

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВОСТОЧНО-СИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ»**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Катаманова Елена Владимировна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, доцент
Кудаева Ирина Валерьевна

Ангарск – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ВЛИЯНИЕ ВИНИЛХЛОРИДА И ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЭКСПОНИРОВАННЫХ РАБОТНИКОВ	14
1.1 Гигиеническая оценка условий труда работников, подвергающихся воздействию винилхлорида	14
1.2 Изменения нервной системы при хроническом воздействии винилхлорида	17
1.3 Роль полиморфизма генов в формировании патологии сердечно-сосудистой системы, нарушения гепатобилиарного аппарата при хроническом воздействии винилхлорида	22
ГЛАВА 2 ОБЪЁМ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Характеристика обследованных лиц	32
2.2 Методы обследования работающих в контакте с винилхлоридом ..	33
2.2.1 Методы клинического неврологического обследования ..	33
2.2.2 Нейрофизиологические и функциональные методы	34
2.2.3 Методы психологического обследования	37
2.2.4 Биохимические методы	39
2.2.5 Молекулярно-генетические методы	39
2.2.6 Ультразвуковые методы	46
2.2.7 Математико-статистические методы	46

ГЛАВА 3 ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВИНИЛХЛОРИДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ	48
3.1 Клинико-нейропсихологическая характеристика здоровья	48
3.2 Диагностика начальных признаков когнитивного дефицита ...	54
3.3 Биоэлектрическая активность головного мозга	59
3.4 Изменения слуховых, зрительных и когнитивных вызванных потенциалов головного мозга	64
3.5 Состояние периферической нервной системы	71
3.6 Оценка нейрохимических показателей	77
ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВИНИЛХЛОРИДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ	81
4.1 Клиническая характеристика сердечно-сосудистой системы ...	81
4.2 Характеристика изменений показателей липидного обмена как фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии ..	85
4.3 Результаты исследований генов-предикторов артериальной гипертензии	88
ГЛАВА 5 СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВИНИЛХЛОРИДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ	94
5.1 Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости	94

5.2 Состояние антиоксидантной системы и процессов перекисного окисления липидов	98
5.3 Изменение активности ферментов печени	100
5.4 Прогнозирование уровня ферментов печени в сыворотке крови ...	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ В РАБОТЕ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120
ПРИЛОЖЕНИЯ	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Производство винилхлорида (ВХ) за последние три десятилетия возросло и составило к 2019 г. 7,2 млн тонн в год, ежегодно увеличиваясь на 3 %. При этом до 98 % ВХ используется для производства поливинилхлорида (ПВХ). По оценке специалистов, количество работников, контактирующих с ВХ, во всем 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 его в небольших концентрациях (Шаяхметов С. Ф. с соавт., 2019; Lang A. L. et al., 2018). Но и в условиях относительно низких уровней воздействия ВХ на здоровье работников при его производстве отмечают патологические изменения в органах и системах.

Клиническая картина патологии нервной системы работников, в основном, представлена формированием стволовой энцефалопатии, астеническим состоянием с вегетативной дисфункцией в виде кардиоваскулярных и периферических вегетативных нарушений (Carreón T. et al., 2014; Katamanova E. V. et al., 2014; Sirit Y. et al., 2008). Причём, как установлено многочисленными клиническими наблюдениями, поражение нервной системы на фоне воздействия ВХ развивается только через несколько лет от начала контакта с данным веществом, указывая тем самым на чёткую временную зависимость (Кадыров Д. Э. с соавт., 2013; Bolt 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 (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 работников (Кудаева И. В. с соавт., 2015; Mastrangelo G. et al., 2013). Также установлено изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, нарушение холестерина обмена, соотношения белковых фракций, снижение концентрации метаболитов оксида азота (Кудаева И.В. с соавт., 2011, 2012, 2013; Scarnato C. et al., 2017). Изменение последнего показателя отмечается уже после 5 лет производственного контакта с ВХ. Также установлено, что экспозиционная нагрузка ВХ является предиктором выявленных изменений биохимических показателей у работающих без признаков нарушений нервно-психической сферы (Кудаева 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 (Амельянович М. Д. с соавт., 2017; Топчиева Л. В. с соавт., 2018; Fu Y. et al., 2004).

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.

На сегодняшний день 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; Ивашкин В. Т. с соавт., 2018; Куропатникова Е. А., 2017; Чернуский В. Г. с соавт., 2018, и др.). Все 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 ВХ 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, сопряжённые с дислипидемией, увеличение содержания сывороточных ферментов печени, снижение активности антиоксидантной защиты.

Выявлены особенности нарушений состояния здоровья работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ: повышение частоты АГ, 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 ХЭ 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 ВХ с превышением предельно безопасного уровня нагрузки (ПБУН) в четыре и выше раз.

Впервые продемонстрировано, что у лиц, экспонированных винилхлоридом, носительство генотипа С/С полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *APOE*, генотипа Т/Т полиморфизма *C786T* гена *eNOS3* и генотипа Т/С полиморфного локуса *Met235Thr* гена *AGT* ассоциировано с риском развития АГ. Доказана роль экспозиции ВХ в возникновении АГ при чрезвычайно высоких уровнях экспозиционной нагрузки, как провоцирующего фактора.

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 винилхлоридом, а также набрана группа контроля, сопоставимого пола и возраста, не контактирующих с ВХ; для оценки информативности исследования на каждом этапе выполнялась обработка материала математико-статистическими методами.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 персонафицированный 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.

Внедрение результатов

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).

Основные положения диссертации внедрены в лечебно-диагностическую практику следующих медицинских учреждений: в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ (акт внедрения № 1 от 20.10.2016 г.), в профпатологическом отделении МБУЗ ГКБ № 9 г. Иркутска (акт внедрения № 2 от 10.10.2016 г.), в Республиканском центре профессиональной патологии Республиканского клинического госпиталя для ветеранов войн АУ Республики Бурятии (акт внедрения № 3 от 10.10.2016 г., 10.05.2017 г., 19.10.2017 г.)

Основные положения работы используются в педагогической и научной деятельности ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, в городском центре профпатологии МБУЗ ГКБ № 9 г. Иркутска (акт внедрения № 2 от 10.10.2016 г.).

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). Заключение ЛЭК № 5 от 14.11.2012 г.

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 on Radiation in Various Fields of Research (Herceg Novi, Montenegro, 2019); 2nd Global Summit on Occupational Health and Safety (Dubai, UAE, 2019).

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 С/С полиморфного варианта Leu28Pro гена *APO E*, генотипа Т/Т полиморфного варианта С786Т гена *eNOS3* и генотипа Т/С 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.

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 клинико-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 института: лаборатория профессиональной и экологически обусловленной патологии, лабораторий эколого-гигиенических исследований, аналитической экотоксикологии и биомониторинга, иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене, врачи клиники ФГБНУ ВСИМЭИ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ, – 12, их них по шифру специальности 14.02.04 – 7, 4 работы в журналах, индексируемых в базах данных «Scopus»; соавтор 4 патентов РФ.

Структура и объем 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).

ГЛАВА 1 ВЛИЯНИЕ ВИНИЛХЛОРИДА И ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЭКСПОНИРОВАННЫХ РАБОТНИКОВ

1.1 Гигиеническая оценка условий труда работников, подвергающихся воздействию винилхлорида

Винилхлорид (ВХ) (синонимы – хлорэтилен, монохлорэтилен, хлорвинил, хлористый винил, хлорэтан) представляет собой газ со слабым запахом эфира. Высоко летуч, маловзрывоопасен, температура самовоспламенения 472 °С, легко полимеризуется. Данное вещество применяется в качестве сырья для производства наиболее распространённых в мире пластмасс: поливинилхлорид (ПВХ) и сополимеров ВХ с 1,1-дихлорэтаном, винилацетатом, акрилонитрилом, метилметакрилатом и др., а на их основе – многообразных полимерных материалов для строительства, труб и трубопроводов, сайдинга, технологического оборудования, товаров широкого потребления (Бандман А. Л. с соавт., 1990; Гуткович С. А. с соавт., 2014; Дмитренко В. П. с соавт., 2018; Леонова Д. И. с соавт., 2006; Wang X. G. et al., 2016).

Факторами, стимулировавшими увеличение производства ПВХ во второй половине XX века, были не только значительные экономические потребности в нем, но и уверенность в полной безвредности его для человека, в связи с чем долгое время содержание ВХ в воздухе не нормировалось (Макаров И. А., 1983). В дальнейшем была замечена опасность токсического влияния ВХ на центральную нервную систему (ЦНС), лёгкие, печень и кости пальцев (Каляганов П. И., 2002). Однако только через два десятка лет от начала интенсивного развития производства обивочных материалов, плиток для пола, магнитофонных плёнок и др. на основе ПВХ, признана канцерогенная опасность ВХ, вызывающего очень редкий тип опухоли, ангиосаркому печени, и последовала разработка нормативов его содержания в воздухе производственной зоны (Журба О. М., 2017; Кадыров Д. Э., 2013; Mosci F. et al, 2003).

В США предельно допустимая концентрация (ПДК) ВХ до 1970-х гг. составляла 1280 мг/м^3 (Вазин А. И., Плохова Е. И., 1969; Дюбанкова Э. Н., Быховский А. В., 1979; Макаров И. А., 1982). В СССР была утверждена ПДК для этого токсиканта на уровне 30 мг/м^3 (Лянгауэр-Левовицка Г. с соавт., 1985). В производственных условиях в связи с летучестью ВХ, большим количеством ручных работ в пусконаладочный период, его концентрации в воздухе рабочей зоны доходили до 2600 мг/м^3 (Лемешевская Е. П., 1997; Kielhorn J. et al., 2000). После 1975 г. средние уровни содержания в рабочей зоне в основном составляли $2,6\text{--}12 \text{ мг/м}^3$. В то же время в зарубежных научных публикациях указывалось, что на отдельных заводах в период с 1969 по 1987 гг. средние концентрации ВХ в воздухе производственной зоны достигали 1300 мг/м^3 (Бандман А. Л. с соавт., 1990; Лянгауэр-Левовицка Г. с соавт., 1985; Макаров И. А., 1982; Шаяхметов С. Ф., 2014; Gennaro V., 2008; Hozo I. et al., 1996; Smulelevich V. V. et al., 1988). После получения данных клинического и гигиенического обследования установленные ранее значения ПДК во многих странах были пересмотрены, и в настоящее время в нашей стране максимально разовая ПДК составляет 5 мг/м^3 , среднесменная – 1 мг/м^3 , в США – $2,6 \text{ мг/м}^3$ (Федеральные санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы, 1998). По оценкам Агентства по охране окружающей среды США (EPA), в Соединённых Штатах ежегодно производится от 10 до 20 миллиардов фунтов ВХ на 15–20 предприятиях, многие из которых находятся около Батон-Руж, штат Луизиана. Среди работников, подвергшихся воздействию ВХ во всем мире, были сообщения о 197 случаях заболеваний, связанных с воздействием ВХ, в период с 1974 по 2000 гг. со средним стажем в 20 лет. Высокий уровень заболеваемости достиг пика в середине и конце 1970-х гг. среди очистителей реакторных сосудов, которые, как считается, подвергались воздействию уровней ВХ до 300 мг/м^3 . По состоянию на 2019 год крупнейшими мировыми компаниями-производителями являются: Formosa Plastics (США), Dow Chemical (США, штат Мичиган), Solvay (Бельгия), INEOS (Великобритания), Tosoh (Япония), Total Petrochemicals (Франция), LG Chemicals (Корея), Shin-Etsu Chemical (Япония).

Как сообщают литературные источники, средние концентрации ВХ в воздухе производственной зоны на этих предприятиях не превышают ПДК за последние 10 лет (Fralish M. S. et al., 2019; Kielhorn J. et al., 2000).

В России на сегодняшний день 6 предприятий химической промышленности, связанных с производством ПВХ: ОАО «Саянскхимпласт» (г. Саянск, Иркутская область), ОАО «Каустик» (г. Стерлитамак, Республика Башкортостан), ОАО «Пласткард» (г. Волгоград), ОАО «Сибур-Нефтехим» (г. Дзержинск, Нижегородская область), ОАО «НАК Азот» (г. Новомосковск, Тульская область), ВОАО «Химпром» (г. Волгоград). Согласно литературным данным, среднесменные концентрации ВХ в воздухе рабочей зоны на ОАО «Каустик», ОАО «Пласткард», ОАО «Сибур-Нефтехим», ОАО «НАК Азот», ВОАО «Химпром» за период 2007–2012 гг. не превышали ПДК (Мубараков Р. Г. с соавт., 2012).

В Восточной Сибири находится крупнейшее предприятие, которое производит более 40 % всего российского ПВХ – ОАО «Саянскхимпласт» с 1968 г. Сегодня это комплекс крупнотоннажных производств хлорорганического профиля, связанных в единый производственный цикл с комплексным использованием сырьевых, энергетических ресурсов и всех промежуточных и побочных продуктов, здесь работают более 6,5 тыс. человек. Проведены комплексные гигиенические исследования крупнотоннажного производства ПВХ в ОАО «Саянскхимпласт» в 1996 г., которые показали, что средние концентрации ВХ в рабочей зоне были выше максимальной предельно допустимой в 10–30 раз. В аварийных ситуациях значения эти достигали 800–1500 мг/м³. При выполнении операций, связанных с чисткой оборудования, в воздух рабочей зоны выделялись большие концентрации ВХ (500–900 мг/м³) (Лемешевская Е. П., Жукова Е. В., 1995; Лемешевская Е. П., 1996, 2000). На протяжении последних лет на ОАО «Саянскхимпласт» происходило увеличение выпуска товарной продукции, производилась модернизация технологических процессов и расширение существующих производств (www.sibvinyl.ru), в связи с чем перед специалистами по медицине труда возникла необходимость в проведении повторного гигиенического исследования на данном производстве. При изучении гигиенических условий труда

на ОАО «Саянскхимпласт» в современном производстве ВХ и ПВХ установлено, что работники основных профессий (аппаратчики, слесари-ремонтники, ИТР) подвергаются воздействию комплекса химических веществ, среди которых основное гигиеническое значение имеют пары ВХ, превышающие предельно допустимые значения.

Наиболее высокие значения среднегодовых уровней ВХ в воздухе производственных помещений, превышающие ПДК и составляющие от $7,1 \pm 2,1$ до $13,5 \pm 1,6$ мг/м³, наблюдались в 1994–2000 гг. В последующие годы отмечалось постепенное снижение среднегодового уровня загрязнения воздуха производственных помещений парами ВХ до уровня ПДК и ниже, в период проведения на заводе реконструктивно-ремонтных работ, затрагивающих технологическое оборудование и системы вентиляции. По содержанию ВХ в воздухе рабочей зоны класс условий труда работников основных профессий отнесён к вредному (3-й класс) 1–2 степени. Оценка экспозиционной 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), которая статистически значимо ($p < 0,05$) превышала таковую у ИТР ($3,2 \pm 0,3$ г) (Мещакова Н. М. с соавт., 2013). Химические нагрузки аппаратчиков и слесарей-ремонтников практически одинаковы, что позволило объединить лиц указанных профессий в одну группу (основную) для изучения состояния их здоровья. Вместе с тем расчёты экспозиционной нагрузки для работников предприятия за весь период их работы, выявили, что изучаемая величина у слесарей-ремонтников превышает нагрузку аппаратчиков на 11,1 г (Тараненко Н. А. с соавт., 2010; Шаяхметов С. Ф. с соавт., 2008). Данный факт свидетельствует о необходимости определения экспозиционной нагрузки для каждого работника индивидуально.

1.2 Изменения нервной системы при хроническом воздействии винилхлорида

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов установлено, что ВХ способен оказывать воздействие на нервную систему

человека, находящегося с ним в производственном контакте (Антонюженко В. А. с соавт., 1980; Гнесина Е. А. с соавт., 2002; Капустина Е. В. с соавт., 2015; Катаманова Е. В. с соавт., 2016; Мещерягин В. А. с соавт., 2012; Русанова Д. В. с соавт., 2008; Соседова Л. М. с соавт., 2011; Burns C. J. et al., 2006; Langauer-Lewowicka H. et al., 1982). П. И. Калягановым (2002) был проведён анализ историй болезни 91 работника различных профессий с хронической винилхлоридной болезнью (ВБ). Автором выявлено, что при первичном установлении диагноза хронической ВБ большинство обследованных (44 %) были в возрасте от 30 до 39 лет. Производственный стаж до установления диагноза профессионального заболевания у аппаратчиков составлял в среднем 12 лет, у слесарей и лаборантов – 15 лет, упаковщиков готовой продукции – 16 лет и у инженерно-технических работников (ИТР) – 20 лет.

