

УДК 614.71

DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.04

К ВОПРОСУ УСТАНОВЛЕНИЯ РЕПЕРНОГО УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ АКРОЛЕИНА В КРОВИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Т.С. Уланова^{1,3}, О.О. Синицына², Т.Д. Карнажицкая¹, Е.О. Заверненкова¹

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82

²Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, Россия, 119992, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1

³Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, Пермь, Комсомольский проспект, 29

Представлены результаты комплексных химико-аналитических и клинико-лабораторных исследований биологических сред детей, проживающих на территории Пермского края. Для изучения воздействия экзогенного акролеина в 2014–2016 гг. обследовали 156 детей в возрасте 5–10 лет, посещающих дошкольные и школьные образовательные учреждения и проживающих на территории Пермского края. В ходе проведенных исследований установлена среднегодовая концентрация акролеина в атмосферном воздухе на исследуемой территории – 0,000024 мг/м³, что выше референтной концентрации акролеина в воздухе для хронического ингаляционного воздействия в 1,2 раза. Среднегрупповая концентрация акролеина в крови детей достоверно выше ($p < 0,05$) регионального фонового уровня содержания акролеина в крови детей, проживающих на условно чистой (контрольной) территории Пермского края, в 1,2 раза. Среднегрупповое содержание малонового диальдегида в плазме крови и IgG специфического к акролеину достоверно выше физиологической нормы этих показателей в 1,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$). Среднегрупповая концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты в моче определена на уровне верхнего предела нормы содержания. По критерию отношения шансов ($OR = e^{a_0 - a_1 x}$) получены достоверные модели зависимости между содержанием акролеина в крови и иммуноглобулином G, специфическим к акролеину, антиоксидантной активностью плазмы крови, билирубином общим в крови, дельта-аминолевулиновой кислотой в моче ($F > 3,96$; $p \leq 0,05$). В качестве лимитирующего маркера эффекта при хроническом ингаляционном воздействии акролеина принят показатель повышения содержания дельта-аминолевулиновой кислоты в моче. На основании проведенных исследований в качестве реперного уровня акролеина в крови при хроническом ингаляционном воздействии рекомендована концентрация 0,10 мг/дм³.

Ключевые слова: акролеин, хроническое воздействие, маркеры ответа, кровь, высокоэффективная жидкостная хроматография, дельта-аминолевулиновая кислота, билирубин, реперный уровень.

В настоящее время одним из приоритетных направлений государственной политики является охрана здоровья населения. Ежегодное повышение уровня загрязнения атмосферы в результате увеличения эмиссии веществ техногенного происхождения требует повышенного внимания и профессионального решения вопросов обеспечения безопасности окружающей среды для населения.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в промышленности используется до 500 тысяч соединений, потенциально

способных загрязнять окружающую среду. Среди многокомпонентного состава загрязняющих воздух соединений большая часть приходится на летучие органические соединения (ЛОС). К приоритетным загрязняющим соединениям в составе ЛОС относится акролеин [3].

Акролеин (акриловый альдегид, этиленальдегид, 2-пропеналь) – простейший ненасыщенный альдегид с высокой реакционной способностью, представляет бесцветную, слезоточивую жидкость с резким запахом, обладающую высокой летучестью и низкой температурой кипения

© Уланова Т.С., Синицына О.О., Карнажицкая Т.Д., Заверненкова Е.О., 2017

Уланова Татьяна Сергеевна – заведующий отделом химико-аналитических методов исследования, доктор биологических наук; профессор кафедры охраны окружающей среды (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37).

Синицына Оксана Олеговна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: niisysin@mail.ru; тел.: 8 (499) 246 5824).

Карнажицкая Татьяна Дмитриевна – заведующий лабораторией методов жидкостной хроматографии (e-mail: tdkarn@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37).

Заверненкова Екатерина Олеговна – химик лаборатории методов жидкостной хроматографии (e-mail: zavernenkova@yandex.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37).

(52,7 °C). В воздухе присутствует в виде паров, давление пара 0,145 МПа при 5 °C [14].

Акролеин применяется в производстве акриловой кислоты, метионина, 1,3-пропандиола, пиридина, глутаральдегида, β-пиколина, акрилонитрила, лекарственных препаратов, гербицидов, ароматизаторов, пластификаторов и др. [14]. Весомый вклад в общее загрязнение атмосферного воздуха городов вносят выбросы автотранспорта, процессы горения, фотоокисления углеводородов, присутствующих в воздухе (пропилен, 1,3-бутадиен, пентадиен), захоронения бытовых и промышленных отходов [1, 2, 12]. В бытовых условиях существенный вклад вносят сигаретный дым, выделение из полимерных материалов, нагрев масел и жиров растительного и животного происхождения в процессе приготовления пищи (жарение, копчение).

