



«Экополис 2000: Экология и устойчивое развитие города». Материалы III-й Международной конференции Москва, МГУ, 24-25 ноября 2000. М.: Изд-во РАМН, 2000. С. 226-230.

Опасные для здоровья побочные продукты в хлорированной воде, способы их обнаружения и устранения.

В.Л. Воейков, Р.Р. Асфарамов, В.М. Розенталь*

Каф. биоорганической химии, биологический факультет, МГУ, *2-я Республиканская клиническая больница МЗ РФБ Москва.

E-mail: vvl@soil.msu.ru

Реферат

Впервые обнаружено, что в хлорированной водопроводной воде присутствуют относительно устойчивые свободно-радикальные частицы, которые в течение длительного времени могут поддерживать протекание свободно-радикальных цепных реакций. Высказано предположение, что данные макрорадикалы представляют собой то патогенное начало, которое может провоцировать развитие разнообразных хронических заболеваний у лиц, регулярно потребляющих воду, дезинфицированную путем хлорирования. Предложен метод анализа свойств воды, позволяющий количественно оценивать ее свободно-радикальную активность. Предложены направления поиска методов устранения свободно-радикальных частиц из хлорированной водопроводной воды.

Хлорирование воды: необходимая процедура или угроза здоровью?

Всем известно, насколько опасной может быть сырая вода из-за возможного присутствия в ней патогенных микроорганизмов. До конца XIX века эпидемии холеры, брюшного тифа, дизентерии выкашивали целые города. Но более 100 лет тому назад выяснилось, что при растворении в воде газообразного хлора происходит ее обеззараживание, и во многих странах приступили к широкомасштабному хлорированию питьевой воды. В результате, если в США, например, в начале XX века смертность только от брюшного тифа достигала 185 случаев на 100 000 человек, то к началу 1950-х годов желудочно-кишечные заболевания перестали представлять общественную опасность¹. Хлорирование воды – не только дешевый, но и эффективный метод ее очистки, поскольку она долго остается стерильной после полного исчезновения в ней хлора.

Долгое время казалось, при соблюдении технологии обработки природной воды ее хлорирование позволило полностью устранить все опасности, которые могут быть в ней заключены. Однако сравнительно недавно выяснилось, что регулярное потребление хлорированной воды может привести к развитию других, не менее тяжелых болезней. В 1974 году было впервые показано, что при хлорировании содержащей органические соединения воды, в ней образуется хлороформ и другие побочные продукты дезинфекции (ППД) – хлоруксусная кислота, хлоркетоны, хлорзамещенные бифенилы, диоксин². В опытах на животных они проявляли канцерогенное, мутагенное и тератогенное (вызывающее врожденные уродства) действие. Однако содержание потенциальных канцерогенов и мутагенов в хлорированной воде при соблюдении технологических норм много ниже тех, в которых они проявляют канцерогенное и мутагенное действие на экспериментальных моделях (например,³).

Тем не менее, у людей регулярно потребляющих воду, дезинфицированную как газообразным хлором, так и двуокисью хлора, достоверно возрастает частота рака пищевода и желудка⁴. При этом связи между канцерогенностью воды и содержанием в ней конкретных ППД, которые обычно определяют в воде химико-аналитическими методами, выявлено не было. Риск заболевания раком пищевода у людей, потреблявших хлорированную воду из источников, богатых органикой, по сравнению с теми, кто пил преимущественно воду из чистых подземных источников возрастает в среднем в 2-2,8 раза (максимально – в 3,5-5 раз)^{5,6}. Обнаружена связь потребления хлорированной воды с увеличением риска возникновения рака прямой кишки⁷, мочевого пузыря⁸, мочевыводящих путей⁹, и даже рака мозга¹⁰. Возрастает риск спонтанных аборт¹¹ и врожденных уродств у детей, матери которых во время беременности употребляли хлорированную воду¹².

В литературе встречаются указания и на то, что хлорирование воды может вносить существенный вклад в развитие атеросклероза и, как следствие, всей гаммы сердечно-сосудистых,

почечных, и других хронических заболеваний. До начала повсеместного хлорирования воды диагноз «атеросклероз» ставили очень редко, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не превышала 9%. Уже в 20-е годы частота атеросклеротических повреждений сосудов существенно возросла, а к концу XX века сердечно-сосудистые заболевания вышли на первое место как причина смертности. Появляются утверждения, что хлорирование содержащей органику воды – основная причина фактической эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний, разразившейся в XX веке¹³. Справедливости ради следует отметить, что в научной литературе данных о влиянии потребления хлорированной воды на развитие сердечно-сосудистыми заболеваниями немного. Возможно, отсутствие таких работ связано с тем, что до последнего времени наука не могла объяснить, каким образом присутствующие в воде ППД могут влиять на развитие таких заболеваний.

