14. Minnibaev T.Sh. Theoretical and methodological approaches to the comprehensive study of the health of students and university teachers. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2012; (2): 15–7. (in Russian)
15. Cherkasov D.V. *Physiological Characteristics of Adaptation of Students of Various Sports Qualifications in Teaching at the University [Fiziologicheskie osobennosti adaptatsii studentov razlichnykh kvalifikatsiy v protsesse obucheniya v vuze]*. Moscow; 2011. (in Russian)
16. Makarova G.A. *Sports Medicine [Sportivnaya meditsina]*. Moscow: Sovetskiy sport; 2003. (in Russian)
17. Nemov R.S. *Psychology: a Textbook for Student Teachers. Psychodiagnostics. Introduction to Scientific Psychological Research with Elements of Mathematical Statistics [Psikhologiya: ucheb. dlya studentov ped. uch. zavedeniy. Psikhodiagnostika. Vvedenie v nauchnoe psikhologicheskoe issledovanie s elementami matematicheskoy statistiki]*. Book 3. Moscow: VLADOS; 1998. (in Russian)
18. Smulevich A.B. *Depression in Somatic Practice [Depressii v obshchesomaticheskoy praktike]*. Moscow: Bereg; 2000. (in Russian)
19. Medik V.A. *Lectures on public health and health care. Part 1: Public Health [Kurs lektsiy po obshchestvennomu zdorov'yu i zdravookhraneniyu. Ch. 1. Obshchestvennoe zdorov'e]*. Moscow: Meditsina; 2003. (in Russian)
20. Babko A.K., Pilipenko A.T. *Photometric Analysis Methods for the Determination of Nonmetals [Fotometricheskiy analiz: metody opredeleniya nemetallov]*. Moscow; 1974. (in Russian)
21. Brezhneva E.V. *Ways of optimization of the treatment of non-toxic goither in the region with iodine-selenium deficiency:* Diss. Novosibirsk; 2002. (in Russian)
22. Tarasenko L.M., Neporada K.S. *Biochemistry of the Oral Cavity: a Textbook for Students [Biokhimiya organov polosti rta: uchebnoe posobie dlya studentov]*. Poltava; 2008. (in Russian)
23. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulators and some aspects of their clinical application. *Klinicheskaya meditsina;* 1996; (8): 7–13. (in Russian)
24. Shoykh K., Shraynike G. Vegetative, hormonal and metabolic changes in the mental load (during final exams at the University). In: Kundiev Yu.I., ed. *Occupational Health: National Interdepartmental Collection [Gigiena truda: Respublikanskiy mezhvedomstvennyy sbornik]*. Issue 22. Kiev: Zdorov'ya; 1986: 22–9. (in Russian)

Поступила 10.10.16
Принята к печати 07.11.16

Методы гигиенических исследований

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.31:616.152:546.175]-074:543.544:543.43

Нурисламова Т.В.[1,2], Уланова Т.С.[1,2], Попова Н.А.[1], Мальцева О.А[1]

СОВРЕМЕННЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ N-НИТРОЗОАМИНОВ В КРОВИ

[1]ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь;
[2]ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» 614066, Пермь

Приведены результаты экспериментальных исследований по разработке высокочувствительной и селективной хромато-масс-спектрометрической методики определения N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина) в крови с использованием дистилляции и автоматической системы твердофазной экстракции Sepaths (Италия) на картриджах Coconut 6 см³ на этапе пробоподготовки. Хромато-масс-спектрометрический анализ экстракта позволил установить полноту извлечения из крови для N-нитрозодиметиламина 98,5% и N-нитрозодиэтиламина 100%. Разработанная хромато-масс-спектрометрическая методика определения N-нитрозаминов в крови позволяет выполнять контроль содержания N-нитрозодиэтиламина и N-нитрозодиметиламина в диапазоне концентраций 0,002–0,1 мг/дм³ при погрешности не более 27%. Использование разработанной методики при определении N-нитрозаминов в крови обследуемых групп детского населения, потреблявшего воду с различным содержанием нитратов для питьевых целей, позволило установить достоверное отличие и превышение содержания N-нитрозаминов в группе с повышенным содержанием нитратов в питьевой воде в 2,8 раза относительно группы обследуемых, потреблявших питьевую воду с нормальным содержанием нитратов. Для подтверждения присутствия определяемых N-нитрозоаминов в образцах крови обследуемых выполнена хромато-масс-спектрометрическая идентификация в режиме SCAN. Масс-спектры N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина, обнаруженных в образцах крови обследуемых, сравнивали с масс-спектрами библиотеки NIST 08.L. Результаты идентификации N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образцах крови показали, что определяемые соединения имеют такую же структуру, как и приведенные в библиотеке. Методика может быть использована при проведении биомониторинга, санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований, расследований и в доказательной медицине при установлении влияния неблагоприятных антропогенных факторов.

