

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ХЛОРА КАК СРЕДСТВА ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ВОДЫ (АНОНС МОНОГРАФИИ)

А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко, А.И. Гоженко

ГП «Украинский НИИ медицины транспорта» Минздрава Украины, г. Одесса

e-mail: natand@breezein.net

В работе представлен анализ гигиенических и медико-экологических аспектов применения хлора как средства обеззараживания воды. Сравнительная оценка рисков при потреблении зараженной патогенными микроорганизмами питьевой воды и той же воды, содержащей хлорированные побочные продукты, свидетельствует о приоритетности обеспечения эпидемической безопасности при обеззараживании.

Ключевые слова: хлор, обеззараживание, хлоррезистентность, хлорированные побочные продукты.

Введение

Общеизвестно, что обеззараживание питьевой воды, как заключительный барьер заражению человека потенциальными возбудителями водно - обусловленных инфекций, связано с формированием побочных продуктов дезинфекции (ППД), название которых говорит о нежелательности их присутствия в питьевой воде в силу целого ряда токсических и отдаленных эффектов. В этом заключается главный парадокс водоподготовки с начала ее существования: если химические дезинфектанты, в данном случае хлор, избавляют питьевую воду от вызывающих болезнь микробов и потенциально вредны, действительно ли питьевая вода безопасна? [1]

Цель аналитического исследования [2] состояла в попытке ответа на этот вопрос.

Результаты и их обсуждение

Ретроспективный взгляд на прошлое водоподготовки убеждает в приоритетности хлора, как средства обеззараживания воды. Прежде всего, в силу ликвидации водных эпидемий холеры, брюшного тифа, дизентерии. Это красноречиво подтверждают данные из руководства по гигиене водоснабжения С. Н. Черкинского [3]: нарушение процесса очистки и обеззараживания воды являлось наиболее частой причиной вспышек брюшного тифа в абсолютном и относительном исчислении (141, 19,5 % соответственно).

Явление хлоррезистентности микроорганизмов различных классов имеет достаточно длинную историю. Еще в 1911 году русские доктора Г.Ю.Броновицкий и С.К. Дзерговский (дореволюционная транскрипция) обнаружили образование на песчаных фильтрах «специфического планктона» как результат «быстрого» роста устойчивых к хлору микроорганизмов [4]. В 1936 году L.S. Heathman выявил резистентность к хлору и хлорамину различных штаммов *Salmonella typhi* и *Coli aerogenes* [5]. Известно, что санитарно-показательные микроорганизмы под влиянием хлора при обеззараживании воды подвергаются сублетальным воздействиям, что маскирует наличие патогенной микрофлоры как причины вспышек кишечных инфекций [6, 7]. Установлена возможность реактивации стрессированных клеток патогенных и условно-патогенных бактерий в воде после обеззараживания (гуанидины, хлор, УФО) [8].

В настоящее время в доступной нам литературе отсутствует однозначная трактовка природы хлоррезистентности. J. C. Hoff и E. W. Akin (1986 год) [1] объясняют это явление сугубо механистически, считая, что самый значительный механизм устойчивости связан с образованием ассоциатов «микроорганизм - частица». При этом авторы приводят данные литературы о росте числа доказательств повышенной устойчивости к дезинфектантам бактерий, встречающихся в окружающей среде, по сравнению с таковой для выращенных лабораторных культур [9-11]. Вместе с тем, заключают, что галогены как дезинфекционные

средства, вероятно, являются общими цитоплазматическими ядами, которые воздействуют на многие витальные функции, и развитие генетически детерминированной устойчивости маловероятно.

В масштабном обзоре литературы (1999 год) Gerald McDonnell и A. Denver Russell [12], собственно, о хлоррезистентности не сказано ничего. Хотя отмечается изученность плазмид – обусловленного активного выведения как принципиально важного механизма устойчивости ко многим антибиотикам, металлам, катионным дезинфектантам и антисептикам, таким как QACs (четвертичные аммониевые соединения), хлоргексидин, диамидин, акридин, этидиум бромид.

Проанализированная нами динамика суждений A.D.Russell с 1996 по 2001 гг. [13 – 16] свидетельствует о формировании убеждения в существовании возможной связи между устойчивостью к биоцидам и антибиотикам.

