

# Методы гигиенических исследований

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 502.22:504.5:614.1:54

Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А.

## КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НИТРАТОВ В МОЧЕ И N-НИТРОСОДИМЕТИЛАМИНА В КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ПЕРОРАЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ НИТРАТОВ, ПОСТУПАЮЩИХ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь

**Введение.** Поступление нитратов в организм с питьевой водой может приводить к эндогенному нитрозированию и образованию N-нитрозоаминов. Цель исследования – обосновать возможность количественного определения содержания N-нитрозодиметиламина в крови и нитратов в моче в качестве маркеров экспозиции нитратов, поступающих в организм с питьевой водой.

**Материал и методы.** Анализ образцов крови на содержание N-нитрозодиметиламина выполняли на газовом хроматографе Agilent с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором. При подготовке образцов крови использовали автоматическую систему твердофазной экстракции Sepaths. Исследования образцов мочи на содержание нитратов выполняли с применением системы капиллярного электрофореза «Капель». Контингентом обследования являлись дети, потребляющие питьевую воду с превышением гигиенического норматива в 1,2 раза по нитратам и N-нитрозодиметиламина в 1,6 раза и группа детей, потреблявших питьевую воду удовлетворительного качества. Установление причинно-следственных зависимостей выполнено с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

**Результаты.** Содержание нитратов в питьевой воде территории наблюдения составило 51,7 мг/дм<sup>3</sup>, что в 4,7 раза выше территории сравнения на 10,9 мг/дм<sup>3</sup>, концентрация N-нитрозодиметиламина регистрировалась на уровне 0,016 мг/дм<sup>3</sup>, что в 2,5 выше, чем на территории сравнения 0,0065 мг/дм<sup>3</sup>. Установлено, что длительная экспозиция нитратами и N-нитрозодиметиламином с питьевой водой формирует в крови детей группы наблюдения повышенные в 1,5 раза концентрации N-нитрозодиметиламина 0,0045 ± 0,0014 мг/дм<sup>3</sup> относительно группы сравнения 0,003 ± 0,0009 мг/дм<sup>3</sup>. В моче детей группы наблюдения определены нитраты в 1,5 раза больше, чем в моче детей группы сравнения. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что при содержании нитратов в питьевой воде в диапазоне концентраций 45–51,7 мг/дм<sup>3</sup> и N-нитрозодиметиламина 0,01–0,016 мг/дм<sup>3</sup>, концентрации нитратов в моче и N-нитрозодиметиламина в крови могут являться маркерами пероральной экспозиции и соответствуют допустимому уровню для нитратов в моче 43,7 мг/дм<sup>3</sup> и N-нитрозодиметиламина в крови 0,003 мг/дм<sup>3</sup>.

Ключевые слова: маркеры экспозиции; N-нитрозодиметиламин; нитраты; кровь; моча; причинно-следственные зависимости; математические модели.

**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Количественные показатели нитратов в моче и N-нитрозодиметиламина в крови как маркеры пероральной экспозиции нитратов, поступающих с питьевой водой. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(11): 1087-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1087-92>

**Для корреспонденции:** Нурисламова Татьяна Валентиновна, доктор биол. наук, зам. зав. отделом химико-аналитических методов исследований ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: [nurtat@fcrisk.ru](mailto:nurtat@fcrisk.ru)

Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Maltseva O.A.

## QUANTITATIVE PARAMETERS OF NITRATES IN URINE AND N-NITROSODIMETHYLAMINE IN BLOOD AS MARKERS OF THE ORAL EXPOSURE TO NITRATES INTRODUCED WITH DRINKING WATER

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

**Introduction.** The nitrate entry into the body with drinking water might lead to endogenous nitrotyrosine and N-nitrosamine formation. The study aims to prove quantitative measurement of N-nitrosodimethylamine in blood and nitrates in urine as markers of the exposure to nitrates entering the body with drinking water.

**Material and methods.** Analysis of blood samples for N-nitrosodimethylamine was carried out using Agilent gas chromatograph with quadrupole mass spectrometric detector. When preparing blood samples, an automatic system for solid extraction Sepaths was used. Studies of urine samples for nitrates were carried out using the system of capillary electrophoresis "Kapel". The target audience includes two groups. Children consuming drinking water with nitrate level exceeding hygienic norm by 1.2 times and N-nitrosodimethylamine level exceeding by 1.6 times. The second group included children consuming drinking water of satisfactory quality. The establishment of cause-effect relationships is carried out using the package of applied programs Statistica 6.0.

**Results.** The nitrate level in drinking water of target area was 51.7 mg/dm<sup>3</sup>, what is by 4.7 times higher than in comparison area of 10.9 mg/dm<sup>3</sup>. The N-nitrosodimethylamine level was at the level of 0.016 mg/dm<sup>3</sup>, which is by 2.5 higher than in the comparison area of 0.0065 mg/dm<sup>3</sup>.