Среднесуточная и максимально разовая предельно допустимые концентрации акролеина в атмосферном воздухе составляют 0,01 и 0,03 мг/м³ соответственно. Референтные концентрации токсиканта в атмосферном воздухе (*RfC*) чрезвычайно малы и составляют для острых ингаляционных воздействий 0,0001 мг/м³, для хронических воздействий 0,00002 мг/м³ [11]. Класс опасности 2. Региональный фоновый уровень содержания акролеина в крови детей, проживающих на территории Пермского края, составляет $0,138 \pm 0,035$ мг/дм³ [9].

Основной путь поступления акролеина в организм человека – ингаляционный. При хроническом воздействии акролеин характеризуется общим токсическим, раздражающим, аллергенным действием, проявляет мутагенные свойства [12, 16]. Исследование механизмов хронического воздействия акролеина на легочную функцию при вдыхании табачного дыма показало, что акролеин способствует воспалению и повреждению тканей органов дыхания у взрослых [17]. У детей, в большей степени подверженных воздействию токсикантов, акролеин, присутствующий в табачном дыме в концентрациях 1,6–3,6 мкг/м³ [21], способен вызывать бронхоспазм и повышенную секрецию клеток слизистой оболочки, характерную для бронхиальной астмы. Кроме того, в детском возрасте наблюдается снижение функции легких и увеличение случаев бронхиальной астмы в условиях хронической экспозиции [16].

Акролеин является индуктором окислительного стресса в организме. Акролеининдуцированная гибель клеток, протекающая преимущественно по пути некроза, сопровождается накоплением в них активных форм

кислорода (АФК) [20, 22]. Акролеин может напрямую стимулировать митохондриальный окислительный стресс, нарушая функцию митохондриальной транспортной системы электронов [21].

Вместе с тем акролеин является естественным метаболитом организма человека и присутствует в биологических средах (кровь, моча) [13]. Акролеин образуется в микроколичествах эндогенно как продукт перекисного окисления липидов в процессе метаболизма полиаминов (спермина и спермидина) [10, 23].

Цель настоящего исследования – определение реперного уровня содержания акролеина в крови детей при длительном поступлении с атмосферным воздухом по результатам оценки зависимостей «концентрация акролеина в крови – маркеры ответа».

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью в 2014–2016 гг. обследована группа детей ($n = 156$) в возрасте 5–10 лет, посещающих дошкольные и школьные образовательные учреждения и проживающих с рождения на территории Пермского края.

Определение акролеина в атмосферном воздухе на обследуемой территории проводили в форме производного с применением флуориметрии в соответствии с МУК 4.1.3356-16 «Измерение массовой концентрации акролеина в атмосферном воздухе методом высокoeffективной жидкостной хроматографии» [8].

Биомедицинские исследования выполняли в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г. и национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005. От каждого законного представителя ребенка, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в биомедицинском исследовании специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Определение содержания акролеина в крови выполняли методом высокoeffективной жидкостной хроматографии на обращенной фазе C_{18} с флуориметрическим детектированием в соответствии с МУК 4.1.3158-14 [7]. Диапазон измеряемых концентраций акролеина в крови 0,1–5,0 мг/дм³. Перед анализом проводили реакцию дериватизации акролеина с мета-аминофенолом с целью перевода аналита из свободного состояния в связанное с получением про-

изводного 7-гидроксихинолина – стабильного соединения, способного к флуоресценции (рис. 1).

В качестве маркеров ответа при ингаляционном поступлении акролеина [1, 4, 18, 19] изучены биохимические показатели (количество общего и прямого билирубина в сыворотке крови, содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, антиоксидантная активность, содержание малонового диальдегида в плазме крови, концентрация креатинина в сыворотке крови) с применением унифицированных методов [5] и иммунологические показатели (содержание IgG специфического к акролеину) методом аллергосорбентного тестирования с ферментной меткой. Исследования проведены специалистами отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики и отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Обоснование биомаркеров ответа выполняли по расчету отношения шансов (ОШ), характеризующего связь между концентрацией акролеина в крови и биохимическими показателями ответа. Критерием наличия связи принимали условие $OR > 1$ [13].

Установление параметров зависимости показателя отношения шансов от концентрации акролеина в крови осуществляли методом построения регрессионной модели в виде экспоненциальной функции $OR = e^{a_0 - a_1 x}$, где OR – показатель отношения шансов; x – концентрация акролеина в крови, мг/дм³; a_0 , a_1 – параметры модели, определяемые методом регрессионного анализа.

