

УДК 616.839-053.6

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ БЕНЗОЛА

¹Землянова М.А., ¹Звездин В.Н., ¹Кольдибекова Ю.В., ¹Пустовалова О.В.,²Акафьева Т.И., ²Мазунина Д.Л.¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: zem@fcrisk.ru;²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, e-mail: tania.akafeva@gmail.com

Проведено исследование и анализ изменений показателей биохимического и гормонального гомеостаза у детей с вегето-сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием бензола. Установлено, что у 88% детей с ВСД, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом, идентифицируется в крови бензол на уровне 0,012 мг/дм³, не определяемый у детей, находящихся вне экспозиции бензола. Отклонения показателей биохимического и гормонального гомеостаза характеризуют нарушение баланса свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты (повышение малонового диальдегида и снижение общей антиоксидантной активности), стимуляцию нейроэндокринной регуляции (повышение ТТГ, кортизола), депрессию костно-мозгового кроветворения и нарушение синтеза гемма (снижение эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, повышение ретикулоцитов, дельта-аминолевулиновой кислоты), цитолиз (повышение активности АСАТ, щелочной фосфатазы), тенденцию нарушения гемостаза (повышение свертываемости крови). Следствием выявленных нарушений может являться развитие метаболического и анемического синдромов, водно-электролитного дисбаланса, влияющих на условия циркуляции в сосудистом русле. Полученные результаты позволят обосновать алгоритм ранней диагностики вегето-сосудистых нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом.

Ключевые слова: вегето-сосудистая дистония, бензол, детское население, биохимические показатели, нейроэндокринная регуляция

ESPECIALLY CHANGES OF INDICATORS OF BIOCHEMICAL AND HORMONAL HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH VEGETATIVE-VASCULAR DYSTONIA ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO BENZENE

¹Zemlyanova M.A., ¹Zvezdin V.N., ¹Koldibekova Y.V., ¹Pustovalova O.V.,²Akafieva T.I., ²Mazunina D.L.¹Federal Scientific Center for medical and Preventive Health, Perm, e-mail: zem@fcrisk.ru;²Perm State University, Perm, e-mail: tania.akafeva@gmail.com

The research and analysis of indicators of biochemical and hormonal homeostasis in children with vegetative-vascular disorders associated with blood levels of benzene. Found that in 88% of children with VSD, living in air pollution with benzene, benzene is identified in the blood at 0,012 mg/dm³. The children are not defined outside of benzene exposure. Deviation of biochemical and hormonal homeostasis is characterized by an imbalance of free radical oxidation and antioxidant protection (increased malondialdehyde and decreased total antioxidant activity), stimulation of neuroendocrine regulation (increased TSH, cortisol), depression of the medullary hematopoiesis and impaired synthesis of heme (a decrease erythrocytes, leukocytes, platelets, delta-aminolevulinic acid), cytolysis (increase of ACAT activity, alkaline phosphatase), trend hemostatic disorders (increased blood clotting). The consequence of violations may be the development of metabolic and anemia syndromes, water-electrolyte imbalances that impact circulation in the bloodstream. The results will inform the algorithm for the early diagnosis of vegetative-vascular disorders in children living in conditions of ambient air pollution with benzene.

Keywords: vegetative-vascular disorders, benzene, child population, biochemical, neuroendocrine regulation

Синдром вегето-сосудистой дистонии среди неинфекционных заболеваний детского и подросткового возраста является наиболее распространенной патологией с частотой встречаемости до 29,1% [13]. При этом ВСД привлекает внимание специалистов различных профилей в связи с тем, что до сих пор не ясно, является ли она самостоятельным заболеванием или предиктором болезней системы кровообращения (артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС) в молодом возрасте [8, 10]. ВСД является функциональным заболеванием,

в основе которого лежат нарушения нейро-динамического вегетативного регулирования внутренних органов и сосудов [12]. ВСД у детей отличает нередкое сочетание с нарушениями метаболизма, изменением биохимических механизмов регуляции гомеостаза, гиперкоагуляционными изменениями в системе гемостаза [2, 11].