Данные научной литературы свидетельствуют, что клинические проявления начальных стадий ВБ развиваются постепенно, в основном у работников с большим производственным стажем и на раннем этапе характеризуются неспецифическими функциональными (неврозоподобными) расстройствами по типу астеноневротического или астеновегетативного синдромов, синдромов вегетативно-сосудистой дистонии и полиневропатии (Podoll K. et al., 1990). Основными жалобами являлись головные боли тупого, ноющего или давящего характера, боли в конечностях неопределённой локализации, которые чаще имели ломящий характер, усиливаясь в покое и в ночные часы. Довольно частыми оказались жалобы на зябкость дистальных отделов конечностей, особенно рук, чувство онемения в пальцах, ощущение ползания мурашек в них, а также побеление пальцев и слабость в кистях (Каляганов П. И., 2002). Отмечались также мозжечковые симптомы, поражение тройничного нерва, лёгкие пирамидные нарушения (Kang D. M. et al., 2014; Langauer-Lewowicka H., 1982).

Развитие вегетативно-сенсорной полиневропатии при производственном воздействии ВХ сопровождалось диффузными болями и парестезиями в конечностях (верхних и нижних), снижением болевой чувствительности по полиневритическому типу, а также вегетативно-сосудистыми расстройствами

на кистях и стопах (акроцианоз, акрогипергидроз, акрогипотермия, спастико-атоническое состояние капилляров и др.). Было отмечено, что у работников с производственным стажем 20 лет и более признаки, характерные для полиневропатии, обнаруживались в 96,2 % случаев, начальные проявления имели место даже при стаже работы около 5 лет (Мещерягин В. А. с соавт., 2012; Kaliaganov P. I., 2002; Kurzbauer H. et al., 1988; Langauer-Lewowicka H. et al., 1983; Petkova V. et al., 1992; Pirastu R., 2003).

У части больных выявлялись нерезко выраженные нарушения черепно-мозговой иннервации (анизокория, снижение корнеальных рефлексов, нарушение конвергенции, нистагмозид, расстройство чувствительности на лице), у большинства – небольшие изменения в рефлекторной сфере, нарушения чувствительности, проявлявшиеся снижением болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах конечностей. У всех больных отмечены нарушения в сфере вегетативной нервной регуляции. Они характеризовались отклонениями в проявлении церебро-сердечных рефлексов, изменении чувствительности к ультрафиолетовому облучению, расстройствами терморегуляции, различного рода асимметриями. Характерными были нарушения в сфере вегетативно-сосудистой регуляции (лабильность вазомоторов, потливость, стойкий разлитой дермографизм) (Лемешевская Е. П., 2001). У работников, контактирующих с ВХ, выявлялись нарушения сна: повышенная сонливость, изменения ночного сна (поверхностный сон с частыми пробуждениями, устрашающие сновидения) (Гнесина Е. А. с соавт., 1978, 1980; Катаманова Е. В., 2016; Мещерягин В. А., 2012). В 80-е, 90-е годы психические расстройства при хронической винилхлоридной интоксикации протекали в виде астенизации различной степени выраженности (от небольшой утомляемости до значительных астении и адинамии), эмоциональной неустойчивостью, истероформными реакциям, а также пароксизмально возникавшими ипохондрическими и депрессивными состояниями (Лемешевская Е. П., 2000; Kurzbauer H., 1988; Podoll K. et al. 1990).

Обращает на себя внимание тот факт, что после прекращения контакта с ВХ неврозоподобный симптомокомплекс постепенно исчезал. При этом симптомы,

свидетельствующие об органическом поражении ЦНС, длительно сохранялись и были тем более стойкими, чем длительнее был стаж, вне зависимости от того, значительными или небольшими были превышения концентрации токсического агента (Антонюженко В. А., 1980; Старчукова И. В., 2014).

Токсическая энцефалопатия развивалась у работников, начинавших работу в условиях воздействия больших концентраций ВХ. Выявлено, что сроки её формирования во всех случаях были поздними (10 и более лет от начала производственного контакта с токсикантом) (Антонюженко В. А., 1980). Представляется важным, что этот симптомокомплекс развивался и через длительный период после прекращения контакта с ВХ (Podoll K. et al., 1990). Вместе с тем авторы не рассматривали в своей работе возможные патогенетические механизмы формирования винилхлоридной нейроинтоксикации.

Нарушения в двигательной сфере проявлялись большой диффузной мышечной слабостью, а также лёгкими парезами по дистальному типу (Антонюженко В. А., 1980; Катаманова Е. В. с соавт., 2015; Русанова Д. В., 2008).

При исследовании биопотенциалов головного мозга работников, контактировавших с ВХ, указывалось на наличие патологических изменений (Катаманова Е. В. с соавт., 2007, 2016; Кудаева И. В. с соавт., 2015; Kang D. M., 2014; Podoll K. et al., 1990; Sinczuk-Walrzak H., Glunzycz M., 1982). Так, В. А. Антонюженко с соавт. (1980), проанализировав электроэнцефалограммы 30 пациентов ВБ, выявили, что только у троих полученные результаты могли быть отнесены к визуально неизменным. Во всех остальных случаях отмечены те или иные нарушения ЭЭГ-рисунка. Все выявленные на ЭЭГ сдвиги свидетельствовали о нарушении функции срединных структур головного мозга (верхнестволового и диэнцефального уровней ЦНС). Вместе с тем авторы не уточняли длительность контакта пациентов с ВХ и сроки проведения обследования от начала работы с токсикантом, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Электрофизиологические исследования у 64 человек, длительно контактировавших с ВХ, выявили в значительном числе случаев лёгкие аксональные повреждения в дистальных отделах периферических нервов

преимущественно нижних конечностей, вовлекающие двигательные нервные волокна и, возможно, чувствительные терминалы, однако повреждения нервной проводимости не было обнаружено (Perticoni G. F. et al., 1986).

В то же время электрофизиологические исследования периферических нервов работников с длительной винилхлоридной интоксикацией выявили изменения скорости проведения в периферических нервах (Carpenter P. et al., 1985). Современные исследования подтвердили данный факт (Капустина Е. А. с соавт., 2007; Катаманова Е. В. с соавт., 2016; Русанова Д. В. с соавт., 2012).

Многочисленные экспериментальные исследования указывают на нейротоксичность ВХ, причём как в отношении центральной, так и периферической нервной системы с изменениями морфофункциональных и нейрофизиологических её характеристик (Рукавишников В. С. с соавт., 2009, 2013; Соседова Л. М. с соавт., 2008, 2009; Соседова Л. М., Капустина Е. А., 2008; Sahmel J., 2009).

По характеру токсического действия на организм человека ВХ принадлежит к группе веществ с наркотическим действием (Антонюженко В. А., 1980; Гнесина Е. А. и др., 1978; Каляганов П. И., 2002; Могиленкова Л. А., 2011; Podoll K. et al., 1990; Wilken J. A., 2015). Первичным пунктом приложения при действии таких веществ являются область гипоталамуса и ростральные отделы ретикулярной формации мозгового ствола (Катаманова Е. В. с соавт., 2016; Стулова Е. А., 1973). Анализ клинических данных даёт основания полагать развитие при производственном контакте с ВХ не только функционально-динамических сдвигов, но и органической патологии, свидетельствующей о преимущественном поражении стволово-гипоталамических структур.

Некоторые авторы рассматривают энцефалопатию, развившуюся в результате контакта с ВХ, как результат токсического действия яда на подкорковые центры, при этом немаловажное значение в её возникновении, придаётся ангиопатии (Антонюженко В. А., 1980; Мещерягин В. А., 2012; Шишелова А. Ю., 1999; Brinker K., 2012; Kurzbauer H., 1998; Langauer-Lewowicka H., 1983).

Таким образом, ВХ является типичным нейротоксикантом, воздействующим на нервную систему человека. Многочисленными клиническими наблюдениями выявлено, что хроническая интоксикация с поражением нервной системы развивается через 5–10 лет от начала контакта с данным веществом. При этом развиваются астеноневротический синдром, вегетативно-сосудистая дистония, полиневропатии, нарушения сна. В единичных работах указывалось, что изменения, выявляемые в ЦНС, формировались через некоторое время после прекращения контакта с ВХ (Катаманова Е. В. с соавт., 2016; Batke M., 2011; Gennaro V., 2003; Mundt K. A., 2000).

1.3 Роль полиморфизма генов в формировании патологии сердечно-сосудистой системы, нарушения гепатобилиарного аппарата при хроническом воздействии винилхлорида

Поступающий в организм ВХ распадается на окись хлорэтилена, монохлоруксусную и тиогликолевую кислоты, которые способны связываться с сульфгидрильными и аминными радикалами. С использованием меченого С14 ВХ установлено, что 95 % его выводятся из организма в течение 24 ч, 5 % – в последующие 3 сут. (Дорогова В. Б., 2006, 2010; Дюбанкова Э. Н., Быховский А. В., 1979; Журба О. М. с соавт., 2012, 2014, 2017; Макаров И. А., 1982; Bolt H. M., 2005; Dogliotti E., 2006; Wu F., 2013). Метаболиты ВХ в основном выделяются с мочой и состоят из серосодержащих компонентов (Журба О. М. с соавт., 2016, 2019; Шаяхметов С. Ф. с соавт., 2017; Bolt H. M. et al., 1978; Chiang S. Y., Swenberg J. A., 1997; Guardiola J. J., 2016; Mocchi F., 2003).

Установлено, что уровень ВХ в организме является дозозависимой величиной, а процесс выделения тиоловых метаболитов с мочой – величина постоянная, из чего следует, что чем большее количество ВХ поступает в организм, тем дольше его метаболиты будут находиться в тканях, стимулируя выработку антител. Ковалентные связи метаболитов ВХ с белками и нуклеиновыми кислотами прочны и продолжительны (Алексеев Р. Ю., 2011,

2012; Бодиенкова Г. М. с соавт., 2008, 2012, 2013; Журба О. М. с соавт., 2018; Макаров И. А., Федотова И. В., 1983).

Антитела, фиксирующиеся на нуклеиновых кислотах ядра, блокируют функциональные центры клеточного образования и, наоборот, создают новые патологические функциональные центры. Морфологическим эквивалентом этой перестройки являются хромосомные aberrации, количество которых у лиц, контактирующих с ВХ выше, чем в контрольных группах (Бодиенкова Г. М. с соавт., 2014; Курчевенко С. И., 2018; Barbin A., 1998; Bolt H. M., 2005; Dogliotti E., 2006; Flatke N. et al., 1990; Veraldi A., 2006; Ward E. et al., 2001). Другими словами, ВХ способен оказывать воздействие на генетический аппарат клеток, что ставит вопрос о возможности появления нежелательных эффектов в последующих поколениях, с развитием патологии нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем (Бодиенкова Г. М. с соавт., 2012, 2018; Капустина Е. А. с соавт., 2015; Brown J. M. et al., 2005; Li Y. et al., 2003; Wang A.H. et al., 2008).

В настоящее время известно много вариантов полиморфных генов, мутации которых влияют на этиопатогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди них – гены, регулирующие тромбообразование, липидный обмен, воспалительные реакции, работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, функционирование эндотелия и другие (Таблица 1).

Аполипопротеин С3 – транспортный белок, входящий в состав липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон (Mendivil C. O. et al., 2011; Olivieri O. et al., 2010). При повышенной экспрессии гена *APOC3* происходит избыточное угнетение липопротеинлипазы, что, в свою очередь, сопровождается повышением уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, хиломикрон (Graham M. J. et al., 2013).

Таблица 1 – Характеристика исследованных генов

Гены	Вид полиморфизма	Локализация в геноме / идентификационный номер SNP	Функция фермента	Фенотип минорного варианта	Средние частоты генотипов
AGT ген ангиотензина	C521T Thr174Met	1q42.2 rs 4762	Ген <i>AGT</i> кодирует белок AGT, сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I.	C/T и T/T – генотипы, ассоциированные с гипертонией	C/C-0.83 C/T-0.14 T/T-0.03
	T704C Met235Thr	1q42.2 rs 699		T/C и C/C – генотипы, ассоциированные с гипертонией	Встречаемость С-аллеля в европейской популяции составляет 41 %
APOC3 ген аполипопротеина С-III; АРОС3	C3238G	11q23,3 rs5128	Аполипопротеин С-III секретируемый является компонентом как ЛПВП, так и частиц липопротеина, содержащих аполипопротеин, ухудшает катаболизм и поглощение апоВ- в печени. Содержащий липопротеины, по-видимому, усиливает катаболизм частиц ЛПВП, усиливает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и активирует пути воспалительной передачи сигналов.	<i>APOC3</i> ингибирует LPL, а также повышает уровень триглицеридов в плазме посредством механизма, независимого от LPL. Субъекты с генотипами GC/GG и диабетом демонстрировали сиг. более высокий уровень триглицеридов, общего холестерина по сравнению с субъектами CC.	G = 0,1 C = 0,9

Таблица 1 (продолжение)

Гены	Вид полиморфизма	Локализация в геноме / идентификационный номер SNP	Функция фермента	Фенотип минорного варианта	Средние частоты генотипов
<p><i>LPL</i> ген липопротеин-липазы</p>	<p>1421C> G <i>Ser447Ter</i></p>	<p>8p21.3 rs328</p>	<p>Полиморфизм снижают активность LPL в плазме. Кроме того, снижение активности LPL в плазме было связано с повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ЛПВП.</p>	<p>Носители полиморфизма 447X имели на 0,05 ммоль/л (95% ДИ 0,04–0,07) более высокие уровни холестерина ЛПВП и на 0,15 ммоль/л (95% ДИ 0,12–0,19) более низкие уровни триглицеридов, чем не носители. У лиц, которые имели генотип <i>Ser447X XX</i>, был значительно повышенный риск ИБС по сравнению с теми, кто нёс другие генотипы <i>Ser447X</i>.</p>	<p>C = 0,91 G = 0,09</p>
<p><i>APOE</i> ген аполипопротеина E</p>	<p>T137C <i>leu28Pro</i></p>	<p>19q13.32 rs429358</p>	<p>Аполипопротеин E является сайтом распознавания рецепторов, участвующих в очистке от остатков липопротеинов и хиломикрон очень низкой плотности. Белок, кодируемый этим геном, является основным апопротеином хиломикрона. Он связывается со специфическим рецептором печени и периферических клеток и необходим для нормального катаболизма компонентов, богатых ТГ, и липопротеинов.</p>	<p>Мутация полиморфизма <i>Leu28Pro</i> гена <i>APOE</i> приводит к изменению структуры молекулы аполипопротеина, нарушает механизм липидного обмена и потенцирует гиперлиппротеинемию.</p>	<p>T = 0,997 C = 0,003</p>

Таблица 1 (продолжение)

Гены	Вид полиморфизма	Локализация в геноме / идентификационный номер SNP	Функция фермента	Фенотип минорного варианта	Средние частоты генотипов
<p><i>eNOS3</i> ген синтазы оксида азота эндотелиальной</p>	<p><i>C786T</i></p>	<p>7q36.1 rs2070744</p>	<p>Оксид азота синтезируется из L-аргинина с помощью синтаз оксида азота. Вариации в этом гене связаны с восприимчивостью к коронарному спазму.</p>	<p>Мутация -786T-C привела к значительному снижению активности промотора гена <i>eNOS</i>. Мутация -786T-C в промоторной области гена <i>eNOS</i> снижает транскрипцию гена и тесно связана с коронарной спастической стенокардией и инфарктом миокарда.</p>	<p>C = 0,2344 T = 0,7656</p>
<p><i>AGTR1</i> ген рецептора ангиотензина 1</p>	<p><i>A11166C</i></p>	<p>3q24 rs5186</p>	<p>Ангиотензин II является важным эффектором, контролирующим кровяное давление и объем в сердечно-сосудистой системе. Рецепторы типа 1 опосредуют основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II.</p>	<p>Выявили связь между несколькими полиморфизмами гена <i>AGTR1</i> и артериальной гипертензией.</p>	<p>A = 0,77301 C = 0,22699</p>

Липопротеинлипаза играет центральную роль в метаболизме липидов, гидролизуя богатые триглицеридами частицы в мышцах, жировой ткани и макрофагах, тем самым генерируя свободные жирные кислоты и глицерин для утилизации и хранения энергии (Goldberg I. J., 1996). Благодаря своей способности связываться одновременно как с липопротеинами, так и с рецепторами клеточной поверхности, LPL также играет некаталитическую роль в качестве лиганда во взаимодействиях липопротеинов с клеточной поверхностью. *LPL* ген содержит 10 экзонов и кодирует зрелый белок из 448 аминокислот (Fisher R. M. et al., 1997). В гене *LPL* выявлено несколько полиморфизмов, в том числе, *BamHI*, *PvuII* и *Ser447X* (Corella D. et al., 2002). Среди этих вариаций полиморфизмы *HindIII*, *Ser447X* и *PvuII* являются наиболее распространёнными и рассматриваются в качестве возможной причины изменений в составе липопротеидов плазмы крови.