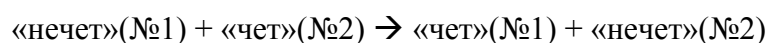
Итак, к концу XX века перед человечеством встала серьезнейшая проблема дефицита питьевой воды. Хотя вода покрывает более 70% поверхности Земли, лишь 1% всей воды может быть использовано для питья и удовлетворения других жизненно важных нужд человека, и все большая ее часть требует предварительной очистки, в первую очередь, дезинфекции. При этом серьезной альтернативы хлорированию воды нет. Например, после того как в 1991 в Перу резко сократили применение хлора, там разразилась эпидемия холеры, распространившаяся и на соседние страны. Впервые за многие десятилетия от холеры всего за два года умерло более 4 000 человек, а заболело более 800 000 человек¹⁴. С другой стороны, становится все более очевидным, что, избавившись с помощью хлора от патогенных микроорганизмов, мы получили медленно действующий яд. А поскольку четкого понимания, почему хлорированная вода – яд, пока нет, очень нелегко найти способы ее детоксикации. Ниже мы излагаем наши представления о природе патогенного начала даже в той воде, которая отвечает всем установленным для питьевой воды нормам, о том, как его можно обнаружить и обезвредить.

Свободные радикалы и их реакции

Газообразный хлор и его соединения, используемые для дезинфекции воды – высоко активные химические вещества. Считается, что они убивают микробы за счет окисления жизненно важных биомолекул последних. Однако, как ни странно, до последнего времени детальные механизмы бактерицидного действия хлора остаются неизвестными¹⁵. А без понимания сущности химических и физических процессов, протекающих в обработанной хлором воде, объяснить и механизмы дезинфицирующего действия хлора, и причину токсичности хлорированной воды, по-непросто.

Как мощный окислитель, атом хлора отнимает электроны у богатых ими молекул, сам при этом восстанавливаясь. Атому хлора для восстановления, при котором его внешняя электронная оболочка полностью насытится электронами, нужен 1 электрон, поэтому молекула газообразного хлора, Cl₂, может отнять 2 электрона у подходящих доноров. Реакции окисления-восстановления обычно описывают уравнениями, в которых указаны исходные реагенты и конечные продукты. Детали, скрытые за стрелочкой, разделяющей левую и правую части уравнения, как правило, остаются неизвестными. Но именно в деталях кроется суть явления. За стрелочкой скрываются чрезвычайно активные и поэтому (в обычных условиях) короткоживущие промежуточные продукты реакции восстановления хлора. Поэтому до последнего времени на них обращали гораздо меньше внимания, чем они того заслуживают, особенно в биомедицинском аспекте.

Большинство из промежуточных продуктов окислительно-восстановительных реакций – свободные радикалы, т. е. частицы, у которых число электронов нечетное. Обычные молекулы имеют четное число электронов на внешних, (валентных) орбиталях, и все их электроны «спарены». Под этим подразумевается, что два электрона в каждой паре имеют противоположные «спины» (от английского “to spin” – вращаться). Спаренность электронов придает молекуле ту или иную степень завершенности, а значит, и стабильности. У свободного радикала, по меньшей мере, один электрон не имеет пары, и поэтому частица, стремясь к завершенности, при первой возможности отбирает электрон у соседних молекул, либо, что реже, отдает излишний электрон, который «прилипает» к другой молекуле. Результатом таких реакций является появление новых свободных радикалов, просто потому, что:



Но «нечет»(№2) вступит в такую же реакцию со следующей молекулой («чет»(№3)), которая превратится в «нечет»(№3), и т.д. Таким образом, появление всего одного свободного радикала в богатой молекулами системе порождает цепную реакцию, в ходе которой может измениться очень много молекул. Цепь оборвется лишь тогда, когда два «нечета» встретятся друг с другом, их одинокие электроны спарятся, и образуется молекула с четным числом электронов.

Реакции хлора с органическими молекулами в воде редко рассматриваются как процессы, в ходе которых возникают свободные радикалы, хотя возникновение последних как промежуточных или побочных продуктов, практически неизбежно. Исследований свободно-радикальных частиц, особенно, свободных радикалов в водных системах, пока мало. Это связано с тем, что подавляющее большинство методов химического анализа позволяет работать с относительно долгоживущими молекулами, которые можно накопить в значительных количествах и комплексно анализировать их свойства. Индивидуальные свободно-радикальные частицы, как указывалось выше, высоко реакционно-способны и, оказавшись в любой химической системе, быстро вступают в разнообразные реакции, порождающие все новые свободные радикалы. Единственный метод, позволяющий структурно охарактеризовать свободный радикал – метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Но он требует для анализа довольно высоких концентраций радикалов в среде. Поэтому, даже если химик согласится с тем, что при хлорировании воды в ней возникают свободные радикалы, он вряд ли пойдет на то, чтобы применить для их анализа метод ЭПР¹⁶.