Этиологические причины современных вегето-сосудистых нарушений включают в себя и химические факторы техногенного происхождения, к которым относятся ароматические углеводороды, в первую

очередь бензол [14, 15]. Распространенность ВСД у детей на территориях с размещением источников выбросов в атмосферу бензола составляет до 144 %, что в 11 раз выше, чем в среднем по России, высока вероятность трансформации в ишемическую и гипертоническую болезни [9]. Бензол, обладающий выраженным нейротропным, цитотоксическим, гематоксическим, вазотоксическим эффектами действия, формирует опасность нарушения детоксикационной, ферментативной, экскреторной и других функций желудочно-кишечного тракта, нейроциркуляторно-эндокринной регуляции, следствием чего нередко является развитие ВСД [1, 5, 6]. В связи с изложенным исследование и оценка нарушений гематологических и биохимических показателей гомеостаза, гормонального профиля у детей с ВСД, ассоциированной с воздействием бензола, является актуальным и необходимым для задач ранней диагностики вегетососудистых нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом.

Цель исследования – оценить особенности изменения показателей биохимического и гормонального гомеостаза у детей с вегето-сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием бензола.

Материалы и методы исследования

Качество атмосферного воздуха на содержание бензола оценивали по результатам мониторинговых наблюдений ГУ Пермского ЦГМС и Роспотребнадзора по Пермскому краю за период 2011–2012 гг. Информация обобщена в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе.

Углубленным обследованием охвачено 300 детей в возрасте 5–14 лет (мальчики составили 49,2 %, девочки – 50,8 %), в том числе 200 человек, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом (группа наблюдения) и 100 человек, проживающих в условиях отсутствия воздействия данного фактора (группа сравнения). В выборки включены дети, имеющие в качестве приоритетной патологии синдром ВСД, верифицированный в соответствии с МКБ-10 на основании клинико-функциональных и лабораторных данных. Обследование выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 1983 года. Исследование гематологических, биохимических и иммуноферментных показателей выполнено унифицированными методами [7] с использованием автоматических анализаторов: гематологического «Ac-T 5diff AL» (Beckman Coulter, США), иммуноферментного «Infinite F50» (Tecan, Австрия), биохимического «Konelab 20» (ThermoFisher, Финляндия). Активность окислительных и антиоксидантных процессов на клеточном уровне определяли по содержанию малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови. Состояние крови

и процессов кроветворения характеризовали по содержанию эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита в цельной крови; систему гемостаза – по содержанию тромбоцитов, длительности кровотоечения, времени свертывания крови. Цитолиз оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы в сыворотке крови; дисметаболические процессы – по содержанию дельта-аминолевулиновой кислоты (Δ -АЛК) в моче; апоптотические процессы – по уровню острофазовых белков в сыворотке крови (альфа-фетопротейна (АФП) и карцио-эмбрионального антигена (КЭА)); водно-электролитный баланс – по уровню натрия, калия и их соотношению в крови; состояние нейрогуморальной регуляции синтез нейромедиаторов – по T_4 ^{своб.}, ТТГ, кортизола, АКТГ, серотонину в сыворотке крови. Исследование содержания бензола в крови выполнено методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.770-99. Определение химических соединений в биологических средах. Иммуноферментные исследования выполнены в отделе иммунобиологических методов диагностики (зав. отделом, д.м.н. О.В. Долгих), химико-аналитические исследования – в химико-аналитическом отделе (зав. отделом, д.б.н. Т.С. Уланова) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Причинно-следственные связи между концентрацией бензола в крови и показателями ответных реакций организма описывали с использованием модели парной корреляции, на основании которой устанавливали направленность и силу связи. Оценку достоверности различий при сравнении групп по количественным признакам, построении корреляционных зависимостей проводили по критерию Стьюдента. Различия полученных результатов являлись статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [3]. Анализ информации проводили в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office.

Результаты исследования и их обсуждение

Качество атмосферного воздуха на изучаемой территории характеризуется превышением гигиенических нормативов в жилых зонах по содержанию бензола до 1,5–2,0 ПДК_{с.с.}. В зоне воздействия находится 844,2 тыс. человек, в том числе 137,6 тыс. детей.

Анализ содержания бензола в крови детей с ВСД позволил установить, что в крови детей группы наблюдения регистрируется бензол (в 88 % случаев) в концентрации $0,012 \pm 0,0032$ мг/дм³, не идентифицированный у детей группы сравнения ($p \leq 0,001$).

Результаты исследования активности свободно-радикальных процессов в клетках свидетельствуют о статистически достоверном превышении в 1,6 раза уровня МДА ($3,0 \pm 0,1$ мкмоль/см³, $p = 0,001$) в сыворотке крови детей группы наблюдения относительно физиологической нормы и показателя группы сравнения ($p = 0,022$).