Полиморфизм *Ser447X* связан с заменой цитозина (C) на гуанин (G) в положении 1959, что приводит к супрессии двух концевых аминокислот – серина и глицина в 447 положении (Ukkola O. et al., 2001). Известно, что полиморфизм *Ser447Ter* гена *LPL* фенотипически реализуется в виде активной изоформы LPL, обладающей высокой скоростью гидролиза триглицеридов до глицерина и свободных жирных кислот с последующим депонированием их в подкожную жировую клетчатку (Liu H. W. et al., 2013). Связь между полиморфизмами *LPL* и риском АГ и ишемической болезнью сердца исследуется в течение тридцати лет. Однако полученные результаты носят противоречивый характер. Так, имеются сведения, что некоторые из полиморфизмов генов, в том числе *Ser447X* снижают активность LPL в плазме, что приводит к повышению уровня ТГ и снижению концентрации ЛПВП, что может способствовать риску АГ и ишемической болезни сердца (Xie L., You-Mei L., 2017). С другой стороны, существуют данные, что, изменения липидного профиля у носителей варианта *Ser447Ter* согласуется с повышенной аффинностью связывания LPL с рецептором, важного для LPL-опосредованного поглощения липопротеинов рецепторами на клеточной поверхности (Nierman M. C. et al., 2007).

Принципиально важную роль в развитии механизмов, координирующих энергетический баланс в адипоцитах, играет аллельный полиморфизм генов, продукты которых участвуют в обеспечении метаболизма липидов (Davies B. S. J. et al., 2012). Среди таких генов, кроме гена липопротеинлипазы, является ген аполипопротеида E (*ApoE*) (Lee M. J. et al., 2013).

Данный ген изучается как один из наиболее известных генов, полиморфизм которого оказывает выраженное влияние на уровень липидов крови и предрасположенность к ряду сердечно-сосудистых заболеваний. Белок АпоЕ человека состоит из 299 аминокислот и двух доменов: один связывается с липидами, а второй определяет связывание с АпоЕ-рецепторами на клетках печени и клетках периферических тканей, удаляя избыток ЛПНП, хиломикронов из крови. Также АпоЕ модулирует активность липопротеиновой липазы. В мозге АпоЕ синтезируется астроцитами и микроглией, а рецепторы к нему экспрессируются нейронами. Таким образом, АпоЕ доставляет холестерин от глиальных клеток мозга к нейронам. Аминокислотные замены влияют на структуру АпоЕ, его стабильность и родство с рецепторами. В результате меняется метаболизм липопротеинов, что может предрасполагать к липидным нарушениям и их последствиям (Davies B. S. J. et al., 2012).

Белок аполипопротеин E кодируется геном *APOE*, который локализуется в хромосоме 19 и находится в кластере с другими аполипопротеинами *APOC1* и *APOC2*. Ген содержит четыре экзона. Генотип *28Pro* гена *APOE* ассоциируются с повышением уровней триглицеридов и холестерина в крови и с повышенным риском болезни Альцгеймера (Mooijjaart S. P. et al., 2006). Мутации полиморфизма *Leu28Pro* гена *APOE* приводит к изменению структуры молекулы аполипопротеина, нарушает механизм липидного обмена и потенцирует гиперлипопротеинемию. Примером изменения взаимодействия мутантного *APOE* с рецепторами на поверхности клеток печени может служить механизм нарушения липидного обмена из-за изменения структуры молекулы липопротеина.

Другой механизм, через который *APOE* может индуцировать развитие АГ связано с провоспалительной активностью этого липопротеина. Циркулирующий

в плазме АРОЕ обладает способностью связываться с липидами, способствует их эндоцитозу антигенпрезентирующими клетками сосудистой стенки (макрофагами и Т-лимфоцитами) (Van den Elzen P. et al., 2005). Элиминация липидных антигенов из системного кровообращения осуществляется посредством развитие воспалительного процесса в эндотелии, влекущее за собой снижение эластичности сосудов.

Данный процесс протекает на фоне снижения уровня оксида азота. В связи с этим был изучен полиморфизм *C786T* гена *eNOS3*, который отвечает за выработку эндотелиального оксида азота (NO) – синтазы (eNOS). Этот фермент участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. NO обладает протекторным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. Подавление или снижение активности eNOS приводит к недостатку оксида азота — дисфункции эндотелия, которой, согласно классической теории «ответ на повреждение», отводится основная роль в атерогенезе.

Согласно литературным данным, у людей с патологическим генотипом промотора гена *eNOS3* (CC) наблюдается увеличение тонуса венечных артерий, повышенная склонность к коронарному спазму (Soubrier F., 1999).

Полиморфизмы гена *eNOS* определены в 11 местах, 8 из которых выступают в качестве возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изученными являются полиморфизм *4a/b* интрона, полиморфизм *G894T* (*Glu298Asp*) 7-го экзона и полиморфизм *C786T* (rs 2070744) промотора гена *eNOS* (Goswami S. et al., 2014). Существует ряд полиморфизмов гена, кодирующего эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), часть из которых связаны с изменением в плазме крови содержания NO (оксида азота), в частности, полиморфизм в промоторе *786T>C* приводит к значительному сокращению количества самого фермента eNOS (Soubrier F., 1999).

Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I. Существует около 15 различных аллельных вариантов гена *AGT*.

Ассоциация с развитием гипертензии показана для замены тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 704 последовательности ДНК гена *AGT* – данный участок называется генетическим маркером *T704C*. В результате такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 235 аминокислотной последовательности происходит замещение аминокислоты метионина на триптофан (*Met235Thr*), а также повышается базальный уровень транскрипции гена. Наличие одного или двух С аллелей *AGT* (235) приводит к существенному повышению ангиотензина II (АТ II), поэтому полиморфизм *M235T* ассоциирован с артериальной гипертензией (Sethi A. A. et al., 2003). Из-за этого у людей с генотипом С/С в плазме увеличивается концентрация ангиотензиногена на 10–20 %, по сравнению с генотипом Т/Т (Schelleman H. et al., 2007). Встречаемость С-аллеля в европейской популяции составляет 41 %.

Ассоциация с развитием АГ показана также для замены цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 521 последовательности ДНК гена *AGT*. Данный участок называется генетическим маркером *C521T*. В результате такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 174 аминокислотной последовательности происходит замещение аминокислоты триптофана на метионин (*Thr174Met*). Генотип С/С встречается у 83 % населения России, С/Т – у 14 %, Т/Т – у 3 %. При исследовании распределения генотипов в группе пациентов старше 45 лет с АГ выявлено увеличение частоты встречаемости генотипа С/Т примерно в 5 раз, по сравнению с контрольной группой, не имеющей в анамнезе сердечно-сосудистых патологий. Также наличие в генотипе аллеля Т существенно повышает риск развития ишемической болезни сердца (Mustafina O. E. et al., 2012).

Изучение у пациентов с ВБ содержания медиаторов, характеризующих тонус нервной системы, показало, что симпатическая медиация у большинства больных не была изменена. Основные нарушения выявлены в показателях медиаторов парасимпатического отдела нервной системы, заключающиеся в колебаниях содержания ацетилхолина, достоверном снижении коэффициента калий/кальций, что косвенно свидетельствовало об угнетении тонуса парасимпатического отдела и относительном преобладании симпатического. Длительное превалирование

симпатической иннервации приводит к формированию стойкой АГ и, как следствие, развитию гипертрофии левого желудочка (Измеров Н. В., 2003; Кудалева И. В. с соавт., 2009, 2017; Criscuolo M., 2014).

При длительном воздействии ВХ нарушаются обменные процессы в печени, повышается ее ферментативная активность (Бударина Л. А., 2014; Saad A. A., 2000), изменяется белковый (Han W., 2014; John Luo J. C., 2003), липидный обмен (Кудалева И. В., 2014), нарушается биотрансформация ксенобиотиков (Дьякович О. А., 2012; Дьякович О. А. с соавт., 2012; Рембовский В. Р., 2006), изменяются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Кудалева И. В. с соавт., 2008; Ляхович В. В., 2005, 2006).

Рядом отечественных и зарубежных авторов изучен канцерогенный эффект ВХ, особенно в отношении печени (Вяткин И. Н. с соавт., 2012; Boffetta P., 2003; Collins J. J., 2014; Fedeli U., 2019; Guido M., 2016; Hozo I., 2000; Hsieh H. I., 2010; Lewis R., 2003; Swaen G. M., 2005; Ward E., 2001; Weihrauch M., 2001), рассчитаны канцерогенные риски и риски заболеваемости от воздействия ВХ (Дьякович О. А., 2014; Ефимова Н. В. с соавт., 2017; Тимофеева С. С. с соавт., 2017; Lang A. L., 2018; Mastrangelo G., 2003, 2004; Mundt K. A., 2017). Показано, что ВХ при длительном воздействии на организм может вызвать различные изменения в печени: от развития токсически обусловленного стеатогепатита, подтверждённого результатами ультразвукового исследования (Cave M., 2010; Infante P. F., 2009; Maroni M., 2003; Sherman M., 2009; Wahlang B., 2013) до цирроза печени (Frullanti E., 2012, 2013; Hsiao T. J., 2004; Kim H. R., 2010).

Следует отметить, что в научной литературе недостаточно данных об уровнях распространённости и клинических особенностях нервно-психических, сердечно-сосудистых заболеваний у работников производства ВХ, а также патологии гепатобилиарной системы в зависимости от экспозиционной нагрузки, что и обусловило необходимость проведения такого рода исследований.

ГЛАВА 2 ОБЪЁМ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных лиц

Объектами исследований являлись 165 экспонированных ВХ 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, с 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 (АСКОРС) и рисков основных общепатологических синдромов (РООС) (Дьякович М. П. с соавт., 2014; Мещаклова Н. М. с соавт., 2015, 2017, 2019).

Для углублённого обследования в условиях стационара в основную группу вошли 58 работников (средний возраст – $46,9 \pm 0,9$ года; средний стаж работы – $23,3 \pm 1,9$ года), из которой были сформированы 2 подгруппы в зависимости от экспозиционной нагрузки: I подгруппа – 31 работник с высоким уровнем экспозиционной нагрузки (средний возраст – $47,4 \pm 0,96$ года; средний стаж – $24,2 \pm 1,2$ года), во II подгруппу вошли 27 лиц с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки (средний возраст – $46,9 \pm 1,8$ 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).

На основе современных методических разработок (Руководство 2.1.10.1920-04; Мещаклова Н. М. с соавт., 2013) в соответствии с «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса» сотрудниками группы математической обработки и моделирования

(руководитель – д.б.н. М. П. Дьякович) для уточнения производственной обусловленности нарушений здоровья у обследуемых были произведены расчёты условной величины – предельно безопасного уровня нагрузки (ПБУН) 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 токсической нагрузки позволили сформировать из числа обследованных работников группы с различными уровнями превышения ПБУН ВХ, в итоге были выделены две группы лиц: с высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ (превышение до 4 раз) и чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ (превышение более 4 раз) (Таблица 2).

Таблица 2 – Уровни экспозиционной нагрузки ВХ, мг

Уровни	Средняя величина, М ± m
Высокий	489,3 ± 29,6
Чрезвычайно высокий	691,9 ± 84,2
ПБУН	122,5 ± 31,4

Первая подгруппа представлена 31 работником с высокой степенью экспозиционной нагрузки (возраст – $47,4 \pm 0,96$ года, стаж работы во вредных условиях – $24,24 \pm 1,20$ года). Во вторую подгруппу вошли 27 лиц с чрезвычайно высокой степенью экспозиционной нагрузки (возраст – $46,77 \pm 1,86$ года, стаж – $22,33 \pm 2,11$ года).

2.2 Методы обследования работающих в контакте с винилхлоридом

2.2.1 Методы клинического неврологического обследования

Неврологический осмотр пациентов проводился по стандартной схеме обследования, которая состояла из исследования поражений черепно-мозговых

нервов, двигательной, чувствительной, рефлекторной, мозжечковой сфер, координации, выявления менингеальных симптомов, определения корковых функций.

2.2.2 Нейрофизиологические и функциональные методы

Нейрофизиологические методы (1584 измерения) включали регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) (88 измерений) при стимуляции правого срединного нерва в области запястья на базе электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт», город Иваново. Вызванные потенциалы регистрировались с точки Эрба, с шейного отдела спинного мозга (остистый отросток VII шейного позвонка) и со скальпа (точки Срс, Срi, согласно схеме 10–20 %). Применялся стимул электрического тока длительностью 0,2–0,3 мс, количество усреднений – 500–1000, эпоха анализа – 50–60 мс. При интерпретации полученных результатов использовались критерии оценки основных пиков и межпиковых интервалов ССВП: увеличение латентности N9 этого показателя свидетельствует о нарушении проведения на периферическом уровне. Амплитуда N9 измеряется от его пика до последующего позитивного отклонения, её снижение свидетельствует о дисфункции на уровне плечевого сплетения.

Спинальные потенциалы оценивались на отведении С7-Fz. Латентность N13 измерялась по его пику. Амплитуда N13 измерялась от его пика до нижней точки широкого позитивного отклонения, следующего за комплексом N13. Снижение свидетельствует о дисфункции на уровне шейного утолщения спинного мозга.

При записи Сс-Fz имеется ряд компонентов и прежде всего негативно-позитивный комплекс N20–P23, которые являются потенциалами ближнего поля и отражают первичную корковую активацию соматосенсорной зоны. Амплитуда измеряется от пика N20 до позитивности P23.

Межпиковый интервал N9–N13 определяет проведение в сегменте плечевое сплетение-спинной мозг. Соответственно он может увеличиваться при нарушении проведения через плечевое сплетение, задние корешки и спинной мозг.

Межпиковый интервал N11–N13 отражает проведение по шейному отделу спинного мозга.

Межпиковый интервал N13–N20 определяет проведение от шейного утолщения через ствол и внутреннюю капсулу до соматосенсорной коры. Иногда его обозначают как время центрального проведения (central conduction time, CCT). Этот интервал увеличивается при поражениях любого генеза, затрагивающих центральные соматосенсорные пути (Гнездицкий В. В., 1997).

Регистрация ЭЭГ (88 измерений), зрительных, слуховых, когнитивных вызванных потенциалов (ВП) (264 измерения) осуществлялась на компьютерном многофункциональном комплексе для исследования ЭЭГ и ВП «Нейрон-Спектр-4», ООО «Нейрософт», Россия. В нашем исследовании использовалась методика определения длиннolatентных зрительных ВП на вспышку. В качестве стимула использовалась световая вспышка от газоразрядной импульсной лампы, длиной волны – 640 нм, с подачей стимула монокулярно при закрытых глазах пациента. Эпоха анализа – 500 мс, число усреднений – 100. При описании ЗВП на вспышку характеризовался пик P200. Кроме того, для характеристики зрительных ВП на вспышку использовались параметры: задержка ответа, длительность и максимальная амплитуда ответа. Исследования проводились со скоррегированной остротой зрения.

При исследовании длиннolatентные слуховые ВП в качестве стимула применялся звуковой щелчок, подающийся бинаурально с помощью головного телефона, в виде короткого импульса прямоугольной формы с количеством усреднений 100, эпохой анализа – 500 мс. Диапазоны значений латентных периодов указанных компонентов ДСВП следующие: P1 – 40–70 мс, N1 – 90–110 мс, P2 – 180–220 мс, N2 – более 220 мс. В зависимости от интенсивности и характера звуковой стимуляции межпиковые амплитуды в норме составляют от 2 до 10 мкВ. Для сравнения показателей V-волны в изучаемых группах при апробации прибора была подобрана контрольная группа практически здоровых людей мужского пола идентичного возрастного состава, без нарушения сенсорных функций.