Достоверность полученной модели оценивали при проведении однофакторного дисперсионного

анализа по критерию Фишера ($F > 3,63$). Различия результатов считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [15].

Реперный уровень определяли исходя из условия $OR = 1$. В качестве реперного уровня принимали величину, соответствующую верхней 95%-ной доверительной границе полученной модели [6].

Обработку информации по результатам исследований и оценку параметров моделей проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и специальных программных продуктов.

Результаты и их обсуждение. За период 2014–2016 гг. среднегодовая концентрация акролеина в атмосферном воздухе на территории проживания обследуемой группы составила 0,000024 мг/м³. Она оказалась ниже среднесуточной и максимально разовой предельно допустимой концентрации акролеина в атмосферном воздухе, но превышала референтную концентрацию акролеина в воздухе для хронического ингаляционного воздействия в 1,2 раза [11].

Акролеин в крови детей группы наблюдения обнаружен в диапазоне концентраций 0,10–2,34 мг/дм³. Среднегрупповая концентрация составила $0,16 \pm 0,01$ мг/дм³, что достоверно выше ($p < 0,05$) регионального фоновое уровня содержания акролеина в крови детей, проживающих на условно чистой (контрольной) территории Пермского края, в 1,2 раза [9].

Результаты исследования биохимических и иммунологических показателей крови и мочи обследованных детей представлены в табл. 1 в виде среднегрупповых значений ($M \pm m$).

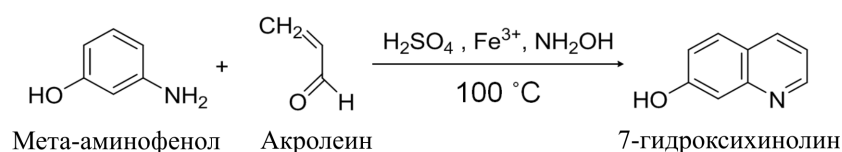


Рис. 1. Реакция дериватизации акролеина с 3-аминофенолом

Таблица 1

Результаты анализа биохимических и иммунологических показателей крови и мочи детей ($n = 156$), 2014–2016 гг.

| Показатель, единицы измерения | Норма | Группа наблюдения, $M \pm m$ | Достоверность различий, p |
|--|--------------|------------------------------|-----------------------------|
| Антиоксидантная активность плазмы, % | 36,2–38,6 | $35,8 \pm 1,4$ | $>0,05$ |
| Билирубин общий, мкмоль/дм ³ | 0–18,8 | $9,31 \pm 1,35$ | $>0,05$ |
| Билирубин прямой, мкмоль/дм ³ | 0–4,3 | $2,50 \pm 0,17$ | $>0,05$ |
| Дельта-аминолевулиновая кислота в моче, мкмоль/см ³ | 0,0012–0,013 | $0,013 \pm 0,001$ | $>0,05$ |
| Малоновый диальдегид в плазме крови, мкмоль/см ³ | 1,8–2,5 | $3,02 \pm 0,12$ | $<0,05$ |
| Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/дм ³ | 28–88 | $57,9 \pm 1,4$ | $>0,05$ |
| IgG специфический к акролеину, усл.ед. | 0–0,15 | $0,33 \pm 0,11$ | $<0,05$ |

Таблица 2

Параметры математических моделей зависимости «концентрация акролеина в крови – отношение шансов ($OR = e^{a_0 - a_1 x}$) отклонения лабораторного показателя»

| Лабораторный показатель | Параметры модели | | Критерий Фишера, F | Достоверность, p | Концентрация акролеина в крови, мг/дм ³ |
|--|------------------|-------|----------------------|--------------------|--|
| | a_0 | a_1 | | | |
| Антиоксидантная активность плазмы | -1,27 | 8,09 | 113 | <0,05 | 0,15 |
| Билирубин общий | -5,27 | 37,72 | 74,99 | <0,05 | 1,14 |
| Дельта-аминолевулиновая кислота | -0,85 | 7,29 | 108,94 | <0,05 | 0,10 |
| Иммуноглобулин G специфический к акролеину | -2,50 | 9,04 | 43,21 | <0,05 | 0,25 |

Анализ биохимических и иммунологических показателей крови детей в условиях хронического ингаляционного воздействия акролеина показал достоверно более высокое ($p < 0,05$) среднегрупповое содержание малонового диальдегида в плазме в 1,2 раза и IgG специфического к акролеину в крови детей в 1,4 раза по сравнению с физиологической нормой. Среднегрупповая концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты в моче определена на уровне верхнего предела нормы содержания, что говорит о тенденции повышения данного показателя в условиях хронической экспозиции акролеином.

