

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТАНОЛА И ФОРМАЛЬДЕГИДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Малютин Н.Н., Тараненко Л.А.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России», г. Пермь, Россия

В статье рассмотрено влияние метанола и формальдегида на организм человека. Подробно описаны пути поступления химических веществ, метаболизм в организме, изученные патогенетические механизмы, пути выделения из организма. Рассмотрены клинические случаи как острого отравления, так и хронического воздействия в различных профессиональных группах. Подробно описывается влияние химических веществ на различные системы организма. Доказано, что использование газохроматографического метода определения метанола и формальдегида в крови и моче обеспечивает контроль химической нагрузки на организм. Выделение групп риска по наиболее значимым клиническим синдромам обеспечит разработку программ профилактики и реабилитации работников.

Ключевые слова: метанол, формальдегид, влияние на организм.

PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF EXPOSURE TO METHANOL AND FORMALDEHYDE ON HUMAN BODY

Malyutina N.N., Taranenko L.A.

GBOU VPO "EA Wagner's PGMA" of the Ministry of Health of the Russian Federation", Perm, Russian Federation

The article presents a review of the literature examining the impact of methanol and formaldehyde in the body. Described in detail the way of chemical pollution, the metabolism in the organism, studied pathogenetic mechanisms, ways of their removal from the body. Reviewed clinical cases of acute poisoning and chronic effects in different occupational groups. Describes in detail the influence of chemical substances on different systems organism. The use of Gas chromatographic method for determination of methanol and formaldehyde in the blood and urine controls chemical load on the body. Allocation of risk groups on the most significant clinical syndromes will develop programmes of prevention and rehabilitation of workers.

Keywords: methanol, formaldehyde, impact on the body.

Химическая отрасль промышленности в РФ является одним из ключевых направлений развития современной экономики и занимает исключительное положение, поскольку она представляет научно-производственную базу для очень многих областей промышленного производства: черной и цветной металлургии, нефтехимической, коксохимической, целлюлозно-бумажной, пищевой промышленности, промышленности строительных материалов и ряда других [5].

Достаточно эффективным, востребованным считают производство метанола как продукта органического синтеза. В течение последнего десятилетия Россия расширила свои производственные мощности по выпуску метилового спирта на две трети и является четвертым по величине в мире производителем метанола. До 2020 года запланировано строительство новых метанольных заводов, что будет способствовать увеличению количества экспонированных работников к химическим веществам данных предприятий. Учитывая депопуляцию трудового населения в РФ, которая превышает аналогичные

показатели Евросоюза в 4,5 раз, изучение патофизиологических и клинических аспектов нарушений здоровья, развивающихся от воздействия метанола и синтезируемого из него формальдегида, является актуальной задачей. Выделение основных клинических синдромов нарушений здоровья позволит предотвратить развитие острых и хронических интоксикаций, своевременно провести профилактику и разработать программы реабилитации в профессиональных группах.

Поступает метанол в организм человека ингаляционным, пероральным и накожным путями, о чем свидетельствуют случаи профессиональных отравлений [14]. Преимущественно отравление происходит при приеме метанола внутрь. Чрезкожное и ингаляционное поступление связано с особыми условиями (например, длительное пребывание в атмосфере, содержащей химическое вещество или облив поверхности тела без дегазации). При поступлении через желудочно-кишечный тракт метанол быстро всасывается, при поступлении в дозах 71-84 мг/кг уже через 3 часа уровень его достигает 4,7–7,6 мг/100 мл. При ингаляционном воздействии в течение 3–4 часов метанол определяется в концентрации 1-3 мг/100 мл. У здоровых добровольцев после 8 часовой ингаляции 50–300 мг/м³ максимальное выделение с мочой завершилось через 12 часов. Задержка в легких составила в среднем 58 %. При перкутанном поступлении максимальная адсорбция наблюдается в течение 35 минут, затем постепенно снижается. Выделяется метанол с выдыхаемым воздухом до 5–70 %, с мочой в неизменном виде и в виде глюкуронида в 1–10 % случаев. Муравьиная кислота, как метаболит метанола, выводится с мочой в 5–9 % от поступившей дозы [3, 10].