Методика определения когнитивных ВП (P300) основывалась на подаче в случайной последовательности серии двух стимулов, среди которых есть незначимые и значимые (на которые испытуемый должен реагировать), которые нерезко, но отличаются по параметрам друг от друга. Применяли стимуляцию в ситуации случайно возникающего события («Odd-ball paradigm») на слуховые стимулы с наличием отдельных триггеров для запуска и усреднения редких (значимых стимулов мишеней – target) и частых (незначимых, стандартных) событий. Стимуляция – бинауральная, длительность стимула – 50 мс, интенсивность – 80 дБ, период между стимулами – 1 с, частота тона: для значимого – 2000 Гц, вероятность 20–30 %, для незначимого – 1000 Гц, вероятность 70–80 %. Использовали электроды С3 и С4, отведение относительно ипсилатерального ушного или мастоидного электрода А1 или А2. На первый вход подключается электрод С3 (С4). Заземляющий электрод – Frz. Чувствительность – 20 мкВ/дел при записи, после усреднения – до 5 мкВ/дел. Частотная полоса – 0,1(0,5)–30 Гц. Переходное сопротивление электродов – не выше 10 кОм. Эпоха анализа – 750–1000 мс. Раздельно для значимых и незначимых стимулов и число усреднений устанавливается равным 30 (для значимых стимулов). Нормативные данные P300 у здоровых людей для латентности составляют 312 ± 25 мс, для амплитуды – $11,7 \pm 3,2$ мкВ.

Основные параметры для анализа: латентность N2, мс; амплитуда N2 как межпиковая амплитуда P2/ N2, мкВ; латентность P3(300), мс; амплитуда P3(300), мкВ; измеряется либо от изолинии, либо – чаще – как межпиковая амплитуда N 2/P3; межпиковые латентности N2–P3 (есть данные, что крутизна волны P3 связана с объёмом оперативной памяти у испытуемого; длительность волны P3 чаще используется как межпиковая латентность N2–N3 в мс (Гнездицкий В. В., 2004).

Стимуляционная электронейромиография (88 измерений) с тестированием чувствительных и двигательных волокон смешанных нервов верхних и нижних конечностей проводилась по общепринятой методике (Бадалян Л. О., 1986) с помощью электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» (Иваново) (ТУ 9442-014-1318158-2001), регистрационное удостоверение N 150101.

Электрокардиография проведена по стандартной методике на 12-канальном электрокардиографе МАС 1200, США. Все обследуемые были проконсультированы кардиологом.

2.2.3 Методы психологического обследования

Экспериментально-психологическое обследование, включающее изучение мнестико-интеллектуальной (880 измерений) и эмоционально-личностной сфер (264 измерения) реализовывалось посредством серии тестов, после тестирования обследуемых консультировал психиатр (Таблица 3).

Таблица 3 – Методы экспериментально-психологического обследования, используемые в работе

Сфера исследования	Методика/нормативные показатели	Литературный источник
Зрительная образная память	«Образная память»: количество правильных ответов после 20-секундного предъявления таблиц с 16 рисунками – 6 и более правильных ответов	Ахмеджанов Э. Р., 1995
Оперативная память	Методика «Оперативная память»: 30 б. и выше	Ахмеджанов Э.Р. 1995
Вербальная кратковременная и долговременная память	«Заучивание 10 слов» по А. Р. Лурия: 8–10 слов	Балин В. Д., 2000
Коэффициент уровня невербального интеллекта	Методика прогрессивных матриц Дж. Рэйвена: 130 и выше – весьма высокий; 120–129 – высокий; 110–119 – норма; 90–109 – средний уровень; 80–89 – сниженный уровень; 70–79 – пограничный уровень; 69 и ниже – умственный дефект	Бурлачук Л. Ф., 1999
Когнитивный потенциал	Тест «Часы»: 7 и выше	Яхно Н. Н., 2011
Ассоциативное мышление	«Исключение слов»: 17–18 б. – выше среднего; 11–14 б. – средний; 8–10 б. – ниже среднего	Шапарь В. Б., 2002
Концентрации внимания	«Кольца Ландольта»: ниже 390 б. – значительные нарушения; 390–450 б. – умеренные; 450–490 б. – лёгкие; 490 б. и более – норма	Бурлачук Л. Ф., 1999

Таблица 3 (продолжение)

Сфера исследования	Методика/нормативные показатели	Литературный источник
Продуктивность внимания	Проба Э. Крепелина: 122–184 б. – норма; 92–121 б. – легко выраженные нарушения внимания; 61–91 б. – умеренно выраженные; 60 б и менее – выраженные	Мягков И. Ф., 1999
Уровень личностной и реактивной тревожности	Спилбергера – Ханина: 20–30 б. – низкая; 31–45 б. – умеренная; 40–80 б. – высокая	Бурлачук Л. Ф., 1999
Уровень депрессии	Опросник В. Зунга: 50 б. и ниже – отсутствие; 51–59 б. – лёгкая; 60–69 б. – субдепрессия; 70 б. и выше – депрессия	Ахмеджанов Э. Р., 1995
Уровень невропатизации и психопатизации	Опросник уровня невропатизации и психопатизации: 0 б. – нет; 1 б. – низкая; 2 б. – высокая; 3 б. – очень высокая	Балин В. Д., 2000
Уровень астенического состояния	Методика ШАС: 50 б. – отсутствие астении; 51–75 б. – слабая астения; 71–100 б. – умеренная; 101 б. и выше – высокая	Балин В. Д., 2000
Уровень социальной фрустрированности	«Шкала социальной фрустрированности»: пониженный уровень фрустрированности; 0,5–1,4 б. – очень низкий уровень; 0–0,5 б. – отсутствие или почти отсутствие фрустрированности	Вассерман Л. И., 1997

Изучение индивидуально-психологических особенностей человека, направленное на оценку интегративных понятий, в частности, личностных и характерологических свойств, а также уточнение клинических симптомокомплексов проводили посредством применения стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ), условной границей нормы считали уровни 30–70 Т (Менделевич В. Д., 1999).

Кроме того, проводилось нейропсихологическое тестирование. Оценивалось состояние интеллекта, памяти, праксиса, гнозиса и речи.

В связи с неравномерным количеством тестов, направленных на выявление расстройств различных функций, и с целью определения иерархии этих расстройств использовали специальные относительные показатели. Относительная выраженность (ОВ) нейропсихологической симптоматики в целом рассчитывалась как результат деления суммарной оценки в баллах на 20 (общее количество предъявленных тестов) (Хомская Е. Г., 2007).

2.2.4 Биохимические методы

Для исследования биохимических показателей (1144 исследований) кровь отбирали из локтевой вены после 12-часового перерыва в приёме пищи с помощью вакуумных систем типа Vacuuet. Методики биохимических методов исследования представлены в таблице 4.

2.2.5 Молекулярно-генетические методы

Выделение ДНК осуществляли из цельной венозной крови, полученной с использованием вакуумных пробирок с КЗЭДТА, модифицированным методом при помощи наборов «ДНК-экспресс кровь» («Литех», Россия). Генетические исследования (2200 исследований) проводились методом ПЦР с использованием комплектов реагентов «SNP-экспресс» и «SNP-экспресс-РВ» (ООО НПФ «Литех», Россия) с последующим анализом продуктов амплификации методом электрофореза и в режиме реального времени на амплификаторе «CFX96» (Bio-Rad Laboratories, США). Оценивали генотипы: гена аполипопротеина С3 (*ApoC3*) *C3238G rs5128*, аполипопротеина Е (*ApoE*) *Leu28Pro rs769452*, липопротеиновой липазы (*LPL*) *Ser447Ter rs328*, ангиотензиногена (*AGT*) *Thr174Met rs 4762* и *Met235Thr rs 699*, синтазы оксида азота (*eNOS3*) *T786C, rs2070744*, рецептора ангиотензина 1 (*AGTR1*) *A11166C rs5186*.

Таблица 4 – Биохимические методы исследования, используемые в работе

Вид исследования	Методика исследования	Референсный уровень (контроль качества)	Оборудование
Определение триглицеридов	Ферментативный метод с использованием тест-системы «Human» (Германия). Расчёт концентрации проводили с учётом содержания ТГ в стандарте – 2,28 ммоль/мл.	До 1,82 ммоль/мл (с помощью аттестованных контрольных сывороток)	Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)
Определение общего холестерина	Ферментативный колориметрический метод при помощи тест-набора Cholesterol Liquicolor (Human, Германия). Измерение оптической плотности осуществляли против холостой пробы по реагенту при температуре 37 °С, длине волны 546 нм. Расчёт концентрации проводили с учётом содержания ХС в стандарте – 5,17 ммоль/мл.	Интервал до 5,2 ммоль/мл (с помощью аттестованных контрольных сывороток)	Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)
Определение фракций холестерина	Холестерин ЛПВП определяли после осаждения фракций холестерина с низкой плотностью, добавлением фосфовольфрамовой кислоты и хлорида магния. Выявление содержания холестерина в ЛПНП и в ЛПОНП проводили расчётным методом по формуле Friedwald: ХС ЛПОНП = ТГ/2,18; ХС ЛПНП = ОХ – (ХС ЛПОНП + ХС ЛПВП); индекс атерогенности (ИА) рассчитывали отношением суммы атерогенных фракций ХС к неатерогенным.	Для ХС ЛПВП – не менее 0,9 ммоль/л; для ХС ЛПНП – не более 3,8 ммоль/л; для ХС ЛПОНП – 0,18–0,82 ммоль/л; для ИА – интервал 2–4 (с помощью аттестованных контрольных сывороток)	Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)
Определение активности СОД	Метод Misra и Fridovich, в модификации San, Zigman, основан на торможении аутоокисления адреналина в Na-карбонатном буфере при рН = 10.2. Запись кинетики реакции проводили при 340 нм. В качестве контрольного раствора использовали дистиллированную воду.	11,4–18,2 Е/мг Нв	Спектрофотометр СФ-46

Таблица 4 (продолжение)

Вид исследования	Методика исследования	Референсный уровень (контроль качества)	Оборудование
Определение ТБК-РП	<p>В качестве образцов использовали негемолизированную сыворотку крови в количестве 250 мкл. Исследование проводили при помощи набора ТБК-Агат (ООО «Агат-Мед», Россия). Для этого исследуемые образцы вносили в пробирки, содержащие ортофосфорную кислоту и ТБК. В качестве холостой пробы использовали дистиллированную воду. После 45-минутного кипячения на водяной бане при 100°С пробирки со смесью охлаждали в холодной воде в течение 3–5 мин. После этого в смесь добавляли n-бутанол, тщательно перемешивали до образования однородной суспензии и центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин (1800 g). По окончании данного этапа супернатант отбирали и проводили измерение оптической плотности опытных проб против холостой на спектрофотометре СФ-46 в кювете с длиной оптического пути 1 см при двух длинах волн: 535 и 570 нм. Расчёт проводили по формуле: $C = (D_{535} - D_{570}) / 0,156 \times 16$, где C – содержание ТБК-РП, мкмоль/л; D_{535} – оптическая плотность пробы при 535 нм; D_{570} – оптическая плотность пробы при 570 нм; 0,156 – коэффициент молярной экстинкции в л/мкмоль/см; 16 – коэффициент разведения сыворотки.</p>	2,2–4,8 мкмоль/л	Спектрофотометр СФ-46
Определение катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин)	<p>Использовали образцы плазмы в количестве 600 мкл, полученные с применением ЭДТА в качестве антикоагулянта. Катехоламины определяли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы 3 Cat EIA (LDN, Германия). Для расчёта концентраций адреналина, норадреналина и дофамина в образцах плазмы значения, полученные по калибровочной кривой величины делили на 30.</p>	Для уровня DA, NA и AD считали значения до 100, 600 и 100 пг/мл соответственно	ИФА-ридер BioTek (США)

Таблица 4 (продолжение)

Вид исследования	Методика исследования	Референсный уровень (контроль качества)	Оборудование
Определение серотонина	В качестве образцов использовали 10 мкл сыворотки крови, полученной центрифугированием венозной крови не позднее, чем через 1 час после венепункции. Серотонин определяли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа на планшетах с помощью тест-системы Serotonin EIA (LDN, Германия). Содержание серотонина определяли по калибровочной кривой, построенной методом Сплайна.	63–200 нг/мл	ИФА-ридер BioTek (США)
Определение мочевой кислоты	Брали 10 мкл сыворотки крови образцов. Определение МК проводили по конечной точке при помощи тест-набора (Human, Германия), основанном на её взаимодействии с уриказой. Выделившаяся в процессе этой реакции перекись водорода реагирует в присутствии пероксидазы с 3,5-дихлоро-2-гидроксибензол сульфоновой кислотой и 4-аминофеназином с образованием красно-фиолетового хинонимина, степень интенсивности которого прямо пропорциональна концентрации МК в образце. Измерение проводили при температуре 37 °С и длине волны 520 нм.	200–400 мкмоль/л.	Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)
Определение нейронспецифической енолазы	В качестве образцов брали 25 мкл сыворотки крови. Содержание NSE исследовали при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа на планшетах тест-системой Neuron Specific Enolase (UBI MAGIWEL, US. Регистрацию окраски осуществляли на при длине волны 450 нм. Содержание NSE рассчитывали по калибровочной кривой.	До 6 пг/мл	ИФА-ридер (BioTek, США)

Таблица 4 (продолжение)

Вид исследования	Методика исследования	Референсный уровень (контроль качества)	Оборудование
<p>Определение нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, NT-3)</p>	<p>В качестве образцов брали 100 мкл сыворотки крови, разведённой перед проведением исследования в 3 раза разбавителем. Содержание BDNF, CNTF и NT-3 исследовали при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа на планшетах тест-системы ChemiKine Brain Derived Neurotrophic Factor Sandwich ELISA Kit, ChemiKine Ciliary Neurotrophic Neurotrophic Factor Sandwich ELISA Kit и ChemiKine Neurotrophin-3 Sandwich ELISA Kit (Chemicon) соответственно. Содержание BDNF, CNTF и NT-3 рассчитывали по калибровочным кривым, построенным методом линейного регрессионного анализа.</p>	<p>BDNF – до 1 нг/мл; CNTF – до 16 пг/мл; NT-3 – до 6 пг/мл</p>	<p>ИФА-ридер (BioTek, США)</p>
<p>Определение щелочной фосфатазы</p>	<p>Исследования проводили в 10 мкл сыворотки крови образцов оптимизированным стандартным кинетическим методом, рекомендованным DGKC при помощи тест-набора («Human», Германия). ЩФ взаимодействует с р-нитрофенилфосфатом с образованием фосфата и р-нитрофенола, степень окраски которого прямо пропорциональна активности ЩФ в пробе. Измерение проводили при температуре 37 °С и длине волны 405 нм против дистиллированной воды с возрастанием оптической плотности.</p>	<p>80–306 Е/л</p>	<p>Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)</p>

Таблица 4 (продолжение)

Вид исследования	Методика исследования	Референсный уровень (контроль качества)	Оборудование
Определение холинэстеразы	Содержание сывороточной ХЭ определяли кинетическим методом, рекомендованным DGKC при помощи тест-набора Cholinesterase Liquid («Sentinel», Италия), основанном на гидролизе ХЭ субстрата бутирилтиохолина с образованием бутирата и тиохолина. Последний восстанавливает железо (III) до гексацианоферрата (II). Снижение оптической плотности раствора, наблюдающееся в процессе данной реакции, пропорционально активности ХЭ в пробе. В качестве образца использовали 10 мкл сыворотки крови. Измерение проводили против дистиллированной воды при температуре 37 °С, длине волны 405 нм и оптическом пути 1 см.	5100–11700 Е/л	Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)
Определение гамма-глутамилтрансферазы	Активность ГГТ определяли в 50 мкл сыворотки крови кинетическим колориметрическим методом по Persijn & van der Slik, стандартизованным относительно метода, рекомендованного IFCC при помощи тест-набора (Human, Германия). ГГТ, присутствующая в сыворотке крови, в присутствии глицил-глицина взаимодействует с L-гамма-глутарил-3-карбокси-4-нитроанилидом, образуя в процессе реакции L-гамма-глутамил-глицинглицин и 5-амино-2-нитробензоат, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна активности фермента в пробе.	11–61 Е/л	Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)
Определение церулоплазмينا	В качестве образцов использовали 4 мкл сыворотки крови. Определение церулоплазмينا проводилось по конечной точке при 37 °С и длине волны 340 нм методом, основанном на специфическом взаимодействии между поликлональными антителами к церулоплазмину антисыворотки и соответствующим антигеном при оптимальном рН (7,5) в присутствии полиэтиленгликоля (Sentinel, Италия).	20–60 мг/дл	Биохимический фотометр (Cormay Multy, Польша)

Таблица 4 (продолжение)

Вид исследования	Методика исследования	Референсный уровень (контроль качества)	Оборудование
Определение восстановленного глутатиона	В исследование брали 1 мл цельной крови, которую немедленно после взятия в Vacuette подвергали депротеинизации смешиванием с 1 мл ледяной дистиллированной воды и 3 мл 10% трихлоруксусной кислоты. Для получения супернатанта полученную смесь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об./мин. Затем 0,5 мл супернатанта добавляли в реакционную смесь, состоящую из 0,4 М ТРИС-буфера (рН = 8,9) и (5,5'-дителио-бис(2-нитробензойная кислоты)), инкубировали в течение 5 мин.	20–60 мкмоль/мл (расчёт концентрации ВГ проводили при помощи калибровочной прямой)	Спектрофотометр СФ-46

2.2.6 Ультразвуковые методы

Ультразвуковое исследование (352 измерения) органов брюшной полости проводилось в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ на системе ультразвуковой диагностической с принадлежностями (GE Medical Systems Kretzenik GmbH, Австрия), система Voluson E8 D 10569. аппарате GE Healthcare Voluson E8 Expert, с помощью датчика 4,5 МГц, 12 МГц. Всех обследуемых консультировал терапевт.