Ключевые слова: *N-нитрозамины; биопроба; дистилляция; твердофазная экстракция хромато-масс-спектрометрия; идентификация; масс-спектры.*

Для цитирования: 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. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-1-84-89

Для корреспонденции: *Нурисламова Татьяна Валентиновна*, д-р. биол. наук, зав. лаб. методов газовой хроматографии, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь. E-mail: nurtat@fcrisk.ru

Hygiene & Sanitation (Russian Journal). 2017; 96(1)
DOI: http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-1-84-89
Original article

Nurislamova T.V.[1,2], Ulanova T.S.[1,2], Popova N.A.[1], Maltseva O.A.[1]

MODERN ANALYTICAL TECHNIQUES IN THE DETERMINATION OF HIGHLY N-NITROSAMINES IN BIOLOGICAL FLUIDS (BLOOD)

[1]Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation; [2]Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614066, Russian Federation

There are given results of experimental research on the development of the high-sensitive and selective chromato-mass-spectrometric method for the detection of the N-nitrosamines (N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine) in blood with the use of distillation and automated system of solid-phase extraction Sepaths (Italy) on the cartridges Coconut 6 cm³ at the stage of sample preparation. Chromato-mass-spectrometric analysis of the extract allowed the detection of the completeness of extraction of N-nitrosodimethylamine from blood equal to 98.5% and for N-nitrosodiethylamine - to 100%.The developed chromato-mass-spectrometric method for the detection of N-nitrosamines in biological media (blood) allows the execution of the control of contents of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in the concentration range of 0.002 – 0.1 mg/dm³ at error not more than 27%. The usage of the developed method for the detection of blood N-nitrosamines levels in groups of the observed child population consuming drink water with different content of nitrates allowed to determine a verified difference and excess of N-nitrosamines content by 2.8 times in the group with higher nitrates content in the drinking water as compared to the group of observed cases who drink water with standard content of nitrates. In order to confirm the presence of the defined N-nitrosamines in the blood samples of the people under research there was executed chromato-mass-spectrometric identification in the SCAN mode. Mass spectrums of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine discovered in blood samples of observed cases were compared to mass spectrums of NIST 08.L library. The results of identification of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in the blood samples showed that determined compounds have the same structure as the ones given in the library. The method can be used for biomonitoring, sanitary-epidemiological examinations, and researches in evidentiary medicine in order to determine the impact of the unfavourable anthropogenic factors.

K e y w o r d s : *N-nitrosamines; bioassay; distillation; solid-phase extraction; chromato-mass spectrometry; identifications; mass spectrums.*

For citation: Nurislamova T.V., Ulanova T.S., Popova N.A., Maltseva O.A. Modern analytical techniques in the determination of highly n-nitrosamines in biological fluids (blood). *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(1): 84-89. (In Russ.). DOI: http://dx.doi.org/ 10.18821/0016-9900-2017-96-1-84-89

For correspondence: *Tatyana V. Nurislamova,* MD, PhD, DSci., Head of the laboratory of methods of gas chromatography Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation. E-mail: nurtat@fcrisk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 19.09.2016
Accepted: 07.11.2016

Введение

Одним из актуальных направлений в гигиенических исследованиях является определение высокотоксичных химических соединений и их метаболитов в биосредах человека [1–3]. В России в настоящее время в различных отраслях промышленности и сельского хозяйства используют свыше 10 тыс. потенциально опасных химических веществ. К числу наиболее токсичных загрязнителей среды обитания относятся N-нитрозамины – соединения первого класса опасности, которые входят в список приоритетных токсикантов, утвержденных Международной организацией по исследованию рака (IARC) и Агентством по охране окружающей среды (США) [4–6]. Особое внимание в научных исследованиях уделяется поступлению N-нитрозаминов в организм человека с питьевой водой, содержащей высокие концентрации нитратов [7–9]. Для организации биологического мониторинга N-нитрозаминов, установления причинно-следственных зависимостей и оценки риска здоровью населения необходимо располагать современными, высокочувствительными и селективными методиками анализа [10–12].