Метанол, который не выделился с выдыхаемым воздухом и мочой в неизменном виде, медленно метаболизируется и распределяется между органами и тканями, наибольшее количество его накапливается в печени, почках, меньше в мышцах, жире и головном мозге [3]. Установлено, что часть поступившего в организм метанола через несколько суток выделяется слизистой оболочкой в просвет желудка и затем снова всасывается. Наибольшее накопление и метаболизм метанола протекает в печени. Окисление метанола происходит при действии алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомальной системы печени и каталазно-пероксидазной системы [3]. Среди АДГ выделяют 4 класса: I, II, III, IV. АДГ I и IV имеют невысокую способность к окислению метанола, в то время как АДГ II и III не обладают такой активностью вовсе [1].

При окислении образуется токсичное вещество – формальдегид. Часть формальдегида связывается с белками крови, но большая его часть очень быстро превращается в муравьиную кислоту, которая затем метаболизируется очень медленно. Дальнейший обмен

метанола осуществляется в лимоннокислом цикле Кребса до его конечных продуктов окисления – CO_2 и H_2O . За счет образования формальдегида и муравьиной кислоты, а также медленного распада метанола обеспечивается тяжесть интоксикации [4, 5].

Формальдегид как продукт органического синтеза метанола поступает в организм ингаляционным, пероральным и кожным путем. При поступлении ингаляционно формальдегид адсорбируется в верхних дыхательных путях, около 70–80 % окисляется до формиат-иона и CO_2 и выводится с выдыхаемым воздухом [10, 34]. После проникновения в кровяное русло быстро концентрируется в тканях. Распределение по органам и тканям происходит неравномерно. Максимальный уровень выявляется в тканях с интенсивным клеточным делением: в кроветворных органах, лимфоидной ткани, слизистой оболочке кишечника, а также в органах с высокой скоростью синтеза белка – слюнных железах и поджелудочной железе. При пероральном поступлении через 12 часов наибольшее количество формальдегида обнаруживается в костном мозге [14]. Доказано, что при содержании в плазме крови $1,07 \pm 0,25$ мг/л формальдегида, в печени обнаруживается $1,7 \pm 0,87$ мг/кг [26].

Формальдегид является активным метаболитом для ряда метилированных соединений. Он образуется в печени при действии микросомальной диметилазы, при биотрансформации дигалоидпроизводных метана и метилметакрилата [5]. Ряд авторов считает, что формальдегид является естественным компонентом человеческого организма, используемый для синтеза тимидиновых, пуриновых и других кислот, образуется при разрушении серина и в меньшей степени других аминокислот. При попадании в кровь через ряд ферментативных превращений в печени окисляется до муравьиной кислоты, одновременно в печени образуется метиловый спирт (реакция дисмутации). Далее муравьиная кислота метаболизируется под действием формиатдегидрогеназы до CO_2 или вовлекается в систему тетрагидрофолиевой кислоты в обмен одноуглеродных остатков [26, 33]. Формальдегид легко взаимодействует с белками, аминами, амидами, нуклеопротеидами, нуклеиновыми кислотами. Часть формальдегида, которая не подвергается биотрансформации, быстро проникает в органы и ткани [5].

Формальдегид является ядом с общетоксическим действием на организм. Как и метанол, поражает нервную систему, дыхательные пути, печень, почки и органы зрения, обладает сильным раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, а также сенсibiliзирующим, канцерогенным, тератогенным, эмбриотоксическим и мутагенным действием [4]. Кроме этого, метанол является сильным протоплазматическим ядом, нарушает окислительное фосфорилирование в системе цитохромоксидазы, вызывая

дефицит АТФ особенно в головном мозге и сетчатке глаз, способствует демиелинизации и последующей атрофии зрительного нерва, а из-за блокирующего влияния метанола и муравьиной кислоты на клеточные дыхательные ферменты способствует развитию метаболического ацидоза [2, 13]. При этом пороговая концентрация метанола, действующего на головной мозг, составляет 0,00146 мг/л, что ниже, чем пороговый уровень обонятельных ощущений – 0,014-0,011 мг/л [20].