**Discussion.** The long-term exposure to nitrate and N-nitrosodimethylamine in the drinking water was found out to form in the children's blood of first group the N-nitrosodimethylamine accounted of 0.0045±0.0014 mg/dm<sup>3</sup> i.e. by 1.5 times higher in comparison with the second group (0.003±0.0009 mg/dm<sup>3</sup>). In the urine of children from the first

group, the nitrates were by 1.5 times more than in the urine of children in the second group. Experimental studies proved that the concentration of nitrates in the urine and N-nitrosodimethylamine in the blood might be considered as markers of the oral exposure and correspond to the permitted level for nitrates in the urine of 43.7 mg/dm<sup>3</sup> and N-nitrosodimethylamine in the blood of 0.003 mg/dm<sup>3</sup> when nitrate concentration in drinking water is from of 45–51.7 mg/dm<sup>3</sup> and N-nitrosodimethylamine from of 0.01–0.016 mg/dm<sup>3</sup>.

**Key words:** exposure markers; N-nitrosodimethylamine; nitrates; blood; urine; cause-effect relationship; mathematic models.

**For citation:** Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Maltseva O.A. Quantitative parameters of nitrates in urine and N-nitrosodimethylamine in blood as markers of the oral exposure to nitrates introduced with drinking water. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(11): 1087-92. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1087-92>

**For correspondence:** Tatyana V. Nurislamova, MD, Ph.D., DSci, Deputy of the Head of Chemical and Analytical Research Department of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: [nurtat@fcrisk.ru](mailto:nurtat@fcrisk.ru)

**Information about authors:** Zaitseva N.V., <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>;

Ulanova T.S., <http://orcid.org/0000-0002-9238-5598>; Nurislamova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-2344-3037>;

Popova N.A., <http://orcid.org/0000-0002-9730-9092>; Maltseva O.A., <http://orcid.org/0000-0001-7664-3270>.

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received: 20 December 2017

Accepted: 18 October 2018

## Введение

Загрязнённая питьевая вода вызывает 70–80% всех имеющихся заболеваний, которые на 30% сокращают продолжительность жизни человека. По данным ВОЗ, по этой причине болеет более 2 млрд человек на Земле, из которых 3,5 млн умирает (90% из них составляют дети младше 5 лет) [1].

Одной из основных проблем качества питьевой воды является тенденция к увеличению содержания нитратов в водных объектах, используемых в качестве источников хозяйственно-питьевого водоснабжения.

Экспериментальными и эпидемиологическими исследованиями выявлено, что поступление нитратов с питьевой водой оказывает более выраженное негативное влияние на показатели здоровья, чем поступление аналогичной дозы с пищей, что связано с биокинетикой нитратов и их хорошей растворимостью в воде, что увеличивает скорость всасывания их в кровь [2]. При увеличении содержания нитратов в воде свыше регламентированного уровня, по данным ВОЗ, 50 мг/дм<sup>3</sup> по NO<sub>3</sub><sup>-</sup>; по данным РФ, 45 мг/дм<sup>3</sup> по NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, для детей 10 мг/дм<sup>3</sup>; именно водный путь поступления является ведущим в формировании нитратной нагрузки на организм человека [3].

По нормам Всемирной организации охраны здоровья для детей, допустимая суточная норма составляет не более 50 мг [4]. Учитывая способность нитратов накапливаться в организме, предельно допустимая концентрация в воде централизованного водоснабжения не должна превышать 45 мг/л [5].

Исследователями США, Германии и России установлено, что постоянное употребление воды с повышенным содержанием нитратов может вызывать у человека метгемоглобинемию, при хроническом отравлении – онкологические заболевания, изменение функций центральной нервной системы и сердечной деятельности [6, 7].

Причиной негативных последствий для здоровья являются не столько нитраты, сколько их метаболиты – нитриты, которые, взаимодействуя с гемоглобином, образуют метгемоглобин, не способный переносить кислород. В результате уменьшается кислородная ёмкость крови и развивается гипоксия. Более всего страдают от нитратного отравления дети первого года жизни, а у школьников наблюдаются нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [6, 9].

Поступление нитратов в организм может приводить к эндогенному нитрозированию и образованию N-нитрозоаминов, которые являются весьма вероятным канцерогенным фактором для человека (группа 2А) [10–12]. В процессе изучения возможных путей метаболизма N-нитрозоаминов, по данным научной литературы, известно, что большая часть N-нитрозоаминов (свыше 99%) метаболизируется в кишечнике и печени. Метаболизм N-нитрозоаминов микросомальной системой окисления с помощью цитохрома P-450 приводит к образованию иона ме-

тилдиазония (прямой канцероген), который способен метилировать ДНК клеток, индуцируя возникновение злокачественных опухолей лёгких, желудка, пищевода, печени и почек [13, 14].

По качеству питьевой воды Пермский край относится к территориям с повышенной химической нагрузкой на население. По результатам проведённых лабораторных исследований в рамках санитарно-гигиенического мониторинга за 2014–2016 гг. установлено превышение гигиенических нормативов по содержанию нитратов до 1,2 ПДК (51,7 ± 12,92 мг/м<sup>3</sup>) в пробах питьевой воды централизованной системы хозяйственно-питьевого водоснабжения населения территории экспозиции при отсутствии превышений нормативов по этому показателю 0,2 ПДК (10,9 ± 2,7 мг/м<sup>3</sup>) на территории относительного санитарно-эпидемиологического благополучия [15].

Для гигиенической диагностики и оценки риска здоровью от негативного воздействия нитратов, поступающих в организм с питьевой водой, в качестве доказательной базы целесообразно установление причинно-следственных зависимостей и маркеров экспозиции.