Цель работы – внедрение современных аналитических методов, основанных на использовании автоматической системы твердофазной экстракции (ТФЭ) и хромато-масс-спектрометрического анализа для высокочувствительного и селективного определения высокотоксичных N-нитрозаминов в крови.

Материал и методы

В процессе отработки оптимальных условий пробоподготовки для получения экстрактов необходимой чистоты и установления достаточной степени концентрирования были апробированы сменные картриджи, заполненные различными сорбентами (Supelco Superclean Coconut 6 см^3, картридж заполненный октадецилом Chromabond C18 на 100 и 500 мг, картридж на полимерной основе Strata на 200 мг), органические растворители (хлористый метилен, этилацетат, метанол, вода, вода/изопропанол 85:15) для элюирования N-нитрозаминов с картриджей и отработаны условия оптимальной схемы элюирования.

Исследования стандартных образцов и проб крови на содержание N-нитрозаминов выполняли методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 7890A (США) с масс-селективным детектором (MCD) 5975C и квадрупольным масс-анализатором. Режим ионизации электронным ударом при 70 эВ. Для подтверждения структуры изучаемых соединений выполняли идентификацию в режиме SCAN и сравнивали масс-спектры N-нитрозаминов образцов крови с масс-спектрами из банка масс-спектральных данных библиотеки. Для исследований использовали капиллярную колонку серии HP-FFAP 30 м•0,250 мм•0,250 мкм (длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм) [13].

Параметры газового хроматографа и MCD: колонка от 50–120 до 220 °С; скорость нагревания от 8 до 20 °С/мин, скорость потока 30 см^3/мин, задержка температуры 1 мин – 0–2 мин, температура испарителя 270°С, температура переходной линии 220 °С, общее время анализа 16,75 мин; метод: режим импульсный без деления потока, температура ионного источника 230°С, температура квадрупольного масс-анализатора 150°С, ток эмиссии 70 эВ, режим сканирования N-нитрозодиметиламина (НДМА) по масс-селективному иону 74, режим сканирования N-нитрозодиэтиламина (НДЭА) по масс-селективному иону 102.

DOI: http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-1-1-84-89
Оригинальная статья

Таблица 1

Результаты исследования полноты извлечения N-нитрозаминов из стандартного образца

Тип картриджа	Концентрация N-ДМА, мкг/см³		Полнота извлечения, %	Концентрация N-ДЭА, мкг/см³		Полнота извлечения, %
	введено	найдено		введено	найдено	
Coconut 6 см³	0,04	0,039	97,5	0,04	0,039	97,5
Chromabond C18 500 мг		0,019	47,5		0,0006	1,48
Strata-X 200 мг		0,014	35,0		0,01	25,0
Chromabond C18 100 мг		0,011	27,5		0,016	40,0

Таблица 2

Результаты исследований полноты извлечения N-нитрозаминов из стандартных образцов с применением различных схем дистилляции, картриджа Coconut 6 см³ и метода ТФЭ

Концентрация N-НДМА, мкг/ см³		Полнота извлечения, %	Концентрация N-НДЭА, мкг/ см³		Полнота извлечения, %
введено	найдено		введено	найдено	
Отгон стандартного образца N-нитрозаминов с перегретым паром (объем 25 см³)					
0,1	0,05 ± 0,0063	50	0,1	0,1 ± 0,016	100
Отгон стандартного образца N-нитрозаминов с перегретым паром (объем 70 см³)					
0,1	0,0985 ± 0,05	98,5	0,1	0,1 ± 0,015	100

Для хромато-масс-спектрометрического анализа на этапе пробоподготовки использовали автоматическую систему твердофазной экстракции SEPATHS (Италия) [14, 15].