Преднамеренное проглатывание формальдегида приводит к развитию атрофии, кровоизлияний и некроза слизистой оболочки желудка, гепатомегалии и развитию желтухи [29]. Формальдегид и метанол способствуют развитию дегенеративных повреждений печени: вызывают десквамацию эндотелиальных клеток, пролиферацию звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, зернистую дистрофию, способствуют уменьшению количества гликогена и нарушают распределение кислых мукополисахаридов [14]. Клинически проявляется признаками поражения печени с увеличением биохимических печеночных проб неспецифического характера [2,3]. Развитие у человека острой почечной недостаточности со смертельным исходом в течение 24 часов описывают ряд авторов после преднамеренного проглатывания формальдегида [29].

Формальдегид обладает раздражающим действием на верхние дыхательные пути. Из-за высокой растворимости в воде, при вдыхании формальдегида, он быстро распадается, связывается с белками и другими макромолекулами, часть поступает в кровоток. Описывают пороговые концентрации, вызывающие ощущение запаха формальдегида – 0,07 мг/м³. W. Wang при обследовании работников фабрик, контактирующих с формальдегидом в концентрации $3,07 \pm 5,83$ мг/м³, отмечает снижение вентиляционной функции легких [38], а Z. Hong при небольших превышениях формальдегида в воздухе рабочей зоны не описывает снижение вентиляционных функций [25]. Выявлено усиление чувствительности к воздействию формальдегида у лиц имеющих аллергические реакции и заболевания верхних дыхательных путей, отмечают их более частые обострения [27, 31]. Доказано усиление аллергии на домашнюю пыль под влиянием формальдегида [23]. Еще в 1999г Sakamoto et al. описывает сенсibilизацию к формальдегиду и образование общего IgE. Другими авторами определен специфический IgE к формальдегиду в группах людей, подвергшихся его воздействию. Однако случаи бронхиальной астмы описаны только в небольшом количестве случаев, а механизмы ее развития авторами не раскрыты [21, 28].

Доказано, что формальдегид вызывает аллергический контактный дерматит, который часто переходит в хроническую форму [35]. Формалин вызывает заболевания ногтей,

крапивницу, уменьшение потоотделение контактировавших участков кожи. Отмечается зуд, гиперемия, инфильтрация, иногда развивается мокнущая экзема [9].

Отмечается гематотоксичность формальдегида. Tong et. el., 2007 диагностировали снижение гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у стажированных работников [36].

Доказано влияние метанола и формальдегида на иммунные механизмы. При проведении обследования жителей, проживающих в комбинированной химической нагрузке фенолом и формальдегидом в сроке более 10 лет, зарегистрировано снижение содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических, иммуноглобулина класса А и достоверно более низкой фагоцитарной активностью [4]. У авторов Ye et. el. в исследовании выявлено увеличение В-лимфоцитов, снижение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, при этом Т-супрессоры остались неизменными [41]. Увеличение селезенки и лимфоузлов у человека описывают авторы при употреблении формальдегида внутрь, однако этот эффект был вероятно вторичным, на фоне обширных некрозов и кровоизлияний в желудочно-кишечном тракте [29].

У работниц, контактирующих с формальдегидом развиваются нарушения репродуктивной функции: нарушения менструального цикла, самопроизвольные аборты у работниц электронной и полупроводниковой промышленности; альгоменоррея, гиперменструальный синдром, заболевания шейки матки, придатков и влагалища у женщин швейной и текстильной промышленности. В исследовании Xu S.Y. et al. показали развитие нарушений менструальной функции у 70 % работниц фабрики пищевых добавок при вдыхании формальдегида на рабочем месте от 0,82 до 5,96 мг/м³ [40]. Мета анализ неблагоприятных исходов беременности, проведенный в 2001 г. Collins et al. показал некоторые доказательства повышенного риска у работниц, экспонированных к формальдегиду (OR1,4, 95%CI 0,9-2,1). В ретроспективном исследовании случай-контроль выявлена ассоциация между самопроизвольными абортами и воздействием формальдегида (OR 3,5, 95%CI 1,1-11,2) [10].