Развивая эту концепцию, мы формулируем собственную гипотезу хлоррезистентности бактерий с фундаментальных позиций супрамолекулярной химии [17, 18], согласно которой в основе резистентности к биоцидам, вообще, и хлоррезистентности, в частности, лежит сложный двустадийный процесс информационно-пространственного взаимодействия рецептора и субстрата: на первом этапе происходит активное выведение под влиянием протонной двигательной силы биоцида (субстрата) продуцируемыми под его влиянием протеинами-транспортерами (рецепторами); на втором - происходит реплицирование информации с измененных регуляторных генов (субстратов) на мобильные генетические носители (МГН) - плазмиды, транспозоны, интегроны (рецепторы) с учетом принципа двойной комплементарности, то есть оптимального соотношения информации, которую несет субстрат, и информации, которую способен воспринять рецептор. Заключительным звеном формирования резистентности бактерий к хлору, как биоциду, являются биопленки, где происходит обмен генами резистентности между бактериями как носителями МГН на основе распознавания и комплементарности.

С нашей точки зрения, проблема адаптивной мультирезистентности бактерий к биоцидам, оказывающая первостепенное влияние на эпидемический процесс, имеет непосредственное отношение к такому сугубо токсикологическому явлению, как гормезис (hormesis), инвертированная реакция дозы или U-эффект - двухфазовое действие химических веществ (ксенобиотиков, лекарств и природных ядов), при котором малые дозы вызывают стимуляцию, а большие - ингибирование биологических показателей. Показано, что горметические зависимости "доза - эффект" встречаются у представителей биоты всех уровней организации, начиная от вирусов и бактерий и заканчивая приматами и человеком с широким диапазоном доз [19].

Подтверждением фундаментальности гормезиса как универсальной биомедицинской парадигмы являются наши данные [20]: 1) Установлена стимуляция сперматогенеза у белых крыс под влиянием диоксида хлора в концентрации (1,35 мг/дм³), которая находится в пределах диапазона биоцидных доз (1,00 -1,50 мг/дм³). 2) В речной воде, обработанной диоксидом хлора, выявлено большее стимулирующее влияние на бактериальный тест-объект (*S. typhimurium*), чем для исходной речной воды.

При изучении эффективности адаптивного ответа *Escherichia coli* к алкилирующим агентам показано: низкие уровни N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидина (MNNG) вызывают мутации в течение приблизительно 20 минут, что обуславливает резистентность к дальнейшему воздействию MNNG. Такой адаптивный ответ объясняется индукцией быстрой репарации Об-алкилгуанин. Подобные регуляторные мутации отмечены в печени крыс, которые были подвергнуты воздействию гепатотоксиканта и канцерогена нитрозамина. Это, по-видимому, обеспечивает протекторную функцию для биоты всех уровней организации при воздействии различных алкилирующих агентов окружающей среды [21].

По нашему мнению, существует общий горметический механизм формирования устойчивости патогенной микробиоты, в том числе возбудителей водно-обусловленных инфекций. Хлор и его соединения, как превалирующие средства обеззараживания воды во всем мире, в остаточных концентрациях ($\leq 0,5$ мг/дм³), регламентируемых нормативными документами [22], в числе других факторов оказывают горметическое стимулирующее

влияние на рост санитарно-показательной и патогенной микрофлоры. Это обеспечивает персистенцию циркуляции патогенов в водной среде и питьевой воде во взаимосвязи с круглогодичной спорадической заболеваемостью населения. Эта гипотеза, несомненно, нуждается в адекватном теоретическом и экспериментальном обосновании [23].

Анализ проблемы галогенсодержащих соединений (ГСС) как побочных продуктов хлорирования воды показал следующее.

Токсичность и канцерогенность ГСС наблюдалась только в дозах, заведомо превышающих реально встречающиеся при хлорировании воды. Например, в первой из цитированных в соответствующем разделе работ А. Е. Munson с соавт. (1982) [24] в субхроническом эксперименте на крысах дозы тригалометанов (хлороформа /ХФ/, дибромхлорметана, бромдихлорметана и бромформа) составляли 50, 125 и 250 мг/кг/день или 1000, 2500, 5000 мг/л, соответственно (при внутрижелудочном введении). При этом авторы отмечают отсутствие усиления изменений при 90-дневном воздействии ХФ по сравнению с 14-дневным, что следует объяснить, по-видимому, толерантностью к воздействию ХФ вследствие развития компенсационных механизмов.