2.2.7 Математико-статистические методы

Статистическая обработка материала была выполнена с помощью компьютерных программ Statistica for Windows v. 6 Ru. (Реброва О. Ю., 2002). Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилкса. Межгрупповое сравнение количественных показателей осуществляли с использованием непараметрического метода U-критерия Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Результаты исследований в таблицах, рисунках и по тексту представлены в виде значений: медианы (Med), верхнего (Q25) и нижнего (Q75) квартилей. Относительная частота бинарного признака представлена с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ). 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 $p < 0,05$ (Реброва О. Ю., 2002).

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.snpstats.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).

ГЛАВА 3 ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВИНИЛХЛОРИДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ

3.1 Клинико-нейропсихологическая характеристика здоровья

Анализ результатов медицинского осмотра 165 работников производства ВХ выявил различия в структуре заболеваемости. Количественная оценка распространённости основных общепатологических синдромов работников производства ВХ выявила наибольшую частоту риска трёх систем: нервной в 31,2 % случаев, ЖКТ (функциональных нарушений ЖКТ и печени) – у 23,6–29,3 % обследованных, сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии (АГ)) – у 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 и более лет 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, прежде всего, была представлена астеническим (эмоционально лабильным) расстройством – у 52 % [95% ДИ 35–70] обследованных с синдромом вегетативной дисфункции с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях и кардиоваскулярными нарушениями в 47 % [95% ДИ 30–65] случаев. 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 ВХ (II подгруппа), $p = 0,03$ (Рисунок 1).

Легкие когнитивные нарушения в подгруппе работников с высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ (I подгруппа) встречались в 14,2 % [95% ДИ 0–29,6] случаев, а во II – у 36,3 % [95% ДИ 3–62,5]. У одного работника во II подгруппе были диагностированы выраженные когнитивные расстройства. Распределение вегетативных нарушений и астенических расстройств среди работников I и II подгрупп статистически значимо не различалось.

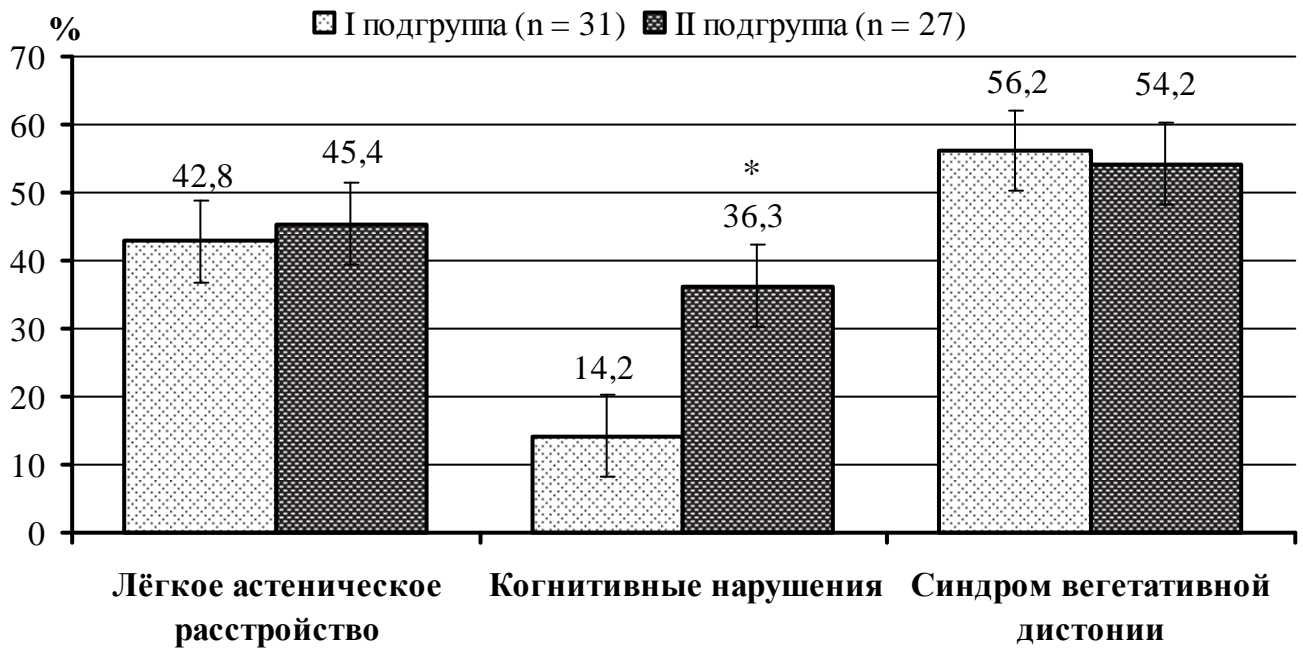


Рисунок 1 – Распространённость неврологических синдромов в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ: * – различия между основной и контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$, 95% ДИ

При изучении показателей личностной сферы в основной группе работников, контактирующих с ВХ, наблюдалось статистически значимое повышение уровня астенического состояния ($p = 0,02$). При межгрупповом

сравнении показателей личностной сферы в зависимости от экспозиционной нагрузки отмечалось статистически значимое превышение уровня депрессии во II подгруппе ($p = 0,02$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели личностной сферы в обследованных группах, Me (Q25–Q75), баллы

Показатели	Основная группа ($n = 58$)	Подгруппа I ($n = 31$)	Подгруппа II ($n = 27$)	Контрольная группа ($n = 30$)
Депрессии	51 (33–57)	37,5 (30–43)	61,5 (45–62) [°]	37,9 (32–45)
Личностной тревожности	38,0 (34,0–43)	38,0 (34,0–43)	40,0 (35–43)	37,0 (31–46)
Реактивной тревожности	36,0 (34–42)	36,0 (34–40)	43,0 (35–43)	36,4 (29–41)
Уровень астенического состояния	39 (36–45)*	39 (34–45)*	39,8 (36–45)*	23,5 (19–28)

Примечание: * – различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы; [°] – различия между I и II подгруппами статистически значимы при $p < 0,05$

Изучение показателей когнитивных функций показало, что концентрация, продуктивность внимания, показатель ассоциативного мышления, были статистически значимо хуже в основной группе работников, экспонированных ВХ, 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 отмечалось статистически значимое снижение внимания (концентрации), образной памяти и ассоциированного мышления ($p = 0,05$, $p = 0,017$ и $p = 0,01$ соответственно) во II подгруппе (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели когнитивной сферы в обследованных группах,
Me (Q25–Q75), баллы

Показатели	Основная группа (n = 58)	Подгруппа I (n = 31)	Подгруппа II (n = 27)	Контрольная группа (n = 30)
Интеллектуальное развитие	110,5 (107–130)	105,5 (104–129)	112 (105–130)	107,7 (90–120)
Кратковременная память	8,5 (8,0–9)	8,6 (8,0–9)	8,0 (7–10)	8,3 (7–8,5)
Долговременная память	7,0 (5–8)	7,4 (5–8)	5,0 (3–7)	7,3 (7–8)
Концентрация внимания	455,2 (200–755)*	465,2 (220–755)	233,3(111,4–490)*:°	491,2 (390–530)
Темп психомоторной деятельности	2,0 (1,9–2,38)	2,0 (1,8–2,3)	1,96 (1,5–2,2)	1,98 (1,6–2,2)
Продуктивность внимания	94,5 (78–112)*	103 (89–112)	94,5 (78–112)*	138,2 (110–150)
Зрительная память	9,0 (7–9)	9,3 (7–9)	8,0 (6–8)	8,1 (7,5–8,5)
Оперативная память	40 (36–40)	41 (36–42)	38 (37–40)	35,2 (32–37)
Образная память	12 (9–12)*	12,2(9–13)	9 (7–10)*:°	8,4 (8–9)
Когнитивные способности	10,0(9–10)	10,0 (9–10)	10 (8–10)	9,9 (9–11)
Ассоциативное мышление	14,0 (12–16)	15,0 (14–16)	14 (12–15)*:°	15,1(15–16)

Примечание: см. Таблицу 5

При сравнении профилей теста стандартизированного исследования личности (СМИЛ) основной группы работников, экспонированных ВХ, было выявлено статистически значимое увеличение Т-баллов по шкалам 2, 3, хотя превышения нормативных показателей (выше 70 Т-баллов) выявлено не было (Таблица 7). Превышение показателей на этих шкалах указывает на возможные депрессивные реакции, нарушение социальной адаптации и потерю продуктивности, снижение мотивации деятельности. При сравнении показателей профиля СМИЛ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ статистически значимых изменений между подгруппами выявлено не было.

Таблица 7 – Показатели теста СМИЛ в обследованных группах,
Me (Q25–Q75), баллы

Показатели	Основная группа (n = 58)	Контрольная группа (n = 30)	p
L	46 (46–55)	46,9 (44–50)	0,67
F	58 (55–70)	58,2 (51–62)	0,9
K	53 (48–61)	53,3 (45–60)	0,89
1 (Hs)	59 (52–72)	54,5 (42–59)	0,55
2 (D)	65 (56–77)	55,5 (45–65)	0,04
3 (Hy)	56 (45–62)	49,9 (40–55)	0,038
4 (Pd)	64 (55–69)	56,08 (44–62)	0,2
5 (Mf)	55 (51–57)	54,7 (46–59)	0,68
6 (Pa)	59(47–64)	50,7 (42–55)	0,05
7 (Pt)	58 (52–73)	56,0 (49–61)	0,07
8 (Sc)	63 (51–76)	57,6 (45–62)	0,06
9 (Ma)	60 (53–63)	63,2 (55–66)	0,77
0 (Si)	58 (50–62)	52,5 (44–57)	0,06

Примечание: оценочные шкалы: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции; клинические шкалы: 1 – ипохондрии, 2 – депрессии, 3 – истерии, 4 – психопатических девиаций, 5 – мужественности-женственности, 6 – паранойяльности, 7 – психастении, 8 – шизоидности, 9 – гипомании, 0 – социальной интраверсии

Результаты исследования высших психических функций (ВПФ) работников, экспонированных ВХ, по сравнению с контрольной группой показали признаки формирования нарушения долговременной памяти, динамического праксиса и реципронной координации ($p = 0,002$, $p = 0,004$ и $p = 0,005$ соответственно), характерной для патологии гипокампальной области, мозолистого тела (нарушение межполушарных связей) и височных отделов левого полушария коры головного мозга (Таблица 7).

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 ВПФ констатируют статистически значимое преобладание во II подгруппе когнитивной дисфункции в виде нарушений долговременной памяти, реципрокной координации, динамического праксиса ($p = 0,023$, $p = 0,045$ и $p = 0,013$ соответственно) (Таблица 8). 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.

Таблица 8 – Нейропсихологические показатели высших психических функций в группах, Me (Q25 – Q75), баллы

Показатели	Основная группа ($n = 58$)	Подгруппа I ($n = 31$)	Подгруппа II ($n = 27$)	Контрольная группа ($n = 30$)
Долговременная память	1,8 (1,0–3,0)*	1,5 (1,0–2,0)*	3,0 (3,0–3,0)* [∘]	0,3 (0–0,5)
Динамический (кинетический) мануальный праксис (пробы «Кулак – ребро – ладонь», «Ассиметричное постукивание»)	2,0 (1,0–3,0)*	1,0 (1,0–2,0)*	3,0 (3,0–3,0)* [∘]	0,4 (0,1–0,5)
Реципрокная координация (проба Озерецкого)	1,5 (1,0–3,0)*	1,0 (1,0–2,0)*	2,0 (1,0–3,0)* [∘]	0,3 (0–0,4)

Примечание: см. Таблицу 5

Так, из наиболее восприимчивых выделяются чувствительные (ввиду «молодости» эволюционного развития) кора головного мозга и лимбическая система (проявляющиеся статистически значимым преобладанием когнитивных нарушений во II подгруппе): лёгкие когнитивные нарушения в I подгруппе встречались в 14,2 % случаев, а во II подгруппе – у 27,3 % в виде снижения концентрации, образной памяти и ассоциированного мышления, долговременной памяти, реципрокной координации, динамического праксиса; лёгкие астенические (эмоционально лабильным) расстройства в виде возможных депрессивных реакций, нарушений социальной адаптации и потери продуктивности, снижения мотивации деятельности – у 52 % обследованных с синдромом вегетативной дисфункции с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях и кардиоваскулярными нарушениями в 47 % случаев превалировало над показателями контрольной группы, но статистические различия между результатами в группах с разной экспозиционной нагрузкой ВХ не проявились.

3.2 Диагностика начальных признаков когнитивного дефицита

В результате дискриминантного анализа было получено четыре информативных диагностических критерия, включающие определение показателей, характеризующих категориальное мышление («Четвёртый лишний»); динамический праксис («Кулак – ребро – ладонь»); понятийное мышление (подбор противоположностей в пассивном плане); аналитико-синтетическое мышление (проба «Разбитое окно»).

Все перечисленные выше показатели являлись информативными параметрами с уровнями значимости от 0,05 до 0,01. Оценка информативности показателей, включенных в линейные дискриминантные функции, приведена в таблицах 9–11.

Таблица 9 – Информативные показатели дискриминантного анализа у работников, контактирующих с ВХ, и у здоровых мужчин, работающих без контакта с ним

№	Показатели (баллы)	F включения	p
a1	Показатель категориального мышления («Четвёртый лишний»)	5,8	0,01
a2	Показатель динамического праксиса («Кулак – ребро – ладонь»)	5,1	0,02
a3	Показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане)	4,1	0,04
a4	Показатель аналитико-синтетического мышления («Разбитое окно»)	3,5	0,05

Таблица 10 – Средние показатели информативных нейропсихологических критериев у работников, контактирующих с ВХ, и у здоровых мужчин, работающих без контакта с ним, Me (Q1–Q3)

№	Показатели (баллы)	Пациенты с начальными признаками когнитивного дефицита при хроническом воздействии ВХ	Стажированные здоровые работники без признаков влияния ВХ на организм	p
a1	Показатель категориального мышления («Четвёртый лишний»)	0,5 (0–1,0)	1,0 (0–3,0)	0,03
a2	Показатель динамического праксиса («Кулак – ребро – ладонь»)	1,0 (0–1,0)	0,3 (0–1,0)	0,02
a3	Показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане)	0,3 (0–2,0)	0,05 (0–1,0)	0,03
a4	Показатель аналитико-синтетического мышления («Разбитое окно»)	0,5 (0–2,0)	0,05 (0–1,0)	0,02

Таблица 11 – Значимость показателей, применяемых для диагностики начальных признаков когнитивного дефицита у работников, контактирующих с ВХ (%)

Показатели, баллы	Чувствительность	Специфичность	PV+	PV–	Точность
Показатель категориального мышления («Четвёртый лишний»)	90,2	85,7	83,4	82,4	90,1
Показатель динамического праксиса («Кулак – ребро – ладонь»)	82,6	80,4	80,5	87,6	86,0
Показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане)	83,2	88,1	86,0	82,9	89,0
Показатель аналитико-синтетического мышления («Разбитое окно»)	78,26	76,1	82,0	79,6	81,2

В результате дискриминантного анализа получено уравнение, при котором рассчитывают дискриминантную функцию по формуле:

$$F = 8,07 - 1,34 \times a_1 - 1,36 \times a_2 + 2,34 \times a_3 + 1,84 \times a_4,$$

где: F – дискриминантная функция; 8,07 – константа; 1,34; 1,36; 2,34; 1,84 – дискриминационные коэффициенты; $a_{1,2,\dots,4}$ – числовые значения показателей проведённого обследования: a_1 – показатель категориального мышления (методика «Четвёртый лишний», в баллах); a_2 – показатель динамического праксиса (проба «Кулак – ребро – ладонь», в баллах); a_3 – показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане, в баллах); a_4 – показатель аналитико-синтетического мышления (методика «Разбитое окно», в баллах).

