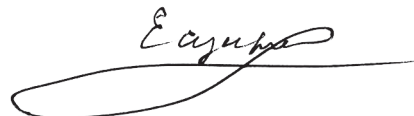


На правах рукописи



ЕЩИНА Ирина Михайловна

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ,
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМ
У РАБОТНИКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ
ЭКСПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ ВИНИЛХЛОРИДОМ**

14.02.04 – медицина труда

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ангарск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Катаманова Елена Владимировна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Кудаева Ирина Валерьевна

Официальные оппоненты:

Валеева Эльвира Тимерьяновна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», отдел медицины труда, главный научный сотрудник

Трошин Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, клинический отдел, заведующий


Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 001.058.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» по адресу: 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» и на сайте <http://www.vsimei.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Ефимова Наталья Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Производство винилхлорида (ВХ) за последние три десятилетия возросло и к 2019 г. составило 7,2 млн тонн в год, ежегодно увеличиваясь на 3 %. При этом до 98 % ВХ используется для производства поливинилхлорида. По оценке специалистов, количество работающих в контакте с ВХ во всём мире приближается к 2,2 млн человек (Кудряшова И. А. с соавт., 2018; Zheng G. Q. et al., 2019). Для современных производств ВХ более характерно продолжительное воздействие мономеров в небольших концентрациях (Lang A. L. et al., 2018; Шаяхметов С. Ф. с соавт., 2019), но и в условиях относительно низких уровней воздействия ВХ на здоровье работников отмечают патологические изменения в органах и системах.

Клиническая картина патологии нервной системы рабочих в основном представлена формированием стволовой энцефалопатии, астеническим состоянием с вегетативной дисфункцией в виде кардиоваскулярных и периферических вегетативных нарушений (Sirit Y. et al., 2008; Carreón T. et al., 2014; Katamanova E. V., 2014). Причём, как установлено многочисленными клиническими наблюдениями, поражение нервной системы на фоне воздействия ВХ развивается только через несколько лет от начала контакта с токсикантом, что указывает на чёткую временную зависимость (Кадыров Д. Э. с соавт., 2013; Vlt H. M. et al., 2005; Lang A. L. et al., 2018).

Кроме неврологических нарушений у работников, подвергающихся длительному воздействию ВХ, описана висцеральная патология, проявляющаяся нарушением функций печени, постепенным формированием миокардиодистрофии, снижением секреторной функции желудка (Vandevenne A. et al., 2013). Известно также, что сопутствующей соматической патологией у стажированных пациентов, контактирующих с ВХ, в 23,6 % случаев является артериальная гипертензия (АГ) (Катаманова Е. В. с соавт., 2012).

Исследованиями, посвящёнными изменениям нейромедиаторного обмена и ряда биохимических показателей крови при длительном воздействии ВХ, было выявлено увеличение уровня норадреналина у работающих (Mastrangel G. et al., 2013; Кудяева И. В. с соавт., 2015). Также установлено изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, нарушение холестерина обмена, модификации соотношения белковых фракций, снижение концентрации метаболитов оксида азота (Кудяева И. В. с соавт., 2012, 2013; Scarnat et al., 2017). Изменение последнего показателя отмечается уже после 5 лет производственного контакта с ВХ. Экспозиционная нагрузка ВХ является предиктором выявленных изменений биохимических показателей у работающих без признаков нарушений нервно-психической сферы (Кудяева И. В. с соавт., 2013; Катаманова Е. В. с соавт., 2014; Шевченко О. И. с соавт., 2015; Kim J. W. et al., 2014). В то же время следует учитывать наличие генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии, реализуемой при воздействии эпигенетических факторов (Fu Y. et al., 2004; Амелянович М. Д. с соавт., 2017; Топчиева Л. В. с соавт., 2018).

Степень разработанности темы. В настоящий момент в литературе отсутствуют данные, касающиеся распространённости мутантных аллелей генов-предикторов общесоматической патологии среди работников, контактирующих с ВХ, в связи с чем изучение данной проблемы является актуальной задачей. Остаётся малоизученным вопрос об этиологической роли ВХ в формировании нарушений нервной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем в условиях различной экспозиционной нагрузки.

К настоящему моменту утверждены клинические рекомендации, протоколы и стандарты диагностики и лечения наиболее часто встречающихся заболеваний, однако они не учитывают нарушения состояния здоровья, обусловленные воздействием

химических факторов производств (Александров А. А. с соавт., 2012; Быков И. М. с соавт., 2015; Захарова И. Н. с соавт., 2016; Куропатникова Е. А., 2017; Ивашкин В. Т. с соавт., 2018; Чернуский В. Г. с соавт., 2018, и др.). Всё вышеизложенное свидетельствует об актуальности совершенствования научно-методических подходов к анализу и оценке влияния техногенных химических веществ на формирование коморбидных состояний у работников, занятых в производстве ВХ.

Цель научного исследования

Выявить особенности изменений в состоянии нервной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем у работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом для разработки критериев ранней диагностики нарушений здоровья.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности изменений состояния нервной системы в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом у работников.
2. Оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у работников в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки винилхлоридом.
3. Исследовать изменения показателей гепатобилиарной системы у работников в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки винилхлоридом.
4. Установить ассоциацию с артериальной гипертензией генотипов и аллелей генов-предикторов нарушений сердечно-сосудистой системы у работников, экспонированных винилхлоридом.
5. Обосновать критерии ранней диагностики нарушений здоровья у работников производства винилхлорида.

Научная новизна работы. Доказано, что при увеличении экспозиционной нагрузки ВХ происходит изменение нейрофизиологических, нейрохимических и визуализационных параметров: прогрессирование нарушений в эмоциональной сфере; разобщение корково-подкорковых взаимосвязей; повышение концентрации серотонина; снижение уровней нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора NT-3; появление более значительных диффузных изменений эхогенности печени и желчного пузыря, сопряжённых с дислипидемией; увеличение содержания сывороточных ферментов печени; снижение активности антиоксидантной защиты.

Выявлены особенности нарушений состояния здоровья работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки винилхлоридом: повышение частоты артериальной гипертензии, когнитивных и эмоционально-личностных нарушений (возрастание уровня депрессии, снижение концентрации и продуктивности внимания, показателя ассоциативного мышления).

Установлено, что критериями когнитивного дефицита у работников, экспонированных ВХ, является снижение показателей категориального, понятийного, аналитико-синтетического мышления, динамического праксиса.

Показано, что увеличение уровня холинэстеразы в динамике сопряжено с нарастанием передне-заднего размера правой доли печени и утолщением стенки желчного пузыря, что указывает на развитие патологии гепатобилиарной системы при дальнейшем воздействии винилхлорида с превышением предельно безопасного уровня нагрузки (ПБУН) в четыре и больше раз.

Впервые продемонстрировано, что у лиц, экспонированных винилхлоридом, носительство генотипа С/С полиморфного варианта Leu28Pr гена *APO E*, генотипа Т/Т полиморфизма \square 786Т гена *eNOS3* и генотипа Т/С полиморфного локуса Met 235 Thr гена *AGT* ассоциировано с риском развития АГ. Доказана роль экспозиции ВХ

в возникновении АГ при чрезвычайно высоких уровнях экспозиционной нагрузки в качестве провоцирующего фактора.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные расширяют представление о роли полиморфизма генов-предикторов АГ и нарушений липидного обмена в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у работников, экспонированных ВХ.

Материалы исследований позволили сформулировать научно обоснованные критерии ранней диагностики нарушений нервной системы, которые легли в основу изобретений, защищённых авторским правом: «Способ выявления ранних признаков токсического воздействия винилхлорида» (Патент № 2547248 от 10.03.2015 г.); «Способ диагностики начальных признаков когнитивного дефицита при хроническом воздействии винилхлорида» (Патент № 2583732 от 13.04.2016 г.); «Способ диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии винилхлорида» (Патент № 2637918 от 07.12.2017 г.); «Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом» (Патент № 2661605 от 17.07.2018 г.).

Разработан персонифицированный подход к прогнозированию развития артериальной гипертензии у рабочих производства ВХ в зависимости от носительства генотипов полиморфных вариантов *Leu28Pro* гена *APO E*, *C786T* гена *eNOS3* и *Met235Thr* гена *AGT*.