Интенсивное образование продуктов свободно-радикального окисления сочетается, как правило, с активацией антиоксидантной защиты организма. Средний уровень АОА крови у детей группы наблюдения составил $46,3 \pm 2,4\%$ и достоверно превысил физиологическую норму ($36,2\text{--}38,6\%$, $p = 0,035$) и показатель группы сравнения ($38,8 \pm 1,0\%$, $p = 0,024$). При этом количество случаев усиления процессов антиокисления, оцениваемых как компенсаторная реакция в ответ на напряжение адаптационных возможностей организма, в группе наблюдения составило $65,7\%$, в группе сравнения – $18,2\%$. Случаи снижения АОА, рассматриваемые как декомпенсация в результате истощения антиокислительных резервов, в группе наблюдения составили $28,6\%$, в группе сравнения – $16,3\%$.

Активация окислительных процессов может приводить к повреждению клеточных мембран и, в конечном итоге, к гибели клеток (апоптозу) [4], которая сопровождается усиленным образованием острофазовых белков в периферическом русле, в том числе АФП и КЭА. Установлено, что у детей группы наблюдения содержание КЭА в сыворотке крови составило $4,0 \pm 1,12 \text{ нг/см}^3$, что в 1,4 раза выше физиологической нормы ($0\text{--}2,9 \text{ нг/см}^3$, $p = 0,05$) и показателя в группе сравнения ($2,8 \pm 0,82 \text{ нг/см}^3$, $p = 0,025$). Содержание АФП также имело достоверно повышенный уровень ($5,1 \pm 1,10 \text{ нг/дм}^3$) относительно показателя в группе сравнения ($3,1 \pm 0,81 \text{ нг/дм}^3$, $p = 0,038$), но границы физиологической нормы не превысило. Частота регистрации повышенных уровней КЭА и АФП в сыворотке крови детей группы наблюдения составила $55,0$ и $31,6\%$ случаев при $22,6$ и $15,4\%$ соответственно в группе сравнения. Содержание дельта-АЛК в моче детей группы наблюдения зарегистрировано на уровне $0,015 \pm 0,002 \text{ мкмоль/см}^3$, что практически в 2 раза выше показателя у детей группы сравнения ($p = 0,000$) и в 1,2 раза выше физиологического уровня ($p = 0,044$). Количество детей с повышенным выведением дельта-АЛК с мочой составило $64,6\%$ от общего числа обследованных, что в 2,7 раза выше показателя группы сравнения.

Оценка изменений гематологических показателей у детей группы наблюдения свидетельствует о достоверном снижении уровня лейкоцитов в 1,3 раза относительно показателя группы сравнения ($6,0 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{дм}^3$, $p = 0,034$). Тенденция к лейкопении обусловлена, в том числе снижением содержания нейтрофилов (в $41,7\%$ случаев от числа обследованных группы наблюдения при $12,9\%$ в группе сравнения,

$p \leq 0,047$). Кроме этого, установлена тенденция к снижению содержания тромбоцитов ($198,0 \pm 25,9 \cdot 10^9/\text{дм}^3$) и эритроцитов ($4,0 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{дм}^3$) относительно нижней границы физиологической нормы, достигшая статистической достоверности относительно показателей в группе сравнения. Кратность снижения в среднем составила 1,3 раза ($p = 0,001\text{--}0,002$). Доля детей со сниженным уровнем тромбоцитов и эритроцитов в группе наблюдения установлена на уровне 34 и $45,6\%$ (при $3,4$ и $5,6\%$ соответственно в группе сравнения). Гематокрит у 35% детей в группе наблюдения в среднем составил $32,9 \pm 4,2\%$, что в 1,5 раза ниже показателя в группе сравнения ($p = 0,037$). Выявленные нарушения в последующем могут привести к снижению кислородной емкости крови и доставке кислорода к тканям и органам [12].

Оценка показателей свертываемости крови свидетельствует о риске изменения реологических свойств крови, обусловленном нарушением процесса гемопоэза и снижением количества тромбоцитарных пластинок, обеспечивающих процессы свертывания крови, что также может быть связано с прямым повреждающим действием бензола. У детей группы наблюдения установлено достоверное увеличение длительности кровотечения ($4,6 \pm 0,5 \text{ мин}$) относительно показателя в группе сравнения ($2,2 \pm 0,3 \text{ мин}$, $p = 0,001$) и относительно верхней границы физиологической нормы ($p = 0,012$), кратность превышения составила 2,1 раза и 1,2 раза соответственно. Зарегистрировано достоверное увеличение времени свертывания крови (начало $3,6 \pm 1,0 \text{ мин}$, конец $5,2 \pm 0,6 \text{ мин}$) относительно показателей группы сравнения (кратность превышения – $1,2\text{--}2,0$ раза, $p = 0,001$) и физиологической нормы (кратность превышения – в среднем 1,5 раза, $p = 0,007$). Количество детей в группе наблюдения с отклонением данных показателей составило $39,0\text{--}46,7\%$, что в 2–3 раза выше, чем в группе сравнения.

