 0,23, p = 0,042$) и обратная корреляционная связь содержания ацетальдегида и пассивного курения ($r_{sp} = 0,23, p = 0,038$).

Заключение. Выявлено наиболее высокое содержание формальдегида в моче в группах «до 7 лет» и «15–17 лет». Возрастных и гендерных различий концентраций ацетальдегида и ацетона не выявлено.

Ключевые слова: формальдегид; ацетальдегид; моча; парофазный газохроматографический анализ; химическое загрязнение окружающей среды; курение; дети.

Для цитирования: Журба О.М., Ефимова Н.В., Алексеенко А.Н., Меринов А.В. Возрастные особенности экскреции карбонильных соединений с мочой у детей на неэкспонированной территории. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(11): 1262-1266. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-11-1262-1266>

Для корреспонденции: Журба Ольга Михайловна, кандидат биол. наук, зав. лаб. аналитической экотоксикологии и биомониторинга, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: zhurba99@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: подготовка статьи, аналитическая работа: руководство и проведение, обсуждение результатов – Журба О.М.; дизайн исследований, организация исследований, обсуждение результатов – Ефимова Н.В.; проведение аналитических исследований с применением газовой хроматографии – Алексеенко А.Н.; проведение аналитических исследований с применением газовой хроматографии – Меринов А.В.

Поступила 28.02.2019

Принята к печати 17.09.19

Опубликована: ноябрь 2019

Zhurba O.M., Efimova N.V., Alekseenko A.N., Merinov A.V.

AGE FEATURES OF THE EXCRETION OF CARBONILIC COMPOUNDS WITH URINE IN CHILDREN IN UNEXPOSED TERRITORY

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

Introduction. Carbonyl compounds (CC) are pollutants affecting the population and occupying an exceptional position in various fields of human activity. A significant source of CC is tobacco smoke.

Material and methods. Urine samples of 278 children were analyzed by the method of gas chromatography. Additionally, there were studied dependencies of the content of the CC on the harmful chemical effects in living conditions: active and passive smoking. The assessment of the effect of smoking on formaldehyde emissions (FD) was carried out using the chi-square test for a 3×3 table.

Results. The results obtained on the content of CC in the urine in several age groups. FD concentrations, in general, were shown to be in the range from 1.2 to 207.1 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$. The highest values were observed in the children's population of the age group up to 7 years and in the group of 15–17 years. For representatives of the 1st (up to 7 years) and 3rd (15–17 years) age groups, the concentrations of acetaldehyde and acetone were in the range: for acetaldehyde - from 4.0 to 179.7 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$, acetone - from 0.35 to 11.95 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$. A statistically significant direct relationship was found between active smoking and FD content in urine ($r_{sp} = 0.24, p = 0.033$); the reverse is with acetone content ($r_{sp} = 0.23, p = 0.042$), and the inverse correlation between acetaldehyde content and passive smoking ($r_{sp} = 0.23, p = 0.038$).

Conclusion. *The highest content of formaldehyde in the urine was found in groups “up to 7 years old” and “15–17 years old”. No age and gender differences in acetaldehyde and acetone concentrations were found.*

Keywords: *formaldehyde; acetaldehyde; urine; vapor phase gas chromatography analysis; chemical pollution of the environment; children*

For citation: Zhurba O.M., Efimova N.V., Alekseenko A.N., Merinov A.V. Age features of the excretion of carbonilic compounds with urine in children in unexposed territory. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(11): 1262-1266. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-11-1262-1266>

For correspondence: Olga M. Zhurba, MD, Ph.D., head of the laboratory of analytical ecotoxicology and biomonitoring of the East-Siberian Institution of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: zhurba99@gmail.com

Information about authors:

Zhurba O.M., <https://orcid.org/0000-0002-9961-6408>; Efimova N.V., <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>; Alekseenko A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4980-5304>; Merinov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-7848-6432>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: article preparation, analytical work: guidance and holding, discussion of the results – Zhurba O.M.; research design, discussion of results – Efimova N.V.; holding analytical studies using gas chromatography – Alekseenko A.N.; holding analytical studies using gas chromatography, statistical processing of results – Merinov A.V.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: February 28, 2019