Результаты исследований используются в лечебно-диагностической практике: в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ (акт внедрения № 1 от 20.10.2016 г.), профпатологическом отделении МБУЗ ГКБ № 9 г. Иркутска (акт внедрения № 2 от 0.10.2016 г.), Республиканском центре профессиональной патологии Республиканского клинического госпиталя для ветеранов войн АУ Республики Бурятия (акт внедрения № 3 от 10.10.2016 г., 10.05.2017 г., 19.10.2017 г.).

Основные положения диссертации используются в педагогической и научной деятельности ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ в рамках дополнительного образования врачей-профпатологов.

Формы внедрения:

Медицинские технологии: «Метод диагностики изменений в психической сфере у пациентов с начальными проявлениями нейроинтоксикации при хроническом воздействии винилхлорида» (2015); «Метод диагностики начальных признаков когнитивного дефицита у работников, контактирующих с винилхлоридом» (2016); «Метод диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии винилхлорида» (2017).

Методические рекомендации: «Метод диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии винилхлорида» (2017).

Методология исследования базировалась на системном подходе к оценке и анализу воздействия факторов производственной среды на состояние здоровья работников с установлением дозной зависимости функциональных изменений от уровня экспозиции. Дизайн комплексного контролируемого клинико-экспериментального исследования включал 3 последовательных этапа с использованием клинических, нейропсихологических, нейрофизиологических, биохимических, ультразвуковых, генетических методов обследования. Оценка экспозиционной нагрузки базировалась на данных гигиенических исследований и проведена с применением метода, в котором учитывался общий стаж работника на конкретном предприятии, количество рабочих смен в течение года, среднегодовая концентрация ВХ в воздухе рабочей зоны, оказывающего воздействие на работника в данном году. Для выявления связи нарушений здоровья

с уровнем экспозиции из группы исследуемых работников производства винилхлорида были сформированы 2 подгруппы в зависимости от кратности превышения предельно безопасного уровня нагрузки ВХ, а также набрана группа контроля, включавшая лиц сопоставимого пола и возраста, не контактирующих с ВХ; для оценки информативности исследования на каждом этапе выполнялась обработка материала математико-статистическими методами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Функциональные изменения систем-мишеней воздействия винилхлорида имеют характер дозной зависимости от экспозиции и проявляются нарушениями межполушарных взаимодействий головного мозга, замедлением постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга, повышением концентрации холинэстеразы, серотонина и дофамина, снижением уровня нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора NT-3, удлинением комплекса QT, снижением уровня церулоплазмينا.

2. Воздействие винилхлорида в производственных условиях увеличивает риск развития артериальной гипертензии у лиц-носителей генотипа C/C полиморфного варианта Leu28Pr гена *APO E*, генотипа T/T полиморфного варианта Δ 786T гена *eNOS3* и генотипа T/C полиморфного варианта Met235Thr гена *AGT*, при этом с повышением экспозиционной нагрузки винилхлоридом до чрезвычайного уровня заболеваемость АГ увеличивается в 1,7 раза.

3. Основными критериями диагностики ранних изменений у работников, экспонированных винилхлоридом, являются: со стороны нервной системы – снижение уровня когерентности α -ритма по электроэнцефалографии; со стороны сердечно-сосудистой системы – удлинение комплекса QRS и QTc по электрокардиографии, повышение концентрации общего холестерина и снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности; со стороны гепатобилиарной системы – увеличение передне-заднего размера правой доли печени, повышение эхогенности печени и концентрации холинэстеразы в крови.

Степень достоверности и апробация результатов. Уровень достоверности результатов диссертационного исследования основывается на проверяемых открытых данных. Для подтверждения основной концептуальной гипотезы применены адекватные современные методы сбора, обработки, анализа информации.

Применённый комплекс клинических, гигиенических, статистических методов, объём материала, использование лицензированной клинической базы позволили получить достоверные результаты и обоснованные выводы.

Диссертация выполнена по следующим темам НИР ФГБНУ ВСИМЭИ: «Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхо-лёгочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов» (номер государственной регистрации № 01201355913), № 2018030 «Изучение механизмов метаболических нарушений и их роли в качестве отягощающих факторов в формировании индивидуальной чувствительности к химическому и физическому воздействию» (номер государственной регистрации № АААА-А18-118020890005-6).

В соответствии с требованиями Комитета по биомедицинской этике обследование проведено с письменного информированного согласия пациентов, работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие субъектов исследования в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утверждёнными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Получено заключение локального этического комитета № 5 от 14.11.2012 г.

Апробация работы. Результаты проведённых исследований были доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях: III Международной научной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы» (Казань, 2014); Всероссийской конференции «Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика» (Иркутск, 2014); I, II и III Всероссийских конференциях с международным участием «Здоровье и качество жизни» (Иркутск, 2015, 2016, 2018); IV, V и VI научно-практических конференциях с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2016, 2017, 2018); XII международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2016); Всероссийской конференции «Здоровье работающего населения» (Иркутск, 2017); VII International Conference in Radiation in Various Fields of Research (Herceg Novi, Montenegro, 2019); 2nd Global Summit in Occupational Health and Safety (Dubai, UAE, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ, по шифру специальности 14.02.04 – 7 работ; соавтор 4 патентов РФ.

Личный вклад автора. Самостоятельно автором выполнено 85 % исследований: проведён анализ данных литературы, поставлена проблема, определены цель и задачи работы, обоснован комплекс методик для решения поставленных задач. При непосредственном участии аспиранта организовано и проведено клинко-физиологическое обследование, по результатам гигиенических исследований рассчитана экспозиционная нагрузка, разработаны критерии ранней диагностики нарушений здоровья работников, экспонированных ВХ. Выполнена обработка полученных результатов, проведены их обобщение и обсуждение, сделаны выводы, подготовлены публикации по теме диссертации.

В выполнении отдельных фрагментов работы принимали участие специалисты ФГБНУ ВСИМЭИ: лаборатории профессиональной и экологически обусловленной патологии, лабораторий эколого-гигиенических исследований, аналитической экотоксикологии и биомониторинга, иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене, а также врачи клиники ФГБНУ ВСИМЭИ.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения, содержит 51 таблицу и 10 рисунков. Список литературы содержит 266 источников (150 отечественных и 116 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, отражающих гигиеническую оценку условий труда работников, подвергающихся воздействию ВХ на его производствах, а также влияние этого токсиканта на их здоровье. Отмечено, что в настоящее время концентрации ВХ регистрируются на уровне ниже гигиенического норматива. В данной ситуации своевременное выявление проявлений токсического действия на органы и системы работающих в контакте с ВХ может представлять определённые трудности из-за отсутствия выраженных проявлений интоксикации.

В связи с этим важным является определение особенностей состояния здоровья работников, а также функциональных возможностей органов и систем в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки (Кудряшова И. А., 2018).

Во второй главе дана характеристика групп, сформированных в соответствии с целью работы и для решения поставленных задач, описаны проведённые методы исследования. Дизайн исследования включал три этапа:

I этап – обследование 165 экспонированных работников (средний возраст – $42,4 \pm 9,9$ года, средний стаж работы – $15,0 \pm 6,7$ года) в рамках проведения медицинского осмотра на ОАО «Саянскхимпласт» с участием терапевта, невролога, психолога, эндокринолога и использованием методов функциональной и лабораторной диагностики (проведено 2310 измерений). Для формирования группы риска пациентов с признаками нарушений систем-мишеней воздействия ВХ была проведена комплексная количественная оценка донозологических состояний организма с помощью метода автоматизированной системы количественной оценки риска основных синдромов.

II этап – углублённое обследование в условиях стационара 58 работников – основная группа (средний возраст – $46,9 \pm 0,9$ года; средний стаж работы – $23,3 \pm 1,9$ года), из которой были сформированы две подгруппы в зависимости от экспозиционной нагрузки: 1-я подгруппа – 31 работник с высоким уровнем экспозиционной нагрузки (средний возраст – $47,4 \pm 0,96$ года; средний стаж работы – $24,2 \pm 1,2$ года), 2-я подгруппа – 27 работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки (средний возраст – $46,7 \pm 1,8$ года; средний стаж – $22,3 \pm 2,1$ года). Обследована контрольная группа – 30 человек сопоставимого пола и возраста, не контактирующих с ВХ (средний возраст – $44,2 \pm 5,7$ года). Однородность групп по возрасту проводилась методом стандартизации (Флетчер Р., 1998). Оценка функционального состояния нервной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем у работников в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки включала проведение клинического, нейропсихологического, нейрофизиологического (1584 исследования), биохимического (1144 исследования), ультразвукового (352 исследования), генетического (2200 исследований) обследований.