Полученный результат сравнивают с константой: при F больше константы стажированных работников относят к группе риска, при F меньше константы –

к группе без признаков влияния ВХ на организм. При F , равном константе, ситуацию признают неопределённой.

В результате проведённого дискриминантного анализа для определения диагностических критериев интоксикации от воздействия ВХ по нейропсихологическим показателям, получено оптимальное сочетание 4 признаков, при котором точность диагностики была максимальной.

Применение перечисленных нейропсихологических тестов позволяет отождествлять формирование начальных признаков когнитивного дефицита с фактом длительного воздействия ВХ на организм работников с высокой степенью точности (86,5 %).

Представленные ниже клинические примеры наглядно иллюстрируют эффективность разработанной нами модели.

Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациенту К. (возраст 45 лет, стаж работы в цехе винилхлорида на химическом предприятии 9 лет), с жалобами на периодически возникающие головные боли, нарушение сна, раздражительность проведено нейропсихологическое тестирование с определением показателей категориального мышления («Четвёртый лишний»); динамического праксиса («Кулак – ребро – ладонь»); понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане); аналитико-синтетического мышления (проба «Разбитое окно») и определены их числовые значения:

a_1 – показатель категориального мышления (по методике «Четвёртый лишний») – 1 балл;

a_2 – показатель динамического праксиса (проба «Кулак – ребро – ладонь») – 1 балл;

a_3 – показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане) – 0 баллов;

a_4 – показатель аналитико-синтетического мышления (проба «Разбитое окно») – 1 балл.

$$F = 8,07 - 1,34 \times 1 - 1,36 \times 1 + 2,34 \times 0 + 1,84 \times 1 = 7,21$$

$F <$ константы.

Заключение: у пациента К. отсутствуют начальные признаки когнитивного дефицита при хроническом воздействии винилхлорида.

Клинический пример 1

Пациенту П. (возраст 49 лет, стаж работы в цехе винилхлорида на химическом предприятии 11 лет), с жалобами на раздражительность, общую слабость, головные боли, нарушение сна, снижение памяти. Результаты нейропсихологического тестирования:

a_1 – показатель категориального мышления (по методике «Четвёртый лишний») – 1 балл,

a_2 – показатель динамического праксиса (проба «Кулак – ребро – ладонь») – 1 балл,

a_3 – показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане) – 2 балла,

a_4 – показатель аналитико-синтетического мышления (проба «Разбитое окно») – 1 балл.

$$F = 8,07 - 1,34 \times 1 - 1,36 \times 1 + 2,34 \times 2 + 1,84 \times 1 = 11,89$$

$F >$ константы.

Заключение: у пациента П. имеются начальные признаки когнитивного дефицита при хроническом воздействии винилхлорида. Пациента необходимо направить в центр профпатологии на дообследование, в случае установления связи заболевания с профессией, пациента требуется взять под динамическое наблюдение, работать в прежней профессии можно при условии отсутствия превышения ПДК ВХ и ПВХ в воздухе рабочей зоны. В случае, если по данным

санитарно-гигиенической характеристики имеется превышение ПДК ВХ и ПВХ, противопоказана работа в контакте с ВХ и другими нейротоксикантами.

3.3 Биоэлектрическая активность головного мозга

При анализе ЭЭГ обследованных лиц в основной группе, в 100 % случаев были выявлены общемозговые изменения, которые характеризовались дезорганизацией ЭЭГ или наличием медленных волн. На фоне общемозговых изменений определялись очаговые патологические изменения, преимущественно, височной или лобной локализации в виде стойкой медленноволновой активности, либо пароксизмов волн Θ -диапазона. Очаг медленных волн регистрировался в 60,0 % [95% ДИ 43–77] случаев, преимущественно, височной локализации. Пароксизмальные нарушения регистрировались в виде множественных или единичных островолновых комплексов, преимущественно, альфа-диапазона. У 7,1 % [95% ДИ 0–17] обследованных установлена эпилептиформная активность в виде «спайк-волн» или патологических комплексов «острая волна + медленная волна» с частотой 2/с и билатерально-синхронной генерализацией до 3 мин.

При сравнении показателей ЭЭГ с контрольной группой было выявлено статистически значимое снижение мощности основной нормальной активности (индекса α -ритма; $p = 0,01$) и нарастание встречаемости патологической активности преимущественно Δ -диапазона ($p = 0,05$), изменение интегральных характеристик ЭЭГ (снижение соотношения α/β_1 -ритмов; $p = 0,02$).

Анализ показателей ЭЭГ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ позволил установить наличие большей дезорганизации биоэлектрической активности мозга во II подгруппе регистрировались признаки депрессии нормальной активности мозга, проявляющиеся в низком значении мощности α -ритма – 14,8 %, и индекса α/β_1 – 0,76 %, (нормативное значение выше 2,0 %), высоким уровнем дельта активности $p = 0,002$ и $p = 0,006$ соответственно. Интегральный индекс в обеих группах превышал нормативные значения (0,7) (Таблица 12).

Таблица 12 – Значения индексов ритмов ЭЭГ в обследованных группах, %, Me (Q25–Q75)

Ритмы ЭЭГ	Основная группа (n = 58)	Подгруппа I (n = 31)	Подгруппа II (n = 27)	Контрольная группа (n = 30)
α -ритм	26,0 (13,0–45,0)*	37,0 (17,0–43,0)	14,8 (5,0–30,0) ^o	43,0 (25,0–67,0)
β_1 -ритм	22,0 (10,0–34,0)	20,0 (9,0–31,0)	34,0(9,0–49,0) ^o	19,0 (13,0–27,0)
β_2 -ритм	1,0 (0,0–3,0)*	1,0 (0,0–4,0)	0,7(0,0–6,0)	0,0 (0,0–2,0)
Δ -ритм	21,0 (15,0–35,0)*	19,0 (12,0–30,0)	33,8 (15,0–53,0) ^o	11,0 (7,0–15,0)
Θ -ритм	7,5 (4,0–19,0)	8,0 (3,0–19,0)	14,1 (5,0–34,0)	6,0 (4,0–12,0)
Интегральный индекс К	0,69 (0,31–1,4)	0,53 (0,26–1,1)	1,2 (0,2–2,9)	0,6 (0,4–0,8)
Индекс α/β_1	1,4 (0,3–3,3)*	2,3 (0,7–4,6)	0,76 (0,2–3,3) ^o	2,3 (1,7–2,5)

Примечание: см. Таблицу 5

Для детализации изменений структур церебральной патологической системы проводился визуальный, когерентный, кросскорреляционный анализ ЭЭГ и определение трёхмерной локализации эквивалентных дипольных источников патологических составляющих биоэлектрической активности.

В основной группе работников, контактирующих с ВХ наблюдалось изменение когерентности в α -диапазоне – увеличение межполушарных когерентностей в височных отведениях и ослабление когерентных связей в лобных отведениях по сравнению с нормативными значениями (Рисунок 2).

При сравнении межполушарных отношений в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ было выявлено статистически значимое снижение уровня когерентности в лобных отведениях ($p = 0,04$) (Рисунок 4).

Понижение средних уровней когерентности в лобных отделах мозга, в сочетании с повышением ее в симметричных височных областях у работников, контактирующих с ВХ, характерно для поражения таламического отдела мозга.

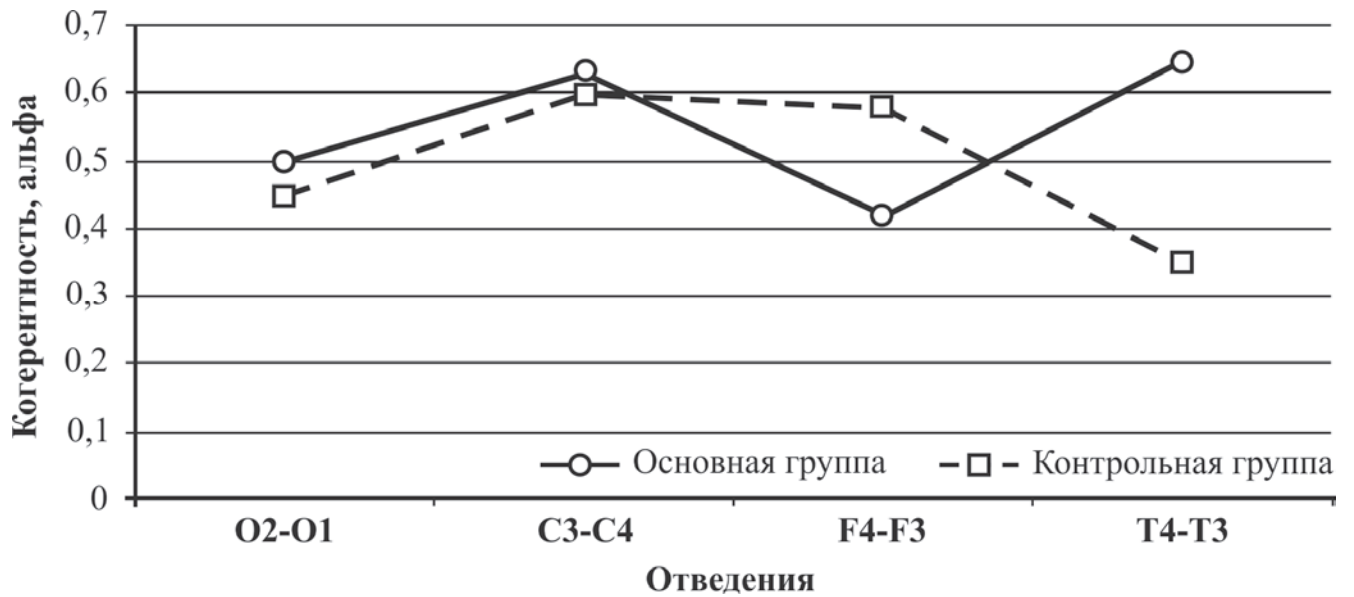


Рисунок 2 – Изменение межполушарных отношений в основной и контрольной группах

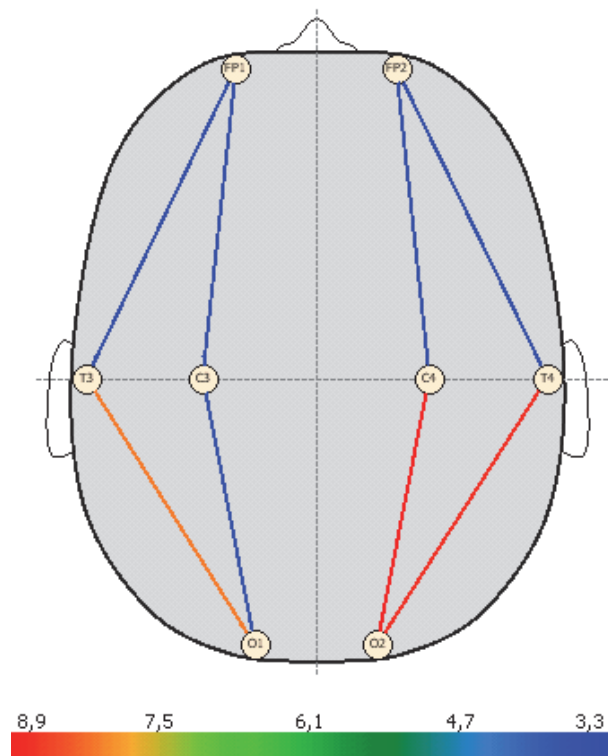


Рисунок 3 – Особенности реорганизации внутриполушарных отношений по показателям средних уровней когерентности (синий цвет – ослабление связей; красный цвет – усиление)

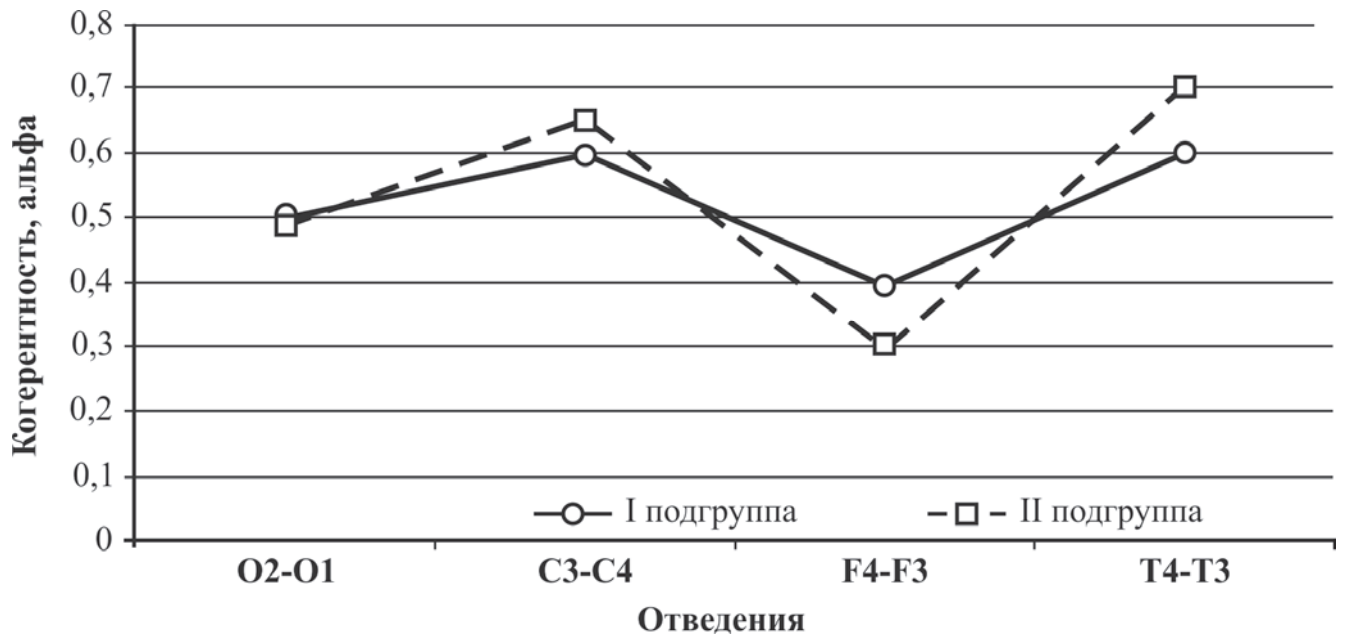


Рисунок 4 – Изменение межполушарных отношений в зависимости от экспозиционной нагрузки I и II подгруппы

Кросс-корреляционный анализ ЭЭГ в основной группе работников, контактирующих с ВХ выявил наибольшую встречаемость положительного коэффициента кросс-корреляции ($K_{кр}$) в отведениях T4-O2, C4-O2 и FP1-T3 (в норме все $K_{кр}$ отрицательны). Нарушение периодичности АКФ α -ритма было зарегистрировано в отведениях FP1-C3, T3-O1 и T4-O2. Симметричность нарушения периодичности АКФ α -ритма в затылочных отведениях и лобном отведении косвенно говорит о нарушениях в гипоталамическом отделе мозга. Снижение средних значений $K_{кр}$ в этой группе наблюдалось между центрально-затылочными и височно-затылочными отведениями слева – C3-O1 ($0,28 \pm 0,09$) и T3-O1 ($0,32 \pm 0,1$) (Рисунок 5).