Accepted: September 17, 2019

Published: November 2019

Введение

Объекты окружающей среды отличаются многокомпонентным составом химических загрязнителей [1]. В подавляющем числе территорий приоритетными загрязнителями воздушной среды являются органические вещества (полиароматические углеводороды, фенол, формальдегид и др.) [2]. Наиболее распространённым поллютантом, занимающим исключительное положение в различных сферах деятельности человека, обнаруживаемых в окружающей среде и производящихся индустриально в больших объёмах, являются формальдегид (CH₂O), ацетальдегид (C₂H₄O) [3]. Население подвергается воздействию карбонильных соединений в атмосферном воздухе и в воздухе рабочей зоны [4–8].

Вследствие своей гидрофильности насыщенные альдегиды, например, простейший представитель и самый канцерогенный из них – формальдегид (ФД), могут проникать в ткани человека и животных [9, 10]. Из-за высокой растворимости в воде при вдыхании ФД быстро распределяются, связываются с белками и другими макромолекулами, часть поступает в кровоток [6, 11]. Внимание научной общественности обращено на нейротоксичность формальдегида и канцерогенез, вызванный воздействием поллютанта в окружающей и производственной среде, что повлияло на количество новых научных данных [12–16].

Токсическое действие ФД связано с его высокой реакционной способностью во взаимодействии с нуклеофильными группами молекул белка, ДНК и РНК, способностью образовывать аддукты с ДНК и белками [5, 17–19]. Широко известно, что воздействие экзогенного ФД вызывает нарушение когнитивных функций человека и потерю памяти у животных; и недавние исследования показывают, что ФД может быть маркером прогрессирующей деменции [20, 21]. Показано, что умеренные концентрации ФД вызывает окислительный стресс, дисфункцию митохондрий, протеотоксичность и эксайтотоксичность, вызванные длительным высвобождением Ca²⁺ в нейронах, что впоследствии приводит к апоптозу. ФД также играет роль в клеточном старении и аутофагии. Высокие концентрации ФД вызывают некроз клеток [22, 23]. В исследованиях на лабораторных животных установлено, что при ингаляционном воздействии формальдегидом, меченным изотопом C14, около 40% из организма выводится с выдыхаемым воздухом, 17% – с мочой, остальное откладывается в тканях [24].

Отмечено, что определение содержания карбонильных соединений в моче является более актуальным, чем определение токсикантов в воздухе жилых помещений и в атмосферном воздухе, так как отражает степень поглощения химического соединения, нагрузку и индивидуальное поступление [25].

Рассматривая возможность непрофессионального воздействия ФД, целью настоящего исследования явилось изучение экскреции карбонильных соединений с мочой у детей путём газохроматографического (ГХ) анализа паровоздушной фазы на неэкспонированной территории.

Материал и методы

Проведено собственное исследование методом газовой хроматографии (ГХ). В исследование включены 278 детей (146 девочек и 132 мальчика), постоянно проживающих на территории Иркутской области, не имеющих на момент обследования острых заболеваний. Исследование проведено в Ангаро-Саянской климатогеографической зоне. Критерии включения в группы: отсутствие наследственной патологии; постоянное проживание на территории, где проводили исследование.

Пробы мочи отбирались в ходе экспедиционных исследований с информированного согласия родителей, с соблюдением этических стандартов в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

В работе использовали разработанную аттестованную методику № 88-16374-006-RA.RU.310657-2016 [26] и типовое аналитическое оборудование: газовый хроматограф Agilent 7890A с устройством ввода образца split/splitless с ПИД; парофазный пробоотборник Agilent 7694E.

Реактивы и аналитические стандарты: о-(2,3,4,5,6-Пентафторбензил)гидроксиламин гидрохлорид (98%, Aldrich), ГСО 9376-2009 формальдегида в воде с аттестованной концентрацией 1 ± 0,01 мг/мл, о-(2,3,4,5,6-пентафторбензил)оксим формальдегида (97%, ABCR), дистиллированная вода.

Полученные результаты сравнивали с референтными значениями для жителей Иркутской области [27].