III этап – определение критериев диагностики ранних нарушений здоровья и прогнозирование их развития на основе дозо-эффектной зависимости.

Для уточнения производственной обусловленности нарушений здоровья у стажированных работников были произведены расчёты условной величины – предельно безопасного уровня нагрузки ВХ при условии его воздействия на уровне предельно допустимой концентрации за время индивидуальной экспозиции. Усреднение стажевой экспозиционной нагрузки для обследуемых, а также определение наибольшего и наименьшего значения реальной индивидуальной экспозиционной нагрузки позволили сформировать из числа обследованных работников группы с различными уровнями превышения ПБУН. В итоге были выделены две группы лиц с высоким (превышение до 4 раз) и чрезвычайно высоким (превышение более 4 раз) уровнями превышения ПБУН (Таблица 1).

Таблица 1 – Уровни экспозиционной нагрузки винилхлоридом ($M \pm m$)

Градации уровней токсической нагрузки	Средняя величина, мг
Высокий	$489,3 \pm 29,6$
Чрезвычайно высокий	$691,9 \pm 84,2$
Предельно безопасный уровень нагрузки	$122,5 \pm 31,4$

Клиническое обследование пациентов (осмотр неврологом, психиатром, терапевтом, кардиологом) основывалось на классификационных критериях болезней и состояний, согласно МКБ 10-го пересмотра. Проводилась количественная оценка распространённости основных общепатологических синдромов на 100 обследованных.

Нейрофизиологические методы включали регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) при стимуляции правого срединного нерва в области запястья (88 исследований) и проведение стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) с тестированием чувствительных и двигательных волокон смешанных нервов верхних и нижних конечностей по общепринятой методике (Бадалян Л. О., 1986) с использованием электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» (88 исследований); проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) (88 исследований), зрительных, слуховых, когнитивных вызванных потенциалов (ВП) (264 исследования) на компьютерном многофункциональном комплексе для исследования ЭЭГ и ВП «Нейрон-Спектр-4» фирмы «Нейрософт» (Иваново).

Экспериментально-психологическое обследование, включающее изучение мнестико-интеллектуальной (880 исследований) и эмоционально-личностной (264 исследования) сфер реализовывалось посредством серии тестов с оценкой эмоциональной и когнитивной составляющих, нейропсихологического статуса.

Биохимические методы исследования включали: определение общего холестерина и его фракций, активности супероксиддисмутазы (СОД), метаболитов оксида азота, катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин), серотонина, гистамина, нейрон-специфической енолазы (NSE), нейротрофических факторов (BDNF, \square NTF, NT-3) в сыворотке крови.

Генетические исследования проводились методом полимеразной цепной реакции с использованием комплектов реагентов «SNP-экспресс» и «SNP-экспресс-PB» (ООО НПФ «Литех», Россия) с последующим анализом продуктов амплификации методом электрофореза и в режиме реального времени на амплификаторе «CFX96» (Bio-Rad Lab \square rat \square ries, США). Оценивали генотипы: гена аполипопротеина C3 (*ApoC3*) *C3238G rs5128*, аполипопротеина E (*ApoE*) *Leu28Pro rs769452*, липопротеиновой липазы (*LPL*) *Ser447Ter rs328*, ангиотензиногена (*AGT*) *Thr174Met rs4762* и *Met235Thr rs699*, синтазы оксида азота (*eNOS3*) *T786C, rs2070744*, рецептора ангиотензина 1 (*AGTR1*) *A11166C rs5186*.

Ультразвуковые методы исследования органов брюшной полости проводилось на аппарате GE Healthcare V \square lus \square n E8 Expert (GE Medical Systems Kretzenik GmbH, Австрия), система V \square lus \square n E8 D 10569, с помощью датчика 4,5 МГц, 12 МГц.

Статистическая обработка материала была выполнена с помощью компьютерной программы Statistica f \square r Wind \square ws 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилка. 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 (Me), верхнего (Q25) и нижнего (Q75) квартилей. Относительная частота бинарного признака представлена с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ) и отношения шансов (ОШ). Для выявления зависимостей между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для проверки статистической гипотезы о различиях частот качественного признака в независимых выборках использовали F-критерий Фишера. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления информативных признаков диагностики нейроинноксикаций использовался дискриминантный анализ. Информативность анализируемых показателей

определялась шаговыми процедурами, начальные параметры установки производили в соответствии с рекомендациями В. Боровикова (2003). Граничным значением F включения выбрана величина $F \geq 3,5$.

Анализ кандидатных генетико-эпидемиологических исследований проводили в программе SNPStats (<https://www.snptest.net/start.htm>). Оценку соответствия частот встречаемости генотипов в наблюдаемой выборке закону Харди – Вайнберга проводили при помощи критерия χ^2 . Оценку ассоциации генотипов или аллелей с предрасположенностью к АГ осуществляли по значению отношения шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Из пяти рассчитанных моделей наследования наиболее вероятную для каждого конкретного генного полиморфизма определяли по наименьшему значению информационного критерия Акаике (AIC).

В третьей главе ретроспективно было оценено и проанализировано функциональное состояние нервной системы у работников, подвергающихся воздействию ВХ в зависимости от экспозиционной нагрузки.

Количественная оценка распространённости основных общепатологических синдромов работников производства ВХ выявила наибольшую частоту риска трёх систем: нервной – в 31,2 % случаев, ЖКТ (функциональные нарушения ЖКТ и печени) – в 23,6–29,3 %, сердечно-сосудистой системы (АГ) – в 17,9 %. Результаты исследования частоты нервно-психических заболеваний у работников производства ВХ в зависимости от стажа свидетельствовали о влиянии продолжительности работы на динамику данного показателя: при стаже менее 5 лет выявлено $6,7 \pm 4,7$ % случаев на 100 осмотренных, при стаже 5–9 лет – $24,3 \pm 5,7$ % ($p < 0,05$). При стаже 10 лет и более частота нервно-психических заболеваний имела тенденцию к увеличению, однако статистической значимости выявлено не было – $31,2 \pm 6,7$ % случаев на 100 осмотренных ($p > 0,05$).

Клиническая картина патологии нервной системы основной группы (58 человек), контактирующих с ВХ, была представлена астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством – у 52 [95% ДИ 35–70] % обследованных с синдромом вегетативной дисфункции с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях и у 47 [95% ДИ 30–65] % обследованных – с кардиоваскулярными нарушениями. Когнитивные расстройства носили лёгкий характер, встречались у 16 [95% ДИ 3–30] % обследуемых. У 10 [95% ДИ 0–22] % представителей этой группы неврологической симптоматики не наблюдалось.

При сравнении распространённости неврологических синдромов в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ было установлено статистически значимое преобладание когнитивных нарушений в подгруппе работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки (II подгруппа) ($p = 0,03$) (Рисунок 1). Лёгкие когнитивные нарушения в подгруппе с высоким уровнем экспозиционной нагрузки (I подгруппа) встречались в 14,2 [95% ДИ 0–29,6] % случаев, а во II подгруппе – у 27,3 [95% ДИ 0–62,5] %. У 1 работника из II подгруппы были диагностированы выраженные когнитивные расстройства. Распределение вегетативных нарушений и астенического расстройства среди работников I и II подгрупп статистически значимо не различалось.

При изучении показателей эмоционально-волевой сферы в группе работников, контактирующих с ВХ, наблюдалось статистически значимое повышение уровня астенического состояния до 39 (36–45) баллов по сравнению с контрольной группой – 23 (19–28) балла ($p = 0,02$).

При межгрупповом сравнении показателей эмоционально-волевой сферы в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ отмечалось статистически значимое превышение уровня депрессии во II подгруппе до 45 (35–55) баллов, по сравнению с I подгруппой – 34 (30–43) балла ($p = 0,02$).