Статистически значимых различий в группах с различной экспозиционной нагрузкой при кросскорреляционном анализе не было выявлено.

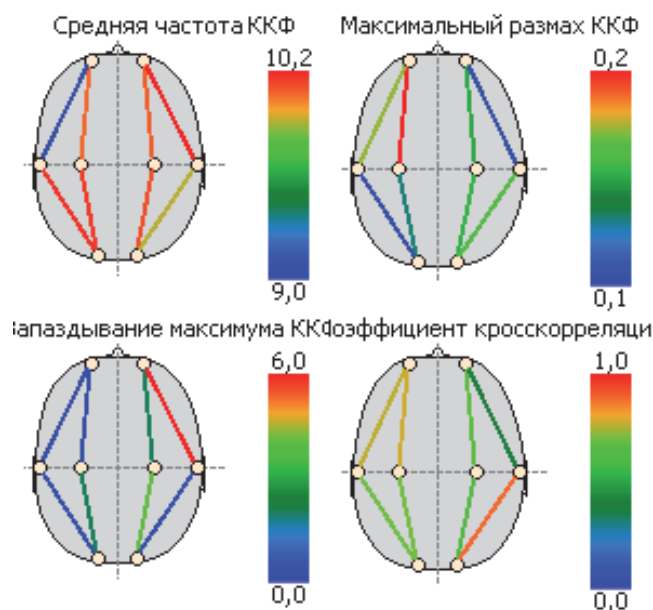


Рисунок 5 – Особенности реорганизации внутрислоушарных отношений по показателям средних уровней кросс-корреляционного коэффициента

Локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности в основной группе располагалась в височных отделах мозга – $46,2 \pm 4,7 \%$, в области лимбической системы (таламус, лобные доли) – $30,6 \pm 4,2 \%$, стволовых структурах (средний мозг) – $23 \pm 3,2 \%$, затылочных отделах мозга – $23 \pm 3,2 \%$, диэнцефальных образований (гипоталамус) – $23 \pm 3,2 \%$, подкорковых структурах (поясная извилина) – $15,3 \pm 2,7 \%$, мозолистом теле – $15,3 \pm 2,7 \%$. Клинически превалировала симптоматика поражения лимбической системы мозга. При сравнении распространённости эквивалентных дипольных источников патологической активности в группах с различной экспозиционной нагрузкой ВХ статистически значимых различий не было выявлено.

Таким образом, при сравнении показателей ЭЭГ в сравнении с контрольной группой было выявлено статистически значимое снижение мощности основной нормальной активности (индекса α -ритма) и нарастание встречаемости патологической активности преимущественно Δ -диапазона, изменение интегральных характеристик ЭЭГ (снижение соотношения α/β_1 -ритмов). Анализ же показателей ЭЭГ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ позволил

установить наличие большей дезорганизации биоэлектрической активности мозга во II подгруппе. Также в группе основной группе работников, контактирующих с ВХ наблюдалось изменение когерентности в α -диапазоне – увеличение межполушарных когерентностей в височных отведениях и ослабление когерентных связей в лобных отведениях по сравнению с нормативными значениями. При сравнении межполушарных отношений в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено статистически значимое снижение уровня когерентности в лобных отведениях, что характерно для поражения таламического отдела мозга. Кросскорреляционный анализ ЭЭГ группы, контактирующих с ВХ подтвердил факт поражения гипоталамического отдела мозга, но при этом не выявил статистически значимых различий в подгруппах с различной экспозиционной нагрузкой. Как и определение трёхмерной локализации эквивалентных дипольных источников патологических составляющих биоэлектрической активности не выявило статистически значимых различий в этих подгруппах.

3.4 Изменения слуховых, зрительных и когнитивных вызванных потенциалов головного мозга

При характеристике коркового слухового ответа обращали внимание на показатели латентности, амплитуды ответа, а также на форму V-волны и наличие межполушарной асимметрии.

В основной группе изменения слуховых длиннотентных ВП по сравнению с группой контроля проявлялись затягиванием появления ответа, (значительным удлинением латентности пика P1), соответственно это отражалось на увеличении латентности пиков N1 и P2 ($p = 0,03$, $p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно), тогда как время окончания слухового ответа (N2) соответствовало нормативным (Таблица 12). Коэффициент межполушарной асимметрии по латентности от 0 до 80,5 %, с превышением процента асимметрии – 50,0 %.

Сравнение показателей латентности слуховых ВП в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установило более выраженное изменение латентности всех пиков слухового ответа (P1, N1, P2 и N2; $p = 0,02$, $p = 0,004$, $p = 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно) во II подгруппе (Таблица 13).

Таблица 13 – Средние показатели латентности (мс) основных пиков слуховых вызванных потенциалов в обследованных группах, Me (Q25–Q75)

Группы	P1	N1	P2	N2
Основная ($n = 58$)	100,0 (88,0–126,0)*	161,0 (134,0–196,0) *	239,0 (188,0–300,0)*	315,0 (228,0–06,0)
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)°
Контрольная ($n = 30$)	69,6 (63,0–100,0)	102,8 (90,0–142,0)	211,2 (125,0–216,0)	316,7 (288,0–332,0)

Примечание: см. Таблицу 5

Показатели амплитуды слуховых вызванных потенциалов N1-P2 и P2-N2 ($p = 0,004$ и $p = 0,003$) были снижены в основной группе по сравнению с таковыми в группе контроля. Асимметрия по амплитудному показателю составила от 0,4 до 12,5 мкВ, с превышением процента асимметрии – в 11,9 %. Более выраженная депрессия амплитудных значений (N1-P2 и P2-N2; $p = 0,005$ и $p = 0,05$ соответственно) наблюдалась во II подгруппе (Таблица 14).

Таблица 14 – Средние показатели амплитуды (мкВ) основных пиков слуховых вызванных потенциалов в обследованных группах, Me (Q25–Q75)

Группы	P1–N1	N1–P2	P2–N2
Основная ($n = 58$)	4,5 (1,7–6,1)	4,3 (1,6–6,0)*	2,9 (1,8–5,0)*
I подгруппа ($n = 31$)	5,0 (1,7–6,5)	4,9 (2,9–7,0)	3,7 (1,9–5,2)
II подгруппа ($n = 27$)	3,5 (0,1–11,0)	2,2 (0,4–5,0)	2,4 (0,9–4,2)
Контрольная ($n = 30$)	4,8 (3,3–6,0)	7,9 (5,3–9,0)	7,5(4,8–8,5)

Примечание: см. Таблицу 5

Таким образом, полученные результаты показали, что ВХ оказывает неблагоприятное влияние на корково-подкорковые взаимодействия. Во II подгруппе превалировала подкорковая дисфункция, поскольку было выявлено статистически значимое увеличение латентности окончания V-волны.

Исследование зрительных ВП в изучаемых группах предполагалось для оценки состояния активирующих влияний со стороны корково-подкорково-стволовых структур головного мозга. Регистрируемые ВП на вспышку света отражают различные свойства систем мозга в плане оценки процессов высшей нервной деятельности, связанные с активирующими и тормозными влияниями на кору со стороны ретикулярной формации мозга.

Наиболее выраженный ответ на вспышку света наблюдался в затылочных (O1, O2) отведениях.

Анализируя зрительный корковый ответ, обращали внимание на латентность пика P200, начало, длительность, амплитуду, форму ответа.

При анализе показателя латентности зрительного коркового ответа было выявлено затягивание времени начала ответа, латентности P200 и окончания ответа в основной группе по сравнению с группой контроля ($p = 0,02$, $p = 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно) (Рисунок 6, Таблица 15).

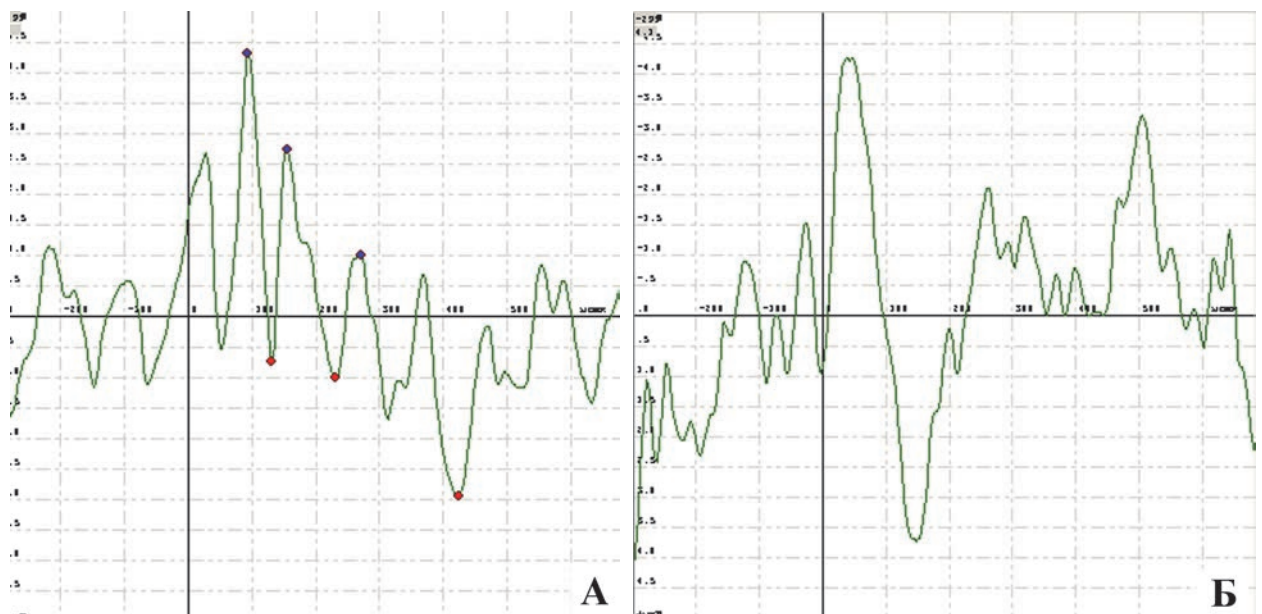


Рисунок 6 – Пример регистрации зрительных длиннolatентных ВП в норме (А) и в основной группе (Б)

Сравнение показателей латентности зрительных ВП в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установило статистически значимое удлинение времени зрительного ответа (P200; $p = 0,04$) во II подгруппе (Таблица 15). Коэффициент межполушарной асимметрии по показателям латентности от 0 до 96,7 %, для лиц с превышением процента асимметрии – 42,8 %.

Таблица 15 – Средние показатели латентности (мс) основных пиков зрительных вызванных потенциалов в обследованных группах, Me (Q25–Q75)

Группы	P1	P2 (P200)	P3
Основная ($n = 58$)	128,0 (110,0–170,0)*	285,0 (238,0–374,0)*	405,0 (374,0–494,0)*
I подгруппа ($n = 31$)	128,0 (110,0–172,0)	278,0 (236,0–374,0)	404,0 (370,0–494,0)
II подгруппа ($n = 27$)	146,1 (98,0–262,0)	326,1 (238,0–550,0) ^o	431,4 (270,0–570,0)
Контрольная ($n = 30$)	85,7 (73,0–100,0)	187,1 (170,0–210,0)	333,4 (278,0–354,0)

Примечание: см. Таблицу 5

Амплитудные показатели (P1, P2) зрительного коркового ответа в основной группе находились ниже нормативных значений и показателей контрольной группы ($p = 0,04$ и $p = 0,008$ соответственно). Межполушарная асимметрия по амплитудному показателю составила 0,1 до 7,4 мкВ, лиц с превышением процента асимметрии – 15 (35,7 %). Сравнение показателей латентности зрительных ВП между подгруппами в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ статистически значимых изменений не установило (Таблица 16).

Таблица 16 – Средние показатели амплитуды (мкВ) основных пиков зрительных вызванных потенциалов в обследованных группах, Me(Q25-Q75)

Группы	P1	P2 (P200)	P3
Основная ($n = 58$)	2,3 (1,3–4,4)*	2,9 (1,4–3,9)*	3,0 (2,0–5,0)
I подгруппа ($n = 31$)	2,4 (1,2–4,6)	3,0 (1,3–4,2)	3,1 (1,8–5,0)
II подгруппа ($n = 27$)	3,3 (0,8–10,8)	2,8 (0,3–5,3)	3,4 (0,9–9,6)
Контрольная ($n = 30$)	3,5 (2,2–5,4)	6,2 (4,3–7,4)	3,4 (2,3–5,7)

Примечание: см. Таблицу 5

Таким образом, оценивая состояние активирующих систем мозга, были установлены изменения параметров зрительных вызванных потенциалов в основной группе, в виде удлинения времени возникновения реакции (задержки ответа), по сравнению с группой контроля. Данные изменения характеризуют поражение коры головного мозга, отражая когнитивную составляющую ЗВП. Затягивание же времени восстановления равновесного состояния, т. е. времени гомеостатического регулирования, характеризует преимущественно подкорковый тип дисфункций. С учётом полученных изменений можно судить о смешанном характере (корково-подкорковом) нарушениях сенсорных регуляторных систем головного мозга.

Для объективной оценки степени выраженности нарушений когнитивных функций, связанных с восприятием и обработкой информации, проводили исследование когнитивных вызванных потенциалов (КВП или P300). Считается, что этот компонент наиболее тесно связан с когнитивными процессами восприятия и внимания.

Анализ результатов КВП в основной группе показал увеличение латентного периода и уменьшение амплитуды P300. Оценка результатов КВП в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ позволила установить уменьшение амплитуды P300 и увеличение латентности этого потенциала у пациентов II подгруппы ($p = 0,05$ и $p = 0,011$ соответственно) (Таблица 17). Снижение амплитуды P300 указывает на снижение объёма оперативной памяти и процессов направленного внимания, особенно если оно сопровождается удлинением латентности (Гнездицкий В. В., 2004).

Изучение взаимосвязи между величинами, характеризующими экспозиционную нагрузку ВХ, и данными нейрофизиологических исследований у работников, контактирующих с ВХ, выявило в первой подгруппе наличие статистически значимой обратной корреляционной зависимости между экспозиционной нагрузкой и показателем амплитуды P300 слева ($r = -0,38$; $p = 0,019$). Данный факт свидетельствует о прогрессировании изменений когнитивного ВП, а соответственно и когнитивного потенциала при нарастании

дозной нагрузки ВХ. Во второй подгруппе была установлена сильная ассоциация между величиной экспозиционной нагрузки ВХ и индексом β 2-ритма ($r = -0,73$; $p = 0,0008$), что указывает о повышении судорожной готовности мозга.

Таблица 17 – Средние показатели латентности (мс) и амплитуды (мкВ) P300 в обследованных группах, Me (Q25–Q75)

Группы	Латентность (мс)		Амплитуда (мкВ)	
	Слева	Справа	Слева	Справа
Основная ($n = 58$)	315,0 (290,0–370,0)	330,0 (310,0–360,0)*	2,1 (1,6–3,7)*	2,7 (1,5–3,6)*
I подгруппа ($n = 31$)	302,0 (262,0–313,5)	304,0 (280,0–340,0)	2,0 (1,5–3,4)	2,6 (1,9–3,6)
II подгруппа ($n = 27$)	312,0 (288,0–360,0) [°]	300,0 (280,0–344,0)	1,6 (1,0–3,5)	1,9 (1,3–2,7) [°]
Контрольная ($n = 30$)	305,4 (270–315)	302,1 (270–316)	5,2 (4,5–6)	6,3 (5–7)

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля; [°] – различия между I и II подгруппами статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Корреляционный анализ зависимости нейрофизиологических и психологических показателей от экспозиционной нагрузки ВХ, выявил прямую корреляционную зависимость от экспозиционной нагрузки ВХ показателя N2 латентности СВП, и уровнем баллов по шкале 6 СМИЛ ($r_s = 0,46$ в обоих случаях), как в подгруппах, так и по всей группе в целом (Таблица 18). Соответственно, при увеличении экспозиционной дозы ВХ, будет отмечаться прогрессирование изменений в эмоциональной сфере, а также усугубление нарушения корково-подкорковых взаимосвязей.