Смулевич В.Б., длительно занимавшийся вопросами профессионального рака, описывает у работников, экспонированных к формальдегиду, повышенный риск развития рака кожи (дезинфекторы, бальзамировщики), опухоли верхних дыхательных путей – носовой полости, околоносовых пазух и носоглотки (мебельное производство), полости рта, глотки, желудка, толстого кишечника, предстательной железы, легких, лейкозов (производство формальдегида) [16, 17]. В многочисленных проведенных эпидемиологических исследованиях профессиональных групп работников промышленных предприятий, населения оценена связь между воздействием формальдегида и риском

развития рака. Наиболее информативными исследованиями являются следующие. В эпидемиологических исследованиях случай-контроль при изучении профессиональных групп доказано, что формальдегид вызывает рак носоглотки у лиц длительно экспонированных к формальдегиду (более 10 лет стаж) и имеющих превышения ПДК на рабочих местах [22, 24]. Доказано, что риск рака носоглотки увеличивается с дозой экспозиции и длительности воздействия. При малых концентрациях OR 1,6 (95 % CI 1,0-2,8), при высоком уровне экспозиции OR составляет 13,3 (95 % CI 2,5 -70) [37]. Доказано увеличение рисков развития лимфопролиферативных заболеваний – болезни Ходжкина и множественной миеломы, миелолейкоза [33, 43]. Несмотря на определенную изученность канцерогенности формальдегида, механизмы его участия в канцерогенезе остаются не совсем ясными. Предполагается, что мутации гена происходят опосредованно, при развитии оксидативного стресса, на фоне цитотоксической пролиферации клеток [33].

Формальдегид является химическим веществом с высокой реакционной способностью, быстро реагирует с моноаминами и амидами, а также способен ковалентно связываться с белками и ДНК [32]. В литературе описывают эффекты формальдегида, вызывающие изменения генов, ответственных за апоптоз, ряд иммунологических эффектов и обмен веществ, а также сингальную трансдукцию. В результате чего формируется высокий риск развития заболеваний, связанных с этими нарушениями [30].

В настоящее время активно изучается, а также ведется разработка и совершенствование новых методов контроля химической нагрузки на организм человека [15, 18, 19]. Наиболее широкие аналитические возможности дает газохроматографический анализ, который обладает высокой эффективностью и чувствительностью, универсальностью, селективностью [11, 12]. Ряд авторов предлагают газохроматографический метод определения формальдегида в моче с дериватизацией о-гидроксиламином при использовании парофазного пробоотборника и детектора по захвату электронов. Предел обнаружения, установленный на здоровых добровольцах, составил 1,08 мкг/дм³ [44]. Кроме этого, данный метод нашел свое подтверждение в другом исследовании по обнаружению эндогенного формальдегида в пробах мочи пациентов с деменцией, гипертонией, сахарным диабетом [42]. В работе Н.В. Зайцевой с соавторами разработан и внедрен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющий определять формальдегид в диапазоне от 0,001 до 2,000 мг/дм³ при относительной погрешности 22 % [6, 7, 8]. Определение формальдегида и метанола в биосредах более актуально, чем отбор проб и определение химических веществ в атмосферном воздухе, поскольку разовая

непродолжительная проба в зоне дыхания может неадекватно отражать общее воздействие химических веществ на организм [19].

На основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что в основном изучены области применения метанола и формальдегида, распространенность в быту и окружающей среде, определены пути поступления, метаболизм и элиминация из организма, клинические проявления острых и хронических отравлений. В работах описывается воздействие на все системы гомеостаза организма с развитием висцеропатий, мембранопатий и цитотоксических проявлений в виде мутагенного и канцерогенного действия.