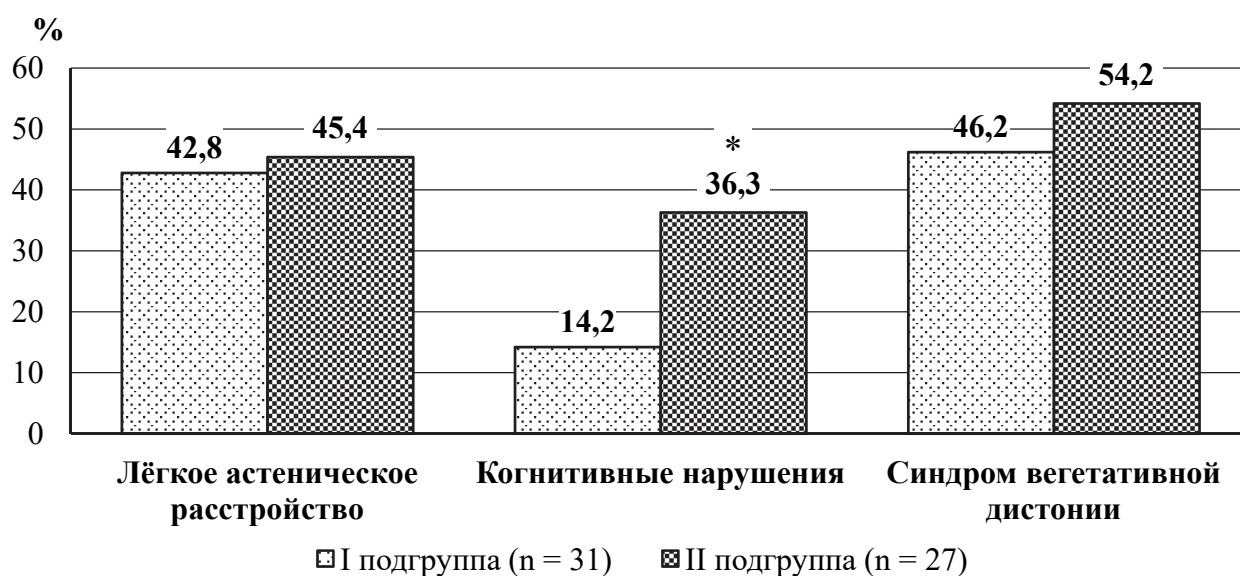


Рисунок 1 – Частота встречаемости неврологических синдромов в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ: * – различия между I и II подгруппами статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Изучение показателей когнитивных функций показало, что концентрация (455 (200–755) и 491 (390–530) балл), продуктивность внимания (94 (78–112) и 138 (110–150) баллов), показатель ассоциативного мышления (15 (15–16) и 17 (16–18,5) баллов) были статистически значимо хуже в основной группе по сравнению с группой контроля ($p = 0,05$, $p = 0,03$ и $p = 0,01$ соответственно).

При межгрупповом сравнении показателей когнитивной сферы в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ отмечалось статистически значимое снижение внимания (концентрации), образной памяти и ассоциативного мышления во II подгруппе (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели когнитивной сферы в обследованных группах в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Показатели	Подгруппа I (n = 31)	Подгруппа II (n = 27)	p
Концентрация внимания, баллы	455 (200–755)	233 (111,4–490)	0,05
Образная память, баллы	12 (9–12)	9 (7–10)	0,017
Ассоциативное мышление, баллы	15 (15–16)	14 (12–15)	0,01

При качественной оценке нейропсихологического статуса в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ определена структура когнитивных нарушений, которая была принципиально одинаковой в I и II подгруппах. Мнестический дефект у обследованных лиц проявлялся в $82,6 \pm 9,1$ % случаев нарушениями долговременной памяти, динамического праксиса, реципрокной координации (с наличием персевераций, застываний), оценки простых и сложных ритмов, указывающих на признаки дисфункции диэнцефальной области, глубинных областей полушарий, межфронтальных (лобных) взаимодействий.

Результаты количественной оценки состояния важнейших высших психических функций констатировали статистически значимое преобладание во II подгруппе

когнитивной дисфункции в виде нарушений долговременной памяти (3,0 (3,0–3,0) и 1,5 (1,0–2,0) балла; $p = 0,023$), реципрокной координации (2,0 (1,0–3,0) и 1,0 (1,0–2,0) балл; $p = 0,013$), динамического праксиса (3,0 (3,0–3,0) и 1,0 (1,0–2,0) балл; $p = 0,045$), соответственно, во II и I подгруппах. Подобные изменения свидетельствуют о более выраженной функциональной недостаточности лобных, прецентральных отделов коры левого полушария головного мозга, гиппокампа, мозолистого тела и других межполушарных проводящих путей при чрезвычайно высоких дозах экспозиции ВХ.

Посредством дискриминантного анализа определена совокупность специфических нейропсихологических показателей, позволившая с высокой степенью точности проводить диагностику и отбор работников в группу риска развития хронической интоксикации ВХ за счёт дифференцирования нарушения когнитивных функций. В результате дискриминантного анализа было получено четыре информативных диагностических критерия, при которых точность диагностики была максимальной (86,5 %): определение показателей категориального мышления (исключение четвёртого лишнего в специальных рисуночных тестах), динамического праксиса, понятийного мышления, аналитико-синтетического мышления.

В основной группе установлена прямая зависимость между наличием органического эмоционально-лабильного расстройства и когнитивных нарушений, а также между наличием АГ и уровнем тета-активности ($r_s = 0,33$ и $r_s = 0,7$ соответственно). Данные результаты показывают, что ВХ является агентом поддержания АГ.

Анализ показателей ЭЭГ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ позволил установить наличие большей дезорганизации биоэлектрической активности мозга у работников, имеющих чрезвычайно высокую нагрузку ВХ. Так, во II подгруппе регистрировались признаки депрессии нормальной активности мозга, проявляющиеся в низком значении мощности α -ритма (14,8 %) и индекса $\alpha/\beta 1$ (0,76 %; нормативное значение – выше 2,0 %) ($p = 0,002$ и $p = 0,006$ соответственно) (Таблица 3). Интегральный индекс во II подгруппе превышал нормативные значения (0,7).

Таблица 3 – Значения индексов ритмов ЭЭГ в обследованных группах в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Ритмы ЭЭГ	Подгруппа I ($n = 31$)	Подгруппа II ($n = 27$)	p
α -ритм, %	37,0 (17,0–43,0)	14,8 (5,0–30,0)	0,002
$\beta 1$ -ритм, %	20,0 (9,0–31,0)	34,0 (9,0–49,0)	0,05
$\beta 2$ -ритм, %	1,0 (0,0–4,0)	0,7 (0,0–6,0)	0,06
Δ -ритм, %	19,0 (12,0–30,0)	33,8 (15,0–53,0)	0,02
Θ -ритм, %	8,0 (3,0–19,0)	14,1 (5,0–34,0)	0,84
Интегральный индекс К	0,53 (0,26–1,1)	1,2 (0,2–2,9)	0,06
Индекс $\alpha/\beta 1$	2,3 (0,7–4,6)	0,76 (0,2–3,3)	0,006

При сравнении межполушарных отношений в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установлено статистически значимое снижение уровня когерентности в лобных отведениях (F4–F3) ($p = 0,04$), что характерно для поражения таламического отдела мозга (Рисунок 2) (Гнездицкий В. В., 2004).

Кросс-корреляционный анализ ЭЭГ в основной группе подтвердил факт гипоталамических нарушений, при этом не выявил статистически значимых различий в группах с различной экспозиционной нагрузкой ВХ.

