

Катаманова Е.В.¹, Ещина И.М.¹, Кудаева И.В.¹, Маснавиева Л.Б.¹, Дьякович М.П.^{1,2}

СОСТОЯНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ ВИНИЛХЛОРИДОМ

¹ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск;

²ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», 665830, Ангарск

Введение. В работе представлены результаты обследования 42 стажированных работников химического предприятия, подвергающихся воздействию винилхлорида (ВХ). Цель исследования – установить особенности изменений некоторых биохимических показателей у работающих, экспонированных ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки.

Материал и методы. Проведены неврологическое, общетерапевтическое, ультразвуковое обследования, биохимические исследования с определением показателей липидограммы, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, нейромедиаторов. Определена токсическая экспозиционная нагрузка (ТЭН) за весь период стажевой экспозиции. Использовались непараметрические методы статистического анализа с определением U-критерия Манна – Уитни.

Результаты. Клинические проявления стажированных рабочих, контактирующих с ВХ, включали в себя астеническое расстройство с когнитивными нарушениями и синдромом вегетативной дисфункции, артериальную гипертензию, заболевания желудочно-кишечного тракта. Установлено, что при чрезвычайно высоком уровне экспозиционной нагрузки частота когнитивных нарушений и артериальной гипертензии нарастает. У лиц с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки отмечены более высокие концентрации холестерина ЛПНП, индекса атерогенности (ИА) и уровня серотонина, снижение уровня церулоплазмينا. При ультразвуковом исследовании печени было выявлено увеличение переднее-заднего размера правой доли в группе стажированных рабочих, контактирующих с ВХ, по сравнению с контрольной ($p = 0,03$).

Обсуждение. Среди показателей липидного обмена проатерогенные фракции холестерина являются более чувствительным маркером, отражающим степень воздействия ВХ. Снижение концентрации церулоплазмينا, возможно, связано с ослаблением механизмов антиоксидантной защиты при увеличении уровня ТЭН. Повышение уровня серотонина у лиц с чрезвычайно высоким уровнем ТЭН подтверждает факт преобладания когнитивных нарушений у данной группы.

Заключение. В группе лиц с чрезвычайно высоким уровнем ТЭН выявлено статистически значимое увеличение содержания холестерина ЛПНП, ИА, снижение концентрации церулоплазмينا, повышения содержания серотонина в сыворотке крови, вследствие нарушения метаболической и защитной функций печени в результате длительного контакта с ВХ.

Ключевые слова: винилхлорид; экспозиционная нагрузка; липидный обмен; перекисное окисление липидов; нейромедиаторы.

Для цитирования: Катаманова Е.В., Ещина И.М., Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович М.П. Состояние биохимических показателей в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом. Гигиена и санитария. 2018; 97(10): 910-914. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-910-914>

Для корреспонденции: Катаманова Елена Владимировна, доктор мед. наук, доцент, глав. врач клиники ФГБНУ ВСИМЭИ. E-mail: katananova_e_v@mail.ru

Katamanova E.V.¹, Eshchina I.M.¹, Kudaeva I.V.¹, Masnavieva L.B.¹, Dyakovich M.P.^{1,2}

CHANGE OF SOME BIOCHEMICAL INDICES DEPENDING ON EXPOSURE LOAD IN STAFF WORKERS IN CONTACT WITH VINYL CHLORIDE

¹East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation;

²Angarsk State Technical University, Angarsk, 665830, Russian Federation

Introduction. The paper presents the results of a survey of 42 experienced workers of a chemical enterprise exposed to vinyl chloride (VC). The purpose of the study is to establish the characteristics of changes in some biochemical indices in workers exposed to vinyl chloride, depending on the exposure load.

Material and methods. A neurological, general therapeutic, ultrasound examination, biochemical studies with the determination of lipid profile, lipid peroxidation, and antioxidant protection, neurotransmitters was executed. The toxic exposure load (TEL) for the entire period of internship has been determined. Non-parametric methods of statistical analysis with the determination of the Mann-Whitney U-test were used.

