

## К УСТАНОВЛЕНИЮ РЕПЕРНОГО УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ХЛОРОФОРМА В КРОВИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

К.В. Четверкина

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

*Показано, что потребление хлорированной питьевой воды централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения, содержащей хлороформ на уровне 0,49 мг/л, формирует неприемлемый уровень неканцерогенного риска (до  $HQ = 3,13$ ) развития нарушений работы печени, почек, центральной нервной и гормональной систем, а также системы крови. Оценка канцерогенного риска здоровью детского населения показала, что при данной концентрации значение индивидуального канцерогенного риска (CR) составляет  $1,64 \cdot 10^{-5}$ , что соответствует верхней границе приемлемого риска. Анализ заболеваемости показал, что у детей, потребляющих хлорированную питьевую воду из системы водоснабжения, достоверно чаще возникают патологии нервной системы, органов пищеварения, мочеполовой и эндокринной систем, что соответствует результатам, полученным в ходе оценки неканцерогенного риска здоровью. Эпидемиологическая оценка заболеваемости детского населения выявила достоверную причинно-следственную связь между пероральной экспозицией хлороформа с питьевой водой и возникновением заболеваний со стороны критических органов и систем (согласно руководству Р. 2.1.10.1920-04). Расчеты показали, что при потреблении населением питьевой воды, содержащей хлороформ, вероятно увеличение уровня заболеваемости до 10,41 раза по сравнению с территориями, на которых потребляют нехлорированную воду. Были проведены углубленные исследования состояния здоровья посредством изучения изменения клинико-лабораторных показателей, отражающих нарушения функций критических органов и систем при пероральном поступлении хлороформа. На основе полученных данных смоделированы 34 математические зависимости «содержание хлороформа в крови – клинико-лабораторный показатель ответа». Было выбрано три наиболее адекватных модели, отражающие изменения клинико-лабораторных показателей в соответствии с уровнем содержания хлороформа в крови: повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, характеризующие нарушение функции печени, и снижение уровня гемоглобина, свидетельствующее о поражении системы крови. По принципу лимитирующего показателя вредности был установлен реперный уровень содержания хлороформа в крови 0,0004 мг/дм<sup>3</sup>, что соответствует показателю аспаратаминотрансферазы и подтверждает факт, что печень является критическим органом при пероральном поступлении хлороформа.*

**Ключевые слова:** хлороформ, концентрация, кровь, питьевая вода, хозяйственно-питьевое водоснабжение, детское население, реперный уровень, критические органы, маркер экспозиции.

Качество питьевой воды, потребляемой ежедневно, во многом определяет уровень здоровья и качество жизни индивидуума. Питьевая вода должна соответствовать параметрам безопасности по санитарно-химическим, микробиологическим и паразитологическим показателям. Обеспечение безопасности по одному из показателей может привести к увеличению доли загрязнения другого: так, для снабжения населения питьевой водой, соответствующей микробиологическим требованиям безопасности, необходимо применять методы обеззараживания [1]. Применение хлора и хлорсодержащих соединений (ХСС) в качестве дезинфектантов является наиболее эффективным и распространенным способом обеззараживания воды [2–4]. Однако существенным недостатком метода является синтез высокотоксичных хлорорганических соединений (ХОС), образующихся в результате хи-

мической реакции ионов хлора с органическими веществами, присутствующими в воде исходного качества [1, 5, 6]. Наиболее распространенными представителями группы ХОС являются: хлороформ, тетрахлорметан (ТХМ), дибромхлорметан (ДБХМ), бромдихлорметан (БДХМ) и др. [7–9].

В исследованиях С.Ф. Tumasonis et al. [10], L.W. Condie et al. [11], De Salva et al. [12], F.J.C. Roe et al. [13], А.Е. Munson et al. [14] установлено, что при пероральном поступлении хлорорганические вещества (хлороформ, тетрахлорметан, БДХМ и др.) оказывают неблагоприятное действие на работу органов пищеварения, мочевого выделения, системы крови, нервной и гормональной систем. Ряд ХОС представляет канцерогенную опасность [15–19]. При попадании в организм хлорорганические соединения абсорбируются в желудочно-кишечном тракте и, попадая в кровь, распределяются по всему орга-

© Четверкина К.В., 2018

Четверкина Кристина Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории методов анализа внешне-средовых рисков (e-mail: romanenko@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37).

низму (в первую очередь поражая паренхиматозные органы) и частично депонируются в жировой ткани [20, 21].

Повреждающее действие хлорорганических веществ в основном обусловлено метаболическими превращениями ХОС, в результате чего образуются высокотоксичные соединения, способные активизировать перекисное окисление липидов. Это нарушает целостность клеточных мембран и запускает механизм гибели клеток. В результате формируются дистрофические и некротические изменения паренхиматозных органов, наблюдаются гемолитические нарушения со стороны клеток крови, происходит повреждение нервной системы в виде нарушения целостности клеточной мембраны нейронов и, как следствие, нейронной передачи. Это подтверждает значимость влияния хлорорганических соединений на здоровье человека и обуславливает актуальность изучения данной темы. Принимая во внимание, что присутствие ХОС в воде на 70–90 % обусловлено хлороформом, его наличие в воде рассматривается как индикатор содержания продуктов хлорирования [22]. В то же время в работах М.А. Земляновой (2015), D.M. Desiderio et al. (2010) содержание хлороформа в крови рассматривается как маркер экспозиции хлороформа с питьевой водой [23, 24].