Однако есть еще один метод, позволяющий если и не исследовать свободные радикалы как таковые, то следить за реакциями, в которых они участвуют. Это метод хемилюминесцентного анализа. Он основан на уникальной особенности реакций с участием свободных радикалов: при их рекомбинации друг с другом выделяются значительные порции энергии, эквивалентные квантам видимого и даже ультрафиолетового света. Энергии, которые освобождаются при протекании подавляющего большинства других химических реакций, в которых участвуют молекулярные частицы, соответствуют тепловым квантам. Поэтому, если в системе происходят рекомбинации свободных радикалов, следить за ними можно с использованием чувствительных детекторов фотонов. Чем выше скорость таких реакций, тем выше интенсивность излучения из анализируемой системы.

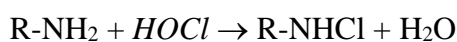
Чем грозят свободные радикалы человеку?

В природной воде всегда в большей или меньшей концентрации присутствуют органические соединения. Основные из них – гуминовые и фульвокислоты, объединяемые под названием гумусовые кислоты. В их состав входят интенсивно замещенные кислородом ароматические соединения, аминокислоты, сахара и другие химически активные остатки. Гумусовые кислоты способны прочно связывать ионы таких металлов, как медь, железо, марганец и т.д.¹⁷. Даже после очистки воды от избыточной органики в ней остается достаточное количество гумусовых кислот, которые будут вступать в реакции с образующимися при хлорировании воды активными формами хлора.

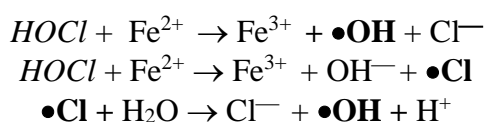
При растворении хлора в воде он превращается в хлорноватистую кислоту (HOCl):

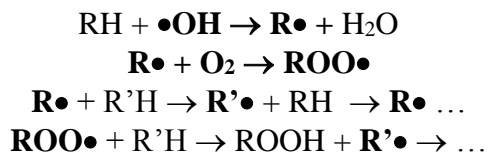


Полагают, что именно хлорноватистая кислота, и ее соли – гипохлориты – как сильные окислители, взаимодействуя с аминогруппами белков и нуклеиновых кислот бактерий, превращают их в хлорамины и тем самым инактивируют микроорганизмы:



Благодаря наличию в воде гумусовых кислот и ионов переходных металлов, таких как железо, медь, марганец, неизбежно образование чрезвычайно активных свободных радикалов (выделены жирным) – гидроксил-радикала (**•OH**) и атома хлора¹⁸:





В приведенных выше уравнениях свободные радикалы отмечены жирной точкой, символизирующей их неспаренный электрон, а буквами R и R' обозначены органические молекулы, атакуемые свободными радикалами и продолжающие цепи радикальных реакций. Чем больше подвижных электронов содержит органическая молекула, тем легче она подвергается атаке свободными радикалами. Гумусовые кислоты благодаря своему строению относятся именно к такому классу соединений. Поэтому при взаимодействии гипохлоритами они должны превращаться в свободные радикалы¹⁹, причем радикалы с большой молекулярной массой – макрорадикалы.

До последнего времени о свойствах макрорадикалов знали мало. Лишь в 1990-х годах началось изучение свободно-радикальных форм белков, которые могут появляться в клетках и тканях организма за счет того, что и там образуются высоко активные «микрорадикалы» типа $\bullet\text{OH}$ и $\bullet\text{Cl}$. Макрорадикалы, в отличие от «микрорадикалов» типа $\bullet\text{OH}$ или $\bullet\text{O}_2^-$, время жизни которых в водных системах не превышает долей секунд, «живут» много дольше, пока не вступят во взаимодействие с другими молекулами или радикальными частицами²⁰.