Results. Clinical manifestations of employees working in contact with VC included asthenic disorder with cognitive impairment and autonomic dysfunction syndrome, arterial hypertension, and gastrointestinal diseases. The prevalence of cognitive impairments and hypertension has been established to increase with an extremely high level of exposure load. In individuals with an extremely high level of exposure, higher concentrations of LDL cholesterol, atherogenic index (AI) and serotonin levels, and a decrease in the level of ceruloplasmin were noted. An ultrasound examination of the liver revealed an increase in the anteroposterior size of the right lobe in the group of experienced workers who were in contact with VC, compared with the control ($p = 0.03$).

Discussion. Among the indices of lipid metabolism, pro-atherogenic cholesterol fractions are a more sensitive marker, reflecting the degree of exposure to VC. A decrease in the concentration of ceruloplasmin is probably associated with a weakening of the antioxidant defense mechanisms with an increase in the level of TEL. Increased serotonin levels in individuals with extremely high levels of TEL, confirms the prevalence of cognitive impairment in this group. In the group of individuals with extremely high levels of TEL, a statistically significant increase in LDL cholesterol,

IA, a decrease in ceruloplasmin concentration, an increase in serotonin serum levels due to impaired metabolic and protective functions of the liver as a result of prolonged contact with VC were noted.

Key words: vinyl chloride; exposure load; lipid metabolism; lipid peroxidation; neurotransmitters.

For citation: Katamanova E.V., Eshchina I.M., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich M.P. Change of some biochemical indices depending on exposure load in staff workers in contact with vinyl chloride. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(10): 910-914. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-910-914>

For correspondence: Elena V. Katamanova, MD, Ph.D., Dsci., associate professor, Chief Physician of the clinic of East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: katamanova_e_v@mail.ru

Information about authors: Eshchina I.M., <http://orcid.org/0000-0003-3229-4560>;

Katamanova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-9072-2781>; Kudaeva I.V., <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>;

Masnavieva L.B., <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>; Dyakovich M.P., <http://orcid.org/0000-0002-5970-5326>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. Financing was carried out at the expense of funds allocated for the implementation of the state task, as well as at the expense of own funds of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research

Received: 12 July 2018

Accepted: 18 October 2018

Введение

Винилхлорид (ВХ) относится к одним из самых распространённых высоко опасных (1 класс опасности) химических веществ, загрязняющих производственную и окружающую среду и вызывающих нарушение здоровья. Токсические эффекты ВХ наиболее часто отмечаются при воздействии высоких его концентраций в условиях профессионального контакта. Винилхлорид оказывает патологическое воздействие на центральную нервную систему, периферические нервы, обладает иммунотоксическим действием, вызывает системное поражение соединительной ткани, кровеносных сосудов, репродуктивной функции, приводит к развитию опухолей и др. [1, 2].

Анализ загрязнения воздуха рабочей зоны предприятия – одного из крупнейших производителей поливинилхлорида (ПВХ) – показал, что средние концентрации основного токсиканта – ВХ – были выше максимальной предельно допустимой концентрации в 10–30 раз. В аварийных ситуациях эти значения достигали 800–1500 мг/м³. При выполнении операций, связанных с чисткой оборудования, в воздух рабочей зоны выделялись большие концентрации ВХ (500–900 мг/м³) [3]. Наиболее высокие значения среднегодовых уровней этого токсиканта в воздухе производственных помещений, превышающие предельно-допустимые концентрации (ПДК) и составляющие от $7,1 \pm 2,1$ до $13,5 \pm 1,6$ мг/м³, наблюдались в 1994–2000 гг. В последние два десятилетия отмечалось постепенное снижение среднегодового уровня загрязнения воздуха производственных помещений парами ВХ до уровня ПДК и ниже. Оценка суммарной экспозиционной химической нагрузки ВХ для основных профессий за 1994–2000 гг. показала, что наибольшую нагрузку имели слесари-ремонтники ($11,8 \pm 1,3$ г) и аппаратчики ($11,3 \pm 1,2$ г) [4].