Анализ подробного отчета (2007 год) [25] национальной программы США (NTP), инициированной EPA и National Institute of Environmental Health Sciences, по широкомасштабному исследованию дихлоруксусной кислоты (ДХУК) из-за ее широкого распространения как ППД питьевой воды после хлорирования показал, что при заданных условиях экспериментов не установлено канцерогенной активности ДХУК в питьевой воде с концентрациями 0, 500, 1 000 или 2 000 мг/л в течение 26 или 41 недели у самцов и самок специальной экспериментальной линии мышей (гаплоинсуфициентные р53). Сходный вывод последовал из другого отчета [26] по БДХМ, который вводили 26 недель внутрижелудочно в кукурузном масле в дозе 0, 25, 50 или 100 мг/кг. Все (и не только эти) эксперименты привели к смешанным результатам при отсутствии полностью положительных ответов.

Отечественные исследования [27] токсичности ДХБМ и ДБХМ установили, что максимально недействующей дозой для обоих соединений следует считать 0,015 (0,3 мг/л). Это при условии, что диапазоны концентраций (мкг/л) этих соединений, обнаруженных в 80 городах США, составляют 0-116 и 0-100, соответственно [28].

При обосновании предельно допустимой концентрации ХФ в питьевой воде [29] Г.Н. Красовский отмечает следующее: увеличения частоты опухолей не наблюдалось ни в одной из групп, за исключением той, в которой хлороформ вводили животным зондом в пищевод в дозе 250 мг/кг (5000 мг/л); введение хлороформа с питьевой водой в течение 24 месяцев не привело к повышению частоты опухолей у мышей ни в одной из групп, в том числе и при концентрации 300 мг/л, которая в 5000 раз выше тогда ОБУВ, а сейчас ПДК [21] ХФ в питьевой воде. Методика обоснования гигиенических нормативов содержания химических канцерогенов в питьевой воде предусматривает ежедневное потребление человеком 2 л воды. При этом не учитываются реалии: а) более половины этого объема составляет кипяченая вода, в которой концентрации ГСС существенно снижаются; б) возрастает тенденция использования бутилированных питьевых и минеральных вод; в) сельское население в значительной своей части пользуется нехлорированной колодезной водой.

Анализ генотоксичности хлора позволяет судить о потенциале генотоксических эффектов воздействия хлорированных ППД на человека, поскольку все остальные работы основаны на тестах генотоксичности и мутагенности, экстраполяция которых должна проводиться с большой осторожностью [30]. Неслучайно, анализируя разрозненные сообщения о генотоксичности и мутагенности ГСС, авторы работы [31] (1986 год) приходят к заключению, что генотоксичность ХФ незначительна, однако, при этом они затрудняются исключить роль такой активности в канцерогенных реакциях на хлороформ без объяснения альтернативных механизмов.

При обсуждении результатов экспериментов на животных [32] (1982 год) по оценке риска ХФ при потреблении питьевой воды отмечено, что адекватной интерпретации этих результатов препятствует нехватка знаний относительно роли генетических и негенетических механизмов в этих биопробах. Авторы предполагают, что первичный механизм вызванного

хлороформом канцерогенеза является негенетическим по своей природе. Если этот же механизм преобладает у человека, канцерогенный риск, связанный с воздействием нецитотоксических уровней ХФ, или минимален, или отсутствует. В других работах отмечено, что некоторые ППД не обладают тумор - иницирующей активностью, хотя для некоторых, видимо, характерна тумор – промотирующая способность. Вместе с тем, хлороформ, вероятно, обладает очень незначительной способностью промотировать опухолеобразование [33].

Анализ существующих (по состоянию на 2000 год) токсикологических и эпидемиологических данных литературы о взаимосвязи ППД при хлорировании воды с неблагоприятными репродуктивными эффектами [34] свидетельствует об ограниченности информации по этому аспекту. В различных токсикологических и эпидемиологических исследованиях установлена взаимосвязь между ТГМ и низким весом новорожденных, хотя эти доказательства нельзя назвать исчерпывающими. Отмечено, что применяемые дозы в токсикологических исследованиях были слишком высоки по сравнению с реальными уровнями воздействия ППД в питьевой воде, поэтому дополнительные риски, констатированные в эпидемиологических исследованиях, можно рассматривать как незначительные.