С целью установления и обоснования маркеров экспозиции были выполнены исследования биосред обследуемых детей по установлению зависимостей между факторами неблагоприятного воздействия среды и концентрацией токсикантов, которые могут вызывать в организме негативные эффекты.

На основании ранее выполненных исследований авторами William A. Mitch, Jonathan O. Sharp, R. Rhodes Trussell, Richard L. Valentine и др. [7] установлено, что одним из приоритетных факторов воздействия является содержание нитратов в питьевой воде, стимулирующих эндогенное нитрозирование и образование N-нитрозоаминов. В этой связи актуальными являются исследования по обоснованию N-нитрозодиметилamina в качестве маркера экспозиции нитратов, поступающих в организм с питьевой водой.

Цель исследования – обосновать возможность количественного определения содержания N-нитрозодиметилamina в крови и нитратов в моче в качестве маркеров экспозиции нитратов, поступающих в организм с питьевой водой для гигиенической индикации последствий возникновения негативных эффектов.

## Материал и методы

Оценка содержания N-нитрозодиметилamina в пробах питьевой воды выполнена в соответствии с МУК 4.1.1871–04 [16]. Исследования образцов воды на содержание нитратов выполняли с применением системы капиллярного электрофореза «Капель» в соответствии с ПНД Ф 14.1:2.4.157–99 [17].

Результаты химического анализа проб воды хозяйственно-питьевого водоснабжения территории наблюдения и территории сравнения по содержанию нитратов и N-нитрозодиметилamina оценивали по отношению к предельно-допустимой концентрации в соответствии с ГН 2.1.5.1315-03 [18].

Содержание нитратов в воде и моче, N-нитрозодиметиламина в крови детей группы сравнения и группы наблюдения\*

Показатель	Группа сравнения	Группа наблюдения
Концентрация нитратов (ПДК = 45 мг/дм <sup>3</sup> ):		
в питьевой воде, мг/дм <sup>3</sup> ( $p \leq 0,005$ ), среднее арифметическое	10,9 ± 2,7	51,7 ± 12,92
в моче, мг/дм <sup>3</sup> (медиана)	43,7	66,6
Концентрация N-нитрозодиметиламина (ПДК = 0,01 мг/дм <sup>3</sup> ):		
в питьевой воде, мг/дм <sup>3</sup> ( $p \leq 0,005$ ), среднее арифметическое	0,0065 ± 0,001	0,016 ± 0,003
в крови, мг/дм <sup>3</sup> (среднее арифметическое)	0,003 ± 0,0009	0,0045 ± 0,0014

Примечание. \* – разовые концентрации нитратов и N-нитрозодиметиламина в питьевой воде за весеннее-летний период  $n = 95$ .

Исследования биологических сред (кровь, моча) детей включали определение двух показателей – N-нитрозодиметиламина и нитратов. Анализ образцов крови выполняли методом хромато-масс-спектрометрии: газовый хроматограф Agilent 7890A с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором (MCD) 5975C. Режим ионизации электронным ударом при 70 эВ. Для разделения N-нитрозоаминов использовали кварцевую капиллярную колонку серии HP-FFAP длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной плёнки неподвижной фазы 0,25  $\mu\text{m}$  [19]. Режим программирования колонки: начальная температура 50 °C, повышение температуры до 120 °C со скоростью 8 °C/мин; от 120 до 185 °C со скоростью 12 °C/мин и от 185 до 240 °C со скоростью 25 °C/мин с выдержкой при конечной температуре 5 мин. В качестве газа-носителя использовали гелий; скорость газа-носителя составила 1,0 мл/мин в режиме постоянного потока. Температура аналитического интерфейса – 220 °C, время удерживания N-нитрозодиметиламина 7,85 мин. Ввод пробы осуществляли с помощью автосамплера Agilent ALS в режиме pulsed/splitless; объём пробы 2 мкл.

При подготовке образцов крови использовали автоматическую систему твердофазной экстракции (ТФЭ) Sepaths для концентрирования и выделения аналита из матрицы биосреды в чистом виде [20, 21].

Контингентом обследования являлись дети, посещающие детские дошкольные организованные учреждения и постоянно потребляющие питьевую воду с превышением гигиенического норматива в 1,2 раз по нитратам (среднегодовые концентрации 51,7 ± 12,92 мг/дм<sup>3</sup>) и N-нитрозодиметиламина в 1,6 раза (среднегодовые концентрации 0,016 ± 0,003 мг/дм<sup>3</sup>) (группа наблюдения,  $n = 39$ ).

Оценка установленных уровней содержания нитратов в моче и N-нитрозодиметиламина в крови детей группы наблюдения выполнена на основании сравнительного анализа с результатами обследования детей группы сравнения ( $n = 42$ ), потреблявших питьевую воду удовлетворительного качества по содержанию нитратов (среднегодовые концентрации 10,9 ± 2,7 мг/дм<sup>3</sup>) и N-нитрозодиметиламина (среднегодовые концентрации 0,0065 ± 0,001 мг/дм<sup>3</sup>) [22].

Для обследования выбраны группы детского населения, посещающие детские организованные учреждения и проживающие в одном регионе (с одинаковой социально-экономической и геохимической характеристикой).