Ранее проведённые исследования позволили установить, что хроническое воздействие ВХ приводило, в первую очередь, к изменению содержания фракций холестерина и липопротеинов (ЛП) проатерогенной направленности, к накоплению вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при параллельном изменении показателей антиоксидантной защиты (АОЗ): увеличении концентрации суммарных метаболитов оксида азота и снижении активности супероксиддисмутазы (СОД) [5–7]. Кроме того, было показано, что у работающих экспозиционная нагрузка ВХ являлась предиктором уровня биохимических показателей [8]. Также было отмечено, что формирование нарушений в нервно-психической сфере при воздействии этого токсиканта протекало на фоне увеличения концентрации гистамина, а в качестве одного из детерминирующих факторов нейробиохимических показателей также выступала экспозиционная нагрузка ВХ [8].

В то же время остаётся неизученным изменение нейробиохимических показателей, липидного обмена и системы ПОЛ – АОЗ в зависимости от уровня индивидуальной экспозиционной нагрузки.

Цель работы – установить особенности изменений некоторых биохимических показателей у работающих, экспонированных ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки.

Материал и методы

Обследовано 42 стажированных работника (аппаратчики, слесари-ремонтники) химического предприятия, подвергавшихся воздействию ВХ (пол мужской, возраст составил $49,5(44,0–52,0)$ года, стаж работы в контакте с токсикантом – $22,0(18,0–26,5)$ лет). Группу сравнения составили 30 мужчин в возрасте $46,0(41,0–51,5)$ лет и общим трудовым стажем $21,0(16,0–25,5)$ лет, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с химическим фактором.

Для расчёта экспозиционной токсической нагрузки использовались следующие входные данные:

- персональные данные о работнике (Ф.И.О., год рождения, цех, профессии и длительность работы в них на всех этапах трудового стажа);
- общий стаж на конкретном предприятии, начало и конец трудового стажа;
- n – число рабочих смен на конкретном предприятии в течение года;
- среднегодовая концентрация ВХ [4].

Определение показателей липидного обмена проводили по методам [8] с применением тест-наборов (Human, Германия; Corma, Польша) на биохимическом анализаторе Labio-200. Показатели системы ПОЛ – АОЗ изучали методами, изложенными ранее [5]. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате GE Healthcare Voluson E8 Expert с помощью датчика 4,5 МГц, 12 МГц.

Статистическую обработку и анализ результатов проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ). Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилкса. Межгрупповое сравнение количественных показателей осуществляли с использованием непараметрического метода U -критерия Манна–Уитни. Результаты исследований в таблицах, рисунках и по тексту представлены в виде значений: медианы (*Med*), верхнего (Q_{25}) и нижнего (Q_{75}) квартилей. Относительная частота бинарного признака представлена с указанием границ 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для проверки статистической гипотезы о различиях частот качественного признака в независимых выборках использовали F -критерий Фишера. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучия обследованных работающих в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Результаты

Для связи выявленных нарушений здоровья у стажированных работников с производственной обусловленностью на первом этапе были произведены расчёты индивидуальной предельной безопасной нагрузки (ПБН) ВХ (при условии его воздействия на уровне ПДК). Затем усреднение стажевой экспозиционной нагрузки для обследуемых, а также определение наи-

Таблица 1

Показатели липидного обмена в группе работников, экспонированных ВХ, и группы сравнения, Me (UQ25–LQ75)

Показатель	Лица, экспонированные ВХ, n = 42	Группа сравнения, n = 30	p
ОХ, ммоль/л	5,5 (5,0–6,7)	4,3 (4,1–5,0)	0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,2)	2,4 (1,2–2,7)	0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 (3,3–4,9)	3,3 (3,1–4,2)	0,049
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4–0,7)	0,3 (0,1–0,5)	0,6
ИА	3,5 (2,9–4,7)	3,0 (2,7–3,2)	0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,8–1,7)	0,9 (0,7–1,3)	0,06
ЛПВП, %	28,5 (21,0–34,9)	33,7 (31,3–36,9)	0,03
ЛПНП, %	46,2 (41,3–52,4)	45,6 (40,5–51,2)	0,3
ЛПОНП, %	21,8 (17,2–28,8)	11,3 (9,2–15,4)	0,007

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий по тесту Манна–Уитни.

большого и наименьшего значений реальной индивидуальной экспозиционной токсической нагрузки позволили сформировать из числа обследованных работников группы с различными уровнями превышения ПБН. Среди работников, экспонированных ВХ, были выделены две группы лиц с высоким (превышение до 4 раз) и чрезвычайно высоким (превышение более 4 раз) уровнями превышения ПБН. В группу с высоким уровнем экспозиционной нагрузки вошёл 31 человек, экспозиционная нагрузка составила 497,5(73,4–721,3) мг, в группу с чрезвычайно высоким значением – 11 человек, средний уровень экспозиционной нагрузки ВХ был равен 795,9(325,8–928,6) мг.

Таким образом, экспонированные ВХ были разделены на две группы в зависимости от суммарной экспозиционной нагрузки токсикантом. Первая группа представлена 31 работником (возраст составил 50,5 ± 1,0 год, стаж работы в контакте с ВХ – 24,2 ± 1,2 года) с высокой степенью токсической экспозиционной нагрузки (ТЭН). Во вторую группу вошли 11 лиц (возраст составил 46,7 ± 1,9 года, стаж – 22,3 ± 2,1 года) с чрезвычайно высокой степенью ТЭН.

На следующем этапе всем работникам было проведено клиническое обследование, в результате которого было установлено наличие астенического (эмоционально лабильного) расстройства у 52% [95% ДИ 35–70] респондентов. Сочетание астенического расстройства с синдромом вегетативной дисфункции в виде периферических вегетативных нарушений в конечностях и кардиоваскулярными нарушениями встречалось в 47% [95% ДИ 30–65] случаев. Когнитивные расстройства носили лёгкий характер, отмечались у 16% [95% ДИ 3–30] обследуемых. При сравнении распространённости неврологических синдромов в

Таблица 2

Состояние показателей липидного обмена у работников, экспонированных ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки, Me (Q25–Q75)

Показатель	I группа, n = 31	II группа, n = 11	p
ОХ, ммоль/л	5,4 (4,7–6,7)	5,7 (5,6–7,4)	0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,2)	1,0 (0,9–1,1)	0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,1–4,5)	4,3 (3,8–5,2)	0,049
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4–0,7)	0,47 (0,3–0,8)	0,6
ИА	3,4 (2,8–4,5)	4,7 (3,0–5,3)	0,049
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,6–1,7)	1,3 (1,2–2,3)	0,2
ЛПВП, %	30,0 (22,7–35,5)	24,7 (17,3–31,9)	0,1
ЛПНП, %	44,3 (40,9–52,2)	47,6 (41,5–56,2)	0,3
ЛПОНП, %	21,8 (16,1–28,8)	23,3 (20,2–34,4)	0,1

Таблица 3

Состояние показателей системы ПОЛ – АОЗ у работников, экспонированных ВХ, и группы сравнения Me (Q25–Q75)

Показатель	Лица, контактирующие с ВХ, n = 42	Группа сравнения, n = 30	p
СОД, Ед/мг Нв	21,5 (13,8–31,3)	12,5 (11,8–15,2)	0,03
NOx, мкмоль/л	20,7 (13,7–26,5)	36,5 (32,3–40,3)	0,02
ТБК-РП, мкмоль/л	4,5 (2,5–5,9)	3,0 (2,5–3,9)	0,05
Церулоплазмин, мг/дл	36,7 (33,9–44,4)	42,5 (35,0–51,2)	0,08

зависимости от ТЭН ВХ было установлено статистически значимое преобладание когнитивных нарушений в группе работников с чрезвычайно высокой ее степенью, p = 0,03.

Среди соматической патологии у рабочих производства ВХ преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта – у 74% [95% ДИ 58–89], представленные в основном хроническими гастритами и гастродуоденитами. Учитывая этот факт пациентам было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости с акцентом на печень, поскольку винилхлорид биотрансформируется преимущественно ферментами печени. В результате ультразвукового исследования печени было выявлено достоверное увеличение передне-заднего размера правой доли в целом по группе стажированных рабочих, контактирующих с ВХ, по сравнению с контрольной (p = 0,03), при этом данные изменения сочетались с диффузными изменениями эхогенности печени в 52% [95% ДИ 35–70] случаев (χ² = 16,1), в 16% [95% ДИ 3–30], χ² = 8,1 – в виде жирового гепатоза печени. В контрольной группе данные изменения встречались лишь в 6,6% случаев.

Артериальная гипертензия (АГ) у рабочих производства ВХ находилась на втором месте по встречаемости – в 36% [95% ДИ 19–52] случаев. Учитывая, что в патогенезе АГ определённую роль играют изменения липидного обмена, нейрохимических процессов, вазоконстрикторов и вазодилататоров, системы ПОЛ – АОЗ, а также тот факт, что распространённость АГ у лиц с чрезвычайно высокой ТЭН статистически значимо превышала таковую у лиц с менее высокой ТЭН (54% [95% ДИ 34–69] и 32% [95% ДИ 16–48] соответственно, χ² = 7,6, p = 0,034) и была выше общепопуляционных значений для мужчин (39,9%) [9]. Целесообразно было изучить состояние биохимических процессов у обследованных в зависимости от уровней ТЭН.

Сравнение показателей липидного профиля у работников, экспонированных ВХ, с таковыми у лиц группы сравнения, позволило выявить у них более низкий уровень ХС ЛПВП, более высокие значения ОХ, ХС ЛПНП и ИА. Кроме того, были установлены различия в содержании фракций ЛПВП и ЛПОНП (табл. 1).

Сравнение показателей метаболизма липидов в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки позволило установить, что в группе лиц с чрезвычайно высоким уровнем ТЭН отмечены более высокие концентрации ХС ЛПНП и ИА (табл. 2). Следует отметить, что в этой группе чаще, чем в группе с высокой ТЭН встречались лица с высоким содержанием:

ОХ: в 90,9% [95% ДИ 58,7–99,7] случаев против 54,8% [95% ДИ 36–72,6], χ² = 8,6, p = 0,03;

ХС ЛПНП: в 81,2% [95% ДИ 48,2–97,2] против 48,4% [95% ДИ 30,1–66,9], χ² = 18,1, p = 0,0004;

ИА: в 45,5% [95% ДИ 16,8–76,6] случаев против 32,3% [95% ДИ 16,7–51,5], χ² = 7,1, p = 0,01.

При исследовании показателей системы ПОЛ – АОЗ у работников, экспонированных ВХ, по сравнению с группой сравнения отмечены более высокие значения активности СОД (p = 0,03) и содержания ТБК реактивных продуктов (ТБК РП) (p = 0,05) на фоне низкой концентрации метаболитов оксида азота (NOx) (p = 0,02) (табл. 3).

При изучении показателей системы ПОЛ – АОЗ в зависимости от экспозиционной нагрузки установлено наличие статистически значимых различий в содержании уровня церулоплазмينا (ЦП), p = 0,02 (табл. 4). При этом снижение данного протеина

Состояние показателей системы ПОЛ – АОЗ у работников, экспонированных ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки, Me (Q25–Q75)

Показатель	I группа, n = 31	II группа, n = 11	p
СОД, Ед/мг Нб	23,0 (13,8–31,3)	20,7 (10,3–27,7)	0,6
NOx, мкмоль/л	20,7 (14,8–27,1)	23,7 (9,9–26,5)	0,9
ТБК-РП, мкмоль/л	4,4 (2,4–5,1)	5,0 (3,7–5,5)	0,09
Церулоплазмин, мг/дл	37,9 (35,2–47,9)	33,8 (30,3–40,9)	0,02

за пределы референсных границ было отмечено у 38,7% [95% ДИ 21,8–57,8] обследуемых в первой группе и у 63,6% [95% ДИ 30,8–89,1] – во второй, $\chi^2 = 47,3$, $p = 0,03$.