В результате построения моделей зависимости биохимических и иммунологических показателей крови детей (маркеров эффекта) от концентрации акролеина в крови (маркера экспозиции) получены достоверные модели связи ($F > 3,96$; $p \leq 0,05$) между концентрацией акролеина в крови и повышением содержания билирубина общего в сыворотке крови, повышением уровня дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, снижением антиоксидантной активности плазмы крови, повышением IgG специфического к акролеину в сыворотке крови (табл. 2).

Показатель содержания билирубина общего в крови детей из обследуемой группы выше физиологической нормы в 3 % случаев ($n = 153$). Зависимость показателя отношения шансов повышения содержания билирубина в крови с увеличением концентрации акролеина в крови ($F = 74,995$; $p < 0,05$) описывается уравнением вида $OR = e^{-5,273 - 37,772x}$. В представленном случае 95%-ная верхняя доверительная граница реперного уровня акролеина в крови составляет 0,14 мг/дм³.

Показатель антиоксидантной активности плазмы крови у детей из обследуемой группы ниже физиологической нормы в 52 % случаев ($n = 121$). Достоверная зависимость показателя отношения шансов снижения уровня антиокси-

дантной активности плазмы от концентрации акролеина в крови ($F = 113$; $p = 0,05$) описывается уравнением вида $OR = e^{-1,267 - 8,086x}$. В представленном случае 95%-ная верхняя доверительная граница реперного уровня акролеина в крови составляет 0,15 мг/дм³ (рис. 2).

Уровень дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, характеризующий нарушение порфиринового обмена, выше физиологической нормы в среднем в 1,5 раза обнаружен у 44 % обследованных детей ($n = 98$). Зависимость показателя отношения шансов повышения уровня дельта-аминолевулиновой кислоты в моче от концентрации акролеина в крови описывается уравнением $OR = e^{-0,851 - 7,291x}$ ($F = 108,94$; $p = 0,05$), 95%-ная верхняя доверительная граница реперного уровня акролеина в крови составила 0,10 мг/дм³ (рис. 3).

Полученные результаты коррелируют с данными научных исследований, согласно которым хроническое воздействие акролеина на организм человека приводит к нарушению порфиринового обмена, снижению антиоксидантной активности плазмы и, как следствие, нарушению клеточного Red/Ox потенциала.

Показатель IgG специфический к акролеину у детей из обследуемой группы выше физиологической нормы в 46 % случаев ($n = 74$). Зависимость показателя отношения шансов (OR) повышения уровня IgG специфического к акролеину от концентрации акролеина в крови описывается уравнением $OR = e^{-2,503 - 9,044x}$ ($F = 43,213$; $p = 0,05$), 95%-ная верхняя доверительная граница реперного уровня акролеина в крови составила 0,25 мг/дм³ (рис. 4).

На основании построенных моделей зависимости ($p = 0,05$) рассчитаны уровни содержания маркера экспозиции (концентрации акролеина в крови, мг/дм³), приводящие к угнетению иммунной системы организма, нарушению окислительно-восстановительного потенциала

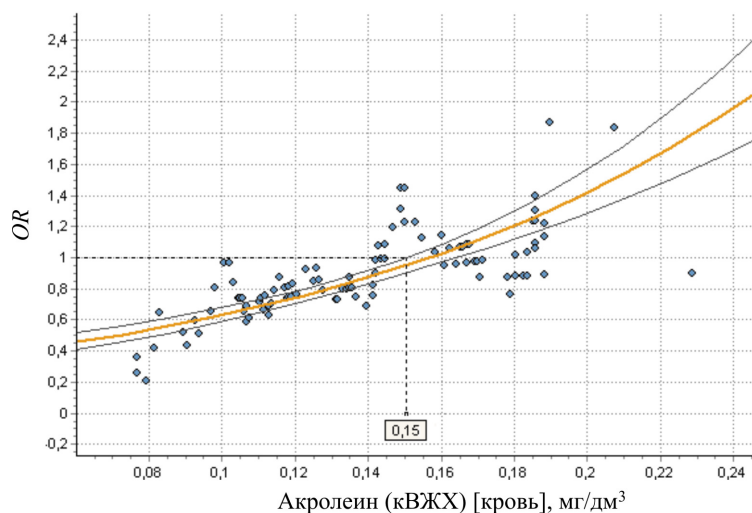


Рис. 2. Зависимость показателя отношения шансов (OR) снижения уровня антиоксидантной активности плазмы крови от концентрации акролеина в крови