Структура питания групп детей наблюдения и сравнения на (основании анкетных данных) соответствовала среднему потреблению продуктов по РФ с содержанием нитратов в пределах нормы.

Критериями отбора детей в группы наблюдения и сравнения являлись:

- медико-биологические – возрастная группа 4–7 лет;
- отсутствие хронической соматической патологии (1 и 2 группа здоровья);
- соответствие показателей гомеостаза физиологическим нормам [23, 24].

Для оценки достоверности различий полученных результатов путём сравнения показателей исследуемых выборок по абсолютным значениям признака использовали  $t$ -критерий Стьюдента и для сравнения показателей исследуемых выборок по долям признака использовали  $Z$ -тест Фишера. Различия являлись статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [25] и нормальном распределении совокупности дисперсий. Для проверки нормальности количественных данных использовали критерий согласия ( $\chi^2$ ) Пирсона, который позволил подтвердить гипотезу о нормальном законе распределения для всех количественных показателей [26].

Установление причинно-следственных зависимостей проведены с использованием программно-математических приёмов обработки данных о содержании нитратов в питьевой воде, нитратов в моче и N-нитрозодиметиламина в крови. Адекватность

полученных математических моделей, описывающих анализируемые зависимости, оценивали по критерию Фишера ( $F > 3,86$ ) [27] и коэффициенту детерминации [28, 29].

Анализ результатов исследований и оценку параметров моделей выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и специальных программных продуктов, сопряжённых с приложениями MS-Office.

## Результаты

Результаты выполненных исследований по определению содержания нитратов в воде и моче, N-нитрозодиметиламина в воде и крови детей группы сравнения и группы наблюдения представлены в табл. 1.

Сравнение полученных показателей территории наблюдения позволило выявить превышенные по отношению к территории сравнения содержания нитратов в воде в 4,7 раза и N-нитрозодиметиламина в 2,5 раза. Установлено, что длительная экспозиция нитратами и N-нитрозодиметиламином с питьевой водой при содержании в диапазоне концентраций 45–51,7 мг/дм<sup>3</sup> и 0,01–0,016 мг/дм<sup>3</sup> соответственно формирует повышенные концентрации в крови детей группы наблюдения N-нитрозодиметиламина в 1,5 раза (0,0045 ± 0,0014 мг/дм<sup>3</sup>) относительно детей группы сравнения (0,003 ± 0,0009 мг/дм<sup>3</sup>) (см. табл. 1). В то же время для концентрации нитратов в моче значения среднеарифметического и медианы не совпадают, поэтому результаты представлены в виде статистического параметра медиана. Химико-аналитические исследования позволили определить в моче детей группы наблюдения нитраты на уровне 66,6 мг/дм<sup>3</sup>, что в 1,5 раза больше, чем в моче детей группы сравнения – 43,7 мг/дм<sup>3</sup>.

## Обсуждение

Полученная разница концентраций N-нитрозодиметиламина в крови и нитратов в моче детей, проживающих на территориях с различным содержанием нитратов в питьевой воде, может быть параметризована и оценена с помощью моделей, описывающих причинно-следственные связи.

Изучение содержания нитратов и N-нитрозодиметиламина в питьевой воде в диапазоне концентраций 45–51,7 мг/дм<sup>3</sup> и 0,01–0,016 мг/дм<sup>3</sup> и N-нитрозодиметиламина в крови детского населения территории наблюдения и территории сравнения позволило установить значимую прямо пропорциональную зависимость. Параметры и модели, описывающие зависимости, представлены в табл. 2 и на рис. 1, 2.

В процессе моделирования получены достоверные зависимости увеличения среднегрупповой концентрации N-нитрозодиметиламина в крови обследуемых детей группы наблюдения и сравнения от содержания нитратов, поступающих с питьевой водой, описываемые уравнениями вида:  $y = 0,00027 + 0,00004x$  и  $y = 0,00026 + 0,00004x$  соответственно. На основании анализа полученных зависимостей можно сделать вывод, что скорость накопления N-нитрозодиметиламина в крови детей группы наблюдения и сравнения пропорциональна концентрации нитратов в питьевой воде и имеет линейную зависимость (см. табл. 2, см. рис. 1).



Таблица 2

**Параметры моделей зависимостей «концентрация N-нитрозодиметиламина в крови – концентрация нитратов в питьевой воде» и «концентрация N-нитрозодиметиламина в крови – концентрация N-нитрозодиметиламина в питьевой воде»**

Модель	Параметр модели		Критерий Фишера (F)	Достоверность модели (p)	Коэффициент детерминации (R <sup>2</sup> )
	b0	b1			
<i>Концентрация N-нитрозодиметиламина в крови – концентрация нитратов в питьевой воде:</i>					
Территория сравнения	0,00026	0,00004	381,63	1,31606E-25	0,88
Территория наблюдения	0,00027	0,00004	375,37	3,07383E-26	0,87
<i>Концентрация N-нитрозодиметиламина в крови – концентрация N-нитрозодиметиламина в питьевой воде:</i>					
Территория сравнения	0,00035	0,1774	157,2	0,000	0,74
Территория наблюдения	0,000707	0,1416	371,7	0,000	0,84