Судьба макрорадикалов существенно зависит от содержания в среде кислорода. При достаточном насыщении воды кислородом макрорадикалы быстро расщепляются на более мелкие фрагменты. Реакционная способность фрагментов выше, чем исходных макрорадикалов, поэтому скорость радикальных реакций вначале растет, но возрастает и вероятность исчезновения радикалов при их рекомбинации, а, значит и обрыва цепей²¹. При дефиците кислорода доминирует противоположная тенденция: макрорадикалы взаимодействуют с другими молекулами, образуя новые радикалы с еще большими молекулярными весами. Появляются ковалентно сшитые друг с другом белки, химеры белков, липидов, нуклеиновых кислот²². Такие свойства макрорадикалов делают их очень опасными, хотя и медленно действующими токсинами. С ними связывают возникновение и развитие онкологических заболеваний²³, атеросклероза, ишемической болезни сердца²⁴ и мозга²⁵, нейродегенеративных заболеваний типа болезни Альцгеймера и Паркинсона²⁶, шизофрении²⁷, диабета²⁸, аутоиммунных болезней и патологий соединительной ткани²⁹. Утверждают, что накоплением в организме свободных радикалов обусловлен и процесс старения³⁰.

Отсюда становится понятным, почему регулярное потребление хлорированной воды может привести к тяжелым последствиям, даже если содержание макрорадикалов в ней невысоко. Поэтому предположение, что регулярное потребление хлорированной воды – одна из основных причин широкого распространения, которые получили в XX веке сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак и другие хронические болезни, выглядит весьма правдоподобным. Но все эти утверждения остаются голословными, пока не показано, что хлорированная водопроводная вода действительно содержит долгоживущие макрорадикалы.

Экспериментальные доказательства присутствия в водопроводной воде свободных радикалов.

Как отмечалось выше, реакции рекомбинации радикалов (и только они) сопровождаются образованием продуктов в электронно-возбужденных состояниях, а при их релаксации в основное состояние генерируются фотоны, которые могут быть уловлены с помощью высокочувствительных счетчиков одиночных фотонов. С использованием подобных счетчиков, снабженных фотоэлектронными умножителями, обладающими максимальной чувствительностью в сине-зеленой области спектра, и позволяющих регистрировать излучение из образцов, объем которых может достигать 20 мл, мы исследовали люминесценцию обычной водопроводной воды. Уже первые эксперименты показали, что вода, взятая из Московской водопроводной сети, излучает фотоны с интенсивностью, намного превышающей фоновые значения (Рисунок 1).

Из рисунка видно, что интенсивность излучения водопроводной воды пропорциональна ее объему. Следовательно, что источником излучения служит сама вода, а не, например, сосуд, в который она помещена. Для сравнения приведено излучение из 20 мл сверхчистой воды (вода Milli-

Q), полученной по технологии фирмы Millipore-Waters, которая собственной люминесценцией практически не обладает. Через сутки отстаивания водопроводной воды ее собственная люминесценция снижалась почти в 2 раза.

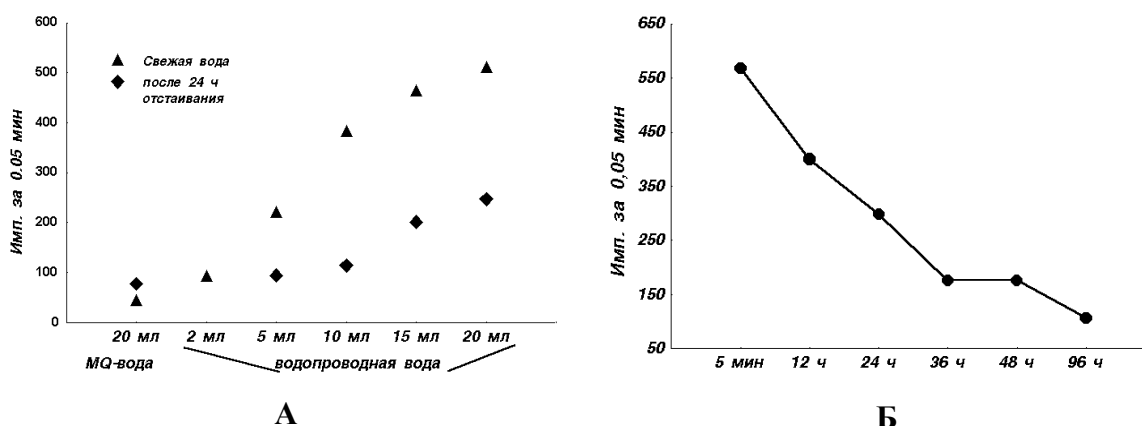


Рисунок 1. (А) Зависимость излучения водопроводной воды от ее объема, и сравнение с излучением высокоочищенной воды Milli-Q, измеренное с использованием счетчиков одиночных фотонов. (Б) Релаксация собственной люминесценции водопроводной воды при ее отстаивании.