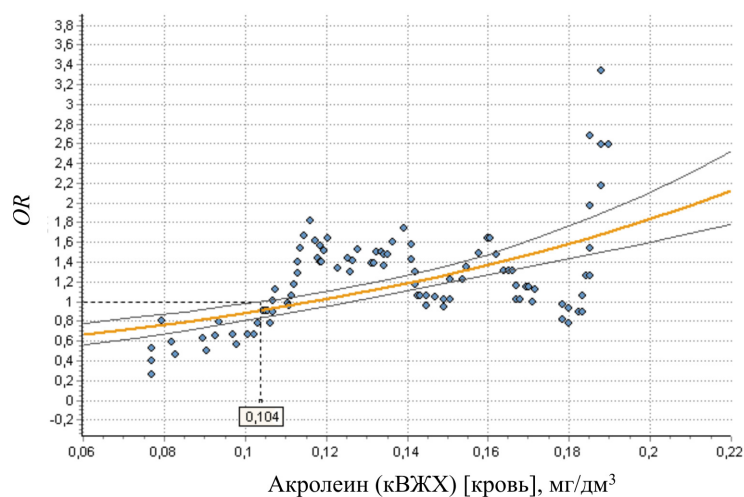


Рис. 3. Зависимость показателя отношения шансов (OR) повышения уровня дельта-аминолевулиновой кислоты в моче от концентрации акролеина в крови

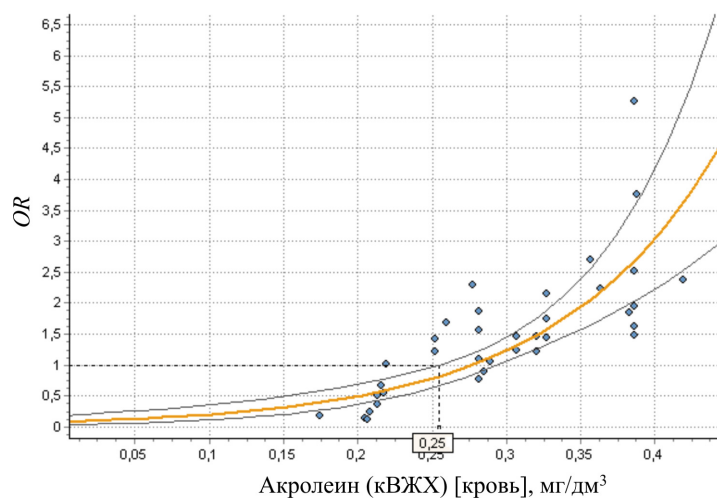


Рис. 4. Зависимость показателя отношения шансов (OR) повышения уровня IgG специфического к акролеину от концентрации акролеина в крови

клетки, нарушению порфиринового обмена, нарушению обмена билирубина. Минимальное содержание акролеина в крови $0,10 \text{ мг/дм}^3$ установлено в случае повышения концентрации дельта-аминолевулиновой кислоты в моче относительно нормы. В связи с этим в качестве лимитирующего маркера эффекта в условиях хронической экспозиции акролеином рекомендуется показатель повышения содержания дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, в качестве реперного уровня содержания акролеина в крови – концентрация $0,10 \text{ мг/дм}^3$.

Выводы:

1. Установлено достоверно более высокое среднегрупповое содержание малонового диальдегида в плазме крови и IgG специфического к акролеину, по сравнению с физиологической нормой, в 1,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$), среднегрупповая концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты в моче определена на уровне верхнего предела нормы содержания.

2. Получены достоверные модели связи ($F > 3,96$; $p \leq 0,05$) между содержанием акролеина в крови и нарушением порфиринового обмена по показателю повышения дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, наличием окислительного стресса по показателю антиоксидантной

активности плазмы крови, угнетением иммунного ответа по содержанию IgG специфического к акролеину.

3. Установлены концентрации акролеина в крови детей (мг/дм^3), приводящие к угнетению иммунной системы организма, снижению антиоксидантной активности плазмы, нарушению билирубинового и порфиринового обменов – 0,25; 0,15; 0,14 и $0,10 \text{ мг/дм}^3$ соответственно.

4. В качестве реперного уровня акролеина в крови детей рекомендована концентрация $0,10 \text{ мг/дм}^3$, установленная при изучении зависимости показателя отношения шансов (OR) повышения уровня дельта-аминолевулиновой кислоты в моче от концентрации акролеина в крови.

5. Установленная реперная концентрация акролеина в крови может служить критерием безопасности при длительном поступлении акролеина с атмосферным воздухом в рамках проведения биомониторинга, при оценке рисков здоровью населения, диагностировании экзозависимых изменений состояния здоровья, оценке эффективности комплексов лечебно-профилактических технологий, а также в качестве доказательной базы при проведении санитарно-эпидемиологических обследований, исследований, экспертиз.