На территории сравнения установленный коэффициент детерминации стремится к 1 ( $R^2 = 0,88$ ), что характеризует полученную модель как статистически значимую линейную зависимость. Доля объяснённой дисперсии отклонений концентрации N-нитрозодиметиламина в крови от среднего значения, которая связана с факторным показателем нитратов питьевой воды, составляет 88%. Вместе с тем, на территории наблюдения установленный коэффициент детерминации равен  $R^2 = 0,87$ . Доля дисперсии зависимой переменной (концентрация N-нитрозодиметиламина в крови), объясняемая рассматриваемой

моделью зависимости, составляет 87%. Повышенный уровень нитратов и N-нитрозодиметиламина в питьевой воде на территории наблюдения в 4,7 и 2,5 раза соответственно, объясняет повышенный уровень N-нитрозодиметиламина в крови детей в 1,5 раза относительно территории сравнения. Установленный коэффициент регрессии также характеризует линейную зависимость модели увеличения концентрации N-нитрозодиметиламина в крови детей в питьевой воде (см. табл. 2, см. рис. 1).

Параметры и модели, которыми описывается зависимость «концентрация нитратов в моче – концентрация нитратов в питьевой воде» территории наблюдения и территории сравнения представлены в табл. 3 и на рис. 3.

В моче детей группы наблюдения концентрация нитратов в 1,5 раза превышала этот показатель в группе сравнения, концентрация нитратов в питьевой воде в группе наблюдения оказалась выше в 4,7 раза (см. табл. 1).

В процессе моделирования получены статистически значимые линейные зависимости концентрации нитратов, обнаруженных в моче детей группы наблюдения и группы сравнения, от средней концентрации нитратов в питьевой воде (см. рис. 3), описываемые уравнениями вида:  $y = 25,55 + 1,05387x$  и  $y = 23,72 + 0,5043x$  при установленных коэффициентах детерминации ( $R^2$ ) 0,52 и 0,42 соответственно.

Анализ полученных моделей, в котором описывается зависимость «концентрация нитратов в моче – концентрация нитратов

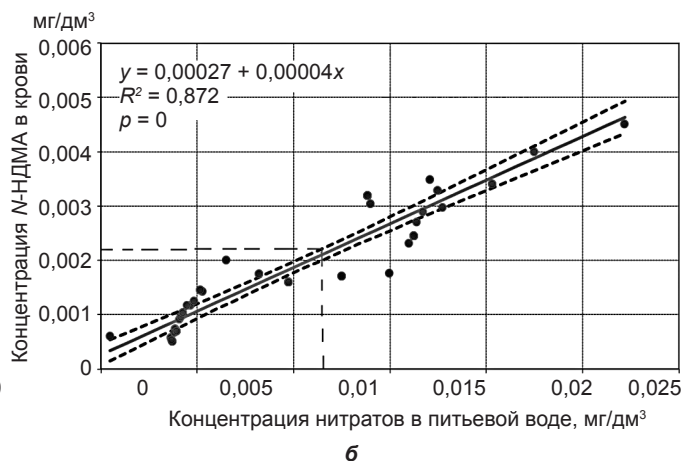
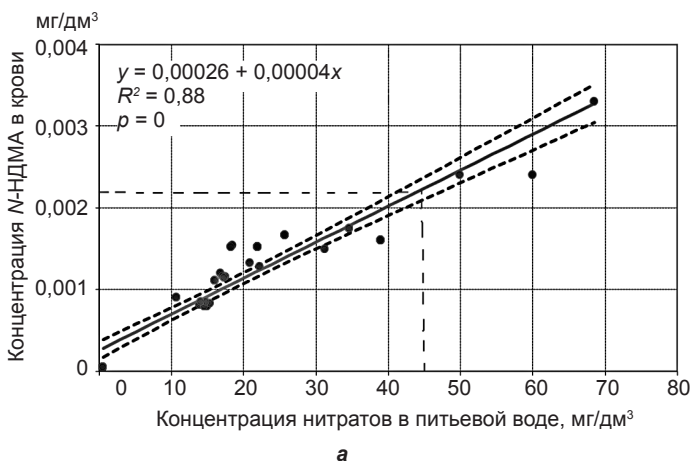


Рис. 1. Модель линейной зависимости «концентрация N-нитрозодиметиламина в крови – концентрация нитратов в питьевой воде»: а – территория сравнения; б – территория наблюдения.