Дополнительно изучены зависимости содержания ФД и других альдегидов от вредных химических воздействий в бытовых условиях: активного и пассивного курения. В анкетировании приняли участие 79 человек, из них 48 представителей мужского пола и 31 – женского. На факт пассивного курения указали 49,4 ± 5,6% опрошенных, активного в сочетании с пассивным – 30,4 ± 5,1% (2 человека в возрасте 7–8 лет; 39,4% – 11–12 лет; 60% – в группе 15–17 лет). В ходе физического обследования оториноларингологом, к.м.н. Тихоновой И.В., выявлены хронические заболевания верхних дыхательных путей у 21,5 ± 4,6 на 100 осмотренных, в группе пассивного курения – 37,5 ± 6,9%, сочетанного – 31,4 ± 5,5%, среди неэкспонированных сигаретным дымом – 6,7 ± 4,6%. Одним из доказательных методов, подтверждающих ассоциированность эффекта и воздействия, является эпидемиологическая оценка риска. Оценка влияния курения на выделение ФД проведена с помощью критерия «хи-квадрат» для таблицы 3 × 3, где рассмотрены три группы: «лица с пассивным курением», «лица с пассивным + активным курением», группа без воздействия курения; отклик характеризовали как низкий уровень ФД (1-й третиль), средний уровень (2-й третиль), повышенный уровень (3-й третиль). Отметим, что концентрации выше регионального референтного уровня регистрировались только в 3-м третили.

Таблица 1

Содержание формальдегида в моче детского населения Иркутской области

Возраст, годы	Содержание формальдегида в моче, мкг/дм ³ (Me (Q ₂₅ -Q ₇₅))	Доля проб, превышающая значение Q ₇₅ регионального референтного уровня (83,3 мкг/дм ³ , Me = 57,1 мкг/дм ³), % [27]
До 7, n = 24	45,8 (38,2–62,4)*	8,3
11–14, n = 134	33,0 (23,8–44,4)*	6,7
15–17, n = 120	38,1 (26,0–55,9)	4,2

Примечание. * – различия статистически значимы при p < 0,0167.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1. с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони и без нее; и t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Рассчитаны относительные риски с 95-процентным доверительным интервалом (RR с ДИ), отражающие вероятность развития негативных эффектов для лиц, подверженных пассивному и сочетанному курению. Силу связи оценивали по коэффициенту сопряженности Пирсона (C).

Результаты

Определены количественные показатели карбонильных соединений в моче в нескольких возрастных группах детского населения, рассматривая возможность непрофессионального воздействия ФД. Исследования показали, что концентрации ФД в целом в исследованной когорте находились в диапазоне от 1,2 до 207,1 мкг/дм³.

Результаты определения ФД в моче детей различных возрастных групп представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, значения медианы не превышали значения Me и Q₇₅ регионального референтного уровня, наибольшие значения отмечались у детского населения возрастной группы до 7 лет, затем наблюдается достоверное снижение уровня формальдегида в моче, а в группе 15–17 лет наблюдается тенденция к росту. Наибольший процент проб, превышающий значение Q₇₅ регионального референтного уровня, отмечался в группе до 7 лет (8,3%).

Сравнение по гендерному принципу между группами (табл. 2) показало, что среди мальчиков наибольшее значение содержания формальдегида в моче, по медиане, отмечалось в

Таблица 2

Содержание формальдегида в моче детского населения различных территорий Иркутской области, в зависимости от пола

Возраст, годы	Содержание формальдегида в моче, мкг/дм ³ (Me (Q ₂₅ -Q ₇₅))	Доля проб, превышающая значение Q ₇₅ регионального референтного уровня (83,3 мкг/дм ³ , Me = 57,1 мкг/дм ³), % [27]
<i>Мальчики</i>		
До 7, n = 15	49,4 (43,2–63,6)*	13,3
11–14, n = 69	31,6 (25,8–42,6)*•	7,2
15–17, n = 48	43,0 (28,4–68,3)*■	6,3
<i>Девочки</i>		
До 7, n = 9	45,1 (32,6–55,3)	0
11–14, n = 65	34,9 (23,3–47,4)	6,2
15–17, n = 72	34,8 (24,4–52,6)■	2,8

Примечание: *• – различия статистически значимы при p < 0,0167; ■ – различия статистически значимы при p < 0,05.