Список литературы

1. Акролеин // Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ / под. ред. Н.Ф. Измерова. – М., 1984. – № 50. – 15 с.
2. Вредные вещества в промышленности: справочник / под ред. Н.В. Лазарева и Э.П. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т. I. – 508 с.
3. Другов Ю.С., Родин А.А. Мониторинг органических загрязнителей природной среды: практическое руководство. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 893 с.
4. Обоснование региональных фоновых уровней содержания акролеина в биосредах (кровь, моча) населения на примере Пермского края / Е.О. Заверенкова, Т.С. Уланова, О.О. Синицина, Т.Д. Карнажицкая // Окружающая среда и здоровье. Гигиена и экология урбанизированных территорий: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. – 2016. – С. 210–215.
5. Коновалова Е.В. Защитное действие карнозина, включенного в состав нанолипосом, в условиях окислительного стресса *in vitro* и *in vivo*: дис. ... канд. биол. наук. – М., 2013. – 165 с.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.
7. МР 2.1.10.0062-12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: методические рекомендации [Электронный ресурс] // Кодекс: электронный фонд. – 2012. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200095225> (дата обращения: 11.10.2016).
8. МУК 4.1.3158-14. Измерение массовой концентрации акролеина в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: методические указания [Электронный ресурс] // Кодекс: электронный фонд. – 2014. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200119565> (дата обращения: 11.10.2016).
9. МУК 4.1.3356-16 Измерение массовой концентрации акролеина в атмосферном воздухе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: методические указания [Электронный ресурс] // Кодекс: электронный фонд. – 2016. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/456022815> (дата обращения: 11.10.2016).
10. 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.

11. Основы биохимии / А. Уайт, Ф. Хендаер, Э. Смит, Р. Хиал, И. Леман. – М.: Мир, 1981. – Т. 2. – С. 540–1152.
12. Филов В.А., Тиунов Л.А. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения: справочник. – СПб.: Химия, 1994. – 286 с.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
14. Химическая энциклопедия / под ред. И.Л. Кнунянц. – М.: Советская энциклопедия, 1988. – Т. 1. – 623 с.
15. Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования. – М.: Статистика, 1977. – 356.
16. Acrolein Reference Exposure Levels DRAFT [Электронный ресурс] // Draft TSD for Noncancer RELs, SRP4. – 2008. – 26 p. – URL: <http://oehha.ca.gov/media/downloads/air/document/acrolein112508.pdf> (дата обращения: 18.10.2016).
17. Finkelstein E., Nardini M., Vliet A. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobacco-related lung disease? // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 28, № 3. – P. 732–739.
18. Increase in putrescine, amine oxidase, and acrolein in plasma of renal failure patients / K. Sakata, K. Kashiwagi, S. Sharmin, S. Ueda, Y. Irie, N. Murotani, K. Igarashi // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 305, № 1. – P. 143–149.
19. Li L., Holian A. Acrolein: a respiratory toxin that suppresses pulmonary host defense // *J. Environmental Health.* – 1998. – № 13. – P. 99–108.
20. Lou J., Robinson P., Shi R. Acrolein-induced cell death in PC12 cells: role of mitochondria-mediated oxidative stress // *Neurochemistry international.* – 2005. – Vol. 47, № 7. – P. 449–457.
21. Luo J., Shi R. Acrolein induces oxidative stress in brain mitochondria // *Neurochemistry International.* – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 243–252.
22. Nazaroff W., Singer B. Inhalation of hazardous air pollutants from environmental tobacco smoke in US residences // *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 14, Suppl 1. – P. 71–77.
23. Toxicological Profile for Acrolein [Электронный ресурс] // U.S. Department of Health and Human Services. Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – 2007. – URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124.pdf> (дата обращения: 28.10.2016).

К вопросу установления реперного уровня содержания акролеина в крови детского населения / Т.С. Уланова, О.О. Синицина, Т.Д. Карнажицкая, Е.О. Заверенкова // Анализ риска здоровью. – 2017. – №1. – С. 29–37. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.04

UDC 614.71

DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.04.eng

ON DETECTING REFERENCE LEVEL OF ACROLEIN CONTENT IN CHILDREN'S BLOOD

T.S. Ulanova^{1,3}, O.O. Sinitsyna², T.D. Karnazhitskaya¹, E.O. Zavernenkova¹

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventing Health Risk Management Technologies,
82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

²Scientific Research Institute for Human Ecology and Environment Hygiene named after A.N. Syisin, 10, build. 1,
Pogodinskaya Str., Moscow, 119992, Russian Federation

³Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskiy avenue, Perm, 614990, Russian Federation