Обобщение данных зарубежных исследователей в отечественных работах [35, 36] показывает следующее. Потребление населением питьевой воды с повышенным содержанием ХФ следует считать *одним из факторов* (выделено нами), способных вызвать у людей заболевание раком [35]. При анализе онкологической заболеваемости населения необходимо учитывать методологические погрешности относительно: а) вариабельности качества воды, в том числе, по сезонам года, по точкам отбора в процессе достаточно длительного (десятилетиями) потребления; б) необходимости выделения канцерогенного риска ГСС среди других антропогенных загрязнителей; в) отсутствия точных количественных характеристик качества питьевой воды 15 или 20 лет назад; г) миграционных характеристик населения; д) влияния питьевой воды не из домашнего крана, а на работе [37]; е) профессиональных вредностей; ж) всего комплекса антропогенных воздействий (от радиационных до стрессорных).

Подводя итог нашего анализа данных литературы по влиянию ГСС на организм теплокровных и человека, отметим, что противоречивость изложенного вовсе не отрицает очевидности непреложного факта, что эти вещества являются чужеродными, то есть чистыми ксенобиотиками, поскольку в молекулах клеток организма человека и живой природы в целом нет связи между атомами углерода и хлора. Поэтому, адаптационные механизмы к токсическому действию ГСС эволюционно отсутствуют [38].

Вместе с тем, это не отрицает, что ГСС, как потенциальные токсиканты и канцерогены, могут вызвать токсический или отдаленный эффект только в том случае, если: а) попадут в питьевую воду в значимых концентрациях; б) проникнут в адекватно чувствительный организм в результате питья или при приеме водных процедур (главным образом ингаляционно); в) достигнут органа-мишени; г) будут обладать активными молекулами или радикалами; д) смогут преодолеть системы антиоксидантной защиты организма [38]; е) будут способны вызвать повреждение мембранных и цитоплазматических структур клетки; е) необратимость повреждения запустит механизмы токсических эффектов и генетических трансформаций.

Выводы

1. Сравнительная оценка рисков при потреблении зараженной патогенными микроорганизмами питьевой воды и той же воды, содержащей хлорированные ППД показывает: «Для любого подхода в оценке риска острые диарейные патогены представляют более важную проблему риска для муниципального водоснабжения независимо от степени ущерба здоровью, вызванному побочными продуктами дезинфекции» [39].

2. Анализ проблемы ГСС позволяет разделить точку зрения R. J. Bull: «... многие опасности, сопутствующие хлорированию в виде его побочных продуктов - больше функция методологии оценки риска, используемой US EPA, чем свидетельство подлинной опасности.

... остается открытым вопрос относительно того, является ли реальным более высокий риск рака, сопутствующий хлорированию питьевой воды, при проведении эпидемиологических исследований из-за ряда косвенных факторов» [40].

АНАЛІТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ХЛОРУ ЯК ЗАСОБУ ЗНЕЗАРАЖЕННЯ ВОДИ (ГІГІЄНІЧНІ І МЕДИКО-ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ)

А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко

ДП «Український НДІ медицини транспорту» МОЗ України, м. Одеса
e-mail: natand@breezein.net

У роботі представлений аналіз гігієнічних і медико-екологічних аспектів застосування хлору як засобу знезараження води. Порівняльна оцінка ризиків при споживанні зараженої патогенними мікроорганізмами питної води і тієї ж води, що містить хлоровані побічні продукти, свідчить про пріоритетність забезпечення епідемічної безпечності при знезараженні.

Ключові слова: хлор, знезараження, хлоррезистентність, хлоровані побічні продукти.

ANALYTICAL RESEARCHES OF CHLORINE USE AS WATER DISINFECTANT (HYGIENIC, MEDICAL, AND ECOLOGICAL ASPECTS)

Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I.

State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport"
of Ukrainian Ministry of Health Care, Odessa
e-mail: natand@breezein.net

The analysis of hygienic, medical and ecological aspects of chlorine used as water disinfectant is given in the work presented. A comparative estimation of risks at the use of contaminated by pathogenic microorganisms water and the same water containing chlorination by-products proves that epidemic safety should predominate at disinfection.

Key words: chlorine, disinfection, chlorine – resistance, chlorination by-products.