При добавлении к водопроводной воде люминола интенсивность люминесценции возрастала в сотни-тысячи раз (рисунок 2). Люминол – это люминесцентный зонд на активные формы кислорода. Если в системе протекают процессы, в которых участвуют свободные радикалы типа супероксидного радикала (кислорода, присоединившего один дополнительный электрон) и продуктов его превращения: перекиси водорода и гипохлоритов³¹, то в присутствии люминола интенсивность излучения резко возрастает. Сами активные формы кислорода – короткоживущие частицы, но длительность люминол-зависимой люминесценции (ЛЗЛ) указывает на значительную устойчивость радикалов, которые способствуют их продукции. Такими свойствами обладают только макрорадикалы. При отстаивании воды наблюдалась релаксация ЛЗЛ, но интенсивность излучения снижалась до фонового уровня только через трое суток.

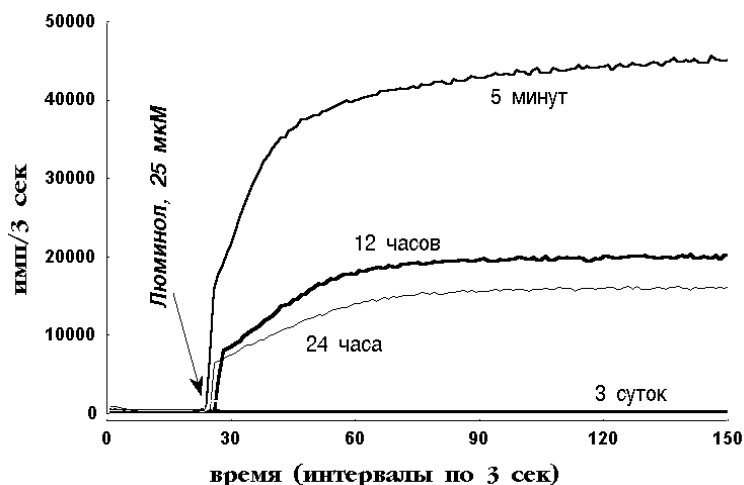


Рисунок 2. Люминол-зависимая люминесценция водопроводной воды сразу после ее взятия из крана и после указанных периодов отстаивания. Темновой ток счетчика – 40 имп/0,05 мин, собственное излучение свежей водопроводной воды – около 400 имп/0,05 мин.

Интенсивность ЛЗЛ водопроводной воды, взятой даже из одного крана сильно варьирует в течение дня. Еще более значительные изменения наблюдаются в зависимости от сезона (Рисунок 3). Заметные различия наблюдаются в интенсивности ЛЗЛ водопроводной воды из разных районов г. Москвы (Рисунок 4).

Очистка водопроводной воды на коммерческих фильтрах с активированным углем снижает ЛЗЛ, хотя и неустойчиво (Рисунок 5). Хотя систематических исследований способности коммерческих фильтров освобождать воду от макрорадикалов пока не проводилось, из результатов предварительных экспериментов складывается впечатление, что коммерческие фильтры быстро

насыщаются радикалами после чего вода, пропускаемая через фильтры, обнаруживает заметное люминол-зависимое излучение.

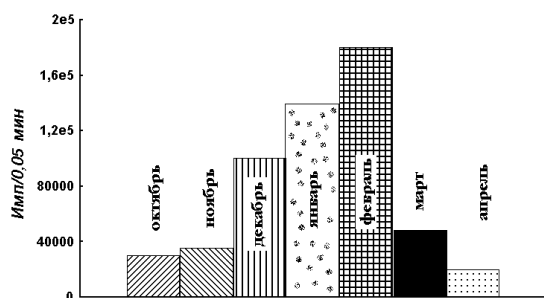


Рисунок 3. Сезонное изменение средней ЛЗЛ водопроводной воды, отбираемой из одного и того же крана

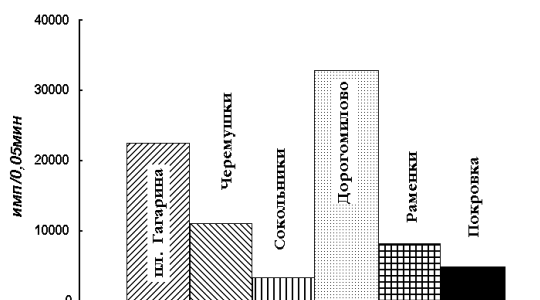


Рисунок 4. ЛЗЛ водопроводной воды полученной из водопроводной сети разных районов г. Москвы. На графике приведены усредненные данные по 2-3 измерениям.