Таблица 3

Сравнительные показатели содержания карбонильных соединений в моче детского населения в зависимости от пола, в разных возрастных группах

Возраст, годы	Содержание в моче, мкг/дм ³ (Me (Q ₂₅ -Q ₇₅))	
	ацетальдегид	ацетон
<i>Мальчики и девочки</i>		
До 7, n = 24	39,3 (23,3–31,0)	2,5 (1,6–4,6)
До 15–17, n = 40	47,5 (33,3–57,4)	2,8 (2,3–4,4)
<i>Мальчики</i>		
До 7, n = 15	38,5 (27,5–54,5)	2,6 (2,0–4,6)
До 15–17, n = 23	49,2 (37,6–56,4)	3,6 (2,6–5,0)
<i>Девочки</i>		
До 7, n = 9	59,7 (22,5–71,4)	1,6 (1,3–3,0)
До 15–17, n = 17	36,4 (38,2–62,4)	2,4 (1,4–2,9)

первой возрастной группе (до 7 лет), затем с увеличением возраста наблюдалось снижение уровня формальдегида в моче (в 1,6 раза), а в группе 15–17 лет вновь наблюдается рост (в 1,4 раза). Наибольший процент проб, превышающий значение Q₇₅ регионального референтного уровня, отмечался у мальчиков в группе до 7 лет (13,3%).

У девочек наибольшее значение по медиане также наблюдалось в возрастной группе до 7 лет, показатели медианы в других группах были немного ниже и колебались на одном уровне. При этом наибольший процент проб, превышающий значение Q₇₅ регионального референтного уровня, отмечался у девочек в группе 11–14 лет (6,2%).

Сравнение по гендерному признаку внутри каждой из групп различий в содержаниях формальдегида не выявило, за исключением 3-й группы (15–17 лет), где содержание токсиканта было в 1,2 раза выше у мальчиков, чем у девочек.

Для представителей 1-й (до 7 лет) и 3-й (15–17 лет) возрастных групп дополнительно были определены в моче содержания ацетальдегида и ацетона (табл. 3). Обнаруженные концентрации находились в диапазоне: для ацетальдегида от 4 до 179,7 мкг/дм³, ацетона от 0,35 до 11,95 мкг/дм³. Сравнения полученных данных показали отсутствие статистически значимых различий во всех сравниваемых группах.

Выявлена статистически значимая прямая зависимость между активным курением и содержанием в моче ФД (r_{sp} = 0,24, p = 0,033); обратная – с содержанием ацетона (r_{sp} = 0,23, p = 0,042). Интересно отметить обратную корреляционную связь содержания ацетальдегида и пассивного курения (r_{sp} = 0,23, p = 0,038).

Распределение концентраций изучаемых веществ в зависимости от воздействия дыма сигарет представлено в табл. 4.

Установлено, что пассивное и сочетанное курение приводит к повышению уровня ФД в моче, χ² = 11,9; p = 0,046 (при критическом уровне для p = 0,05; χ² = 9,48). RR повышенного уровня ФД в моче в группе лиц, подверженных пассивному курению, составил 3,9 ДИ (2,08–7,55), χ² = 4,01; p = 0,046, при этом C = 0,27, что отражает связь средней силы. Сочетанное воздействие приводит к повышению риска RR = 4,8 ДИ (2,56–8,95), χ² = 30,2; p < 0,001, относительно сильную связь подтверждает коэффициент сопряженности Пирсона (C = 0,59). При попарном изучении зависимости уровня ФД от активного курения статистически значимых зависимостей не выявлено, коэффициент сопряженности Пирсона свидетельствует о слабой связи фактора и эффекта. Интересно отметить, что курение приводит не только к циркуляции ФД в организме, но и к риску формирования хронической патологии верхних дыхательных путей. Так, RR при пассивном курении составил 9,2 95-процентный ДИ (2,25–38,06), χ² = 13,9; p < 0,001. При сочетанном курении риск несколько ниже 3,1 95-процентный ДИ (1,33–7,16), χ² = 5,88; p = 0,016, C свидетельствует об относительно сильной связи в первом случае и средней – во втором.