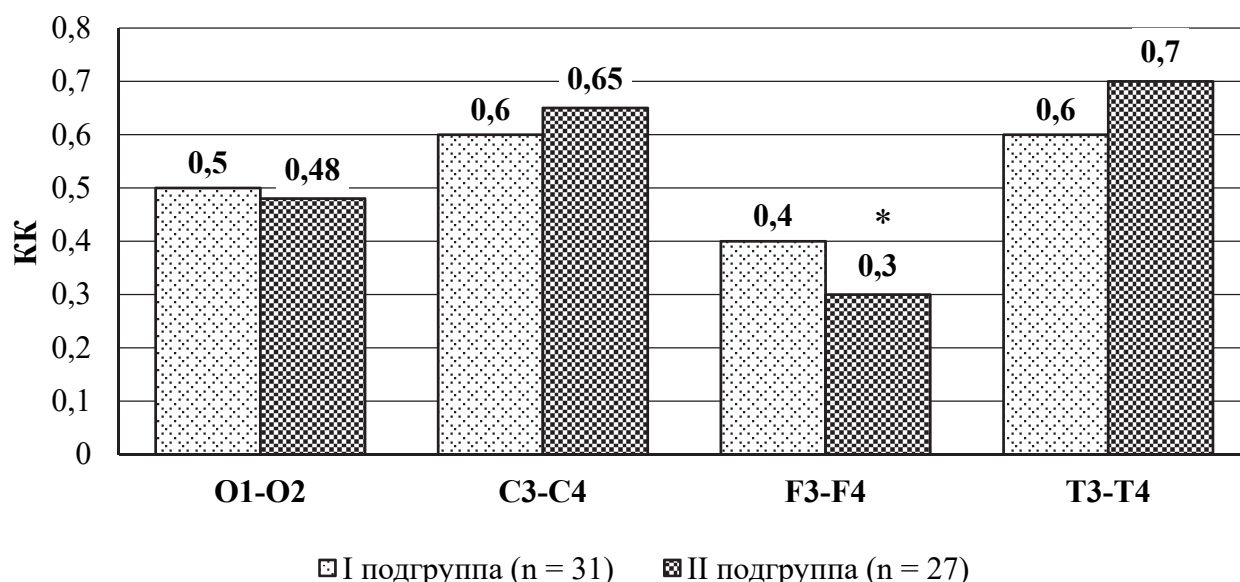


Рисунок 2 – Изменение межполушарных отношений в обследуемых группах в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ: * – различия между I и II подгруппами статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Снижение амплитуды P300 когнитивных вызванных потенциалов (КВП) до 1,6 (1,0–3,5) мкВ, установленное в первую очередь во II подгруппе, и увеличение латентности до 312,0 (288,0–360,0) мс указывают на снижение у лиц II подгруппы объёма оперативной памяти и процессов направленного внимания. Выявленные изменения со стороны КВП согласовывались с когнитивными нарушениями, диагностируемыми у работников, экспонированных ВХ, и были выражены в большей степени во II подгруппе ($p < 0,05$).

Дозная зависимость формирования нарушений нервной системы подтверждена ассоциацией между величиной экспозиционной нагрузки ВХ и отдельными показателями ЭЭГ: в I подгруппе – наличие статистически значимой обратной корреляционной зависимости между экспозиционной нагрузкой ВХ и показателем амплитуды P300 слева ($r = -0,38$; $p = 0,019$); во II подгруппе – сильная ассоциативная связь между величиной экспозиционной нагрузки ВХ и индексом β 2-ритма ($r = -0,73$; $p = 0,0008$). Данные явления отражают угнетение корково-подкорковых функций головного мозга при действии ВХ (Зенков Л. Р., 2017).

Сравнение показателей латентности слуховых ВП в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установило более выраженное изменение латентности всех пиков слухового ответа во II подгруппе (Таблица 4).

Таблица 4 – Средние показатели латентности (мс) основных пиков слуховых вызванных потенциалов в обследованных группах в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Me (Q25–Q75)

Группы	P1	N1	P2	N2
I подгруппа (n = 31)	98,0 (88,0–114,0)	169,0 (120,0–180,0)	212,0 (187,0–280,0)	267,0 (220,0–370,0)
II подгруппа (n = 27)	179,6 (78,0–478,0)	269,8 (106,0–540,0)	358,9 (202,0–600,0)	424,3 (238,0–660,0)
p	0,02	0,004	0,001	0,01

Более выраженная депрессия амплитудных значений межпиковых интервалов (МПИ) N1–P2 и P2–N2 наблюдалась в подгруппе с чрезвычайно высоким уровнем нагрузки ВХ – соответственно, 2,2 (0,4–5,0) и 3,7 (1,9–5,2) мкВ по сравнению с 4,9 (2,9–7,0) и 2,4 (0,9–4,2) мкВ в I подгруппе ($p = 0,005$ и $p = 0,05$).

Сравнение показателей латентности зрительных ВП в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установило статистически значимое удлинение времени зрительного ответа (P200) у лиц с чрезвычайно высоким уровнем нагрузки ВХ – 278,0 (236,0–374,0) и 326,1 (238,0–550,0) мс в I и II подгруппах соответственно ($p = 0,04$).

Изменения ЭНМГ при тестировании моторного компонента у основной группы заключались в наличии признаков локального демиелинизирующего поражения локтевого нерва в области локтевого сустава, а также характерным было поражение большеберцового нерва. Во II подгруппе отмечалось более выраженное снижение скорости проведения импульса (СПИ) по локтевому нерву в области локтевого сустава – до 40,0 (35,0–56,2) м/с по сравнению с 57,3 (53,2–59,5) м/с в I подгруппе ($p < 0,05$).

При анализе состояния сенсорного компонента большеберцового нерва в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ более выраженные изменения СПИ наблюдались во II подгруппе – 42,2 (41,5–51,3) м/с по сравнению с 43,7 (36,4–46,7) м/с в I подгруппе.

Анализ показателей ССВП в основной группе выявил снижение скорости проведения афферентной волны возбуждения на различных уровнях афферентных проводящих структур (на уровне задних рогов спинного мозга и в таламической области), отмечалось замедление времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга.

При возрастании экспозиционной нагрузки ВХ было выявлено замедление постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга, у пациентов статистически значимо возростала длительность интервала N10–N13 до 4,2 (3,6–4,8) мс по сравнению с 3,7 (3,2–4,8) мс в I подгруппе.

Изучение нейрохимических показателей в основной группе выявило более низкие значения уровня NSE (7,9 (6,1–8,8) нг/л) и повышенное содержание серотонина (114,7 (75,4–165,0) нг/мл) по сравнению группой контроля – 9,9 (8,1–11,0) нг/л и 98,7 (65,4–110,0) нг/мл соответственно ($p = 0,012$, $p = 0,042$).

При межгрупповом сравнении показателей нейромедиаторного обмена и маркеров повреждения нервной ткани в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установлено статистически значимое повышение уровня серотонина (107,7 (70,7–123,0) и 169,7 (156,0–177,7) нг/мл в I и II подгруппах соответственно; $p = 0,0009$) и дофамина (0,04 (0,04–0,08) и 0,08 (0,05–0,1) пг/мл; $p = 0,01$), а также снижение NSE (7,9 (6,1–9,4) и 6,8 (5,1–7,9) нг/л; $p = 0,05$) и нейротрофического фактора NT-3 (455,8 (376,0–223,0) и 222,5 (81,9–350,2) пг/мл; $p = 0,01$).

Повышение содержания медиаторов катехоламинового ряда с увеличением экспозиционной нагрузки ВХ может быть одной из причин повышенной истощаемости психических процессов, раздражительности и других проявлений нарушений в психоэмоциональной сфере. Несомненно, что изменения уровней нейромедиаторов в крови нельзя с абсолютной уверенностью экстраполировать на их содержание и обмен в ЦНС, но, тем не менее, они косвенно отражают системные процессы нейромедиации. Можно предположить, что более высокие уровни нейротрансмиттеров, вызывающих процессы торможения в ЦНС, в частности серотонина и дофамина, усугубляют нарушения психоэмоциональной сферы, вызванные дисбалансом в катехоламинергической системе.

В четвёртой главе представлены результаты исследований состояния сердечно-сосудистой системы у работников, подвергающихся воздействию ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки токсикантом.

Частота выявляемости соматической патологии в основной группе и подгруппах представлена в таблице 5. Среди соматической патологии у работников производства ВХ (основной группы) третье место было представлено артериальной гипертензией (у 36,2 [95% ДИ 19–52] % обследованных), которая носила мягкий характер. Уровни артериального давления находились в основном в пределах 1-й степени повышения. В контрольной группе регистрировалась только вертеброгенная патология в 20 % случаев.

Таблица 5 – Частота выявляемости соматической патологии, на 100 обследованных

Заболевания (класс по МКБ 10)	Основная группа (n = 58)	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)
Заболевания ЖКТ (K20-31, K70–77, K80–87)	74,1	70,9	81,8
Заболевания органов зрения (H53)	41,3	45,4	57,1
Артериальная гипертензии (I10)	36,2	32,2	54,4*
Вертеброгенные заболевания (M40–54)	27,5	22,5	36,3
ЛОР-патология (J30–39)	29,3	19,3	36,3*
Заболевания кожи (L20–30)	8,6	3,2	27,7*
Заболевания щитовидной железы (E01, E06)	8,6	8,7	10,2
Заболевания мочеполовой системы (N11, N20–23)	8,6	9,4	10,2

Примечание: * – различия между подгруппами статистически значимы при $p < 0,05$.