Список литературы:

20. Hoff J. C. Microbial Resistance to Disinfectants: Mechanisms and Significance / J. C. Hoff, E. W. Akin // Environmental Health Perspectives. — 1986. — V. 69. — P. 7 — 13.
21. Мокієнко А.В. Обеззараживания воды. Гигиенические и медико-экологические аспекты. Т. 1. Хлор и его соединения / А.В. Мокієнко, Н.Ф.Петренко, А.И. Гоженко. — Одесса : ТЭС, 2011. — 484 с.
22. Руководство по гигиене водоснабжения / Под ред. С.Н.Черкинського // М. : Медицина. — 1975. — 328 с.
23. Бронувицькій Г.Ю. Результати обеззараживання води Дона раствором хлорной извести на Ростовской водопроводной станции / Г.Ю.Бронувицькій, С.К. Дзерговській // Русській врачъ. — 1911. — № 41. — С. 7 — 11.
24. Heathman L.S. Resistance of various strains of E. typhi and coli aerogenes to chlorine and chloramine / L.S. Heathman, G.O. Pierce, P. Kabler // Public Health Reports. — 1936. — V. 51. — P. 1367 — 1387.
25. Маслов А.К. Недостатки метода санитарно - бактериологического анализа водопроводной хлорированной воды / А.К. Маслов, В.А. Зенков, С.В. Нестеров [и др.] // Гигиена и санитария. — 1986. — № 2. — С. 61 — 63.
26. Алешня В.В. Значение индикаторных микроорганизмов при оценке микробного риска в возникновении эпидемической безопасности при питьевом водопользовании / В.В. Алешня, П.В. Журавлев, С.В. Головина [и др.] // Гигиена и

- санитария. — 2008. — №2. — С. 23 — 27.
27. *Недачин А.Е.* Оптимизация эпидемической опасности качества воды по бактериологическим показателям / А. Е. Недачин, Т. З. Артемова, Ю. Г. Талаева [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2008. — №3 (23). — Приложение 2, часть II. — С. 445.
28. *Favero M. S.* Factors influencing the occurrence of high numbers of iodine-resistant bacteria in iodinated swimming pools / M. S. Favero, C. H. Drake // *Appl. Microbiol.* — 1966. — V. 14. — P. 627 — 635.
29. *Carson L.A.* Factors affecting comparative resistance of naturally occurring and subcultured *Pseudomonas aeruginosa* to disinfectants / L. A. Carson, M. S. Favero M. S., W. W. Bond [et al.] // *Appl. Microbiol.* — 1972. — V. 23. — P. 863 — 869.
30. *Kuchta J.M.* Enhanced chlorine resistance in tap water—adapted *Legionella pneumophila* as compared with agar medium-passaged strains / J. M. Kuchta, S. J. States, J. E. McGlaughlin [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1985. — V. 50. — P. 21 — 26.
31. *McDonnell G.* Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance / G. McDonnell, A. D. Russell // *Clinical Microbiology Reviews.* — 1999. — V. 12, N 1. — P. 147 — 179.
32. *Russell A.D.* Antibiotic and biocide resistance in bacteria / A.D. Russell, M.J. Day // *Microbios.* — 1996. — V. 85, N342. — P. 45 — 65.
33. *Russell A.D.* Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems / A.D. Russell // *J. Hosp. Infect.* — 1999. — V. 43. — S. 57 — 68.
34. *Russell A.D.* Mechanisms of bacterial insusceptibility to biocides / A.D. Russell // *Am. J. Infect. Control.* — 2001. — V. 29, N 4. — P. 259 — 261.
35. *Russell A.D.* Antibiotic and biocide resistance in bacteria: introduction / A. D. Russell // *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol.* — 2002. — V. 31, N 4. — P. 1S — 3S.
36. *Мокиєнко А.В.* Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії / А.В. Мокиєнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко // Вісник Національної академії наук України. — 2010. — №8. — С. 49 — 56.
37. *Мокиєнко А.В.* Адаптивна мультирезистентність бактерій: к анализу вклада в еволюцію епідемічного процесу / А.В. Мокиєнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко // Профілактична медицина. — 2011. — №2. — С. 90 — 95.
38. *Calabrese E. J.* The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview / E. J. Calabrese, R. Blain // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — V. 202, N 3. — P. 289 — 301.
39. *Шафран Л.М.* К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и результатов собственных исследований) / Л.М. Шафран, А.В. Мокиєнко, Н.Ф. Петренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2010. — №2 — 3. — С. 13 — 23.
40. *Cairns J.* Efficiency of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylating agents / Cairns J. // *Nature.* — 1980. — V. 286(5769). — P. 176 — 178.
41. ДСанПіН 2.2.4 — 171 — 10 Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною, затверджено Наказом МОЗ України 12.05.2010 р. № 400.
42. *Мокиєнко А.В.* Обеззараживание воды: к анализу вклада в эволюцию адаптивной мультирезистентности водных патогенов / А.В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. — 2011. — №1 (13). — 160 — 161.
43. *Munson A. E.* Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane / A. E. Munson, L. E. Sain, V. M. Sanders [et al.] // *Environ Health Perspect.* — 1982. — V. 46. — P. 117—126.
44. NTP report on the toxicology studies of dichloroacetic acid (CAS No. 79-43-6) in genetically modified (FVB Tg.AC hemizygous) mice (dermal and drinking water studies)