Исследование показателей гормонального профиля у детей группы наблюдения свидетельствует о достоверном повышении в 1,2 раза уровня кортизола в сыворотке крови ($727,4 \pm 45,5 \text{ нмоль/дм}^3$) относительно показателя группы сравнения и физиологической нормы ($p = 0,021$). Доля детей с повышенным уровнем кортизола составила $38,4\%$ при 12% в группе сравнения ($p = 0,001$). В сыворотке крови детей группы наблюдения выявлен повышенный в 1,5 раза относительно показателя в группе сравнения уровень ТТГ ($3,71 \pm 0,21 \text{ мкМЕ/см}^3$, $p \leq 0,007$), но в пределах границ физиологической

нормы. Количество детей с повышенным синтезом ТТГ составило 19,0% при 0,8% в группе сравнения. На фоне повышенной секреции ТТГ у детей группы наблюдения зарегистрировано сниженное в 1,5 раза содержание $T4_{своб.}$ в сыворотке крови (в среднем до $11,0 \pm 2,24$ пмоль/дм³, $p \leq 0,001$), но в пределах физиологической нормы. Доля детей с пониженным уровнем – 25,6% при 8,4% в группе сравнения. Выявленные нарушения нейроэндокринной регуляции могут быть обусловлены прямым нейротоксическим действием бензола на центральную нервную систему и являться составным элементом механизма развития вегето-сосудистой дисфункции [6].

Анализ баланса электролитов в сыворотке крови показал достоверно сниженный уровень калия практически у половины детей группы наблюдения ($3,6 \pm 0,8$ ммоль/дм³, что в 1,2 раза ниже показателя в группе сравнения ($p = 0,001$), тенденцию к увеличению натрия ($146,6 \pm 26,7$ ммоль/дм³), при этом соотношение натрия и калия в сыворотке крови увеличено до 1,2 раза ($p = 0,033$). Недостаточное содержание ионов калия в организме может обуславливать гиперполяризацию мембран нервных и мышечных клеток, снижение возбудимости кардиомиоцитов. Негативным последствием данного процесса является нарушение проведения нервных импульсов внутри сердечной мышцы, что рассматривается как предиктор ранних нарушений нервной регуляции сердечных сокращений, спазма сосудов и развития в последующем аритмии и гипертонии [12].

Оценка показателей ферментативной активности у детей группы наблюдения свидетельствует о начальных признаках повышения цитолитической активности. У детей группы наблюдения зарегистрировано повышение активности АСАТ в сыворотке крови в 15,8% случаев, щелочной фосфатазы – 18,6% случаев (в группе сравнения 5,3 и 9,6% случаев соответственно). Развитие подобных тенденций может быть связано, с одной стороны, с мембранотоксическим действием бензола, а с другой стороны – с повышением функциональной активности печени, являющейся одним из основных органов метаболизма и детоксикации [9].

Установление и оценка связей, полученных на основе корреляционного анализа, показала, что между биохимическими и гормональными показателями гомеостаза у детей с ВСД группы наблюдения имеются тесные статистически достоверные корреляционные зависимости, характеризующие: активацию антиоксидантной защиты,