The article gives the results of complex chemical-analytical and clinical-laboratory research in course of which biological media of children living in Perm region were examined. To study impacts exerted by exogenous acrolein we examined 156 children in 2014–2016, aged 5–10, attending pre-school facilities and schools, and living in Perm region. As we conducted this research we detected average annual acrolein concentration in atmosphere on the examined territory; this concentration was equal to 0.000024 mg/m³, and it was 1.2 times higher than reference acrolein concentration in the air for chronic inhalation exposure. Average group acrolein concentration in children's blood was 1.2 times authentically higher ($p < 0.05$) than regional background level of acrolein content in blood of children living on conditionally clean (control) territory of Perm region. Average content of malonic dialdehyde in blood plasma and IgG specific to acrolein was 1.2 and 1.4 times authentically higher than physiological standard for these parameters ($p < 0.05$). Aver-

age group concentration of delta-aminolevulinic acid in urine was detected at the top limit of physiological standard. Applying odds relation criterion ($OR=e^{a_0-a_1x}$) we obtained authentic models for correlation between acrolein content in blood and G immunoglobulin specific to acrolein, antioxidant activity of blood plasma, crude bilirubin in blood, and delta-aminolevulinic acid in urine ($F>3.96$, $p\leq 0.05$). We used increased content of delta-aminolevulinic acid in urine as a limiting marker for effects occurring at chronic inhalation exposure to acrolein. Basing on the results of the performed examination we recommend concentration equal to 0.10 mgr/dm³ as a reference level of acrolein content in blood at chronic inhalation exposure

Key words: acrolein, chronic exposure, response markers, blood, highly efficient liquid chromatography, delta-aminolevulinic acid, bilirubin, reference level.

References

1. Akrolein [Acrolein]. *Nauchnye obzory sovetskoj literatury po toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshchestv* [Scientific overviews of Soviet literature on chemical substances toxicity and danger]. In: N.F. Izmerov ed. Moscow, 1984, no. 50, 15 p. (in Russian).
2. Vrednye veshchestva v promyshlennosti: spravochnik [Hazardous substances in industry: guidance]. In: N.V. Lazareva and E.II. Levinoi eds. Leningrad, Khimiya Publ., 1976, vol. I, 508 p. (in Russian).
3. Drugov Yu.S., Rodin A.A. Monitoring organicheskikh zagryaznitelei prirodnoi sredy: prakticheskoe rukovodstvo [Environment organic pollutants monitoring: practical guidelines]. Moscow, BINOM. Laboratoriya znaniy Publ., 2009, 893 p. (in Russian).
4. Konovalova E.V. Zashchitnoe deistvie karnozina, vklyuchennogo v sostav nanoliposom, v usloviyakh oksidativ'nogo stressa in vitro i in vivo: dis...kandid. biol.nauk [Protective effect of carnosine, included into nanoliposome structure, under oxidative stress in vitro and in vivo: abstract of a thesis...candidate of biological sciences]. Moscow, 2013, 165 p. (in Russian).
5. Laboratornye metody issledovaniya v klinike: spravochnik [Laboratory research techniques in a clinic: guide]. In: V.V. Men'shikov ed. Moscow, Meditsina Publ., 1987, 366 p. (in Russian).
6. MR 2.1.10.0062-12. Kolichestvennaya otsenka nekantserogennogo riska pri vozddeystvii khimicheskikh veshchestv na osnove postroeniya evolyutsionnykh modelei: metodicheskie rekomendatsii 2.1.10.0062-12 [Quantitative assessment of non-carcinogenic risk under exposure to chemicals based on evolutionary models design: methodical guidelines 2.1.10.0062-12]. *Kodeks: elektronnyi fond*, 2012. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200095225> (11.10.2016) (in Russian).
7. MUK 4.1.3158-14. Izmerenie massovoi kontsentratsii akroleina v krovi metodom vysokoeffektivnoi zhidkostnoi khromatografii: metodicheskie ukazaniya [Measuring mass acrolein concentration in blood using highly efficient liquid chromatography: methodical guidelines]. *Kodeks: elektronnyi fond*, 2014. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200119565> (11.10.2016) (in Russian).
8. MUK 4.1.3356-16. Izmerenie massovoi kontsentratsii akroleina v atmosfernom vozdukh metodom vysokoeffektivnoi zhidkostnoi khromatografii: metodicheskie ukazaniya [Measuring mass acrolein concentration in atmosphere using highly efficient liquid chromatography: methodical guidelines]. *Kodeks: elektronnyi fond*, 2016. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456022815> (11.10.2016) (in Russian).
9. Zavernenkova E.O., Ulanova T.S., Sinitsyna O.O., Karnazhitskaya T.D. Obosnovanie regional'nykh fonovykh urovnei sodержaniya akroleina v biosredakh (krov', mocha) naseleniya na primere Permskogo kraia [Substantiating regional background levels of acrolein content in biological media (blood and urine) of population by the example of Perm region]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e. Gigiena i ekologiya urbanizirovannykh territorii: materialy VI Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov s mezhdunarodnym uchastiem* [Environment and health. Hygiene and ecology of urbanized areas: materials of VI Russian theoretical and practical conference of young scientists and specialists with international participation]. 2016, pp. 210–215 (in Russian).
10. Uait A., Khendaer F., Smit E., Khial R., Leman I. Osnovy biokhimii [Basics of biochemistry]. Moscow, Mir Publ., 1981, vol. 2, pp. 540–1152 (in Russian).
11. Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ya naseleniya pri vozdejstvii himicheskikh veshchestv, zagryaznyajushchih okruzhayushhuju sredu R 2.1.10.1920-04 [Guide to health risk assessment when exposed to chemicals polluting the environment 2.1.10.1920-04 P]. Moscow: Federal'nyj centr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004, 143 p. (in Russian).