Для определения раннего негативного действия комплекса факторов рабочей среды в условиях современного химического производства метанола и формальдегида представляется важным и необходимым определение данных химических веществ в биологических жидкостях организма. Выделение группы повышенного риска развития хронической интоксикации химическими веществами по наиболее значимым клиническим синдромам обеспечит своевременную разработку программ профилактики и реабилитации работников. Системный подход к раннему выявлению нарушений здоровья на периодических медицинских осмотрах позволит снизить случаи выявления поздних стадий заболевания, а работодателю избежать затрат на длительную дорогостоящую реабилитацию.

Список литературы

1. Ашмарин И.П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих – объект молекулярной медицины // Успехи биологической химии. – 2003. – Т.43. – С.3-18.
2. Бова А.А., Горохов С.С. Военная токсикология и токсикология экстремальных ситуаций. – Минск: БГМУ, 2005. – 662 с.
3. Вергейчик Т. Токсикологическая химия. – М.: МЕДПресс-информ, 2012. – 432 с.
4. Громова Е. Н. Комбинированное влияние фенола и формальдегида в воздухе жилых помещений на клинко-иммунологические параметры организма человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2007. – 16 с.
5. Грунвальд А.В. Использование метанола в газовой промышленности в качестве ингибитора гидратообразования и прогноз его потребления в период до 2030 г. // Нефтегазовое дело, 2007 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ogbus.ru>
6. Зайцева Н.В., Уланова Т.Ю., Карнажицкая Т.Д. Определение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в

- пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии МУК 4.1.2111–06. – М.: Медицина, 2006. – 15 с.
7. Зайцева Н.В., Уланова Т.Ю., Карнажицкая Т.Д. Определение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии МУК 4.1.2110–06. – М.: Медицина, 2006. – 15 с.
8. Зайцева Н.В., Уланова Т.Ю., Карнажицкая Т.Д. Определение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии МУК 4.1.2111–06. – М.: Медицина, 2006. – 15 с.
9. Курляндский Б.А., Филлов В.А. Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
10. Левина Э.Н., Гадаскина И.Д. Вредные вещества в промышленности. – М.: Химия, 1985. – 462 с.
11. Методические рекомендации 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей». (Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 2 мая 2012 г.)
12. Методические указания. МУК 4.1.1300-03 «Газохроматографическое измерение массовых концентраций метанола, н-бутанола и п-ксилола в воздухе рабочей зоны». (Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 30.03.2003 г.)
13. Петренко Э.П., Фукс А.С. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебное пособие. – Саратов, 2007. – 348 с.
14. Пиголкин Ю.И., Богомолова И.Н. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 576с.
15. Спирин В.Ф., Новикова Т.А., Варшамов Л.А. Гигиеническая характеристика условий труда и показателей здоровья предприятий химического комплекса // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 2. – С. 26-29.
16. Смудевич В.Б. Профессия и рак. – М.: Медицина, 2000. – 384 с.
17. Смудевич В.Б. Профилактика профессионального рака. – М.: Профиздат, 2004. – 224 с.
18. Стенно Е.В. Система химико-аналитического контроля в медико-биологических исследованиях // Пермский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 119-124.