Содержание карбонильных соединений в моче (мкг/дм³) детского населения в зависимости от контакта с табачным дымом

Курение табака	Химическое вещество	Концентрация вещества, третиль		
		Тг I	Тг II	Тг III
Не курят, n = 16	Формальдегид	13,3–33,9	34,3–39,2	40,9–58,9
	Ацетальдегид	0–14,4	18,2–41,6	48,1–56,4
	Ацетон	0,3–1,3	1,4–2,8	4,0–7,3
Пассивное, n = 39	Формальдегид	10,2–38,6	39,4–55,7	58,1–122,7
	Ацетальдегид	10,1–29,9	31,0–52,7	55,2–102,4
	Ацетон	0–1,9	2,0–3,0	3,6–11,9
Активное + пассивное, n = 24	Формальдегид	29,3–56,2	56,3–79,8	80,6–111,0
	Ацетальдегид	4,0–43,4	47,1–62,7	63,3–179,7
	Ацетон	1,2–2,5	2,6–3,6	4,6–8,9

Обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в целом уровни ФД в обследованной когорте детей не превышают региональных референтных значений. Метод позволил совместно идентифицировать и количественно определить несколько карбонильных соединений, состоящих из альдегидов и кетонов. Метод удовлетворял условиям с точки зрения линейности и точности. Точность метода была удовлетворительной не выше 28%, с извлечением от 90 до 107%. Наибольшее содержание ФД в моче выявлено в группе детей до 7 лет, также отмечены гендерные различия: концентрации ФД выше у лиц мужского пола. Вероятно, это связано с особенностями образа жизни, вредными привычками. Возрастных и гендерных различий концентраций ацетальдегида и ацетона не выявлено. Возможно, это связано с недостаточной большой выборкой и требует проведения дополнительных исследований.

В работе [28] рассмотрена проблема пассивного воздействия табачного дыма – где определение альдегидов и кетона в моче является ценным инструментом биомониторинга воздействия токсичных компонентов табачного дыма в окружающей среде.

Значительным источником карбонильных соединений (КС) является табачный дым. КС обладают значительной химической реактивностью, которая позволяет модифицировать аминогруппы белков, что приводит к изменениям структуры, биологических функций и часто антигенности. В том числе и при употреблении устройств для преобразования химического агента в пар – «электронных сигарет – вейпов» [29, 30]. Число подростков, которые никогда не курили, но используют электронные сигареты, увеличилось в 3 раза за год [31].

Направленность изменения уровня выведения ФД с мочой, полученная нами, совпадает с результатами, представленными в отдельных публикациях. Так, при изучении выведения ФД и метаболитов никотина у студентов Szumska M. и соавт. установили, что средняя концентрация формальдегида в моче активных курильщиков несколько ниже, чем у пассивных ($68,45 \pm 58,67$ против $79,23 \pm 53,64$ мкмоль/л), различия статистически незначимы [28]. А нами отмечено, что у подростков, подвергавшихся пассивному курению, содержание ФД в моче составило $60,15 \pm 5,3$ мкг/дм³, у детей, подверженных активному и пассивному курению, – $66,8 \pm 22,3$ не экспонированных курением – $54,7 \pm 3,5$ мкг/дм³ (при попарном сравнении различия между всеми группами статистически незначимы, $p = 0,391$). Следует отметить, что, сравнивая концентрации ФД по третилям, видно, что в экспонированных сигаретным дымом группах токсикант превышает референтные уровни в Тг II и Тг III. Возможно, незначительные различия содержания ФД в моче изучаемых групп подростков связаны, во-первых, с поступлением ФД из других источников, а во-вторых, с относительно небольшой интенсивностью курения школьников, а также отсутствием лабораторного подтверждения/опровержения факта курения. Известно, что даже при анонимном опросе подростки могут скрывать вредные

привычки, в том числе курение сигарет [32, 33]. Многими авторами показано, что среди курящих подростков чаще встречаются хронические заболевания [34], но более социально значимой является проблема влияния пассивного курения на организм ребенка, в первую очередь на респираторную систему [35–38]. Следует отметить, что полученные результаты имеют некоторую неопределенность, связанную, на наш взгляд, с численностью групп.

На наш взгляд, важно, что в подростковом возрасте риск хронической патологии верхних дыхательных путей, связанный с пассивным курением, выше, чем при сочетанном; возможно, это связано с небольшим стажем курения и несформировавшейся аддикцией к никотину [32].

Заключение

Влияние КС на организм человека является причиной многочисленных неблагоприятных последствий для здоровья, вызванных увеличением свободнорадикальных процессов, которые могут являться источником этих соединений. Применяемый газохроматографический метод позволяет достаточно быстро оценить концентрацию карбонильных соединений в биологических образцах.

Выявлено наиболее высокое содержание ФД в моче в группах «до 7 лет» и «15–17 лет». Возрастных и гендерных различий концентраций ацетальдегида и ацетона не выявлено.

Литература

(пп. 3–6, 9, 11–14, 17–21, 23, 24, 28–32, 34, 37, 38 см. References)

1. Малышева А.Г., Козлова Н.Ю., Юдин С.М. Неучтенная химическая опасность процессов трансформации веществ в окружающей среде при оценке эффективности применения технологий. *Гигиена и санитария*. 2018; 6: 490–7. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-490-497.
2. Малышева А.Г., Рахманин Ю.А. *Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды*. СПб.: Профессионал; 2014. 716 с.
3. Малышева А.Г., Рахманин Ю.А., Растяниников Е.Г., Козлова Н.Ю. Химико-аналитические аспекты исследования комплексного действия факторов окружающей среды на здоровье населения. *Гигиена и санитария*. 2015; 7: 5–10.
4. Рахманин Ю.А., Малышева А.Г. Концепция развития государственной системы химико-аналитического мониторинга окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 6: 4–9.
5. Калетина Н.И., ред. *Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 1016 с.
6. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Журба О.М. Оценка воздействия допустимых концентраций формальдегида на функциональное состояние центральной нервной системы подростков. *Гигиена и санитария*. 2017; 5: 474–8. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-5-474-478.
7. Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. Оценка риска для здоровья подростков в зависимости от факторов окружающей среды и образа жизни. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 5: 771–7. DOI: 10.17750/KMJ2016-771.

22. Айзенштадт А.А., Бузова Е.Б., Зенин В.В., Бобков Д.Е., Кропачева И.В., Пинаев Г.П. Влияние формальдегида в низкой концентрации на пролиферацию и организацию цитоскелета культивируемых клеток. *Цитология*. 2011; 12: 978–85.
25. Тараненко Н.А., Ефимова Н.В. Биомониторинг формальдегида в пробах мочи детского населения Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2007; 4: 73–5.
26. Алексеенко А.Н., Журба О.М. Применение математического планирования эксперимента при выборе оптимальных условий парофазного газохроматографического определения формальдегида в моче. *Гигиена и санитария*. 2018; 10: 985–9. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-985-989.
27. Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г., Журба О.М., Тараненко Н.А., Боева А.В., Дьякович О.А. и др. *Региональные референсные уровни содержания химических веществ в биосубстратах населения Иркутской области. Метод. рекомендации*. Ангарск: Иркутский институт повышения квалификации работников образования; 2013. 28 с.
33. Газизуллина П.Г. Поведенческие детерминанты здоровья российских подростков. *Народонаселение*. 2018; 21 (1): 122–35. DOI: 10.26653/1561-7785-2018-21-1-10.
35. Тихонова И.В., Ефимова Н.В. Частота хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков: роль некоторых факторов. *Гигиена и санитария*. 2012; 6: 51–3.
36. Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., Ефимова Н.В., Журба О.М. Индивидуальная экспозиционная нагрузка формальдегидом и сенсибилизация организма подростков. *Экология человека*. 2017; 6: 3–8.
16. Efimova N.V., Myl'nikova I.V. Health risk assessment for adolescents depending on environmental factors and lifestyle. *Kazanskij meditsinskiy zhurnal*. 2016; 5: 771–7. DOI: 10.17750/KMJ2016-771. (in Russian)
17. Tong Z., Han C., Qiang M., Wang W., Lv J., Zhang S. et al. Age-related formaldehyde interferes with DNA methyltransferase function, causing memory loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015; 36 (1): 100–10. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.018.
18. Lu J., Miao J., Su T., Liu Y., He R. Formaldehyde induces hyperphosphorylation and polymerization of Tau protein both in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830 (8): 4102–16. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.028.
19. Teng S., Beard K., Pourahmad J., Moridani M., Easson E., Poon R. et al. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. *Chem-Biol Interact*. 2001; 130–132 (1–3): 285–96. DOI: 10.1016/S0009-2797(00)00272-6.
20. Tong Z., Zhang J., Luo W., Wang W., Li F., Li H. et al. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging*. 2011; 32 (1): 31–41. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.013.
21. Tong Z., Wang W., Luo W., Lv J., Li H., Luo H. et al. Urine formaldehyde predicts cognitive impairment in Post-Stroke Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 55 (3): 1031–8. DOI: 10.3233/JAD-160357.
22. Aizenshtadt A.A., Burova E.B., Zenin V.V., Bobkov D.E., Kropacheva I.V., Pinaev G.P. Effect of formaldehyde in low concentrations on the proliferation and organization of the cytoskeleton of cultured cells. *Tsitologiya*. 2011; 53 (12): 978–85. (in Russian)
23. He R. *Formaldehyde and Cognition*. Netherlands: Springer; 2017. 323 p.
24. Mundt K.A., Gallagher A.E., Dell L.D., Natelson E.A., Boffetta P., Gentry P.R. Does occupational exposure to formaldehyde cause hematotoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells? *Crit Rev Toxicol*. 2017; 47 (7): 592–602. DOI: 10.1080/10408444.2017.1301878.
25. Taranenko N.A., Efimova N.V. Biomonitoring of formaldehyde in the urinary samples from the pediatric population in the Irkutsk Region. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian Journal]*. 2007; 4: 73–5. (in Russian)
26. Алексеенко А.Н., Журба О.М. Application of mathematical planning of the experiment in the choosing the optimum conditions of the vapor-phase gas-chromatographic determination of formaldehyde in the urine. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian Journal]*. 2018; 10: 985–9. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-985-989. (in Russian)
27. Efimova N.V., Lisetskaya L.G., Zhurba O.M., Taranenko N.A., Boeva A.V., Dyakovich O.A. et al. *Regional reference levels of chemicals in the biosubstrates of the population of the Irkutsk region [Regional'nye referentsnyye urovni soderzhaniya khimicheskikh veshchestv v biosubstratakh naseleniya irkutskoy oblasti. Metodicheskie rekomendatsii]*. Angarsk: Irkutskiy institut povysheniya kvalifikatsii rabotnikov obrazovaniya; 2013. 28 p. (in Russian)
28. Szumska M., Damasiewicz-Bodzek A., Tyrpień-Golder K. Environmental tobacco smoke-assessment of formaldehyde concentration in urine samples of exposed medicine students. *Przegląd Lekarski*. 2015; 72 (3): 140–3.
29. Lestari K.S., Humairo M.V., Agustina U. Formaldehyde vapor concentration in electronic cigarettes and health complaints of electronic cigarette smokers in Indonesia. *J Environ Public Health*. 2018; 6. DOI: 10.1155/2018/9013430.
30. Uchiyama S., Ohta K., Inaba Y., Kunugita N. Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography. *Anal Sci*. 2013; 29 (12): 1219–22. DOI: 10.2116/analsci.29.1219.
31. Bunnell R.E., Agaku I.T., Arrazola R.A., Apelberg B.J., Caraballo R.S., Corey C.G. et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011–2013. *Nicotine Tob Res*. 2015; 17 (2): 228–35. DOI: 10.1093/ntr/ntu166.
32. Kuntz B., Lampert T. Smoking and passive smoke exposure among adolescents in Germany. *Disch Arztebl Int*. 2016; 113 (3): 23–30. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0023.
33. Gazizullina P.G. Behavioral determinants of adolescent health in Russia. *Narodonaselenie*. 2018; 21 (1): 122–35. DOI: 10.26653/1561-7785-2018-21-1-10. (in Russian)
34. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2013/2014 survey. Available at: <http://www.euro.who.int/ru>
35. Tikhonova I.V., Efimova N.V. Prevalence of the chronic respiratory tract pathology in teenagers: role of some factors. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian Journal]*. 2012; 6: 51–3. (in Russian)
36. Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Efimova N.V., Zhurba O.M. Individual exposure load of formaldehyde and adolescents' organism sensibilation. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2017; 6: 3–8. (in Russian)
37. Chinellato I., Piazza M., Sandri M., Paiola G., Tezza G., Boner A.L. Correlation between vitamin D serum levels and passive smoking exposure in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39 (3): 8–14. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4124.
38. Vanker A., Nduru P.M., Barnett W., Dube F.S., Sly P.D., Gie R.P. et al. Indoor air pollution and tobacco smoke exposure: impact on nasopharyngeal bacterial carriage in mothers and infants in an African birth cohort study. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (1): 12. DOI: 10.1183/23120541.00052-2018.