Апробация разработанной методики выполнена при обследовании групп детского населения 5–6 лет, потреблявших воду для питьевых целей с превышением содержания нитратов в 1,1 раза (группа 1) относительно гигиенической нормы ($ПДК_{нитратов}$ = 45 мг/дм³), и на территории с нормальным содержанием нитратов в питьевой воде (группа 2). Для обследования были отобраны дети (группа 1), проживающие на данной территории с момента рождения и потреблявшие питьевую воду с повышенным содержанием нитратов.

Экспериментальные исследования. Изучены условия разделения N-нитрозаминов на капиллярных колонках с различными характеристиками неподвижных жидких фаз – DB-624, HP-FFAP, HP-Plot/U, HP-VOC. Качественное разделение N-нитрозаминов (НДМА и НДЭА) с близкими физико-химическими свойствами достигнуто на капиллярной колонке серии HP–FFAP 30 м • 0,250 мм • 0,250 мкм с масс-спектрометрическим детектированием.

В процессе исследований по разработке способа подготовки образцов крови к химическому анализу N-нитрозаминов апробированы различные марки картриджей и отработаны оптимальные условия схем элюирования ТФЭ и дистилляции на стандартных образцах. Режим ТФЭ подбирали таким образом, чтобы целевые компоненты (N-нитрозамины) сорбировались на картридже, а мешающие вещества смывались полярным растворителем (хлористый метилен).

Селективность проведения процесса ТФЭ достигнута подбором картриджа с соответствующей фазой. Результаты исследования полноты извлечения N-нитрозаминов из стандартного образца методом «введено–найдено» с использованием картриджей различных марок представлены в табл. 1.

Анализ полученных результатов (см. табл. 1) показал, что на угольном картридже Coconut 6 см³ полнота извлечения N-нитрозаминов составила 97,5%.

Для увеличения полноты и селективности экстракционного извлечения аналитов из образца применяли метод дистилляции с перегретым паром, полученный дистиллят объемом 25 и 70 см³ концентрировали на картридж Coconut 6 см³ системы ТФЭ по экспериментально отработанной схеме элюирования. Полученные элюаты анализировали хромато-масс-спектрометрическим методом. Результаты исследований полноты извлечения методом «введено–найдено» представлены в табл. 2.

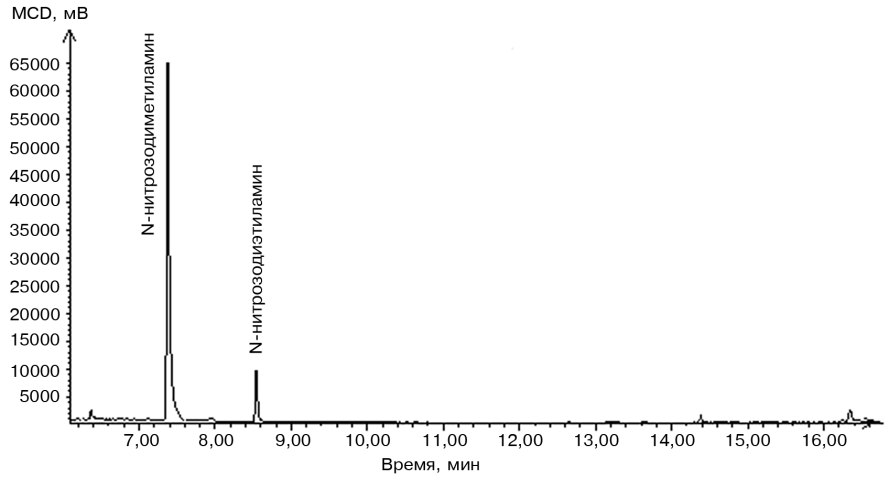

Рис. 1 Хроматограмма стандартного раствора N-нитрозоаминов ($C_{НДМА}$ = 0,02 мкг/см³, $C_{НДЭА}$ = 0,02 мкг/см³).