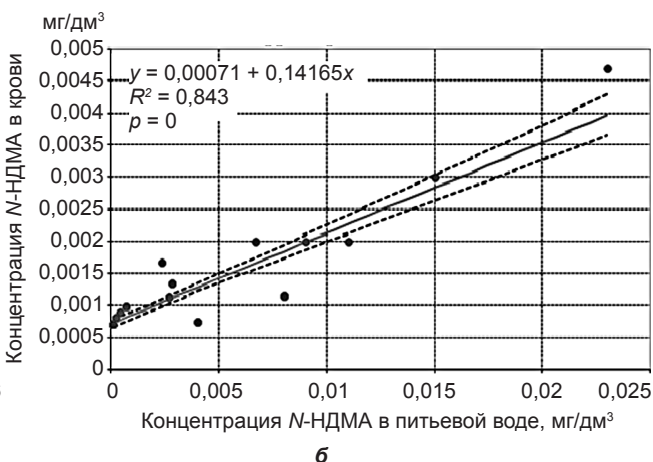
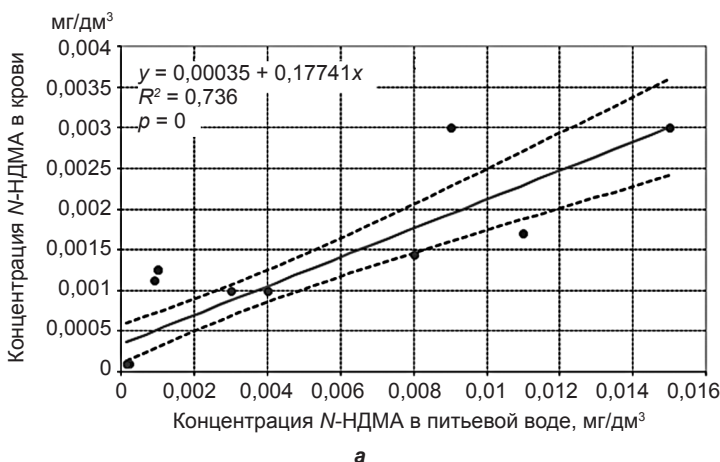


Рис. 2. Модель линейной зависимости «концентрация N-нитрозодиметиламина в крови – концентрация N-нитрозодиметиламина в питьевой воде»: а – территория сравнения; б – территория наблюдения.

Параметры модели зависимости «концентрация нитратов в моче – концентрация нитратов в питьевой воде»

Модель	Параметр модели		Критерий Фишера ( $F$ )	Достоверность модели ( $p$ )	Коэффициент детерминации ( $R^2$ )
	$b_0$	$b_1$			
Территория сравнения	23,73	0,50	33,85	0,0000	0,42
Территория наблюдения	25,55	1,05	55,07	0,0000	0,52

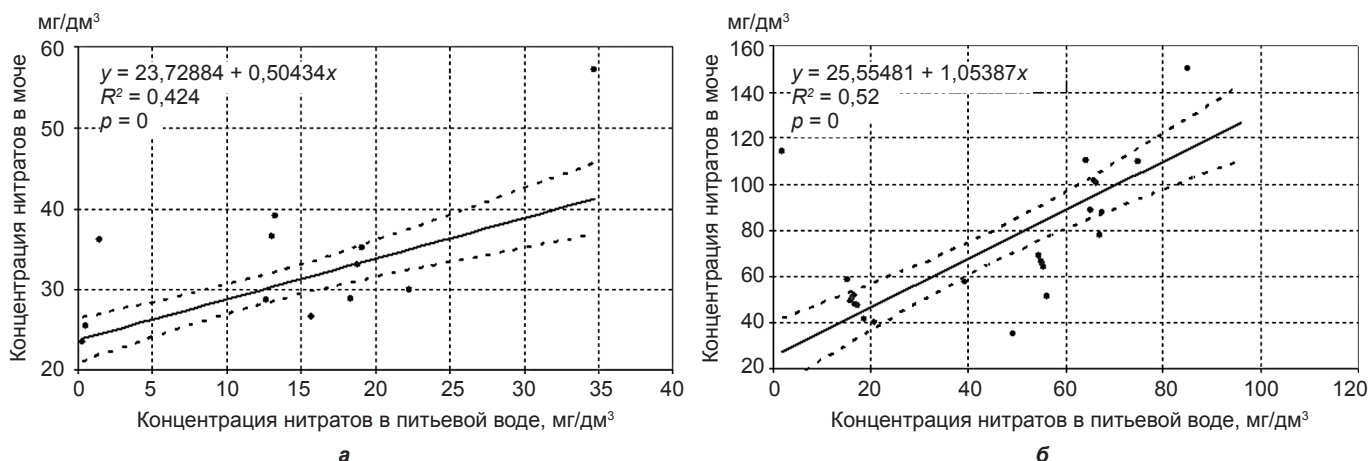


Рис. 3. Модель линейной зависимости «концентрация нитратов в моче – концентрация нитратов в питьевой воде»: а – территория сравнения; б – территория наблюдения.

в питьевой воде», показал, что доля результативного показателя (концентрация нитратов в моче), которая связана с факторным показателем (концентрация нитратов питьевой воды) на территории наблюдения составляет 52%, а на территории сравнения – 42%.

Таким образом, установленная разница содержания нитратов в моче и *N*-нитрозодиметиламина в крови детей, проживающих на территориях с различным содержанием нитратов и *N*-нитрозодиметиламина в питьевой воде в диапазоне концентраций 45,0–51,7 мг/дм<sup>3</sup> и 0,01–0,016 мг/дм<sup>3</sup> соответственно, показала наличие параметризованных связей. По результатам моделирования установлено, что изменение концентрации нитратов в моче и *N*-нитрозодиметиламина в крови подчиняется зависимости: при увеличении концентрации нитратов в питьевой воде происходит увеличение концентрации нитратов в моче и *N*-нитрозодиметиламина в крови. Это является основанием рассматривать содержание нитратов в моче и *N*-нитрозодиметиламина в крови как маркеры пероральной экспозиции.

Экспериментальными исследованиями подтверждено, что при содержании нитратов в питьевой воде в диапазоне концентраций 45,0–51,7 мг/дм<sup>3</sup> и *N*-нитрозодиметиламина 0,01–0,016 мг/дм<sup>3</sup>, концентрации нитратов в моче и *N*-нитрозодиметиламина в крови могут являться маркерами пероральной экспозиции. Величина маркера пероральной экспозиции (концентрация нитратов в моче 43,7 мг/дм<sup>3</sup> и *N*-нитрозодиметиламина в крови 0,003 мг/дм<sup>3</sup>) соответствует концентрации нитратов и *N*-нитрозодиметиламина в питьевой воде 51,7 и 0,016 мг/дм<sup>3</sup> соответственно.

Предложенные маркеры пероральной экспозиции нитратов в моче и *N*-нитрозодиметиламина в крови в указанном диапазоне концентраций в питьевой воде могут быть использованы для оценки экспозиции территорий, население которых при централизованном хозяйственно-питьевом водоснабжении постоянно потребляет воду с повышенным содержанием нитратов и *N*-нитрозодиметиламина.

Выполненные исследования подтверждают необходимость выполнения систематического контроля содержания нитратов и *N*-нитрозоаминов в питьевой воде для предотвращения негативного воздействия и оценки риска здоровью населения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература (п.п. 7, 9, 11, 28 см. References)

1. Всемирная организация здравоохранения. Совместное издание программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации здравоохранения, 1981 г.
2. Бастраков С.И., Николаев А.П. Оценка риска качества питьевой воды для здоровья населения. С.И. Бастраков, *Санитарный врач*. 2013 (3): 9–10.
3. Ильницкий А.П. О потенциальной канцерогенной опасности нитратов и нитритов в водной среде. Информационный бюллетень «Первичная профилактика рака». 2007; 6 (2).
4. Соколов О., Семенов В., Агаев В., *Нитраты в окружающей среде*. Пушино, 1990 г.: 216–238.
5. СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Минздрав России, Москва 2002.
6. Волкова Н. В. *Гигиенические значения нитратов и нитритов в плане отдаленных последствий их действия на организм*. 1980. ISBN 5-8975-5674-0
7. Пьянкова Л.В. Нитраты, пестициды и болезни людей [Электронный ресурс]. Л.В. Пьянкова. Электрон. дан. [Б.м., 2007]. Режим доступа: [www.vitaeact.narod.ru/005/tcs/0500.htm/](http://www.vitaeact.narod.ru/005/tcs/0500.htm/)
8. Галачиев С.М., Макоева Л.М., Джиоев Ф.К., Хаева Л.Х. Возможности эндогенного образования нитрозаминов в желудочном соке in vitro. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*; 2011; 13, 1 (7).
9. Нитраты и нитриты. Влияние на организм человека. [Электронный ресурс]. -2009. URL: [http://prodbavki.com/modules.php?article\\_id=96&name=articles](http://prodbavki.com/modules.php?article_id=96&name=articles).
10. *Биохимия: учебник для вузов*. Под ред. Е.С. Северина. 5-е изд. 2009. 768 с.
11. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания. *Анализ риска здоровью*. 2013 (2): 14–26.