Изучение нейробиохимических показателей выявило статистически значимое увеличение уровня гистамина в группе работников, экспонированных ВХ, по сравнению с показателями группы сравнения, $p = 0,04$. Концентрации серотонина и катехоламинов находились в пределах референсных значений (табл. 5).

Изучение уровней нейромедиаторов в зависимости от экспозиционной нагрузки позволило установить статистически значимое увеличение уровня серотонина в группе лиц с чрезвычайно высоким уровнем ТЭН (169,7 (156,0–177,7) нг/мл против 107,7 (70,7–123,0) нг/мл в группе лиц с высоким уровнем ТЭН, $p = 0,009$.

Обсуждение

По мнению некоторых авторов [10–13], повышение уровня ОХ в ответ на действие нейротоксикантов предотвращает повреждение нервных и мозговых клеток, так как токсиканты имеют сильное сродство с липоидной тканью и циркулируют в составе белковых компонентов липопротеинов. В связи с этим некоторое увеличение показателей липидного обмена у работающих, экспонированных ВХ, можно рассматривать в том числе и как компенсаторное. При этом выявленное нами снижение уровня ХС ЛПВП у этих лиц можно рассматривать как дополнительный фактор риска усиления симптомов нейроинтоксикации. В то же время отсутствие различий по данным показателям между группами с разной экспозиционной нагрузкой свидетельствует о том, что для высокой и чрезвычайно высокой степени экспозиционной нагрузки ОХ и ХС ЛПВП не имеют выраженной зависимости от уровня нагрузки токсикантом. Одновременно с этим установлено, что проатерогенные фракции холестерина являются более чувствительным маркером, отражающим степень воздействия ВХ. Более высокий уровень ХС ЛПНП у лиц с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки можно рассматривать как возможно более выраженное следствие воздействия токсиканта на сосуды печени (в виде их спазмирования), что может привести к жировому перерождению печени и центродолевному стеатозу [14–16].

Изменение в системе ПОЛ – АОЗ не является специфичным для интоксикации ВХ и наблюдается при многих заболеваниях, различных патологических состояниях и интоксикациях [17, 18]. При этом считают, что в случае болезни и интоксикации происходит возрастание ПОЛ, продукты которого и являются ответственными за повреждение клеток и тканей. Вместе с тем было установлено [19], что поврежденные ткани подвержены перекисному окислению липидов в гораздо большей степени, чем здоровые. Причина этого явления – инактивация некоторых биоантиоксидантов, утечка антиоксидантов из поврежденных клеток и выделение ионов металлов (особенно железа и меди) из мест их накопления в клетках и из металлопротеинов, гидролизированных освободившимися из разрушенных липосом ферментами [20–22]. Выявленное нами повышение ТБК-РП на фоне повышения фермента СОД в группе стажированных работников, экспонированных ВХ, можно рассматривать как компенсаторную реакцию.

Оксид азота играет существенную роль в модуляции гибели клеток стенки сосуда. Усиление этого процесса ассоциировано с атерогенезом (усилением атеросклероза), который замедляется

Показатели нейромедиаторного обмена у стажированных работающих, экспонированных ВХ, по сравнению с контрольной группой, Me (Q25–Q75)

Показатель	Лица, экспонированные ВХ, n = 42	Группа сравнения, n = 30	p
Серотонин, нг/мл	114,7 (75,4–165,0)	123,0 (90,5–169,0)	0,7
Гистамин, нг/мл	1,2 (1,0–1,3)	0,8 (0,75–0,9)	0,04
Адреналин, пг/мл	41,1 (28,3–58,7)	50,4 (32,0–61,0)	0,1
Норадреналин, пг/мл	131,8 (67,4–210,3)	128,7 (57,0–207,1)	0,5
Дофамин, пг/мл	31,3 (22,0–39,8)	39,5 (27,0–42,0)	0,06