- and carcinogenicity studies of dichloroacetic acid in genetically modified [B6.129-Trp53(tm1Brd) (N5) haploinsufficient] mice (drinking water studies). National Toxicology Program // Natl Toxicol Program Genet Modif. Model Rep. — 2007. — N 11. — P. 1 — 168.
45. Toxicology studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in genetically modified (FVB Tg.AC Hemizygous) mice (dermal, drinking water, and gavage studies) and carcinogenicity studies of bromodichloromethane in genetically modified [B6.129-Trp53(tm1Brd) (N5) haploinsufficient] mice (drinking water and gavage studies). National Toxicology Program // Natl Toxicol Program Genet Modif. Model Rep. — 2007. — N 5. — P. 1 — 227.
46. *Королев А. А.* Токсикологическая характеристика галометанов дихлорбромметана и дибромхлорметана, образующихся при хлорировании воды / А. А. Королев, А. И. Донченко // Гигиена и санитария. — 1985. — № 4. — С. 80 — 82.
47. *Singer P. C.* Notes and comments / P. C. Singer, D. L. Lawler, D. B. Babcock // J. Am. Water Work Assoc. — 1976. — V. 68. — P. 452.
48. *Красовский Г. Н.* Обоснование предельно допустимой концентрации хлороформа в питьевой воде / Г. Н. Красовский, А. П. Ильницкий, В. М. Воронин // Гигиена и санитария. — 1991. — №2. — С. 14 — 15.
49. *Kogevinas M.* Genotoxic Effects in Swimmers Exposed to Disinfection By-products in Indoor Swimming Pools / M. Kogevinas, C. M. Villanueva, L. Font-Ribera [et al.] // Environ Health Perspect. — 2010. — V. 118, N 11. — P. 1531 — 1537.
50. *Bull R. J.* Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F1 mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis / R. J. Bull, J. M. Brown, E. A. Meierhenry [et al.] // Environ Health Perspect. — 1986. — V. 69. — P. 49 — 58.
51. *Reitz R. H.* Mechanistic considerations for carcinogenic risk estimation: chloroform / R. H. Reitz, T. R. Fox, J. F. Quast // Environ. Health Perspect. — 1982. — V. 46. — P. 163 — 168. 19.
52. *Pereira M. A.* Trihalomethanes as initiators and promoters of carcinogenesis / M. A. Pereira, L.-H. C Lin., H. M. Lippitt [et al.] // Environ. Health Perspect. — 1982. — V. 46. — P. 151 — 156.
53. *Nieuwenhuijsen M. J.* Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review / M. J. Nieuwenhuijsen, M. B. Toledano, N. E. Eaton [et al.] // Occupational and Environmental Medicine. — 2000. — V. 57. — P. 73 — 85.
54. *Сергеев Е. П.* Гигиеническое значение трансформации химических веществ с образованием хлороформа в процессе обеззараживания питьевых вод / Е. П. Сергеев, Н. П. Елаховская, А. Ф. Скворцов // Гигиена и санитария. — 1981. — №6. — С. 56 — 59.
55. *Новиков Ю. В.* О значении тригалометанов в питьевой воде / Ю. В. Новиков, Ю. А. Ноаров // Гигиена и санитария. — 1984. — №4. — С. 51 — 55.
56. *Saracci R.* Epidemiological Strategies and Environmental Factors / R. Saracci // Int. J. Epidemiol. — 1978. — V. 7, N2. — P. 101 — 112.
57. *Гоженко А.І.* Біологічні основи екологічної безпеки використання хімічних засобів знезаражування питної води (Огляд літератури та власних досліджень) / Гоженко А. І., Петренко Н. Ф., Мокієнко А. В. [та ін.] // Журнал Академії медичних наук. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 134 — 149.
58. *Ashbolt N. J.* Risk analysis of drinking water microbial contamination versus disinfection by-products (DBPs) / N. J. Ashbolt // Toxicology. — 2004. — V. 198. — P. 255 — 262.
59. *Bull R.J.* Key Health Issues With Alternate Disinfectants / R.J. Bull // Proc. Intern. Symp. "Chlorine Dioxide: Drinking Water Issues", 1998. — P. 27 — 44.