19. Тараненко Н.А. Проблемы мониторинга формальдегида в окружающей среде и биосредах детского населения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №6 (88). – С. 156-159.
20. Убайдулаев Р.В. Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений // Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений. – М., 1967. – Вып. 10. – С. 65-74.
21. Ayse F.K. An unusual form of formaldehyde induced lung disease // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2007. – №35. Issue 3. – P. 110–112.
22. Bachand A., Mundt K.A., Mundt D.J. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: A meta-analysis // *Crit Rev Toxicol*. – 2010. – № 40(2). – P. 85-100.
23. Casset A., Marchand C. Purohit Inhaled formaldehyde exposure: Effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients // *Allergy*. – 2006. – № 61(11). – P.1344–1350.
24. Hildesheim A., Dosemeci M., Chan C.C. et al. Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma // *Cancer Epidemiol Biomarkers*. – 2001. – № 10 (11). – P.1145-1153.
25. Hong Z., Tong Z., Shi J. Effects of formaldehyde on respiratory system and pulmonary function of workers // *Chin J Public Health*. – 2007. – № 23(7). – P.849–50.
26. IARC. 2006. Formaldehyde. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol // IARG. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – Vol. 88. – P. 39-325.
27. Ichiro M., Me A., Yoshihiro M. Ambient Formaldehyde Levels and Allergic Disorders Among Japanese Pregnant Women: Baseline Data From the Osaka Maternal and Child Health Study // *Annals of Epidemiology*. – Vol. 18. – Issue 1, January. 2008. – P. 78–84.
28. Kim C., Song J., Ahn Y. et al. Occupational asthma due to formaldehyde // *Yonsei Med J*. – 2001. – № 42(4). – P.440–445.
29. Koppel C., Baudisch H., Schneider V. et al. Suicidal ingestion of formalin with fatal complications // *Intensive Care Med*. – 1990. – №16. – P.212-214.
30. Li G.Y., Lee H.Y., Shin H.S. et al. Identification of gene markers for formaldehyde exposure in Human // *Environ. Health Perspect*. – 2007. – № 115. – P.1460–1466.
31. Mendell M.J. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: A review // *Indoor Air*. – 2007. – № 17(4). – P.259–277.

32. Min-Ho L., Young-Ae K., Tae-Young N. et al. Identification of formaldehyde-responsive genes by suppression subtractive hybridization // *Toxicology*. – 2008. – № 234. – P. 224-235.
33. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services NTP. Report on Carcinogens Background Document for Formaldehyde. – 2010. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/November/Formaldehyde_BD_Final.pdf
34. Ovrebo S., Aage H., Skaug V. Biotransformation of formaldehyde in cultured human bronchus // *Environ Res*. – 2002. – № 89(1). – P.38–42.
35. Silvestre J.F., Monteagudo A.F. Allergic Contact Dermatitis Caused by Formaldehyde and Formaldehyde Releasers // *Actas Dermo-Sifiligráficas (English Edition)*. – Vol. 102. – Issue 2. – 2011. – P. 86–97.
36. Tong Z.M., Shi J., Zhao J.S. et al. Analysis on genetic toxicity of formaldehyde on occupational exposure population // *Chin J Public Health*. – 2006. – № 22(7). – P.783–784.
37. Vaughan T.L., Stewart P.A., Teschke K. et al. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma // *Occup Environ Med*. – 2000. – №57(6). – P.376-384.
38. Wang W., Wang Q., Zhou Y. Effects of low concentration of formaldehyde on respiratory system and pulmonary function of workers // *Chin J Ind Med*. – 2000. – № 13(2). – P.115–116.
39. Xiaojiang T., Yang B., Anh D. Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects // *Environment International*. – 2009. – № 35. – P.1210–1224.
40. Xu S.Y., Yi G.L., Li S.H. Hygienic investigation of the effect of formaldehyde on the workers' health // *Occup Health*. – 2007. – № 23(7). – P.491–492.
41. Ye X., Yan W., Xie H. et al. Cytogenetic analysis of nasal mucosa cells and lymphocytes from high-level long-term formaldehyde exposed workers and lowlevel short-term exposed waiters // *Mutat Res*. – 2005. – № 588(1). – P.22–27.
42. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Dolgih O.V. Cancer risk in children exposed by outdoor and indoor formaldehyde // *J. Epidemiology*. – 1999. – Vol.10, № 4. – P.129-132.
43. Zhang L., Tang X., Rothman N. et al. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells // *Cancer Epidem Bio Prev*. – 2010. – № 9(1). – P.80-88.
44. Zhiqian T., Zhanga J., Luob W. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia // *Neurobiology of Aging*. – 2011. – № 32. – P.31-41.

Рецензенты:

Рахманов Р.С., д.м.н., профессор, директор ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, г.Н.Новгород.

Мазитова Н.Н., д.м.н., профессор кафедры медицины труда, гигиены и профпатологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБА им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва.