

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ФОРМАЛЬДЕГИДА В ОРГАНИЗМЕ РАБОТНИКОВ

Жаркова Е.М., Потапова И.А., Черникова Е.Ф., Калачева Е.С.

*Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский  
научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора,  
г. Нижний Новгород*

*e-mail: elenzharkovaa@yandex.ru, PIA@nniigp.ru,*

*kate.kalachova2013@yandex.ru, chernikova\_ef@mail.ru*

*Аннотация.* Одним из наиболее распространенных и токсичных загрязнителей воздушной среды, как атмосферы, так и воздуха рабочей зоны, является формальдегид (ФА). В настоящее время мониторинг ФА в организме осуществляется путем анализа его неметаболизированной формы, либо метаболитов в различных биологических жидкостях.

*Цель исследования* состояла в систематизации и анализе литературных и собственных данных об использовании основных биологических субстратов для мониторинга ФА в организме человека.

*Материалы и методы.* Глубина изучения научной литературы составила 50 лет. Собственные исследования включали анализ плазмы, сыворотки и цельной крови работников металлургического предприятия Нижегородской области (n=20; возраст  $41,0 \pm 3,4$  лет; стаж в профессии  $41,0 \pm 3,4$  лет).

Оценка ФА в биосредах проводилась согласно утвержденной методике - с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием после предварительной дериватизации 2,4-динитрофенилгидразином.

*Результаты.* Проведенный анализ литературных данных показал, что в настоящее время биомониторинг ФА в организме человека осуществляется с применением различных биологических жидкостей. Наибольшее число противоречивых данных исследователями получено при оценке токсиканта и его основного метаболита, муравьиной кислоты, в моче. Количество работ, посвященных изучению слюны для оценки ФА, весьма ограничено. Чаще всего, биомониторинг ФА проводится с использованием цельной крови, которая, как показали наши экспериментальные данные, является более представительным материалом по сравнению с плазмой и сывороткой крови.

*Ключевые слова:* формальдегид, биомониторинг, цельная кровь, плазма крови, сыворотка крови, моча, слюна

Формальдегид (ФА) - один из наиболее распространенных загрязнителей воздушной среды, который достаточно часто присутствует как в атмосфере, так и в воздухе рабочей зоны [1,2]. Профессиональному воздействию ФА могут подвергаться работники деревообрабатывающей, угледобывающей, химической, металлургической промышленности; производств мебели, обивки, ковров, штор, пластмасс, смол, лакокрасочных материалов; медицинский персонал, строители, транспортировщики различных видов топлива. Вместе с тем, ФА обладает широким спектром токсического действия - вызывает острое раздражение конъюнктивы, слизистой оболочки носа и горла, кожных покровов; может способствовать развитию хронических заболеваний дыхательных путей; поражению нервной системы, печени, почек; нарушению ферментативной активности; эмбриотоксическим эффектам; классифицируется как канцероген для человека [3].

Для создания безопасных условий труда многими исследователями во всем мире проводится активная работа по поиску и обоснованию наиболее объективных маркеров профессионального воздействия ФА [4]. В настоящее время оценку внутренней дозы ФА осуществляют путем анализа его неметаболизированной формы либо метаболитов в различных биологических жидкостях - сыворотке и плазме крови, цельной крови, моче, слюне.

*Цель исследования* состояла в систематизации и анализе литературных и собственных данных об использовании основных биологических субстратов для мониторинга ФА в организме человека.

Глубина изучения научной литературы составила 50 лет. Собственные исследования включали анализ плазмы, сыворотки и цельной крови работников металлургического предприятия Нижегородской области (n=20; возраст  $41,0 \pm 3,4$  лет; стаж в профессии  $41,0 \pm 3,4$  лет); были выполнены согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). От всех участников получено добровольное информированное согласие в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Оценка ФА в биосредах проводилась согласно утвержденной методике - с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием после предварительной дериватизации 2,4-динитрофенилгидразином (МУК 4.1.2111-06. Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида,

пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Анализ литературы показал, что достаточно распространенной биологической жидкостью, применяемой с целью оценки внутренней дозы ФА, является моча, главное достоинство которой - неинвазивность [5, 6]. Следует отметить, что биомониторинг ФА с применением данного биосубстрата чаще осуществляется путем оценки не самого токсиканта, а его метаболита - муравьиной кислоты [4]. При этом оба подхода имеют серьезные ограничения: в случае анализа неметаболизированной формы они связаны с крайне коротким периодом полувыведения ФА, в случае анализа муравьиной кислоты - с неспецифичностью данного маркера.

Достаточно редко в литературе встречаются данные об исследовании ФА в слюне [7,8]. Вместе с тем, экспериментально доказано, что уровень токсиканта в данной биологической жидкости достоверно увеличивается под действием экзогенных факторов - высоких концентраций в воздухе рабочей зоны (в 1,4-2,7 раза у работников химических производств), а также после курения. Анализ слюны представляет собой неинвазивный и удобный метод, однако его применение не получило широкого распространения, возможно, в силу отсутствия стандартизации процесса сбора образцов и значительной вариабельности состава слюны под влиянием различных факторов [9].

В основном, при биомониторинге ФА в качестве исследуемого материала используется цельная кровь, которая, будучи общим биосубстратом обмена веществ, обеспечивает присутствие токсичных соединений в свободном состоянии [10]. Сыворотка и плазма крови также используются для контроля ФА в организме человека [11,12]. Данные биосреды обладают целым рядом преимуществ по сравнению с цельной кровью - более «простая» матрица, а значит, и более «чистые» образцы, меньший вклад мешающих компонентов, более точные и воспроизводимые результаты; возможность заморозки перед анализом. Несмотря на это, достаточно редко встречаются работы, в которых для контроля неметаболизированного ФА применяется именно сыворотка и плазма крови.

Проведенное нами исследование по количественной оценке содержания ФА в плазме, сыворотке и цельной крови металлургов, показало, что концентрации токсиканта в первых двух биосубстратах сопоставимы между собой ( $p=0,9405$ ) и достоверно ниже (в среднем, в 4,4 раза), чем в цельной крови обследованных работников. Интересно отметить, что распределение ФА между плазмой (сывороткой) и цельной кровью не было постоянным и находилось в прямой зависимости от содержания тромбоцитов в крови ( $r=0,70$  ( $p=0,0025$ ) для плазмы;  $r=0,73$  ( $p=0,0006$ ) для сыворотки). При больших концентрациях тромбоцитов отношение уровней ФА в цельной крови к таковым в плазме (сыворотке) было выше.

Полученные результаты, по-видимому, связаны со способностью ФА «проникать» в данные клетки крови и «концентрироваться» в них. Данный факт можно объяснить структурными особенностями мембран тромбоцитов, которые, в виду наличия отверстий открытой канальцевой системы и микротубулинового кольца с недостаточно высокой молекулярной массой, не позволяют «блокировать» проникновение токсиканта в клетку [13-15]. Проведенное исследование продемонстрировало, что цельная кровь является более представительным материалом с позиции биомониторинга ФА по сравнению с сывороткой и плазмой крови.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показал, что в настоящее время биомониторинг ФА в организме человека осуществляется с применением различных биологических жидкостей. Наибольшее число противоречивых данных исследователями получено при оценке токсиканта и его основного метаболита, муравьиной кислоты, в моче. Количество работ, посвященных изучению слюны для оценки ФА, весьма ограничено. Чаще всего, биомониторинг ФА проводится с использованием цельной крови, которая, как показали наши экспериментальные данные, является более представительным материалом по сравнению с плазмой и сывороткой крови.

#### Список литературы

1. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol / IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, V. 88. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. - Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326483>.
2. Халиков И.С. Формальдегид в атмосферном воздухе: источники поступления и пути удаления // Экологическая химия. 2019. Т. 28, № 6. С. 307-317.
3. The Carcinogenic Effects of Formaldehyde Occupational Exposure: A Systematic Review / C. Protano, G. Buomprisco, V. Cammalleri, et al. // Cancers (Basel). 2021. № 14(1). 165. doi:10.3390/cancers14010165
4. Exposure and Early Effect Biomarkers for Risk Assessment of Occupational Exposure to Formaldehyde: A Systematic Review. / C. Protano, A. Antonucci, A. De Giorgi, et al. // Sustainability 2024, 16, 3631. <https://doi.org/10.3390/su16093631>
5. Environmental and biological monitoring of formaldehyde inside a hospital setting: A combined approach to manage chemical risk in workplaces. / O. Motta, B. Charlier, F. De Caro, et al. // J. Public Health Res. 2021, 10, 2012
6. Тараненко Л.А. Научно-методические основы гигиенического и клинического анализа влияния факторов риска производственной среды химического предприятия на

организм работающих и оптимизация лечебно-профилактических мероприятий: дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.01 / ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера». - Пермь, 2014. -260 с.;

7. High-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis: methodological challenges for the determination of biologically relevant low-aliphatic aldehydes in human saliva / L. Annovazzi, V. Cattaneo, S. Viglio, et al. // *Electrophoresis*. 2004; 25(9):1255-1263. doi:10.1002/elps.200305843

8. Першин А.Н. Изменения биохимических показателей организма у работающих химических производств // *Фундаментальные исследования*. 2005. № 5. С. 82-84;

9. Биомаркеры слюны и протеомика: диагностические и клинические возможности будущего / А.В. Митронин [и др.] // *Эндодонтия today*. 2021. 19 (3). С. 171-174. doi: 10.36377/1683-2981-2021-19-3-171-174

10. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А., ред. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов. Пермь: Книжный формат, 2011. 532 с.

11. Determination of trace formaldehyde in blood plasma by resonance fluorescence technology. / Y.S. Wang, X. Tan, J.H. Xue et al. // *Anal Chim Acta*. 2011;690(2):234-239. doi:10.1016/j.aca.2011.02.030;

12. Luo W., Li H., Zhang Y., Ang C.Y. Determination of formaldehyde in blood plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;753(2):253-257. doi:10.1016/s0378-4347(00)00552-1

13. The role of the outer membrane in formaldehyde tolerance in *Escherichia coli* VU3695 and *Halomonas* sp. MAC / M. Azachi, Y. Henis, R. Shapira et al. // *Microbiology*. 1996. № 149(5). P. 1249-1254; doi: 10.1099/13500872-142-5-1249

14. White J. G., Escolar G. Current concepts of platelet membrane response to surface // *Platelets*. 1993. № 4(4) P. 175-189. doi: 10.3109/09537109309013215

15. Марковчин А.А. Физиологические особенности тромбоцитов // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 6. С. 1437. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16888> (дата обращения: 07.10.2024).