Вышеизложенное определило **цель исследования** – установление влияния хлороформа, содержащегося в питьевой воде централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения (ЦХПВ), на здоровье детского населения с целью определения реперного уровня содержания хлороформа в крови.

**Материалы и методы.** Гигиеническую оценку качества воды проводили для территорий Пермского края, использующих централизованные способы доставки и распределения питьевой воды до потребителя. Группы опыта и контроля сформированы по критерию применения на станциях водоподготовки методов хлорирования питьевой воды перед ее подачей населению. В работе использованы результаты мониторинговых исследований, выполненных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае».

Анализ качества воды систем централизованно-хозяйственно-питьевого водоснабжения выполнили за период 2012–2016 гг. Отбор проб питьевой

воды проводили в четырех типах точек водопроводной сети: резервуар чистой воды (РЧВ), насосная станция 2-го подъема (НС II подъема), насосная станция подкачки (НС подкачки), водоразборная колонка (ВРК), водопроводный кран (в/кран). Содержание хлороформа в исследуемых точках водопроводной сети не имело достоверных различий между собой ( $p > 0,05$ ). За исследуемый период (2012–2016 гг.) проанализировали 345 проб питьевой воды ЦХПВ в опытной группе и 387 – в контрольной. Определение хлороформа в питьевой воде проводили в соответствии с ГОСТ 31951-2012<sup>1</sup>. Анализ загрязнения питьевой воды ЦХПВ включал расчет средних показателей (верхняя 95 %-ная доверительная граница) и их соответствие предельно допустимым концентрациям, установленным в СанПиН 2.1.4.1074-01<sup>2</sup>.

Оценка риска здоровью населения при хронической пероральной экспозиции проведена в соответствии с методологией руководства Р 2.1.10.1920-04<sup>3</sup>. На этапе оценки экспозиции рассчитаны среднесуточные дозы поступления (*TD*) хлороформа при поступлении с питьевой водой. Проведен расчет показателей коэффициента опасности (*HQ*) и уровня индивидуального канцерогенного риска (*CR*). Для анализа канцерогенных свойств обобщались российские и зарубежные данные о степени доказанности канцерогенного действия. Основными источниками сведений о наличии канцерогенных свойств у хлороформа при пероральном поступлении являлись: СанПиН 1.2.2353-08<sup>4</sup>, материалы Агентства США по охране окружающей среды (U.S.EPA), базы данных Международного агентства по изучению рака (МАИР) (табл. 1).

Анализ заболеваемости детского населения проводили на основании данных формы 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» за 2016 г. по классам заболеваний (согласно МКБ-10), соответствующим критическим органам и системам, указанным в руководстве Р. 2.1.10.1920-04 для условий пероральной экспозиции хлороформа.

Сравнение осуществляли по максимальным показателям заболеваемости, установленным на территориях. Углубленное исследование состояния здоровья детского населения в возрасте 3–12 лет включало в себя комплекс биохимических показате-

<sup>1</sup> ГОСТ 31951-2012. Вода питьевая. Определение содержания летучих галогенорганических соединений газожидкостной хроматографией [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200097813> (дата обращения: 11.09.2018).

<sup>2</sup> СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901798042> (дата обращения: 11.09.2018).

<sup>3</sup> Р 2.2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

<sup>4</sup> СанПиН 1.2.2353-08. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902101545> (дата обращения: 11.09.2018).

Сведения о показателях опасности развития канцерогенных и неканцерогенных эффектов в условиях перорального поступления хлороформа

Химическое вещество	CAS	Канцерогенные эффекты				Неканцерогенные эффекты	
		U.S.EPA	МАИР	Россия	SFo	RfD, мг/кг	Критические органы и системы
Хлороформ	67-66-3	B2	2B	–	0,0061	0,01	Печень, почки, ЦНС, гормональная система, система крови

лей крови, отражающих влияние хлороформа на состояние и функции критических органов и систем:

- ♦ печени и желчевыводящей системы (активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаргатаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы; содержание С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительного, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина);

- ♦ почек (содержание креатинина,  $\beta_2$ -микроглобулина);

- ♦ центральной нервной системы (содержание глутамата,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина, кортизола);

- ♦ системы крови (содержание эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина в цельной крови, средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС), соотношение эритроцитов и объема плазмы крови, анизоцитоз эритроцитов);

- ♦ окислительных процессов (гидроперекись липидов, малоновый диальдегид (МДА) в сыворотке крови), антиоксидантных процессов (активность глутатионпероксидазы (ГПО), Cu/Zn-супероксиддисмутаза (Cu/Zn-СОД), глутатион S-трансферазы (GST), глутатион пероксидаза и антиоксидантная активность), цитолитических, воспалительных и дисметаболических процессов (содержание лейкоцитов, глюкозы, эозинофилов, плазматических клеток, скорость оседания эритроцитов в цельной крови); клеточного иммунитета (содержание лимфоцитов, моноцитов в цельной крови).