Таблица 3

Содержание N-нитрозаминов в крови пациентов, употреблявших воду с различным содержанием нитратов для питьевых целей, мг/дм³

Показатель	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 10)	p_1
N-нитрозодиметиламин	0,00043 ± 0,00024	0,00015 ± 0,00014	0,03
N-нитрозодиэтиламин	0,01188 ± 0,00867	0,006 ± 0,00205	0,14

Выполненные исследования позволили рекомендовать в качестве пробоподготовки для селективного извлечения N-нитрозаминов из матрицы биосреды (объем крови 5 см³) дистилляцию с перегретым паром (дистиллят объемом 70 см³); для эффективного концентрирования целевых аналитов на угольный картридж – метод твердофазной экстракции с последующим элюированием определяемых соединений с картриджа по оптимальной схеме и хромато-масс-спектрометрический анализ элюата на содержание N-нитрозаминов (НДМА и НДЭА). Допускается хранение проб в морозильной камере не более 5 дней.

Оптимальная схема элюирования целевых аналитов включает несколько стадий и характеризуется следующими параметрами: стадия кондиционирования с целью активации картриджа (промывка хлористым метиленом объемом 2 см³, этилацетатом объемом 2,5 см³ с задержкой растворителя в течение 30 с); стадия адсорбции N-нитрозаминов из образца объемом 70 см³ на картридже; сушка картриджа для удаления остаточных количеств образца в течение 20 мин и стадия элюирования целевых

DOI: http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-1-84-89
Original article

Алгоритм аналитического исследования образцов крови в химическом анализе N-нитрозаминов (АА)

аналитов с картриджа хлористым метиленом объемом 4 см^3.

При оптимально отработанных условиях пробоподготовки (дистилляции и ТФЭ) и хромато-масс-спектрометрического анализа была достигнута высокая эффективность разделения N-нитрозаминов при анализе стандартного образца (рис. 1).

Комплексное использование дистилляции в сочетании с концентрированием N-нитрозаминов дистиллята на угольный картридж Coconut 6 см^3 и оптимальной схемы элюирования позволило достичь высокой полноты извлечения N-нитрозаминов из стандартного образца для НДМА – 98,5%, для НДЭА – 100%.

В процессе исследований разработан и экспериментально обоснован алгоритм аналитического исследования образцов крови в химическом анализе высокотоксичных N-нитрозаминов с применением комбинированного метода ТФЭ/ГХ/МС (см. схему).

Апробация разработанной методики выполнена при обследовании детей, потреблявших воду с повышенным содержанием нитратов для питьевых целей (группа 1), и на территории с нормальным содержанием нитратов в питьевой воде (группа 2). Результаты выполненных исследований приведены в табл. 3. В процессе выполненных обследований установлено, что содержание N-нитрозаминов в крови пациентов потреблявших воду с повышенным содержанием нитратов для питьевых целей в 2,8 раза выше, чем в группе обследованных, потреблявших воду с нормальным содержанием нитратов.

Для подтверждения наличия и установления достоверного присутствия анализируемых соединений использовали дополнительное масс-спектрометрическое исследование определяемых в биосредах соединений и их сравнение с масс-спектрами библиотеки масс-спектральных данных.

Хроматограмма образца крови одного из обследуемых пациентов приведена на рис. 2.

Для подтверждения наличия N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина, обнаруженных в образцах крови обследованных, выполняли идентификацию в режиме SCAN и сравнение с масс-спектрами библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L (рис. 3, 4).

Наличие на масс-хроматограмме (см. рис. 3, 4) пиков с точно заданной массой (m/z = 74, 42), (m/z = 102, 57, 42) и временем удержания (7,743 мин), (8,543 мин) для N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина является доказательством их присутствия в исследуемом образце крови. Результаты идентификации N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образце крови показали, что определяемые соединения имеют такую же структуру, как и приведенные в библиотеке.

Таким образом, разработанная методика, основанная на использовании описанных нами современных аналитических методов, может быть рекомендована для биомониторинга N-нитрозаминов, использования в клинических и гигиенических исследованиях, в работах по оценке рисков для здоровья населения, при проведении экспертных исследований и заключений.