при восстановлении нормального уровня NO [23]. Оксид азота параллельно препятствует адгезии и миграции моноцитов в стенку сосуда, являясь таким образом одним из ведущих антиатеросклеротических факторов [24]. Таким образом, снижение его уровня в крови у лиц, контактирующих с ВХ, является фактором риска развития в первую очередь артериальной гипертензии и атеросклероза сосудов. С увеличением уровня токсической экспозиционной нагрузки механизмы антиоксидантной защиты ослабевают, что приводит к снижению концентрации церулоплазмينا.

Причиной повышения уровня гистамина в крови является снижение активности диаминооксидазы (она утилизирует избытки амина из организма, медиатора парасимпатической нервной системы) или увеличение активности гистидиндекарбоксилазы (ускоряет декарбоксилирование гистидина в амин) [25].

Известно, что серотонин участвует в обеспечении когнитивных функций и изменение его концентрации может вызывать развитие дегенеративных процессов в нервной системе [26–28]. Полученные нами данные о повышении уровня серотонина у лиц с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной токсической нагрузки подтверждает факт статистически значимого преобладания когнитивных нарушений у данной группы [9]. Можно также предположить, что более высокие уровни нейротрансмиттеров, вызывающих процессы торможения в ЦНС, у лиц, экспонированных ВХ, усугубляют нарушения в психоэмоциональной сфере, вызванные дисбалансом в катехоламинергической системе [29, 30].

Заключение

Исследование биохимических показателей у работающих, экспонированных ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки выявило статистически значимое увеличение содержания холестерина ЛПНП, ИА, снижение концентрации церулоплазмينا, а также изменения в нейромедиаторном обмене в виде повышения содержания серотонина в сыворотке крови в группе лиц с чрезвычайно высоким уровнем ТЭН по сравнению с группой пациентов с высоким уровнем ТЭН.

Выявленные изменения биохимических показателей, отражающих липидный обмен и антиоксидантную защиту, связаны также с нарушениями метаболической и защитной функций печени вследствие длительного контакта с ВХ.

Финансирование. Финансирование осуществлялось за счёт средств, выделяемых для выполнения государственного задания, а также за счёт собственных средств ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

(шп. 1, 2, 6, 7, 10-13, 15-28, 30 см. References)

- Мешакова Н.М., Соседова Л.М., Шахметов С.Ф., Лемешевская Е.П., Капустина Е.А., Дьякович М.П. и др. *Токсико-гигиенические аспекты влияния условий труда на здоровье работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида*. Иркутск; 2014.
- Шахметов С.Ф., Дьякович М.П., Мешакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности. *Медицина труда и промышленная экология*. 2008; 8: 27-33.