Определение содержания хлороформа в крови детского населения проводили с учетом ГОСТ Р 8.563-96<sup>5</sup> методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» с капиллярной колонкой DB-624 и селективным детектором электронного захвата в соответствии с МУК 4.1.2115-06<sup>6</sup>. Исследования провели с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации (1975 г. с доп. 1983 г.) и Национального стандарта РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

Эпидемиологическую оценку заболеваемости населения проводили с расчетом отношения шансов (*OR*) и 95 %-ного доверительного интервала (*DI*). Наличие связи (*OR*>1) расценивалось как достоверное в случае превышения нижней границы доверительного интервала единицы. Для классов заболеваний, по которым была установлена статистически достоверная связь, рассчитывали показатели риска (*R*) [25].

В качестве модели исследования использована зависимость содержания хлороформа в крови от концентрации хлороформа в питьевой воде  $y = 0,00188 + 0,01782X$  ( $R^2 = 0,263$   $p < 0,05$ ) [22].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0 и прикладных программ Microsoft Excel.

При нормальном распределении значений определяли средние величины (*M*) и стандартную ошибку средней (*m*), достоверность различий которых оценивалась по критерию Стьюдента (*t*). При отсутствии действия закона нормальности распределения применяли критерий Манна – Уитни (*U*). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что на территориях, применяющих методы хлорирования при водоподготовке, и территориях, не использующих хлорсодержащие соединения (ХСС) в качестве дезинфектанта, имеются достоверные различия между содержанием хлороформа в питьевой воде (табл. 2).

Установлено, что средние годовые концентрации содержания хлороформа в питьевой воде составляют до 1,15 ПДК на территориях с хлорированием питьевой воды.

Уровень заболеваемости по всем классам, кроме болезней крови, достоверно выше у детей, потребляющих хлорированную питьевую воду (табл. 3).

Результаты эпидемиологической оценки заболеваемости детского населения подтвердили достоверность различий между опытной и контрольной

<sup>5</sup> ГОСТ Р 8.563-96. Изменение № 2 ГОСТ Р 8.563-96. Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Методики выполнения измерений [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200030346> (дата обращения: 11.09.2018).

<sup>6</sup> МУК 4.1.2115-06. Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана в биосредах (кровь) методом газохроматографического анализа равновесного пара [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200065247> (дата обращения: 11.09.2018).

Таблица 2

Средние годовые концентрации и значения 95 %-ного квантиля хлороформа в пробах питьевой воды (на территориях с хлорированием и без такового), 2012–2016 гг.

Год	Средняя годовая концентрация хлороформа в воде, мг/л				Достоверность различий ( <i>p</i> )
	Опытная группа (с хлорированием питьевой воды)	95 %-ный квантиль	Контрольная группа (без хлорирования питьевой воды)	95 %-ный квантиль	
2012	0,013 ± 0,02	0,38	0,0158 ± 0,0020	0,030	<0,05
2013	0,20 ± 0,03	0,41	0,0113 ± 0,0018	0,024	<0,05
2014	0,23 ± 0,03	0,49	0,0091 ± 0,0020	0,019	<0,05
2015	0,20 ± 0,03	0,38	0,0043 ± 0,0015	0,020	<0,05
2016	0,087 ± 0,01	0,17	0,0031 ± 0,0012	0,010	<0,05
2012–2016	0,172 ± 0,01	0,39	0,0068 ± 0,0007	0,024	<0,05

Таблица 3

Показатели заболеваемости детского населения, проживающих на территориях опытной (с хлорированием питьевой воды) и контрольной (без хлорирования питьевой воды) групп за 2016 г. (на 1000 населения)

Код по МКБ-10	Класс заболевания по МКБ-10	Группа		Достоверность различий ( <i>p</i> )
		опытная	контрольная	
D50-D89	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	35,13	33,26	0,19
E00-E90	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	41,0	13,75	<0,05
G00-G99	Болезни нервной системы	64,82	23,76	<0,05
K00-K93	Болезни органов пищеварения	111,36	73,43	<0,05
N00-N99	Болезни мочеполовой системы	36,0	28,70	<0,05

группами, в том числе по болезням системы крови (табл. 4).

Потребление питьевой воды, содержащей хлороформ, увеличивает риск возникновения заболеваний системы крови выше в 10,41 раза; почек – в 2,94 раза; нервной системы – в 2,67 раза; органов пищеварения в 1,49 раза; гормональной системы – в 1,25 раза по сравнению населением, потребляющим нехлорированную питьевую воду.

Установлен неприемлемый уровень неканцерогенного риска ( $HQ > 1$ ) при загрязнении питьевой воды хлороформом на уровне 95 %-ного квантиля до 3,13  $HQ$  в опытной группе (табл. 5).

При концентрации хлороформа в воде на уровне 0,49 мг/л уровень канцерогенного риска составит  $1,64 \cdot 10^{-5}$ , что соответствует верхней границе приемлемого риска и не требует проведения мероприятий по его снижению.

Таблица 4

Результаты эпидемиологической оценки заболеваемости детского населения, проживающего на территориях опытной (с хлорированием питьевой воды) и контрольной (без хлорирования такового) групп, за 2016 г.

Код	Класс болезней по МКБ-10	Группа	Ответ на воздействие		OR	95 %-ный DI	Отношение рисков
			есть	нет			
D50-D89	Класс болезней крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	Опыт	6520	179 089	10,93	8,45–14,13	10,41
		Контроль	59	17 708			
N00-N99	Класс болезней мочеполовой системы	Опыт	7610	177 999	3,07	2,34–4,02	2,94
		Контроль	53	3801			
G00-G99	Класс болезней нервной системы	Опыт	943	13 605	2,85	2,48–3,26	2,67
		Контроль	276	11 339			
K00-K93	Класс болезней органов пищеварения	Опыт	20 669	164 940	1,58	1,40–1,79	1,49
		Контроль	283	3571			
E00-E90	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	Опыт	6682	178 927	1,26	1,15–1,38	1,25
		Контроль	510	17 257			

Таблица 5

Результаты оценки неканцерогенного риска здоровью детского населения при пероральной экспозиции хлороформа с питьевой водой

Год	Концентрация, мг/л	<i>HQ</i>	95 %-ный квантиль	<i>HQ</i>	<i>RfD</i> , мг/кг	Критические органы и системы
Опытная группа (с хлорированием питьевой воды)						
2012	0,013 ± 0,02	0,08	0,38	2,43	0,01	Печень, почки, ЦНС, гормональная система, система крови
2013	0,20 ± 0,03	1,28	0,41	2,62		
2014	0,23 ± 0,03	1,47	0,49	3,13		
2015	0,20 ± 0,03	1,28	0,38	2,43		
2016	0,087 ± 0,01	0,56	0,17	1,09		
2012–16	0,172 ± 0,01	1,10	0,39	2,49		
Контрольная группа (без хлорирования питьевой воды)						
2012	0,0158 ± 0,0020	0,1	0,030	0,19	0,01	Печень, почки, ЦНС, гормональная система, система крови
2013	0,0113 ± 0,0018	0,07	0,024	0,15		
2014	0,0091 ± 0,0020	0,06	0,019	0,12		
2015	0,0043 ± 0,0015	0,03	0,020	0,13		
2016	0,0031 ± 0,0012	0,02	0,010	0,06		
2012–2016	0,0068 ± 0,0007	0,04	0,024	0,15		

Анализ крови детского населения показал наличие хлороформа в крови у 342 детей в диапазоне концентраций от 0 до 0,02 мг/дм<sup>3</sup> (табл. 6). Содержание хлороформа в крови у детей контрольной группы достоверно выше по сравнению с опытом.

В результате математического моделирования зависимости изменения лабораторных показателей здоровья от уровня содержания хлороформа в крови было получено 8 биологически правдоподобных математических моделей (табл. 7).

Полученные результаты коррелируют с данными научных исследований, описанных в релевантных источниках литературы, в соответствии с которыми хроническая пероральная экспозиция хлороформом приводит к возникновению нарушения работы со стороны ферментативной активности печени и нарушениям работы системы крови. На основании построенных моделей выявлены реперные уровни содержания хлороформа в крови, наименьшее значение из которых установлено при повышении уровня в крови аспаратаминотрансферазы (рисунок).

Таблица 6

Средние концентрации и значения 95 %-ного квантиля содержания хлороформа в крови детского населения (опытная группа).

Год	Средняя концентрация хлороформа в крови, мг/дм <sup>3</sup>				Достоверность различий ( <i>p</i> )
	Опытная группа (с хлорированием питьевой воды)	95 %-ный квантиль	Контрольная группа (без хлорирования питьевой воды)	95 %-ный квантиль	
2013	0,0035 ± 0,0009	0,009	–	–	–
2014	0,0007 ± 0,00008	0,002	0,00039 ± 0,0001	0,00019	<0,05
2015	0,0009 ± 0,0002	0,004	0,00020 ± 0,0001	0,0007	<0,05
2013–2015	0,0011 ± 0,0001	0,004	0,00027 ± 0,0002	0,0007	<0,05

Таблица 7

Параметры моделей зависимости изменения клинико-лабораторных показателей от уровня содержания хлороформа в крови

Направление изменения показателя	Показатель в крови	Лабораторный показатель	Реперный уровень хлороформа в крови, мг/дм <sup>3</sup>	Достоверность различий, <i>p</i>	Коэффициент детерминации ( <i>R</i> <sup>2</sup> )
Выше	Хлороформ в крови	АЛАТ	0,00465	<0,05	0,02
Выше	Хлороформ в крови	АСАТ	0,00042	<0,05	0,90
Ниже	Хлороформ в крови	Гемоглобин	0,00075	<0,05	0,35
Выше	Хлороформ в крови	Глюкоза	0,00101	<0,05	0,39
Выше	Хлороформ в крови	Глутатион пероксидаза	0,00134	<0,05	0,51
Ниже	Хлороформ в крови	Общий белок	0,07782	<0,05	0,07
Выше	Хлороформ в крови	Лимфоциты	0,1355	<0,05	0,13
Выше	Хлороформ в крови	Лейкоциты	0,0834	<0,05	0,08

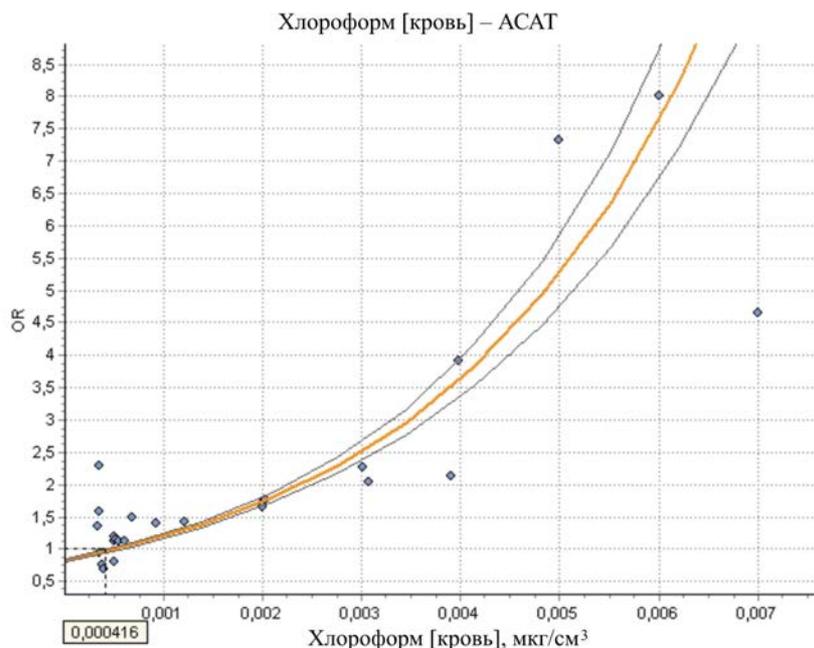


Рис. Модель зависимости показателя отношения шансов (*OR*) повышения уровня содержания аспаратаминотрансферазы от концентрации хлороформа в крови

Таким образом, с учетом применения лимитирующего показателя вредности в качестве реперного уровня содержания хлороформа в крови может быть предложена величина  $0,0004 \text{ мг/дм}^3$ , соответствующая показателю АСАТ, характеризующего работу печени, что подтверждает факт того, что печень является критическим органом при пероральном поступлении хлороформа.

**Выводы.** Установлено достоверное различие загрязнения питьевой воды централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения хлороформом на территориях, применяющих методы обеззараживания воды хлорсодержащими соединениями, по сравнению с территориями, не использующими методы хлорирования.

Уровень заболеваемости детского населения по данным обращаемости по классам болезней мочеполовой, нервной, эндокринной систем и болезней органов пищеварения достоверно выше на территориях, обеспечиваемых хлорированной питьевой водой. Эпидемиологические данные удовлетворительно коррелируются с результатами оценки риска здоровью среди детского населения (до  $HQ = 3,13$ ). Загрязнение питьевой воды хлоро-

формом на среднемноголетнем уровне  $0,172 \text{ мг/л}$  формирует недопустимый риск развития заболеваний печени, почек, нервной, эндокринной систем и системы крови, что может привести к увеличению заболеваемости на территориях с хлорированием питьевой воды от 1,25 до 10,41 раза.

Определено, что загрязнение хлороформом питьевой воды ЦХПВ на уровне до  $0,49 \text{ мг/л}$  не формирует недопустимых канцерогенных рисков (до  $CR = 1,64 \cdot 10^{-5}$ ).

Установлен реперный уровень содержания хлороформа в крови ( $0,0004 \text{ мг/дм}^3$ ) по показателю повышения содержания в крови аспаратаминотрансферазы, что подтверждает данные о том, что печень является критическим органом при хронической пероральной экспозиции. Данный показатель в дальнейшем может быть рекомендован для решения задач разработки безопасного уровня содержания хлороформа в питьевой воде.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Тульская Е.А., Рахманин Ю.А., Жолдакова З.И. Обоснование показателей безопасности для контроля за применением химических средств обеззараживания воды и необходимости гармонизации их с международными требованиями // Гигиена и санитария. – 2012. – № 6. – С. 88–91.
2. Хлорирование как основной метод обеззараживания питьевой воды / К.Р. Мифтахова, О.Г. Пьянкова, Л.В. Рудакова, И.С. Глушанкова // Экология и научно-технический прогресс. Урбанистика. – 2015. – Т. 1. – С. 233–242.
3. Малкова М.А. Некоторые проблемы образования тригалогенметанов при хлорировании питьевой воды // Вестник молодого ученого УГНТУ. – 2016. – № 3. – С. 68–74.
4. Бахир В.М. Дезинфекция питьевой воды: проблемы и решения // Питьевая вода. – 2003. – № 1. – С. 13–20.

5. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, И.В. Май [и др.]; под общ. ред. акад. РАН Г.Г. Онищенко, акад. РАН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2014. – 738 с.
6. Анализ факторов, влияющих на образование хлороформа в процессе водоподготовки / О.Г. Пьянкова, А.В. Кучукбаева, И.С. Глушанкова, Л.В. Рудакова // Модернизация и научные исследования в транспортном комплексе. – 2015. – № 1. – С. 283–287.
7. Влияние хлорирования на состав ограниченно-летучих органических загрязнителей воды / М.Ю. Вожаева, Л.Г. Цыпышева, Л.И. Кантор, Е.А. Кантор // Журнал прикладной химии. – 2004. – Т. 77, № 6. – С. 952–955.
8. Мазаев В.Т., Королев А.А., Шлепника Т.Г. Коммунальная гигиена / под ред. В.Т. Мазаева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2005. – 304 с.
9. Актуальные проблемы обеспечения населения доброкачественной питьевой водой и пути их решения / Ю.А. Рахманин, Р.И. Михайлова, Л.Ф. Кирьянова, Е.М. Севостьянова, И.Н. Рыжова, А.Ю. Савронский // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 4. – С. 9–17.
10. Tumasonis C.F., McMartin D.N., Bush B. Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats // Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. – 1987. – Vol. 7, № 4. – P. 55–64.
11. Condie L.W., Smallwood C.L., Laurie R.D. Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: Bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride // Drug Chemical Toxicology. – 1983. – Vol. 6, № 6. – P. 563–578.
12. Long-term safety studies of a chloroform-containing dentifrice and mouth-rinse in man / S. De Salva, A. Volpe, G. Leigh [et al.] // Food and Cosmetics Toxicology. – 1975. – Vol. 13, № 5. – P. 529–532. DOI: 10.1016/0015-6264(75)90007-3
13. Roe F.J.C., Palmer A.K., Worden A.N. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice // Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. – 1979. – Vol. 2. – P. 799–819.
14. Toxicology of organic drinking water contaminants: Trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane, and tribromomethane / A.E. Munson, L.E. Sain, V.M. Sanders [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 1982. – Vol. 46. – P. 117–126.
15. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды / Т.И. Иксанова, А.Г. Малышева, Е.Г. Растянкин, Н.А. Егорова, Г.Н. Красовский, М.Г. Николаев // Гигиена и санитария. – 2006. – № 2. – С. 8–12.
16. Черниченко И.А., Баленко Н.В., Литвиченко О.Н. Канцерогенная опасность хлороформа и других побочных продуктов хлорирования питьевой воды // Гигиена и санитария. – 2009. – № 3. – С. 28–33.
17. Environmental factors in causing human cancers: emphasis on tumorigenesis / U.T. Sankpal, H. Pius, M. Khan [et al.] // Tumor Biology. – 2012. – Vol. 33. – P. 1265–1274. DOI: 10.1007/s13277-012-0413-4
18. Sciacca S., Conti G.O. Mutagens and carcinogens in drinking water // Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism. – 2009. – Vol. 2. – P. 157–162.
19. Прокопов В.А., Гуленко С.В. Роль хлорированной питьевой воды в развитии онкологической патологии // Здоровье и окружающая среда. – 2013. – № 22. – С. 85–59.
20. Михайлова Д.Л., Кольдибекова Ю.В. Оценка воздействия хлороформа при поступлении в организм с питьевой водой на состояние здоровья детей // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2012. – № 2. – С. 85–88.
21. U.S. EPA. Health Risk Assessment/Characterization Of The Drinking Water Disinfection Byproduct Chloroform. Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment, Cincinnati, OH, under Purchase Order No. 8W-0767-NTLX [Электронный ресурс]. – Washington, 1998. – 52 p. – URL: <https://www.tera.org/Publications/Chloroform.PDF> (дата обращения: 05.06.2018).
22. Душкин С.С., Благодарная Г.И. Разработка научных основ ресурсосберегающих технологий подготовки экологически чистой питьевой воды: монография. – Харьков: ХНАГХ, 2009. – 94 с.
23. Землянова М.А., Пескова Е.В. Оценка нарушений биохимических показателей функций ЦНС и печени у детей, потребляющих воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2015. – № 3. – С. 259–263.
24. Desiderio D.M., Nibbering N.M. White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants: Fifth Edition. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010. – 36 p. DOI: 10.1002/9780470561331
25. Charles P. On the Origin of Risk Relativism // Epidemiology. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 3–9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30eba

*Четверкина К.В. К Установлению реперного уровня содержания хлороформа в крови детского населения // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 3. – С. 85–93. DOI: 10.21668/health.risk/2018.3.09*

## ON DETERMINATION OF REFERENCE CHLOROFORM CONTENT IN CHILDREN'S BLOOD

**K.V. Chetverkina**

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

The author showed that consumption of chlorinated drinking water from centralized water supply systems with chloroform concentration being equal to 0.49 mg/l caused unacceptable non-carcinogenic risk (HI being up to 3.13) of functional disorders in the liver, kidneys, central nervous system, hormonal system, as well as the circulatory system. Assessment of carcinogenic health risk born by children revealed that individual carcinogenic risk was equal to  $1.64 \cdot 10^{-5}$  under such concentration; this value corresponds to the upper limit of acceptable risk. Morbidity analysis revealed that children who consumed chlorinated drinking water from water supply systems suffered from pathologies in the nervous system, digestive organs, urogenital and endocrine systems authentically more frequently. The results coincided with those obtained in non-carcinogenic health risk assessment. Epidemiologic assessment of children morbidity revealed an authentic cause-and-effect relationship between oral exposure to chloroform introduced with drinking water and diseases in critical organs and systems (according to Guide P. 2.1.10.1920-04). The calculations showed that if population consumed drinking water with chloroform, morbidity among them could possibly grow by 10.41 times against population who didn't consume chlorinated water. The author performed in-depth research on population health via examining changes in clinical and laboratory markers that described functional disorders in critical organs and systems caused by oral introduction of chloroform. Basing on the obtained data, the author modeled 34 mathematical relationships "chloroform contents in blood – clinical and laboratory marker of a response" and chose 3 most relevant models that reflected changes in clinical and laboratory markers in accordance with chloroform contents in blood. They were an increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase which meant there were functional disorders in the liver, and a decrease in hemoglobin contents that was a sign of circulatory system disorders. Reference chloroform content in blood was fixed as per limiting hazard index principle and was equal to 0.0004 mg/dm<sup>3</sup> that corresponded to aspartate aminotransferase marker and confirmed that the liver was a critical organ under oral introduction of chloroform.

**Key words:** chloroform, concentration, blood, drinking water, communal drinking water supply, children, reference level, critical organs, marker of exposure.

### References

1. Tul'skaya E.A., Rakhmanin Yu.A., Zholdakova Z.I. Obosnovanie pokazatelei bezopasnosti dlya kontrolya za primeneniem khimicheskikh sredstv obezrazhivaniya vody i neobkhodimosti garmonizatsii ikh s mezhdunarodnymi trebovaniyami [Justification of both safety indices for control over the use of chemicals for water disinfection and need to harmonize them with international requirements]. *Gigiya i sanitariya*, 2012, no. 6, pp. 88–91 (in Russian).
2. Miftakhova K.R., P'yankova O.G., Rudakova L.V., Glushankova I.S. Khlorigirovanie kak osnovnoi metod obezrazhivaniya pit'evoi vody [Chlorination is the main method of disinfection of drinking water]. *Ekologiya i nauchno-tekhnicheskii progress. Urbanistika*, 2015, vol. 1, pp. 233–242 (in Russian).
3. Malkova M.A. Nekotorye problemy obrazovaniya trigalogenmetanov pri khlorigirovanii pit'evoi vody [Some problems of formation of trigalogenmetans in chlorinated drinking water]. *Vestnik mladogo uchenogo UGNTU*, 2016, no. 3, pp. 68–74 (in Russian).
4. Bahir V.M. Dezinfektsiya pit'evoi vody: problemy i reshen [Disinfection of drinking water: problems and solutions]. *Pit'evaya voda*, 2003, no. 1, pp. 13–20 (in Russian).
5. Onishhenko G.G., Zaitseva N.V., May I.V. [et al.]. Health risk analysis in the strategy of state social and economical development. In: G.G. Onishhenko, N.V. Zaitseva eds. Perm', Publishing house of the Perm National Research Polytechnic University, 2014, 738 p. (in Russian).
6. P'yankova O.G., Kuchukbaeva A.V., Glushankova I.S., Rudakova L.V. Analiz faktorov, vliyayushchikh na obrazovanie khlороформа v protsesse vodopodgotovki [Analysis of factors that influence formation of chloroform during water treatment]. *Modernizatsiya i nauchnye issledovaniya v transportnom komplekse*, 2015, no. 1, pp. 283–287 (in Russian).
7. Vozhdaeva M.YU., Cypysheva L.G., Kantor L.I., Kantor E.A. Vliyaniye khlorigirovaniya na sostav ogranichenno-letuchikh organicheskikh zagryaznitelej vody [Influence of chlorination on the composition of partly volatile organic contaminants of water]. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 2004, vol. 77, no. 6, pp. 952–955 (in Russian).

© Chetverkina K.V., 2018

**Kristina V. Chetverkina** – junior researcher at Laboratory for Environmental Risks Analysis (e-mail: romanenko@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37).

8. Mazaev V.T., Korolev A.A., Shlepnika T.G. Kommunal'naya gigiena [Communal Hygiene]. In: V.T. Mazaeva ed. The 2nd ed. Moscow, GEOTARMedia Publ., 2005, 304 p. (in Russian).
9. Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I., Kir'yanova L.F., Sevost'yanova E.M., Ryzhova I.N., Savronskii A.Yu. Aktual'nye problemy obespecheniya naseleniya dobrokachestvennoi pit'evoi vody i puti ikh resheniya [Important problems of high quality drinking water supply, and the ways of their solution]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2006, no. 4, pp. 9–17 (in Russian).
10. Tumasonis C.F., McMartin D.N., Bush B. Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a life-time in rats. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 1987, vol. 7, no. 4, pp. 55–64.
11. Condie L.W., Smallwood C.L., Laurie R.D. Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: Bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chemical Toxicology*, 1983, vol. 6, no. 6, pp. 563–578.
12. De Salva S., Volpe A., Leigh G. [et al.]. Long-term safety studies of a chloroform-containing dentifrice and mouth-rinse in man. *Food and Cosmetics Toxicology*, 1975, vol. 13, no. 5, pp. 529–532. DOI: 10.1016/0015-6264(75)90007-3
13. Roe F.J.C., Palmer A.K., Worden A.N. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 1979, vol. 2, pp. 799–819.
14. Munson A.E., Sain L.E., Sanders V.M. [et al.]. Toxicology of organic drinking water contaminants: Trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane, and tribromomethane. *Environmental Health Perspectives*, 1982, vol. 46, pp. 117–126. DOI: 10.1289/ehp.8246117
15. Iksanova T.I., Malysheva A.G., Rastyannikov E.G., Egorova N.A., Krasovskii G.N., Nikolaev M.G. Gigienicheskaya otsenka kompleksnogo deistviya khloroforma pit'evoi vody [Hygienic evaluation of the combined effect of portable water chloroform]. *Gigiena i sanitariya*, 2006, no. 2, pp. 8–12 (in Russian).
16. Chernichenko I.A., Balenko N.V., Litvichenko O.N. Kantserogennaya opasnost' khloroforma i drugikh pobochnykh produktov khlorirovaniya pit'evoi vody [Carcinogenic hazard of chloroform and other drinking water chlorination by-products]. *Gigiena i sanitariya*, 2009, no. 3, pp. 28–33 (in Russian).
17. Sankpal U.T., Pius H., Khan M. [et al.]. Environmental factors in causing human cancers: emphasis on tumorigenesis. *Tumor Biology*, 2012, vol. 33, pp. 1265–1274. DOI: 10.1007/s13277-012-0413-4
18. Sciacca S., Conti G.O. Mutagens and carcinogens in drinking water. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 2009, vol. 2, pp. 157–162.
19. Prokopov V.A., Gulenko S.V. Rol' khlorirovannoi pit'evoi vody v razvitii onkologicheskoi patologii [Role of chlorinated drinking water quality in cancer pathology development]. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 2013, no. 22, pp. 85–99 (in Russian).
20. Mikhailova D.L., Kol'dibekova Yu.V. Otsenka vozdeistviya khloroforma pri postuplenii v organizm s pit'evoi vodoi na sostoyanie zdorov'ya detei [Children health assesment from effect of chloroform entering in the organism with potable water]. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*, 2012, no. 2, pp. 85–88 (in Russian).
21. U.S. EPA. Health Risk Assessment/Characterization Of The Drinking Water Disinfection Byproduct Chloroform. Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment, Cincinnati, OH, under Purchase Order No. 8W-0767-NLX. Washington, 1998, 52 p. Available at: <https://www.tera.org/Publications/Chloroform.PDF> (05.06.2018).
22. Dushkin S.S., Blagodar'naya G.I. Razrabotka nauchnykh osnov resursosberegayushchikh tekhnologii podgotovki ekologicheskoi chistoi pit'evoi vody: monografiya [Scientific substantiation for resource-saving technologies that are applied to obtain ecologically clean drinking water: Monograph]. Khar'kov, KhNAGKh Publ., 2009, 94 p. (in Russian).
23. Zemlyanova M.A., Peskova E.V. Otsenka narushenii biokhimicheskikh pokazatelei funktsii TsNS i pecheni u detei, potrebyayushchikh vodu s povyshennym soderzhaniem khlororganicheskikh soedinenii [Assessment of violations of biochemical indicators of central nervous system and liver in children consuming water with high content of organochlorine compounds]. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*, 2015, no. 3, pp. 259–263 (in Russian).
24. Desiderio D.M., Nibbering N.M. White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants: Fifth Edition. New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2010, 36 p. DOI:10.1002/9780470561331
25. Charles P. On the Origin of Risk Relativism. *Epidemiology*, 2010, vol. 21, no. 1, pp. 3–9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30eba

Chetverkina K.V. On determination of reference chloroform content in children's blood. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 3, pp. 85–93. DOI: 10.21668/health.risk/2018.3.09.eng

Получена: 19.06.2018

Принята: 20.09.2018

Опубликована: 30.09.2018