Совершенно другая картина наблюдалась после пропускания водопроводной воды, обладающей даже очень высоким уровнем ЛЗЛ, через фильтр, приготовленный на основе шунгита/доломита ³². Как видно из рисунка 6, такая вода сохраняла определенный уровень собственной люминесценции, который более чем в 3 раза превышал уровень люминесценции Milli-Q воды. Однако при добавлении в фильтрованную воду люминола или люцигена (последний – специфичный реагент на супероксидный радикал), интенсивность излучения не только не возросла, но даже несколько снизилась.

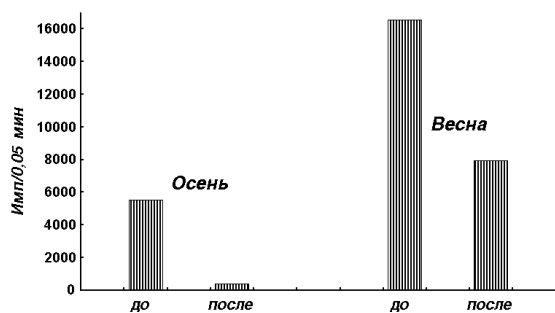


Рисунок 5. Снижение ЛЗЛ водопроводной воды, пропущенной через фильтр из активированного угля “Instapure®” R-2CB фирмы Teledyne Water Pik.

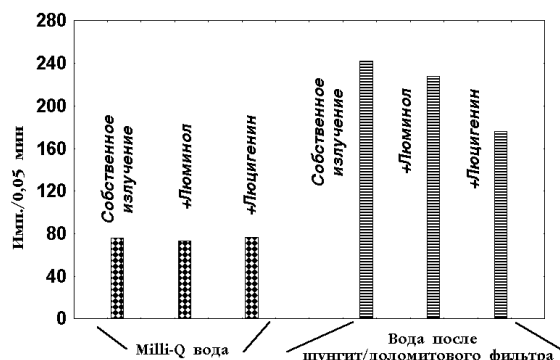


Рисунок 6. Люминесценция для Milli-Q воды и водопроводной воды, пропущенной через фильтр шунгит/доломит, до и после введения в образцы люминола и люцигена.

Снижение излучения фильтрованной воды в присутствии этих двух реагентов предположительно можно объяснить тем, что они представляют собой окрашенные соединения, и если они не возбуждаются при взаимодействии с активными формами кислорода, в результате чего флуоресцируют со значительным квантовым выходом, то поглощают излучение, порождаемое по другим механизмам.

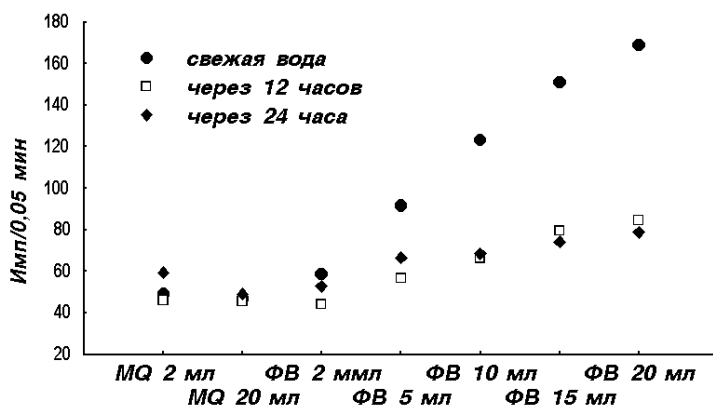


Рисунок 7. Релаксация собственного излучения водопроводной воды, пропущенной через шунгит/доломитовый фильтр при ее отстаивании.

Природа остаточного излучения воды, пропущенной через шунгит/доломитовый фильтр остается пока неясной, но она определенно не связана с хемилюминесцентными реакциями свободных радикалов. Предположительно, излучение связано с особыми свойствами, которые приобретает вода после контакта с шунгитной породой – минералом, содержащим углерод в уникальной форме *микрочластеров*, к которым относятся недавно открытые и обладающие уникальными физико-химическими свойствами молекулы углерода – фуллерены и нанотрубки. Однако исследование этого вопроса пока находится в начальной стадии. Следует, однако, отметить, что при отстаивании водопроводной воды, пропущенной через шунгит/доломитовый фильтр интенсивность ее излучения быстро падает (рисунок 7). Уже через 12 часов интенсивность излучения из максимального объема воды (20 мл) достоверно не отличается от излучения из того же объема Milli-Q воды, хотя некоторая тенденция зависимости излучения от объема воды сохраняется. Значительно более быстрая релаксация собственного излучения фильтрованной воды по сравнению со скоростью релаксации собственного и люминол-зависимого излучения водопроводной воды (ср. рис. 7 и рис. 1 и 2) еще раз свидетельствует о другой природе излучения фильтрованной воды. Но каковы бы ни были энергетические источники этого излучения, происходит их естественная релаксация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Собственная люминесценция водопроводной воды, интенсивность которой резко возрастает в присутствии зонда на активные формы кислорода – люминола, свидетельствует, что в воде присутствуют свободно-радикальные частицы, способные восстанавливать кислород по одноэлектронному пути. Время жизни этих частиц очень велико: даже после 2 суток отстаивания они с заметной скоростью образуют активные формы кислорода. Свободные радикалы исчезают не менее чем через 3 суток отстаивания воды в условиях, когда она аэрируется воздухом. Эти результаты являются сильным доводом в пользу макромолекулярной природы частиц, порождающих активные формы кислорода. Регулярное потребление свободных радикалов этого типа может привести к ответным реакциям организма, сходным с теми, что наблюдаются при кислородных стрессах. В совокупности с другими неблагоприятными экологическими факторами потребление такой воды может провоцировать развитие хронических заболеваний различной степени тяжести.