5. Кудалева И.В. Роль оксидативного стресса в патогенезе профессиональных заболеваний, возникших от воздействия токсических веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 1(16): 253-254.
8. Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Бодиенкова Г.М., Кудалева И.В. и др. Профессиональные нейротоксикации: закономерности и механизмы формирования. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 4: 1-6.
9. Катаманова Е.В., Дьякович М.П., Кудалева И.В., Шевченко О.И., Ещина И.М., Рукавишников В.С. и др. Клинические и нейрофизиологические особенности нарушений здоровья работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2016; 12 (95): 1167-1171.
14. Кудалева И.В., Демидова М.П., Бударина Л.А., Маснавиева Л.Б. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у лиц, контактирующих с хлорированными углеводородами. *Экология человека*. 2009; 3: 9-12.
29. Кудалева И.В., Маснавиева Л.Б. Состояние показателей нейромедиаторного обмена у крыс после хронической интоксикации винилхлоридом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2009; 1: 244-247.
11. Cacciatore S., Tenori L. Brain cholesterol homeostasis in Wilson disease. *Med Hypotheses*. 2013;81(6): 1127-9.
12. Saeed A.A., Genové G., Li T., Lütjohann D., Olin M., Mast N., et al. Effects of a disrupted blood-brain barrier on cholesterol homeostasis in the brain. *J Biol Chem*. 2014; 289(34): 23712-22.
13. Zhang J., Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein Cell*. 2015; 6(4):254-64.
14. Kudaeva I.V., Demidova M.P., Budarina L.A., Masnavieva L.B. Sostoyanie organov zheludochno-kishechnogo trakta u lic, kontaktiruyushchih s hlorirovannymi uglevodorodami. *Ehkologiya cheloveka*. 2009; 3: 9-12. (in Russian).
15. Kaiser J.P., Lipscomb J.C., Wesselkamper S.C. Putative mechanisms of environmental chemical-induced steatosis. *Int J Toxicol*. 2012; 31(6):551-63.
16. Min H.K., Kapoor A., Fuchs M., Mirshahi F., Zhou H., Maher J. et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2012; May 2; 15(5): 665-74.
17. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840 (2): 809-17.
18. Liu Y., Zhang D., Hu J., Liu G., Chen J., Sun L. et al. Visible Light-Induced Lipid Peroxidation of Unsaturated Fatty Acids in the Retina and the Inhibitory Effects of Blueberry Polyphenols. *J Agric Food Chem*. 2015 Oct 28; 63(42): 9295-305.
19. Giordano S., Darley-Usmar V., Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease. *Redox Biol*. 2013; 2: 82-90.
20. Salminen LE, Paul RH. Oxidative stress and genetic markers of sub-optimal antioxidant defense in the aging brain: a theoretical review. *Rev Neurosci*. 2014; 25(6): 805-19.
21. Abeti R., Uzun E., Renganathan I., Honda T., Pook MA3, Giunti P. Targeting lipid peroxidation and mitochondrial imbalance in Friedreich's ataxia. *Pharmacol Res*. 2015; 99: 344-50.
22. Arimon M., Takeda S., Post K.L., Svirsky S., Hyman B.T., Berzovska O. Oxidative stress and lipid peroxidation are upstream of amyloid pathology. *Neurobiol Dis*. 2015; 84: 109-19.
23. Tesaro M., Mauriello A., Rovella V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Cardillo C., Melino G., et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017; 281 (5): 471-482.
24. Smiljić S., Nestorović V., Savić S. Modulatory role of nitric oxide in cardiac performance. *Med Pregl*. 2014; 67(9-10): 345-52.
25. Usui T., Nakazawa A., Okura T., Deguchi Y., Akanuma S.I., Kubo Y., Hosoya K.I. Histamine elimination from the cerebrospinal fluid across the blood-cerebrospinal fluid barrier: involvement of plasma membrane monoamine transporter (PMAT/SLC29A4). *J Neurochem*. 2016; 139(3): 408-418.
26. Orton E.C., Lacerda C.M., MacLea H.B. Signaling pathways in mitral valve degeneration. *J Vet Cardiol*. 2012; 14(1): 7-17.
27. Anderson G., Berk M., Dean O., Moylan S., Maes M. Role of immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways in the etiology of depression: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2014; 28(1) :1-10.
28. Conti P., Shaik-Dasthagirisahab Y.B. Mast Cell Serotonin Immunoregulatory Effects Impacting on Neuronal Function: Implications for Neurodegenerative and Psychiatric Disorders. *Neurotox Res*. 2015; 28(2): 147-53.
29. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B. Sostoyanie pokazatelej nejromediatornogo obmena u krysov posle hronicheskoy intoksikacii vinilhloridom. *Acta Biomedica Scientifica*. 2009; 1: 244-247. (in Russian).
30. Iglesias S., Tomiello S., Schneebeli M., Stephan K. E. Models of neuromodulation for computational psychiatry. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2017; 8(3): 1420.

References