15. Онищенко Г. Г., Новиков С. М., Рахманин Ю. А., Авалиани С. Л., Буштуева К. А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Под ред. Рахманина Ю. А., Онищенко Г. Г. М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. 408 с.
16. МУК 4.1.1871-04. Газохроматографическое определение N-нитрозодиметиламина (НДМА) в питьевой воде и воде водоемов. Минздрав России, 2014 г.
17. ПНД Ф 14.1:2:4.157-99 Методика выполнения измерений массовых концентраций хлорид-ионов, нитрит-ионов, сульфат-ионов, нитрат-ионов, фторид-ионов и фосфат-ионов в пробах природных, питьевых и очищенных сточных вод с применением системы капиллярного электрофореза «Капель», Государственный комитет Российской Федерации по охране окружающей среды, Москва, 1999, 44 с.
18. Гигиенические нормативы ГН 2.1.5.1315-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 27 апреля 2003 г.
19. Нурисламова Т.В., Уланова Т.С., Попова Н.А., Мальцева О.А. Современные аналитические технологии при определении высокотоксичных N-нитрозоаминов в крови. *Гигиена и санитария*. 2017; 96 (1): 84-89.
20. Ярошенко Д.В., Карцова Л.А. Матричный эффект и способы его устранения в биоаналитических методиках, использующих хромато-масс-спектрометрию. *Журнал аналит. химии*, 2014; 69 (4): 1-8.
21. Крупина Н.А., Гущенко А.В., Пашовкина Р.Н., Краснова Р.Р., Калетина Н.И. Применение твердофазной экстракции при исследовании производных бензодиазепина в биологических объектах на примере феназепам. *Мат. VI Всеросс. Съезда судебных медиков*. М.-Тюмень, 2005.
22. Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Карнажицкая Т.Д., Гилева О.В. Методические особенности определения химических соединений и элементов в биологических средах. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (1): 112-116.
23. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. М.: МЕДпресс-информ., 2009. 896 с.
24. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: ЕРБ ВОЗ.2015.
25. Карпищенко А.И. ред. Медицинские лабораторные технологии. Изд.: ГЭОТАР-Медиа., 2014 г. 696 с. 3-е издание.
26. Гланц С. Бузикашвили Н.Е. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998. 459 с.
27. Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования. М.: Статистика, 1977. 356 с.
29. Ершов Э.Б. Выбор регрессии максимизирующий несмещённую оценку коэффициента детерминации (рус., англ.). *Айвазян С.А. Прикладная эконометрика*. Москва: Маркет ДС, 2008; 12 (4): 71-83.
- Valentine, Lisa Alvarez-Cohen and David L. Sedlak «N-Nitrosodimethylamine (NDMA) as a Drinking Water». *Environmental engineering science*. 2003; 20 (5)..
8. Pyankova L. V. Nitrates, pesticides and diseases [Electronic resource]. L. V. Pyankov. Electronic data. [B. M., 2007]. URL: [www.vitaeact.narod.ru/005/tcs/0500.htm](http://www.vitaeact.narod.ru/005/tcs/0500.htm).
9. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks for Humans. Lyon, 1991; 52: 473.
10. Galachieva S. M., Makeeva L. M., Dzhiyev F.K., Haewa L. H. The opportunity for endogenous formation of nitrosamines in gastric juice in vitro. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*, 2011; 13 (7).
11. ATSDR; Case studies in Environment Medicine. Nitrate/Nitrite Toxicity. P 9-11. Course: SS3054. Revision Date: January 2001 Original Date: October 1991 Expiration Date: January 2007.
12. The nitrates and nitrites. Impact on the human body. [Electronic resource].-2009.URL: [http://prodobavki.com/modules.php?article\\_id=96&name=articles](http://prodobavki.com/modules.php?article_id=96&name=articles).
13. Biochemistry: textbook for universities. Ed. Severin E.S. 5th edition. 2009: 768.
14. Zaitseva N.V., Mai I.V., Klein S. V. On the determination and proof of damage to human health due to an unacceptable health risk caused by environmental factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; (2): 14-26.
15. Onishchenko G. G., Novikov S. M., Rakhmanin Yu. A., Avaliani S. L., Bushueva K. A. *Principles of risk assessment for public health when exposed to chemicals polluting the environment*. Ed. Rakhmanina Yu. A., Onishchenko G. G. M.: Scientific Research Institute for Human Ecology and Environmental Hygiene, 2002: 408.
16. Methodological guidelines 4.1.1871-04. Gas chromatographic determination of N-nitrosodimethylamine (NDMA) in drinking water and water reservoirs. The Ministry of Health of Russia, 2014.
17. Environmental Regulations Federal 14.1:2:4.157-99 The measurement procedure of mass concentration of chloride-ions, nitrite-ions, sulfate-ions, nitrate-ions, fluoride ions and phosphate ions in samples of natural, potable and treated wastewater using the system of capillary electrophoresis "Kapel", the State Committee of Russian Federation for environment protection, Moscow, 1999, 44 p.
18. Hygienic standards HS 2.1.5.1315-03. The maximum permissible concentration (MPC) of chemicals in water of drinking and household and cultural-domestic water use, approved by Chief state sanitary doctor of the Russian Federation on 27th of April 2003.
19. Nurislamova T. V., Ulanova T. S., Popova N. A. Maltseva O. A. Modern analytical techniques for the determination of highly toxic N-nitrosoamines in the blood. *Gigiena i Sanitaria*. 2017; 96 (1): 84-89.
20. Yaroshenko, D. V., Kartsova L. A. Matrix effect and its elimination in bioanalytical methods using chromatography-mass spectrometry. *Zhurnal analit. himii*, 2014; 69 (4): 1-8.
21. Krupina N.A., Gushchenko A.V., Pashovkina R.N., Krasnova R.R., Kaletina N.I. The use of solid phase extraction in the study of benzodiazepines in biological objects as exemplified by phenazepam. *Mat. VI Allrussian Conference of medicolegists*. M. Tyumen, 2005.
22. Ulanova T. S., Nurislamova T. V., Karnazhitskaya T.D., Gileva O. V. Methodical features of chemical compounds and elements determination in the biological medium. *Gigiena i Sanitaria*. 2016; 95 (1): 112-116.
23. Kamyshnikov V. S. Guide to clinical and biochemical research and laboratory diagnosis. M.: Medpress-inform., 2009. 896 p.
24. *The human bio-monitoring: facts and figures*. Copenhagen: ERB WHO.2015.
25. Karpishchenko A. I. Medical laboratory technology. Edition: GEOTAR-Media., 2014 696 P. 3rd edition, ISBN: 978-5-9704-2958-7.
26. Glants S., Buzikashvili N. E. Biomedical statistics. M.: Practice; 1998. 459 p.
27. Chetyrkin E.M. Statistical methods to forecasting. M.: Statistics, 1977. 356 p.
28. *Beginners Guide to Regression Analysis and Plot Interpretations*. Posted by Emmanuelle Rieuf on December 7, 2016.
29. Yerшов E. B. Choice of regression maximizing the unbiased estimation of determination coefficient (Rus., Eng.). *Ayvazyan S. A. Applied econometrics*. Moscow: Market DS, 2008; 12 (4): 71-83.

## References