Резкие изменения интенсивности излучения водопроводной воды из одного источника в зависимости от сезона, дня недели и даже времени суток, существенные различия в интенсивности излучения водопроводной воды из различных источников говорят о низкой прогнозируемости в настоящее время концентрации и активности в ней свободных радикалов. В то же время, исходя из всей совокупности изложенных выше данных, следует, что эта характеристика воды может быть даже более существенной для потребителя, чем концентрации в ней тех или иных стабильных органических молекул (естественно, в определенных пределах их концентраций). Однако в настоящее время специализированная аппаратура, позволяющая измерять этот параметр, отсутствует. Мы использовали счетчики одиночных фотонов, которые представляют собой стационарное лабораторное оборудование, и к тому же весьма дороги. Нам представляется, что

разработка и производство чувствительных детекторов для рутинного измерения люминесцентных свойств воды является весьма актуальной задачей.

Эта задача стоит особенно остро в связи с тем, что, по нашим, хотя и предварительным данным, коммерческие водяные фильтры хотя и очищают воду от свободных радикалов, но работают ненадежно. Это неудивительно, поскольку никто не оптимизировал работу этих фильтров в отношении очистки воды от радикалов. С другой стороны, наш опыт работы с шунгит/доломитовыми фильтрами свидетельствует, что они намного более эффективны, чем фильтры с активированным углем. Так, один из фильтров, работающий почти непрерывно в течение 9 месяцев, в течение всего этого времени неизменно полностью устраняет люминол-зависимую люминесценцию воды. Однако этот тип фильтров обладает другими недостатками, для ликвидации которых требуется проведение большого объема исследований.

Таким образом, впервые обнаружено, что в хлорированной водопроводной воде в течение длительного времени могут протекать свободно-радикальные цепные реакции. Высказано предположение, что иницирующие их макрорадикалы, образующиеся при хлорировании содержащей органику воды, представляют собой именно то патогенное начало, что провоцирует развитие многих хронических заболеваний при регулярном потреблении такой воды. Предложен метод анализа свойств воды, позволяющий количественно оценивать ее свободно-радикальную активность, и предложены направления поиска методов устранения данного патологического начала в хлорированной водопроводной воде.