сопряженную с активацией окислительных процессов (прямая связь «МДА – АОА» $r = 0,78$, $p \leq 0,006$); метаболические нарушения, обусловленные интенсификацией свободно-радикального окисления и образованием токсичных метаболитов (прямая связь «КЭА – время свертывания крови, длительность кровотечения», $0,61 \leq r \leq 0,65$, $p \leq 0,029$; «МДА – КЭА, дельта-АЛК» $0,29 \leq r \leq 0,38$, $0,000 \leq p \leq 0,024$); нарушение костно-мозгового кроветворения с формированием анемического гипокоегуляционного процессов (прямая связь «лейкоциты – эритроциты» $r \leq 0,66$, $p \leq 0,000$; «эритроциты – гематокрит» $r = 0,45$, $p \leq 0,006$; «тромбоциты – длительность кровотечения, время свертываемости крови» $0,71 \leq r \leq 0,89$, $0,001 \leq p \leq 0,002$); развитие нейроэндокринной дисрегуляции и, как следствие, водно-электролитный дисбаланс в организме (прямая связь «кортизол – АОА» $r = 0,61$, $p \leq 0,028$; обратная связь «кортизол – ионы калия» $r = 0,55$, $p \leq 0,006$; «натрий – калий» $r = 0,21$, $p \leq 0,002$); начальные проявления цитолиза (прямая связь «МДА – АСАТ» $r = 0,61$, $p \leq 0,001$). Анализ полученных корреляционных зависимостей у детей с ВСД группы сравнения показал наличие связи, характеризующей метаболические нарушения (обратная связь «дельта-АЛК – АОА», $r = 0,45$, $p = 0,001$).

Выявленные сдвиги биохимического и гормонального гомеостаза находились в причинно-следственной связи не только между собой, но и с концентрацией бензола в крови (таблица).

Поскольку анализируемые группы детей различались только уровнем содержания бензола в крови, то не исключено, что именно он играет ведущую роль в патоморфозе вегето-сосудистой дистонии. Выявленные особенности в изменении биохимического и гормонального гомеостаза, вероятно, связаны с тем, что бензол инициирует свободно-радикальное окисление, обуславливающее накопление продуктов усиленной пероксидации и развитие в последующем метаболических нарушений. Образующиеся агрессивные метаболиты оказывают повреждающее воздействие на эндотелий крупных и мелких сосудов, приводящее к раздражению эффекторных клеток интимы сосудов и усиленной адгезии и агрегации клеток крови и, как следствие, к нарушению структуры сосудистой стенки и внутрисосудистых условий циркуляции. Развивающаяся дисрегуляция тонуса гладких мышц, нарушение структуры сосудистой стенки и реологии крови в дальнейшем могут обусловить патологию локальной и системной гемодинамики [12].

Нейроэндокринный механизм вторично приобретенного дефицита ионов калия, обусловливающего нарушение внутрисердечной проводимости, способствует развитию спастических сосудистых состояний. Развитие анемического синдрома комплекса, связанное со специфическим гематоксическим эффектом бензола, вызывает риск снижения

кислородной емкости крови, а, следовательно, транспорта кислорода к тканям и развитие гипоксического состояния. Прямое нейротоксическое действие бензола на ЦНС может нарушать синтез гормонов, контролируемых гипоталамо-гипофизарной осью, в результате чего развивается дисрегуляция гормоногенеза и гемодинамики в целом [1].

Связи между концентрацией бензола в крови и показателями ответа у детей с ВСД (группа наблюдения)

Вещество в крови	Концентрация, мг/дм ³	Показатель эффекта воздействия	<i>r</i>	<i>p</i>
Бензол	0,006–0,015	Дельта-АЛК	0,565	0,004
		Лейкоциты	–0,380	0,001
		Тромбоциты	–0,266	0,038
		Эритроциты	–0,688	0,001
		Сегментоядерные нейтрофилы	0,720	0,003
		Время свертывания, начало	0,713	0,004
		Длительность кровотечения	0,301	0,045
		МДА	0,810	0,001
		КЭА	0,322	0,034
		Кортизол	0,665	0,004
		АСАТ	0,745	0,022
		ТТГ	0,712	0,001

Таким образом, сравнительная оценка изменений биохимических с гормональных показателей у детей с ВСД и содержанием бензола в крови в среднем на уровне 0,012 мг/дм³ выявила выраженную интенсификацию процессов свободно-радикального окисления и активацию антиоксидантной защиты организма в ответ на накопление недоокисленных продуктов перекисидации с развитием метаболических нарушений (повышение содержания МДА, КЭА и АФП в сыворотке крови, дельта-АЛК в моче и разнонаправленные изменения АОА в сыворотке крови). Установлено наличие начальных проявлений анемического синдрома комплекса и, как следствие, снижение активности системы свертывания (снижение содержания форменных элементов крови, гематокрита, увеличение длительности кровотечения и времени свертываемости крови). Характерно развитие синдрома нейроэндокринной дисрегуляции, ведущего к электролитному дисбалансу (увеличение секреции кортизола, ТТГ, гипопродукция Т-4^{своб.}, снижение калия в сыворотке крови, тенденция к увеличению натрия/калиевого коэффициента). Установленные изменения исследованных показателей биохимического и гормонального гомеостаза имеют доказанные причинно-следственные связи между собой и с концентрацией бензола в крови, обусловленной внешнесредовым воздействием.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (Соглашение № 14 В37.21.0570).