Сравнительный анализ частоты встречаемости АГ выявил статистически значимое превышение в 1,7 раза количества случаев данного заболевания во II подгруппе в сравнении с аналогичными результатами в I подгруппе – $54,4 \pm 7,3$ и $32,2 \pm 5,6$ % случаев соответственно ($p = 0,034$). Кроме того, распространённость АГ во II подгруппе также была выше общепопуляционных значений для мужчин – 39,9 % (Чазова Е. И. с соавт., 2019).

По данным клинического осмотра в основной группе наблюдалось статистически значимое повышение систолического, диастолического АД и пульса по сравнению с контрольной группой. При межгрупповом сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установлено статистически значимое превышение систолического и диастолического АД во II подгруппе (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели частоты пульса и артериального давления в обследуемых группах, Ме (Q25–Q75)

Показатели	Основная группа (n = 58)	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	Контрольная группа (n = 30)
САД, мм рт. ст.	160,0 (150,5–165,0)*	150,0 (127,5–145,0)	160,0 (147,5–160,0)#	120,0 (120,0–135,0)
ЧСС, уд./мин	80,5 (78,0–89,0)*	75,5 (68,0–81,0)	76,5 (70,0–85,0)	70,0 (68,0–74,5)
ДАД, мм рт. ст.	90,0 (80,5–100,0)*	80,0 (71,0–90,0)	90,0 (80,0–100,0)#	80,0 (75,0–90,0)

Примечание: различия между показателями в группах обследованных статистически значимы при $p < 0,017$: * – по сравнению с контрольной группой; # – между подгруппами; U-критерий Манна – Уитни.

Данные электрокардиографии в основной группе характеризовались следующими изменениями: синусовая брадикардия регистрировалась у 36 [95% ДИ 19–52] % обследованных, горизонтальное отклонение электрической оси сердца – у 12 [95% ДИ 9–14] %, отклонение влево – у 6,9 [95% ДИ 4–9] %, метаболические нарушения – у 31 [95% ДИ 27–49] % лиц, в контрольной группе отклонение оси влево и метаболические нарушения наблюдались в 3,3 [95% ДИ 2–4] % случаев. При межгрупповом сравнении во II подгруппе по электрокардиографии (ЭКГ) статистически значимо чаще выявлялись метаболические нарушения – у 55,6 [95% ДИ 37–57] % по сравнению с 29,1 [95% ДИ 24–50] % в I подгруппе ($p = 0,045$).

Кроме того, в основной группе зарегистрировано увеличение комплекса QRS, что является фактором риска развития нарушений внутрижелудочковой проводимости, и комплекса QTc (корригированной), величина которого статистически значимо превышала показатель контрольной группы, но находилась в пределах нормативных значений. При межгрупповом сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено превышение комплекса QT во II подгруппе, что может в дальнейшем служить причиной развития желудочковых аритмий (Таблица 7).

Таблица 7 – Величина показателей ЭКГ в обследуемых группах, Ме (Q25–Q75)

Показатели	Основная группа ($n = 58$)	I подгруппа ($n = 31$)	II подгруппа ($n = 27$)	Контрольная группа ($n = 30$)
QRS, ms	110,0 (90,0–115,0) *	97,0 (89,5–100,0)	112,0 (85,0–115,0)	92,0 (90,0–95,0)
QT, ms	416,0 (384,0–429,0)	410,0 (380,0–415,0)	420,0 (390,0–430,0) [#]	405,0 (385,0–415,0)
QTc, ms	440,5 (416,5–450,0) *	430,5 (410,5–445,0)	440,5 (420,0–450,0)	419,0 (410,0–430,0)

Примечание: см. Таблицу 6.

Для исключения нефрогенной гипертензии обследуемым проводилось ультразвуковое исследование почек, которое позволило установить наличие признаков хронического пиелонефрита – в 6 [95% ДИ 1–9] % и 9 [95% ДИ 1–15] % случаев соответственно в I и II подгруппах ($p = 0,05$), камней в почках – у 9,6 [95% ДИ 4–19] % и 18 [95% ДИ 5–27] % лиц соответственно ($p = 0,02$). Учитывая, что полученные нами данные о распространённости почечной патологии в основной группе и подгруппах не превышали общепопуляционных значений (Шилов Е. М. Э., 2007), нами был исключён нефрогенный характер АГ.

Исследование биохимических показателей у работников, экспонированных ВХ, выявило снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и, соответственно, увеличение индекса атерогенности (ИА), а также повышение уровня общего холестерина (Таблица 8).

Межгрупповое сравнение показателей метаболизма липидов позволило установить, что во II подгруппе отмечены более высокие концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и значения индекса атерогенности (Таблица 9).

Таблица 8 – Показатели липидного обмена в группах, Me (Q25–Q75)

Показатели ед. изм.	Основная группа (n = 58)	Контрольная группа (n = 30)	p
Холестерин общий, ммоль/л	5,5 (5,0–6,7)	4,3 (4,1–5,0)	0,04
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,2)	2,4 (1,2–2,7)	0,04
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,0 (3,3–4,9)	3,3 (3,1–4,2)	0,05
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4–0,7)	0,3 (0,1–0,5)	0,6
Индекс атерогенности	3,5 (2,9–4,7)	3,0 (2,7–3,2)	0,05
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,8–1,7)	0,9 (0,7–1,3)	0,06

Примечание: p – уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 9 – Показатели липидного обмена в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Me (Q25–Q75)

Показатели	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	p
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,1–4,5)	4,3 (3,8–5,2)	0,05
Индекс атерогенности	3,4 (2,8–4,5)	4,7 (3,0–5,3)	0,05
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,6–1,7)	1,3 (1,2–2,3)	0,02

Примечание: p – уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни.

Известно, что ксенобиотики обладают способностью изменять уровень экспрессии генов, степень которой зависит от генотипа. Для генетического исследования были выбраны гены-кандидаты АГ и нарушений липидного обмена.

Изучение полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *APO E* показало, что носительство генотипа С/С почти в 6 раз увеличивает риск развития АГ у работников, экспонированных ВХ, а генотип Т/С обладает протективным действием (соответственно, OR = 5,91, 95% ДИ 1,3–26,92, $p = 0,000001$ и ОШ = 0,49, 95% ДИ 0,29–0,83, $p = 0,000001$; кодоминантная модель наследования). Учитывая раннее возникновение изменений метаболизма липидов и развитие АГ у работников, контактирующих с ВХ, можно предположить, что в условиях воздействия токсиканта реализация нарушений, детерминированных данным полиморфизмом, наступает в большем числе случаев и в более раннем возрасте, чем в общей популяции. Проведённый анализ отношения шансов среди работников, подвергшихся воздействию ВХ, установил, что доля лиц с АГ была выше в 9,5 раза среди носителей генотипа Т/Т полиморфного варианта *C786T* гена *eNOS3* по сравнению с носителями двух других генотипов (ОШ = 9,58; 95% ДИ 2,06–44,54; $p = 0,002$, кодоминантная модель). Данный факт свидетельствует о том, что вклад данного полиморфизма в развитие АГ является значимым. У рабочих производства винилхлорида также установлена ассоциация генотипа Т/□ полиморфного варианта *Met 235 Thr* гена *AGT* с риском развития АГ (ОШ = 1,75; 95% ДИ 1,08–2,86; $p = 0,0001$, кодоминантная модель наследования). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, согласно которым риск развития АГ у людей с генотипами Т/С или С/С увеличивается в 1,3 раза (Sethi A. A. et al., 2003).

Аллель G и генотип □/G полиморфного варианта *Ser447Ter* гена *LPL* обладают протективным действием в отношении развития АГ у работников, контактирующих с ВХ (OR = 0,27; 95% ДИ = 0,17–0,44; $p = 0,0001$, доминантная модель наследования).

Пятая глава отражает состояние гепатобилиарной системы у работников, подвергающихся воздействию ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки токсикантом.

Среди соматической патологии у работников производства ВХ лидирующее место занимали заболевания желудочно-кишечного тракта – у 74 [95% ДИ 58–89] %, представленные в основном хроническими гастритами и гастродуоденитами.

В основной группе присутствовали жалобы на тяжесть, боли в правом подреберье, чувство горечи во рту после приёма пищи, которые предъявляли более 50 % обследованных (72 [95% ДИ 62–89] %, 53 [95% ДИ 46–63] % и 52 [95% ДИ 44–61] % соответственно). В связи с этим для более углублённого обследования состояния гепатобилиарной системы проводили ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, а также биохимических маркеров данной системы.

У работников, занятых в производстве ВХ, установлены изменения печени и желчевыводящих путей, ассоциированные с уровнем экспозиционной нагрузки ВХ: увеличение передне-заднего размера правой доли печени (II подгруппа – 15,5 (13,0–17,0) см, I подгруппа – 13,8 (11,0–14,5) см, в отличие от нормативных показателей (11,0–12,0 см) и результатов контрольной группы (12,0 (11,5–13,0) см)); признаки диффузного изменения эхогенности печени – в 29 % и 45,4 % случаев в I и II подгруппах соответственно; признаки жирового гепатоза – у 22,5 % и 36,3 % обследованных в I и II подгруппах соответственно (в контрольной группе данные изменения встречались в 7 % случаев). У обследованных II подгруппы выявлено утолщение стенок желчного пузыря – 4,3 (3,7–4,7) см (в контрольной группе данный показатель составил 3,9 (3,5–4,0) см) ($p = 0,03$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты ультразвукового исследования печени в обследуемых группах, Ме (Q25–Q75)

Показатель, ед. изм.	I подгруппа ($n = 31$)	II подгруппа ($n = 27$)	Контрольная группа ($n = 30$)
Передне-задний размер правой доли, см	13,8 (11,0–14,5)*	15,5 (13,0–17,0)*:#	12,0 (11,5–13,0)
Диффузные изменения эхогенности печени и её контуров, %	29*	45,4*°	7

Примечание: различия между показателями в группах обследованных статистически значимы при $p < 0,017$: * – по сравнению с контрольной группой, # – между подгруппами; U-критерий Манна – Уитни.

Исследование уровня ферментов печени в основной группе показало статистически значимое увеличение концентрации холинэстеразы (ХЭ) – до 7,7 (7,0–8,7) Е/л – по сравнению с контролем (4,5 (2,1–5,0) Е/л; $p = 0,04$). При межгрупповом сравнении показателей активности ферментов печени в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ во II подгруппе было выявлено статистически значимое повышение щелочной фосфатазы до 147,6 Е/л по сравнению с I подгруппой (123,0 Е/л; $p = 0,05$).

В основной группе также было выявлено статистически значимое повышение ТБК-активных продуктов до 3,0 (2,5–3,9) мкмоль/л и статистически значимое снижение активности СОД до 21,5 (13,8–31,3) Ед/мг Нб и содержания ВГ – до 1,1 (0,9–1,3) мкмоль/мл по сравнению с контрольной группой (1,8 (1,0–2,3) мкмоль/л ($p = 0,003$), 27,5 (19,5–35,5) Ед/мг Нб ($p = 0,04$) и 1,9 (1,4–2,3) мкмоль/мл ($p = 0,006$) соответственно). Данные изменения могут быть вызваны окислением SH-групп и, как следствие,

изменениями конформации в белках и активности ферментов. При межгрупповом сравнении показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ удалось установить статистически значимое снижение уровня церулоплазмينا (ЦП) во II подгруппе до 33,8 (30,3–40,9) мг/дл по сравнению с I подгруппой (37,9 (35,2–47,9) мг/дл; $p = 0,02$).

Все вышеперечисленные изменения в органах можно связать с токсическим повреждающим воздействием ВХ в зависимости от его экспозиционной нагрузки, что привело к срыву компенсаторных механизмов, метаболическим нарушениям и, как следствие, накоплению жиров в клетках, к окислительному стрессу, нарушению архитектоники (липоматоз, фиброз) и функционирования органов, изменению экскрсии желчи и панкреатического сока, вторичным воспалительным процессам, а затем и к ассоциированным заболеваниям, которые наблюдались у обследуемых (Sherman M. J., 2009).

Корреляционный анализ зависимости между изучаемыми показателями гепатобилиарной системы в основной группе и в I подгруппе обследуемых выявил прямую взаимосвязь между изменениями, установленными по данным ультразвукового исследования в желчном пузыре, и уровнем триглицеридов крови ($r_s = 0,4$ и $r_s = 0,49$ соответственно). Во II подгруппе установлена прямая взаимосвязь между изменениями в желчном пузыре и уровнем липопротеидов высокой плотности ($r_s = 0,75$). Полученные данные ещё раз подтверждают гепатотоксичность ВХ, на что указывал Р. F. Infante (2009), даже при низких уровнях воздействия.

В основной группе обследуемых выявлена ассоциативная связь между показателем общего холестерина и ИА ($r_s = 0,63$). При этом в I подгруппе величина данной ассоциации находилась на среднем уровне ($r_s = 0,5$), а во II подгруппе увеличилась до $r_s = 0,9$. В основной группе также установлена прямая корреляционная связь между уровнями ЦП и ЛПНП ($r_s = 0,9$), ХЭ и гаммаглутамилтрансферазы ($r_s = 0,48$). В то же время наличие ассоциации между экспозиционной дозой и биохимическими маркерами – гаммаглутамилтрансферазой и ХЭ – выявлено только во II подгруппе ($r_s = 0,6$ и $r_s = 0,8$ соответственно).

Информация о концентрации ХЭ в совокупности с данными об индивидуальной экспозиционной нагрузке ВХ при прогнозируемом увеличении уровня ХЭ позволяет оценить риск развития токсического поражения печени. Методом множественной нелинейной регрессии с прямой пошаговой процедурой включения признаков получено уравнение ($R = 0,86$; $F(2,59) = 87,394$; $p < 0,0001$):

$$Y = 0,77 + 1,06 \times XЭ1 - 0,0008 \times НАГРУЗКА,$$

где: Y – прогнозируемое значение относительной концентрации ХЭ в сыворотке крови; $XЭ1$ – уровень ХЭ на момент обследования (Е/мл); НАГРУЗКА – уровень индивидуальной экспозиционной нагрузки за период работы во вредных условиях на момент обследования (мг).

По данному уравнению можно прогнозировать содержание ХЭ при продолжении работы в условиях воздействия ВХ и обосновать необходимость профилактических и/или лечебных мероприятий.

В заключении показано, что, проведённые исследования позволили расширить представление о формировании нарушений здоровья у работников производства ВХ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, которые проявляются нарушениями биоэлектрической активности мозга, показателей функционального состояния периферических нервов, липидного, нейромедиаторного обменов, сывороточных ферментов печени, эмоциональных и когнитивных нарушений, архитектоники органов ЖКТ. Дальнейшие исследования в данном направлении в перспективе позволят

определить последовательность функциональных изменений и патологических процессов в системах-мишенях, возникающих при воздействии винилхлорида.

ВЫВОДЫ

1. У высокоэкспонированных винилхлоридом работников патология центральной нервной системы характеризуется астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством с вегетативной дисфункцией, при повышении экспозиционной нагрузки винилхлоридом наблюдается появление когнитивного дефицита, на ЭЭГ регистрируется снижение уровня когерентности в лобных отведениях и нарастание медленно-волнового фона биоэлектрической активности головного мозга, ослабление корково-подкорковых взаимосвязей (удлинение латентности слуховых и зрительных вызванных потенциалов), замедление постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга. Патология периферической нервной системы характеризуется снижением скорости проведения импульса по моторному компоненту локтевого нерва в области локтевого сустава и скорости проведения импульса по сенсорному компоненту большеберцового нерва.

2. Изменение нейрхимических показателей у работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки винилхлоридом характеризуется снижением нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора NT-3, повышением концентрации серотонина и дофамина в крови.

3. С увеличением уровня экспозиционной нагрузки винилхлоридом у работников в 1,7 раза возрастает частота выявляемости артериальной гипертензии, которая характеризуется более высокими показателями систолического и диастолического артериального давления, увеличением комплекса QT на ЭКГ и повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, значения индекса атерогенности.

4. У работников, экспонированных винилхлоридом, риск развития АГ в 6,0 раза выше у носителей генотипа С/С полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *APO E*, в 9,5 раза – у обладателей генотипа Т/Т полиморфного варианта *C786T* гена *eNOS3* и в 1,3 раза – у носителей генотипа Т/С полиморфного варианта *Met235Thr* гена *AGT*. Протективным действием в отношении развития артериальной гипертензии у рабочих производства винилхлорида обладают аллель G и генотип □/G полиморфного варианта *Ser447Ter* гена *LPL* и генотип Т/С полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *APO E*.