© Ulanova T.S., Sinitsyna O.O., Karnazhitskaya T.D., Zavernenkova E.O., 2017

Tatyana S. Ulanova – Head of Department of Analytical Chemistry Analysis, DSc, (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; tel.: + 7 (342) 233-10-37).

Oxana O. Sinitsyna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science (e-mail: niisysin@mail.ru; tel.: + 7 (499) 246 5824).

Tatyana D. Karnazhitskaya – Head of Liquid Chromatography Laboratory (e-mail: tdkam@fcrisk.ru; tel.: + 7 (342) 233-10-37).

Ekaterina O. Zavernenkova – Chemics of Liquid Chromatography Laboratory (e-mail: zavernenkova@yandex.ru; tel.: + 7 (342) 233-10-37).

12. Filov V.A., Tiunov L.A. Vrednye khimicheskie veshchestva. Galogen- i kislorodsoderzhashchie organicheskie soedineniya: spravochnik [Hazardous chemicals. Halogen- and oxygen-containing organic compounds: guide]. St. Petersburg, Khimiya Publ., 1994, 286 p. (in Russian).
13. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noi meditsiny [Clinical epidemiology. Basics of evidential medicine]. Moscow, Media Sfera Publ., 1998, 352 p. (in Russian).
14. Khimicheskaya entsiklopediya [Chemical encyclopedia]. In: I.L. Knunyants ed. Moscow, Sovetskaya entsiklopediya Publ., 1988, vol. 1, 623 p. (in Russian).
15. Chetyrkin E.M. Statisticheskie metody prognozirovaniya [Statistic prediction techniques]. Moscow, Statistika, 1977, 356 p. (in Russian).
16. Acrolein Reference Exposure Levels DRAFT. *Draft TSD for Noncancer RELs, SRP4*, 2008, 26 p. Available at: <http://oehha.ca.gov/media/downloads/air/document/acrolein112508.pdf> (18.10.2016).
17. Finkelstein E., Nardini M., Vliet A. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobacco-related lung disease? *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*, 2001, vol. 281, no. 3, pp. 732–739.
18. Sakata K., Kashiwagi K., Sharmin S., Ueda S., Irie Y., Murotani N., Igarashi K. Increase in putrescine, amine oxidase, and acrolein in plasma of renal failure patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, vol. 305, no. 1, pp. 143–149.
19. Li L., Holian A. Acrolein: a respiratory toxin that suppresses pulmonary host defense. *J. Environmental Health*, 1998, no. 13, pp. 99–108.
20. Lou J., Robinson P., Shi R. Acrolein-induced cell death in PC12 cells: role of mitochondria-mediated oxidative stress. *Neurochemistry international*, 2005, vol. 47, no. 7, pp. 449–457.
21. Luo J., Shi R. Acrolein induces oxidative stress in brain mitochondria. *Neurochemistry International*, 2005, vol. 46, no. 3, pp. 243–252.
22. Nazaroff W., Singer B. Inhalation of hazardous air pollutants from environmental tobacco smoke in US residences. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol*, 2004, 14, Suppl 1, pp. 71–77.
23. Toxicological Profile for Acrolein. U.S. Department of Health and Human Services. Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124.pdf> (28.10.2016).

Ulanova T.S., Sinitsyna O.O., Karnazhitskaya T.D., Zaverenkov E.O. On detecting reference level of acrolein content in children's blood. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 1, pp. 29–37. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.04.eng

Получена: 30.11.2016

Принята: 06.03.2017

Опубликована: 30.03.2017