References

1. Malysheva A.G., Kozlova N.Yu., Yudin S.M. The unaccounted hazard of processes of substances transformation in the environment in the assessment of the effectiveness of the application of technologies. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian Journal]*. 2018; 6: 490–7. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-490-497. (in Russian)
2. Malysheva A.G., Rakhmanin Yu.A. *Physico-chemical studies and methods for the control of substances in environmental hygiene [Fiziko-khimicheskie issledovaniya i metody kontrolya veshchestv v gigiene okruzhayushchey sredy]*. Saint Petersburg: Professional; 2014. 716 p. (in Russian)
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Volume 100F A review of human carcinogens; 2012 Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-29.pdf>.
4. Costa S., Carvalho S., Costa C., Coelho P., Silva S., Santos L.S. et al. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis*. 2015; 30 (4): 463–73. DOI:10.1093/mutage/gev002.
5. Pierce J.S., Abelmann A., Lotter J.T., Ruestow P.S., Unice K.M., Beckett E.M. et al. An assessment of formaldehyde emissions from laminate flooring manufactured in China. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016; 81: 20–32. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.06.022.
6. Hosgood H.D., Zhang L., Tang X., Vermeulen R., Hao Z., Shen M. et al. Occupational exposure to formaldehyde and alterations in lymphocyte subsets. *Am J Ind Med*. 2013; 56 (2): 252–7. DOI: 10.1002/ajim.22088.
7. Malysheva A.G., Rakhmanin Yu.A., Rastyannikov E.G., Kozlova N.Yu. Chemical-analytical aspects of the complex impact of the environmental factors on the population's health. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian Journal]*. 2015; 7: 5–10. (in Russian)
8. Rakhmanin Yu.A., Malysheva A.G. The concept of the development of the state of chemical-analytical environmental monitoring. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian Journal]*. 2013; 6: 4–9. (in Russian)
9. Nielsen G.D., Larsen S.T., Wolkoff P.N. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch Toxicol*. 2017; 91 (1): 35–61. DOI: 10.1007/s00204-016-1733-8.
10. Kaletina N.I., ed. *Toxicological chemistry. Metabolism and Toxicant Analysis: Tutorial [Toksikologicheskaya khimiya. Metabolizm i analiz toksikantov: uchebnoe posobie]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 1016 p. (in Russian)
11. Tan T., Zhang Y., Luo W., Lv J., Han C., Hamlin J.N.R. et al. Formaldehyde induces diabetes-associated cognitive impairments. *FASEB J*. 2018; 32 (7): 3669–79. DOI: 10.1096/fj.201701239R.
12. Rager J.E., Moeller B.C., Doyle-Eisele M., Kracko D., Swenberg J.A., Fry R.C. Formaldehyde and epigenetic alterations: microRNA changes in the nasal epithelium of nonhuman primates. *Environ Health Perspect*. 2013; 121 (3): 339–44. DOI: 10.1289/ehp.1205582.
13. Michel O. For expert evaluation of a possible connection: formaldehyde and nasopharyngeal cancer. *HNO*. 2016; 64 (2): 122–4. DOI: 10.1007/s00106-015-0097-3.
14. Hara H., Naito M., Harada T., Tsuboi I., Terui T., Aizawa S. Quantitative analysis of formaldehyde-induced fluorescence in paraffin-embedded specimens of malignant melanomas and other melanocytic lesions. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96 (3): 309–13. DOI: 10.2340/00015555-2238.
15. Rukavishnikov V.S., Efimova N.V., Mylnikova I.V., Zhurba O.M. Assessment of the impact of admissible concentrations of formaldehyde on the functional state of the central nervous system in adolescents. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian Journal]*. 2017; 5: 474–8. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-5-474-478. (in Russian)