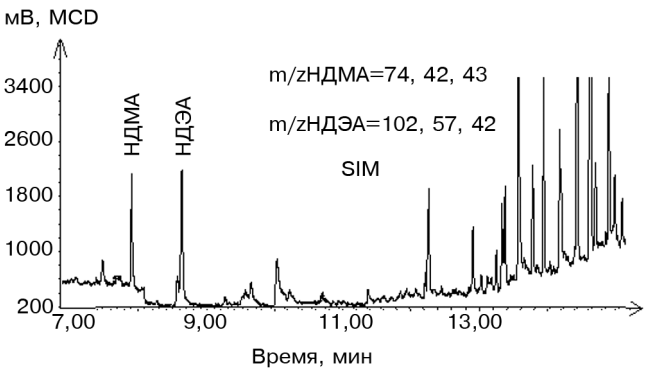

Рис. 2. Хроматограмма образца крови с содержанием N-нитрозоаминов: Сндма = 0,001 мг/дм^3, Сндэа = 0,0164 мг/дм^3.

DOI: http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-1-84-89
Оригинальная статья

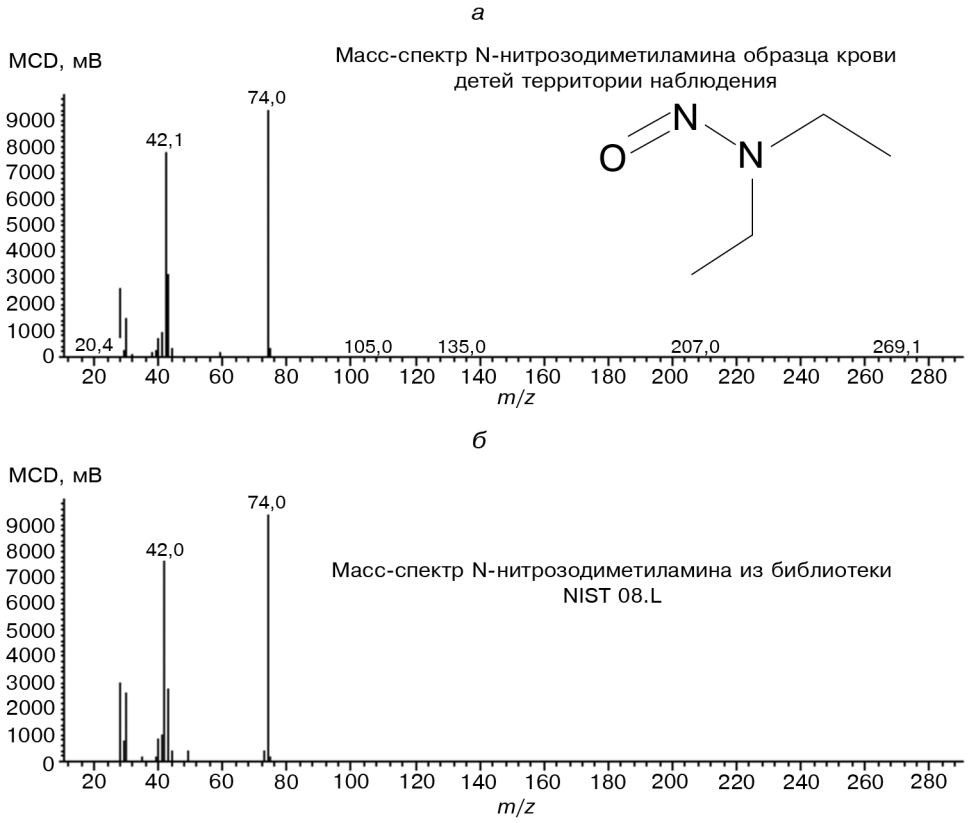

Рис. 3. Масс-спектрограммы сравнения масс-спектра N-нитрозодиметиламина, обнаруженного в образце крови (*а*), с библиотечным спектром по характеристическим ионам (m/z 74, 42) (*б*).

Выводы

1. Разработанная хромато-масс-спектрометрическая методика анализа N-нитрозаминов в крови позволяет выполнять контроль содержания N-нитрозодиэтиламина и N-нитрозодиметиламина в диапазоне концентраций 0,002–0,1 мг/дм^3 при погрешности не более 27%.