Литература

- 1 White, G.C. 1992. *Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants*. Vol. 3. Van Nostrand Reinhold Co. New York, NY.
- 2 Bellar, T.A., Lichtenberg J.J., Kroner R.C. The Occurrence of Organohalides in Chlorinated Drinking Water. // *J. AWWA*, v. 66, pp. 703-706, 1974.
- 3 Koivusalo M., Vartiainen T. Drinking water chlorination by-products and cancer. // *Rev Environ Health*, v.12, pp.81-90, 1997
- 4 Zoeteman B.C., Hrubec J., de Greef E., Kool H.J. Mutagenic activity associated with by-products of drinking water disinfection by chlorine, chlorine dioxide, ozone and UV-irradiation. // *Environ Health Perspect*, v. 46, pp.197-205, 1982.
- 5 Tao X., Zhu H., Matanoski G.M. Mutagenic drinking water and risk of male esophageal cancer: a population-based case-control study. // *Am J Epidemiol*, v.150, pp.443-452, 1999
- 6 Pukkala E., Vartiainen T., Jaakkola J.J., Hakulinen T. Drinking water chlorination and cancer-a historical cohort study in Finland. // *Cancer Causes Control*, v. 8, pp.192-200, 1997
- 7 Gottlieb M.S., Carr J.K., Morris D.T. Cancer and drinking water in Louisiana: colon and rectum. // *Int J Epidemiol*, v. 10, pp. 117-125, 1981
- 8 King W.D., Marrett L.D Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). // *Cancer Causes Control*, v. 7, pp.596-604, 1996
- 9 Koivusalo M., Hakulinen T., Vartiainen T., et al., Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population-based case-control study in Finland. // *Am J Epidemiol*, v. 148, pp. 704-712, 1998
- 10 Cantor K.P., Lynch C.F., Hildesheim M.E., et al., Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. // *Am J Epidemiol*, v. 150, pp. 552-560, 1999
- 11 Waller K., Swan S.H., DeLorenze G., Hopkins B. Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. // *Epidemiology*, v. 9, pp.134-140, 1998
- 12 Magnus P., Jaakkola J.J., Skrondal A., et al., Water chlorination and birth defects. // *Epidemiology*, v. 10, pp.513-517, 1999
- 13 Price, J.M. *Coronaries, Cholesterol, Chlorine*. Banhadlog Hall, Tyliwch, Llandridloes: Pyramid Publications Ltd., 1984, pp. 32,33
- 14 Swerdlow D.L, Mintz E.D., Rodriguez M., et al. Waterborne transmission of epidemic cholera in Trujillo, Peru: lessons for a continent at risk. // *Lancet*, v.340, pp. 28-33, 1992
- 15 Calomiris J.J., Christman K.A. How does chlorine added to drinking water kill bacteria and other harmful organisms? Why doesn't it harm us? // *Sci. American. Ask the Experts*. 4 May 1998. www.sciam.com/askexpert/environment/environment22/environment22.html
- 16 Holley A.E., Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. // *Br Med Bull.*, v. 49, pp.494-505, 1993
- 17 Гусева Т.В., Молчанова Я.П., Заика Е.А., и др. *Гидрохимические показатели состояния окружающей среды. Справочные материалы*. М.: Эколайн, 2000
- 18 Candeias L.P., Patel K.B., Stratford M.R., et al. Free hydroxyl radicals are formed on reaction between the neutrophil-derived species superoxide anion and hypochlorous acid. // *FEBS Lett.* v. 333, pp.151-153, 1993
- 19 Folkes L.K., Candeias L.P., Wardman P. Kinetics and mechanisms of hypochlorous acid reactions. // *Arch Biochem Biophys* v. 323, pp. 120-126, 1995.

- 20 Simpson J.A., Narita S., Gieseg S., et al. Long-lived reactive species on free-radical-damaged proteins. // *Biochem J* v. 282, (Pt 3), pp. 621-624, 1992
- 21 Puchala M., Schuessler H. Oxygen effect in the radiolysis of proteins. III. Haemoglobin. // *Int J Radiat Biol* v. 64, pp.149-156, 1993
- 22 Lee C., Yim M.B., Chock P.B., et al. Oxidation-reduction properties of methylglyoxal-modified protein in relation to free radical generation. // *J Biol Chem* v. 273, pp. 25272-25278, 1998
- 23 Pryor W.A. Cancer and free radicals. // *Basic Life Sci* v. 39, pp. 45-59, 1986
- 24 Leeuwenburgh C., Hansen P., Shaish A., et.al Markers of protein oxidation by hydroxyl radical and reactive nitrogen species in tissues of aging rats. // *Am J Physiol* v. 274, pp. R453-461, 1998
- 25 Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. // *J Neurochem* v. 59, pp.1609-1623, 1992
- 26 Smith-C.D., Carney J.M., Starke-Reed E.; et al., Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. // *Proc Natl Acad Sci USA*. v. 88, 1991
- 27 Reddy R.D., Yao J.K. Free radical pathology in schizophrenia: a review. // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* v. 55, pp. 33-43, 1996
- 28 Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. // *Diabetes* v. 40, pp. 405-412, 1991
- 29 Chace K.V., Carubelli R., Nordquist R.E. The role of nonenzymatic glycosylation, transition metals, and free radicals in the formation of collagen aggregates. // *Arch Biochem Biophys* v. 288, pp. 473-480, 1991
- 30 Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // *Science* v. 257, pp.1220-1224, 1992
- 31 Kalbhen D. A. Introductory remarks on problems of chemiluminescence in liquid scintillation counting. In *Liquid scintillation counting. Recent Application and Development*. C.-T. Pehg, D. L. Horrocks, E. L. Alpen, Eds. Vol. 2, pp. 273-280, Academic Press, New York (1980).
- 32 Калинин А.И., Онокиенко С.Б., Новосадов А.М., Донченко В.К. Технология получения питьевой воды высокого класса на основе моделирования природных процессов самоочищения. Материалы Международного Конгресса «Вода: Экология и технология». М.: 6-9.09.1994, 1994, т.2, с. 401-425.