Список литературы

1. Бандман А.Л. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения. – СПб.: Химия, 1994. – 688 с.
2. Белоконь Н.А., Шварков С.Б., Осокина Г.Г. Подходы к диагностике синдрома вегето-сосудистой дистонии у детей // Педиатрия. – 1986. – № 1. – С. 37–41.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили и соавт. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 25–39.
5. Зайцева Н.В., Клейн С.В., Май И.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 2. – С. 14–26.
6. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2004. – 720 с.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.
8. Николаев К.К., Николаева А.А., Отева Э.А. и др. Подходы к выявлению групп высокого риска по артериальной гипертензии среди детей и подростков с целью организации проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях поликлиники // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 4 (114). – С. 11–14.

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

10. Отева Э.А., Николаева А.А., Николаев К.Ю. и др. Синдром вегето-сосудистой дисфункции как интегральный показатель высокой вероятности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста сотягощенной наследственностью // Тер. архив. – 2000. – № 4. – С. 31–34.

11. Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром // Междунар. мед. журн. – 1999. – № 2. – С. 21–24.

12. Ройтберг Г.Е., Струтинский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – М.: Бином-пресс, 2007. – 856 с.

13. Школьников М.А. Сердечно-сосудистые заболевания детского возраста на рубеже XXI века // Consilium Medicum. – 1999. – Т. 1. – № 6. – С. 240–244.

14. Burgess J.L. International Programmer on Chemical Safety; Poisons Information Monograph: Benzene (PIM 063) (1999). [Электронный ресурс]. – URL: www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim063.htm (дата обращения: 20.09.2013).

15. Dockery D., Pope A. Partikles in Our Air. Concentrations and Helth Effects / Eds R. Wilson, J. Spengler. – Boston, 1996. – P. 123–148.

6. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii. SPb., 2004. 720 p.

7. Laboratornye metody issledovaniya v klinike: Spravochnik pod red. V.V. Menshikova. Moscow, Meditsina, 1987. 366 p.

8. Nikolaev K.K., Nikolaeva A.A., Oteva E.A. i dr. Byulleten SO RAMI, 2004, no. 4 (114), pp. 11–14.

9. Onischenko G.G., Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A. Gigenicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorovya pri vneshne-sredovoy ekspozitsii himicheskikh faktorov. Perm, Knizhnyy format, 2011. 532 p.

10. Oteva E.A., Nikolaeva A.A., Nikolaev K.Yu. i dr. Ter. arhiv., 2000, no. 4, pp. 31–34.

11. Perova N.V., Mamedov M.N., Metelskaya V.A. Mezhdunar. med. zhurn., 1999, no. 2, pp. 21–24.

12. Roytberg G.E., Strutynskiy A.V. Vnutrennie bolezni. Serdechno-sosudistaya sistema. Moscow, Binom-press, 2007. 856 p.

13. Shkolnikova M.A. Consilium Medicum., 1999, vol. 1, no. 6, pp. 240–244.

14. Burgess J.L. International Programmer on Chemical Safety; Poisons Information Monograph: Benzene (PIM 063) (1999). Available at: www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim063.htm (accessed 20 September 2013).

15. Dockery D., Pope A. Partikles in Our Air. Concentrations and Helth Effects. Eds R. Wilson, J. Spengler. Boston, 1996, pp. 123–148.

References

1. Bandman A.L. Vrednye himicheskie veschestva. Galogen- i kislorodsoderzhaschie organicheskie soedineniya. SPb, Himiya, 1994. 688 p.

2. Belokon N.A., Shvarkov S.B., Osokina G.G. Pediatriya, 1986, no. 1, pp. 37–41.

3. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Pod red. N.E. Buzikashvili i soavt. Moscow, Praktika, 1998. 459 p.

4. Gubskiy Yu.I. Likuvannya ta diagnostika, 2001, no. 4, pp. 25–39.

5. Zaytseva N.V., Kleyn S.V., May I.V. Analiz riska zdorovoyu, 2013, no. 2, pp. 14–26.

Рецензенты:

Уланова Т.С., д.б.н., профессор, зав. отделом химико-аналитических методов исследования, ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Бражкин А.В., д.м.н., заведующий отделом научно-исследовательских и мониторинговых работ, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 14.10.2013.