2. Высокая чувствительность и селективность хромато-масс-спектрометрического определения N-нитрозоаминов в образцах крови достигнута с помощью применения комплекса современных аналитических методов, а именно концентрированием дистиллята на картриджах Coconut 6 см^3 автоматической системы твердофазной экстракции «Sepaths» с последующим разделением на капиллярной

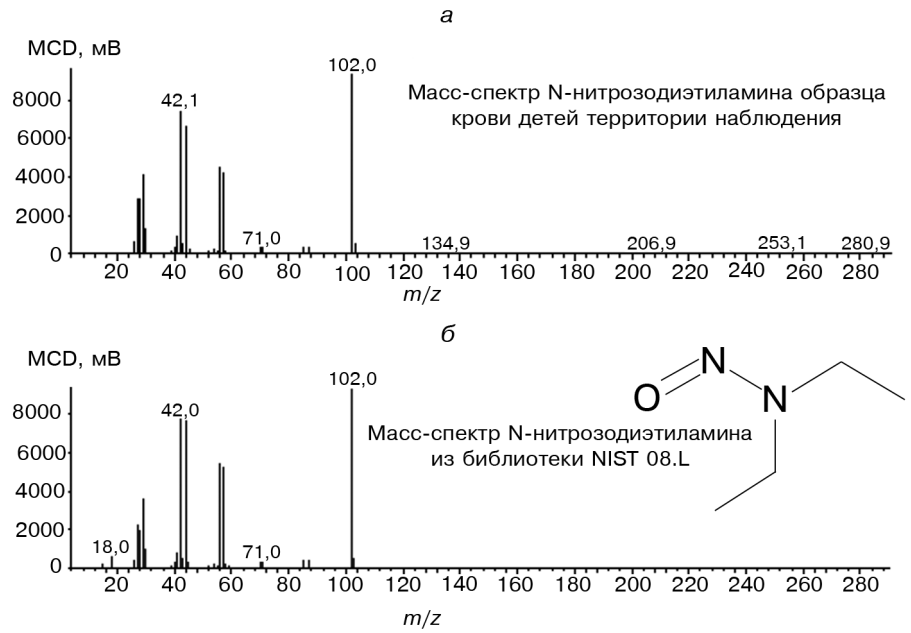

Рис. 4. Масс-спектрограммы сравнения масс-спектра N-нитрозодиэтиламина, обнаруженного в образце крови (*а*), с библиотечным спектром по характеристическим ионам (m/z 102, 42) (*б*).

DOI: http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-1-84-89
Original article

колонке серии HP-FFAP длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм, масс-селективного детектора и квадрупольного масс-анализатора.

3. Показано применение разработанной методики при определении N-нитрозоаминов в крови детей, потреблявших воду для питьевых целей с повышенным и нормальным содержанием нитратов.

4. Присутствие N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образцах крови было доказано идентификацией в режиме SCAN при сравнении масс-спектров N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина, обнаруженных в образцах крови, с масс-спектрами, заложенными в банк библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L.

5. Разработанная хромато-масс-спектрометрическая методика может быть использована в биомониторинге N-нитрозаминов, клинических и гигиенических исследованиях, работах по оценке рисков для здоровья населения, при проведении экспертных исследований, оценок и расследований.

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

Литература (п.п. 4–5, 10 см. References)

1. 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): 14–25.
2. Орлова О.И., Савельева Е.И., Радилов А.С. Применение биомониторинга для оценки характера и тяжести воздействия химического фактора. *Медицина труда и промышленная экология.* 2010; (12): 28–33.
3. Галачиев С.М., Макоева Л.М., Джиоев Ф.К., Хаева Л.Х. Возможности эндогенного образования нитрозоаминов в желудочном соке in vitro. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011; 13(1-7): 1678–80.
6. ВОЗ. Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1981.
7. Коньшина Л.Г., Лежнин В.Л. Оценка качества питьевой воды и риска для здоровья населения. *Гигиена и санитария.* 2014; 93(3): 5–10.
8. 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». М.; 1999.
9. Нурисламова Т.В., Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Мальцева О.А. Результаты исследования уровня контаминации крови детей N-итрозаминами вследствие потребления питьевой воды с повышенным содержанием нитратов. *Здоровье населения и среда обитания.* 2015; (12): 48–52.
11. Уланова Т.С. *Научно-методические основы химико-аналитического обеспечения гигиенических и медико-биологических исследований в экологии человека:* Автореф. дисс. ... докт.биол. наук. М.; 2006.
12. Андреева Е.Е., Иваненко А.В., Силиверстов В.А., Судакова Е.Е. Применение методологии оценки риска для здоровья населения от вредных факторов окружающей среды в практической деятельности управления Роспотребнадзора. *Гигиена и санитария.* 2016; 95(2): 219–22.
13. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А. Разработка газохроматографического метода определения высокотоксичных N-итрозаминов (N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина) в биологических средах (моча). *Гигиена и санитария.* 2014; 93(3): 88–92.
14. Будников Г.К. Определение следовых количеств веществ как проблема современной аналитической химии. *Соросовский Образовательный Журнал.* 2000; 6(3): 45–51.
15. Майстренко В.Н., Хамитов Р.З., Будников Г.К. *Эколого-аналитический мониторинг суперэкотоксикантов.* М.: Химия; 1996.