5. Нарастание экспозиционной нагрузки винилхлоридом приводит к изменениям липидного обмена (повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности), барьерных функций печени (повышение уровня щелочной фосфатазы, снижение уровня церулоплазмينا), а также к органическим изменениям печени и желчного пузыря в виде усиления эхогенности печени, увеличения передне-заднего отдела правой доли и утолщения стенок желчного пузыря.

6. Диагностическими критериями ранних проявлений нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы, а также высших психических функций у работников, экспонированных винилхлоридом, являются: снижение уровня когерентности α -ритма по ЭЭГ, снижение скорости проведения импульса по моторному компоненту большеберцового нерва, изменение категориального, понятийного аналитико-синтетического мышления, динамического праксиса; со стороны сердечно-сосудистой системы – удлинение комплекса QRS и QTc по ЭКГ, повышение концентрации общего холестерина и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, значения индекса атерогенности; со стороны гепатобилиарной системы –

увеличение передне-заднего размера правой доли печени, повышение эхогенности печени и уровня ХЭ в крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При предварительном медицинском осмотре лиц, поступающих на работу в контакте с винилхлоридом, рекомендовано проводить ЭНМГ для выявления поражений периферической нервной системы.

2. В комплекс диагностического обследования при периодическом медицинском осмотре лиц, работающих в контакте с винилхлоридом, рекомендуется включать нейропсихологическое тестирование (с определением показателей категориального мышления, динамического праксиса, понятийного мышления, аналитико-синтетического мышления) для выявления ранних признаков когнитивного дефицита.

3. Для профилактики развития токсического поражения печени работникам, контактирующим с винилхлоридом, рекомендуется определять концентрацию холинэстеразы один раз в год в совокупности с данными об индивидуальной экспозиционной нагрузке. В случае отклонения прогнозируемой концентрации холинэстеразы от референсных значений следует направлять работника на УЗИ печени и желчного пузыря.

4. С целью прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у работников, контактирующих с ВХ, необходимо ежегодно проводить исследование липидограммы.

5. Для раннего выявления нарушений нервной системы работникам с высоким и чрезвычайно высоким уровнем нагрузки винилхлоридом рекомендуется проводить исследование концентрации серотонина, дофамина и нейронспецифической енолазы.

6. При поступлении на работу в условиях экспозиции винилхлоридом рекомендовано проведение исследований на определение генотипа по полиморфным вариантам *Leu28Pro* гена *APO E*, *C786T* гена *eNOS3* и *Met235Thr* гена *AGT* и обследование кардиолога для определения потенциального риска развития АГ и разработки мер первичной и вторичной профилактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Динамика формирования клинических проявлений профессиональных нейроинтоксикаций / Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, **И. М. Ещина** // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (5). – С. 888–892.

2. Зависимость состояния нейромедиаторного обмена и изменений в психической сфере при профессиональном контакте с нейротоксикантами / Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, И. В. Кудяева, **И. М. Ещина** // Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика : Сб. матер. всерос. конф. – 2014. – С. 50–55.

3. Состояние здоровья рабочих, подвергающихся длительному воздействию винилхлорида / Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, **И. М. Ещина** // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 130 (7). – С. 109–112.

4. Шевченко, О. И. Особенности когнитивных нарушений при профессиональных нейроинтоксикациях / О. И. Шевченко, Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина** // Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы : Матер. III Междунар. науч. Интернет-конференции (Казань, 16.04.2014 г.) ; сост. Д. Н. Синяев. – Казань : ИП Синяев Д.Н., 2014. – С. 263–268.

5. Катаманова, Е. В. Особенности поражения нервной системы у рабочих, подвергающихся длительному воздействию винилхлорида / Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина**, О. И. Шевченко // Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы : Матер. IV Междунар.

науч. Интернет-конференции (Казань, 16.04.2015 г.); сост. Д. Н. Синяев. – Казань : ИП Синяев Д.Н., 2015. – С. 218–223.

6. Кудаева, И. В. Особенности биоэлектрической активности мозга и нейромедиаторного обмена у лиц, экспонированных винилхлоридом / И. В. Кудаева, Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина** // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 79–80.

7. Методы психологического тестирования в диагностике изменений в психической сфере у пациентов с начальными проявлениями нейроинтоксикации при хроническом воздействии винилхлорида / О. И. Шевченко, Е. В. Катаманова, О. Л. Лахман, **И. М. Ещина** // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 3. – С. 97–100.

8. Нейрофизиологические методы диагностики некоторых форм профессиональных нейроинтоксикаций / Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, **И. М. Ещина**, [и др.] // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2015. – № 1. – С. 35–42.

9. Донозологическая диагностика поражения нервной системы у стажированных работников, экспонированных винилхлоридом / Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина**, В. С. Рукавишников, И. В. Кудаева // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека : Матер. междунар. форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посв. 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России ; в 2-х ч. – 2016. – С. 287–289.

10. **Ещина, И. М.** Изменение нейрофизиологических показателей у стажированных работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом на современных производствах / **И. М. Ещина**, Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11 (6). – С. 1059–1062.

11. Клинические и нейрофизиологические особенности нарушений здоровья работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом / Е. В. Катаманова, М. П. Дьякович, И. В. Кудаева, О. И. Шевченко, **И. М. Ещина**, [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – № 12. – С. 1167–1171.

12. Производственная дозозависимая обусловленность патологического функционирования органов и систем работников производства винилхлорида / **И. М. Ещина**, Е. В. Катаманова, М. П. Дьякович, И. В. Кудаева, [и др.] // Здоровье и качество жизни : Матер. II Всерос. конф. с междунар. участием. – Иркутск : ИНЦХТ, 2016. – С. 59–62.

13. Шевченко, О. И. Особенности изменений в психической сфере у пациентов с начальными проявлениями нейроинтоксикации в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом / О. И. Шевченко, Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина** // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 215–216.

14. **Ещина, И. М.** Результаты проведения компьютерной электроэнцефалографии у пациентов, контактирующих с винилхлоридом / **И. М. Ещина** // Здоровье и качество жизни : Матер. III Всерос. конф. с междунар. участием. – Иркутск – Байкальск : ИНЦХТ, 2018. – С. 94–98.

15. Состояние биохимических показателей в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом / Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина**, И. В. Кудаева, Л. Б. Маснабиева, [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – № 10. – С. 910–914.

16. Состояние центральных и периферических проводящих структур у работников производства поливинилхлорида в зависимости от токсической экспозиционной нагрузки / Д. В. Русанова, О. М. Журба, А. Н. Алексеенко, Н. М. Мещакова, О. Л. Лахман, Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина** // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 930–934.

17. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие метаболических нарушений у лиц, экспонированных винилхлоридом / И. В. Кудаева, О. А. Дьякович, Е. В. Катаманова, **И. М. Ещина** // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1113–1118.

18. Кудалева, И. В. Вклад полиморфных вариантов некоторых генов-кандидатов в развитие артериальной гипертонии при воздействии винилхлорида / И. В. Кудалева, О. А. Дьякович, **И. М. Ещина** // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 667.

19. **Yeshchina, I. M.** Specific changes of ultrasound scan of organs and blood biochemical indicators in vinyl chloride production workers: Dose-dependent Interrelationship / **I. M. Yeshchina**, I. N. Kudin, D. J. Nurbaeva // Seventh International Conference on Radiation in Various Fields of Research (10–14.06.2019). – 2019. – P. 110–112.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
ВП	– вызванные потенциалы
ВХ	– винилхлорид
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИА	– индекс атерогенности
КВП	– когнитивные вызванные потенциалы
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ОШ	– отношение шансов
ПБУН	– предельно безопасный уровень нагрузки
СОД	– супероксиддисмутаза
СПИ	– скорость проведения импульса
ССВП	– соматосенсорные вызванные потенциалы
ТГ	– триглицериды
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– церулоплазмин
ХЭ	– холинэстераза
ЭКГ	– электрокардиография
ЭНМГ	– электронейромиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография
АГТ	– ангиотензин
АГТR1	– рецептор ангиотензина 1
Ар ^{III}	– аполипопротеин С-III
АРОЕ	– аполипопротеин Е
LPL	– липопротеиновая липаза
eNOS	– эндотелиальная синтаза оксида азота
NO	– оксид азота
NSE	– нейрон-специфическая енолаза
NT-3	– нейротрофический фактор

Подписано в печать 17.07.2020. Бумага офсетная. Формат 60×84¹/₁₆.

Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0

Тираж 100 экз. Заказ № 023-20.

РИО ИНЦХТ

(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleⁿ58@gmail.c^m)