References

1. Zaytseva N.V., May I.V., Kleyn 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): 14–25. (in Russian)
2. Orlova O.I., Savel'eva E.I., Radilov A.C. Biomonitoring usage to evaluate character and severity of exposure to chemical factor. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2010; (12): 28–33. (in Russian)
3. Galachiev S.M., Makoeva L.M., Dzhioev F.K., Khaeva L.Kh. Possibilities of nitrosamines endogenous formation in gastric juice in vitro. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk.* 2011; 13(1-7): 1678–80. (in Russian)
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks for Humans. Lyon; 1987: 1–42.
5. Wang L.H., Hsia H.C., Wang C.C. Simultaneous Determination of Five Volatile and Non-Volatile N-Nitrosamines in Biological Fluids and Cosmetic Products by Liquid Chromatography with Photodiode Array Detection. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2006; 29(12): 1737–51.
6. WHO. Nitrates, nitrites and N-nitrosocompounds. Geneva: World Health Organization; 1978.
7. Kon'shina L.G., Lezhnin V.L. Assessment of the quality of drinking water in the industrial city and risk for public health. *Gigiena i sanitariya.* 2014; 93(3): 5–10. (in Russian)
8. PND F 14.1:2:4.157–99. The method of measurements for mass concentrations of chloride-ions, nitrite-ions, sulfate-ions, nitrate-ions, fluoride-ions, phosphate-ions, in the samples of natural, drinking, and purified sewage waters by using the system of capillary electrophoresis «Kapel». Moscow; 1999. (in Russian).
9. Nurislamova T.V., Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Mal'tseva O.A. The results of researches of n-nitrozamin contamination level in blood of children consuming drinking water with increased level of nitrate. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2015; (12): 48–52. (in Russian).
10. Yamamoto M., Yamada T., Tanimura A. Volatile nitrosamines in human blood before and after ingestion of a meal containing high concentrations of nitrate and secondary amines. *Food Cosmet. Toxicol.* 1980; 18(3): 297–9.
11. Ulanova T.S. *Scientific-methodical basics of chemico-analytical provision of hygienical and medico-biological researches in the human ecology:* Diss. Moscow; 2006. (in Russian)
12. Andreeva E.E., Ivanenko A.V., Siliverstov V.A., Sudakova E.E. Application of methodology for the assessment of risk for public health from harmful environmental factors in the practice activity of the Office of Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the city of Moscow. *Gigiena i sanitariya.* 2016; 95(2): 219–22. (in Russian)
13. Zaytseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A. The elaboration of gas chromatographic method of the determination of n-nitrosamines (n-nitrosodimethylamine, n-nitrosodiethylamine) in biological samples (urine). *Gigiena i sanitariya.* 2014; 93(3): 88–92. (in Russian)
14. Budnikov G.K. Definition of the trace quantities of substances as a problem of modern analytical chemistry. *Sorosovskiy Obrazovatel'nyy Zhurnal.* 2000; 6(3): 45–51. (in Russian)
15. Maystrenko V.N., Khamitov R.Z., Budnikov G.K. *Ecological-analytical monitoring of superecotoxicants [Ekologo-analiticheskiy monitoring superekotoksikantov]*. Moscow: Khimiya; 1996. (in Russian)

Поступила 19.09.16
Принята к печати 07.11.16