Таблица 18 – Коэффициенты корреляции между нейрофизиологическими показателями и уровнем экспозиционной нагрузки ВХ (r_s)

Переменные	r_s	p
<i>I группа (n = 31)</i>		
Доза (мг) и N2 латентность СВП, мс	0,467	0,033
Доза (мг) и шкала 6 СМИЛ	0,462	0,012
<i>Группа пациентов, экспонированных ВХ в целом (n = 58)</i>		
Доза (мг) и N2 латентность СВП, мс	0,41	0,02
Доза (мг) и шкала 6 СМИЛ	0,34	0,03

Примечание: СВП – слуховые вызванные потенциалы; шкала 6 СМИЛ – шкала паранойяльности; критерий r_s – Спирмена; различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

Корреляционный анализ зависимости между показателями ЭЭГ от уровня экспозиционной нагрузки ВХ в подгруппах установил обратные корреляции между дельта- и альфа-активностью ($r_s = -0,572$), дельта-индексом и индексом α/β_1 ($r_s = -0,37$) и альфа- и интегральным индексами ($r_s = -0,6$), а также прямую зависимость между дельта- и интегральным индексами ($r_s = 0,8$). Во II группе установлена прямая корреляционная связь между тета- и интегральным индексами ($r_s = 0,68$) и обратная – между альфа- и интегральным индексами ($r_s = -0,6$). Аналогичные взаимосвязи были выявлены и в целом по группе (Таблица 19).

Полученные результаты показывают, что изменение биоэлектрической активности головного мозга в виде нарастания патологических волн, ухудшения интегральных характеристик мозговой активности прогрессирует при увеличении экспозиции ВХ.

Таблица 19 – Коэффициенты корреляции между показателями ЭЭГ
и уровнем экспозиционной нагрузки ВХ (r_s)

Переменные	r_s	p
<i>I группа (n = 31)</i>		
Delta и Alpha, %	-0,57	0,001
Delta и ИИ, %	0,81	0,000
Delta и α/β_1 , %	-0,37	0,041
Alpha и ИИ, %	-0,60	0,000
<i>II группа (n = 27)</i>		
Theta и ИИ, %	0,68	0,021
Alpha и ИИ, %	-0,63	0,039
<i>Группа стажированных пациентов, экспонированных ВХ в целом (n = 58)</i>		
Delta и Alpha, %	-0,52	0,000
Delta и ИИ, %	0,76	0,000
Delta и α/β_1 , %	-0,34	0,028
Alpha и ИИ, %	-0,63	0,000
Theta и ИИ, %	0,50	0,001

Примечание: ИИ – интегральный индекс по ЭЭГ; α/β_1 – соотношение альфа- и бета-1-индексов волн по ЭЭГ; критерий r_s – Спирмена; различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

3.5 Состояние периферической нервной системы

В основной группе работников отмечалось статистически значимое снижение скорости проведения импульса (СПИ) по моторному компоненту дистального отдела срединного нерва, изменения носили субпороговый характер. При тестировании локтевого нерва регистрировалось снижение СПИ в области локтевого сустава менее значения нормы (50 м/с). Характерным было снижение СПИ по моторному компоненту большеберцового нерва, также менее нормативных значений – 40 м/с (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели моторной скорости проведения по срединному, локтевому и большеберцовому нервам, Me (Q25–Q75)

Показатели ЭНМГ	n	Тестируемые нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
<i>Основная группа (n = 58)</i>				
Амплитуда М-ответа (мВ)	58	6,5 (5,1–7,6)	7,6 (6,7–9,0)	7,4 (5,0–9,7)
СПИп (м/с)	58	60,0 (54,2–64,7)	57,2 (50,0–62,5)	–
СПИл (м/с)	58	56,2 (50,0–64,3)	43,6 (37,5–56,2)	–
СПИд (м/с)	58	54,8 (52,4–56,2)	57,4 (53,2–60,0)	39,7 (37,9–43,6)
П/Д коэффициент	58	1,09 (1,02–1,18)	1,01 (0,92–1,1)	–
РЛ (мс)	58	2,01 (1,7–2,3)	1,29 (1,1–1,5)	1,56 (1,2–1,7)
<i>Контрольная группа (n = 30)</i>				
Амплитуда М-ответа (мВ)	30	7,9 (6,6–9,0)*	8,31 (5,1–9,6)	9,5(7,8– 11,2)*
СПИп (м/с)	30	65,6 (55,0–66,6)	60,5 (55,7–63,0)	-
СПИл (м/с)	30	57,9 (55,5–59,0)	59,2 (56,0–65,6)*	-
СПИд (м/с)	30	60,6 (57,0–62,5)*	59,4 (55,1–63,0)	49,6(45,3–52,7)*
П/Д коэффициент	30	1,02 (0,9–1,05)	1,04 (0,9–1,09)	–
РЛ (мс)	30	2,4 (2,1–2,8)	1,8 (1,5–2,1)*	1,9 (1,5–2,2)*

Примечание: * – различия между показателями в группах обследованных статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни); П/Д коэффициент – проксимально-дистальный коэффициент; РЛ – резидуальная латентность

Анализ данных ЭНМГ-обследований в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявил статистически значимое снижение скорости проведения импульса в области локтевого сустава во II подгруппе при сравнении с таковым показателем I подгруппы (Таблица 21).

Таблица 21 – Показатели моторной скорости проведения по срединному, локтевому и большеберцовому нервам в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Показатели ЭНМГ	n	Тестируемые нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
<i>I подгруппа (n = 31)</i>				
Амплитуда М-ответа (мВ)	31	7,1 (5,4–8,2)	7,8 (6,7–9,4)	7,5 (5,4–9,7)
СПИп (м/с)	31	59,1 (53,8–64,7)	58,3 (50,0–64,3)	–
СПИл (м/с)	31	56,2 (50,0–65,0)	45,0 (39,3–56,2)	–
СПИд (м/с)	31	54,8 (52,4–56,2)	57,3 (53,2–59,5)	39,2 (37,9–44,4)
П/Д коэффициент	31	1,1 (1,02–1,18)	1,03 (0,95–1,1)	–
РЛ(мс)	31	1,9 (1,7–2,4)	1,3 (1,1–1,7)	1,56 (1,2–1,7)
<i>II подгруппа (n = 27)</i>				
Амплитуда М-ответа (мВ)	27	5,1 (4,7–7,2)*	7,4 (6,9–7,8)	7,4 (3,2–9,9)*
СПИп (м/с)	27	60,7 (54,2–65,0)	54,2 (47,1–57,7)	–
СПИл (м/с)	27	55,6 (40,0–60,0)	40,0 (35,0–56,2)* ^o	–
СПИд (м/с)	27	54,3 (52,3–58,1)*	58,5 (50,9–61,3)	41,8 (37,1–43,6)*
П/Д коэффициент	27	1,09 (1,01–1,2)	0,96 (0,9–1,0)	–
РЛ(мс)	27	2,07 (1,9–2,3)	1,2 (1,1–1,4)*	1,29 (1,0–1,7)*
<i>Контрольная группа (n = 30)</i>				
Амплитуда М-ответа (мВ)	30	7,9 (6,6–9,0)	8,31 (5,1–9,6)	9,5 (7,8–11,2)
СПИп (м/с)	30	65,6 (55,0–66,6)	60,5 (55,7–63,0)	–
СПИл (м/с)	30	57,9 (55,5–59,0)	59,2 (56,0–65,6)	–
СПИд (м/с)	30	60,6 (57,0–62,5)	59,4 (55,1–63,0)	49,6 (45,3–52,7)
П/Д коэффициент	30	1,02 (0,9–1,05)	1,04 (0,9–1,09)	–
РЛ (мс)	30	2,4 (2,1–2,8)	1,8 (1,5–2,1)	1,9 (1,5–2,2)

Примечание: ^o – различия между показателями в подгруппах обследованных статистически значимы; * – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

При анализе функционального состояния афферентных аксонов в основной группе работников отмечалось снижение СПИ менее значения контрольной группы при тестировании сенсорного компонента большеберцового нерва ($p < 0,01$). Отмечалось статистически значимое снижение амплитуды потенциала действия (ПД) нервного ствола при тестировании локтевого нерва (Таблица 22).

Таблица 22 – Данные регистрации сенсорной скорости проведения, Ме (Q25–Q75)

Показатели ЭНМГ	n	Тестируемые нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
<i>Основная группа (n = 58)</i>				
Сенсорный ответ (мкВ)	58	4,47 (2,4–6,0)	3,97 (3,3–5,9)	6,5 (4,4–8,4)
СПИД (м/с)	58	59,7 (57,3–64,3)	58,3 (50,0–61,9)	43,5 (36,4–47,6)
<i>Контрольная группа (n = 30)</i>				
Сенсорный ответ (мкВ)	30	5,3 (4,4–7,0)*	6,6 (5,5–7,0)*	5,09 (4,9–8,0)
СПИД (м/с)	30	67,4 (61,0–69,0)*	65,3 (61,4–67,0)*	60,0 (55,7–62,0)*

Примечание: * – различия между показателями в группах обследованных статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

У обследованных I подгруппы отмечалось снижение менее значения нормы СПИ по сенсорному компоненту большеберцового нерва, при этом во II группе обследованных отмечалось более выраженное снижение этого показателя (Таблица 23).

Таблица 23 – Данные регистрации сенсорной скорости проведения в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Показатели ЭНМГ	n	Тестируемые нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
<i>I подгруппа (n = 31)</i>				
Сенсорный ответ (мкВ)	31	4,6 (2,4–6,3)	3,8 (3,1–5,9)*	6,4 (4,2–8,3)
СПИД (м/с)	31	61,1 (53,2–64,1)	58,0 (48,3–63,6)*	43,7 (36,4–46,7)*
<i>II подгруппа (n = 27)</i>				
Сенсорный ответ (мкВ)	27	4,3 (3,0–5,1) [°] *	5,1 (3,7–7,8) [°] *	6,9 (5,8–8,9)
СПИД (м/с)	27	59,4 (58,0–66,0)	60,0 (53,7–60,9)*	42,2 (41,5–51,3)*
<i>Контрольная группа (n = 30)</i>				
Сенсорный ответ (мкВ)	30	5,3 (4,4–7,0)	6,6 (5,5–7,0)	5,09 (4,9–8,0)
СПИД (м/с)	30	67,4 (61,0–69,0)*	65,3 (61,4–67,0)	60,0 (55,7–62,0)

Примечание: [°] – различия между показателями в подгруппах обследованных статистически значимы; * – различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Таким образом, при тестировании моторного компонента исследуемых нервов в основной группе ЭНМГ изменения заключались в наличие локального демиелинизирующего поражения локтевого нерва в области локтевого сустава, характерным было демиелинизирующее поражение большеберцового нерва. В зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ во II подгруппе отмечалось более выраженное снижение скорости проведения импульса по локтевому нерву в области локтевого сустава.

Состояние сенсорных аксонов характеризовалось демиелинизирующим поражением большеберцового нерва, отмечалось снижение ПД нервного ствола, более выраженное при стимуляции локтевого нерва. Сходная тенденция сохранялась при анализе состояния сенсорного компонента обследованных нервов в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ – во II подгруппе более выраженные изменения наблюдались при тестировании большеберцового нерва.

По данным ССВП в основной группе выявлялось статистически значимое возрастание латентного периода компонентов N13, P23, N30, возрастала длительность интервалов N11–N13 и N13–N18 (Таблица 24).

Таким образом, при воздействии ВХ отмечалось возрастание времени активации нейронов задних рогов спинного мозга и соматосенсорной зоны коры головного мозга. Также характерным было увеличение времени проведения импульса от шейного утолщения до таламических структур головного мозга.

В зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ во II подгруппе статистически значимо возрастала длительность интервала N10–N13, отражающего проведение от плечевого сплетения до нижних отделов ствола мозга (Таблица 24).

Таблица 24 – Данные регистрации ССВП в обследуемых группах, мс,
Me (Q25–Q75)

Показатели	Основная группа (n = 58)	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	Контрольная группа (n = 30)
N10	10,2 (9,8–10,8)	10,2 (9,8–11,0)	10,2 (9,8–10,8)	9,4 (9,1–10,0)
N11	12,5 (11,6–13,4)	12,8 (11,8–13,4)	12,0 (11,6–12,6)	12,3 (11,4–13,0)
N13	14,5 (13,6–15,0)*	14,0 (13,6–15,0)	14,6 (13,8–15,2)*	13,7 (13,0–14,0)
N20	20,4 (19,6–20,8)	20,4 (19,6–20,8)	20,2 (19,8–21,0)	20,1 (19,5–20,6)
P23	24,4 (22,0–26,2)*	–	–	22,0 (20,8–24,0)
N30	32,4 (31,5–33,5)	–	–	29,8 (29,0–31,8)
N10–N13	4,1 (3,6–4,8)	3,7 (3,2–4,8)	4,2 (3,6–4,8) ^o *	3,5 (3,0–4,8)
N11–N13	1,8 (1,4–2,2)*	1,8 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–3,0)*	1,6 (1,3–1,8)
N13–N18	5,6 (5,2–6,4)*	–	–	4,7 (4,0–5,5)
N18–N20	1,8 (1,7–1,9)	–	–	1,7 (1,4–1,8)
N13–N20	5,8 (5,5–6,2)	5,5 (5,0–6,4)	5,8 (5,4–6,6)	5,8 (5,5–6,1)

Примечание: ^o – различия между показателями в подгруппах обследованных статистически значимы; * – различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

При воздействии ВХ отмечалось изменение скорости проведения афферентной волны возбуждения на различных уровнях афферентных проводящих структур: на уровне задних рогов спинного мозга, в таламической области, отмечалось замедление времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга.

Анализ изменения показателей ССВП при возрастании экспозиционной нагрузки ВХ выявил замедление постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга.

3.6 Оценка нейрохимических показателей

Известно, что нейротропные яды при кратком или длительном воздействии способны вызывать нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы (Трахтенберг И. М., 1984). Одной из возможных причин повышения уровня депрессии, нарушения когнитивных процессов и сна может быть изменение синтеза возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров и их синаптической передачи при воздействии токсикантов (Рукавишников В. С., 2014; Grandjean P., 2006; Monnet-Tschudi F., 2006).

Изучение нейрохимических показателей основной группы выявило более низкие значения уровня нейронспецифической енолазы и повышенное содержание серотонина по сравнению группой контроля (Таблицы 25, 26). Известно, что серотонин участвует в обеспечении когнитивных функций и изменение его концентрации может вызывать развитие дегенеративных процессов в нервной системе (Иззати-Заде К. Ф., 2004). Полученные результаты согласуются с данными экспериментальных исследований, согласно которым в отдалённый постконтактный период воздействия ВХ наблюдалось увеличение концентрации серотонина в головном мозге животных (Кудаева И. В., 2009).

Таблица 25 – Показатели нейромедиаторного обмена в обследуемых группах,
Me (Q25–Q75)

Показатель	Основная группа (<i>n</i> = 58)	Контрольная группа (<i>n</i> = 30)	<i>p</i>
Серотонин, нг/мл	114,7 (75,4–165,0)	98,7 (65,4–110,0)	0,012
Гистамин, нг/мл	1,2 (1,0–1,3)	1,1 (1,0–1,2)	0,5
Адреналин, пг/мл	0,04 (0,035–0,05)	0,04 (0,03–0,045)	0,4
Норадреналин, пг/мл	0,07 (0,04–0,13)	0,06 (0,04–0,12)	0,07
Дофамин, пг/мл	0,06 (0,03–0,07)	0,055 (0,04–0,06)	0,08

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 26 – Показатели маркеров повреждения нервной ткани
в обследуемых группах, Me (Q25–Q75)

Показатель	Основная группа (<i>n</i> = 58)	Контрольная группа (<i>n</i> = 30)	<i>p</i>
Нейронспецифическая енолаза, нг/л	7,9 (6,1–8,8)	9,9 (8,1–11,0)	0,042
NT-3, пг/мл	350,2 (222,5–503,6)	320,0 (210,0–500,5)	0,6
BDNF, пг/мл	8490,9 (5759,5–12915,8)	8500,0 (5600,5–12900,0)	0,5

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$

При сравнении показателей нейромедиаторного обмена и маркеров повреждения нервной ткани в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено статистически значимое повышение уровней серотонина и дофамина, а также снижение нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора NT-3 во II подгруппе (Таблицы 27, 28).

Таблица 27 – Показатели нейромедиаторного обмена в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Показатель	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	p	% [95% ДИ]	
Серотонин, нг/мл	107,7 (70,7–123,0)	169,7 (156,0–177,7)	0,0009	71,0 % [95% ДИ 52,0–85,8]	81,8 % [95% ДИ 48,2–97,7]
Гистамин, нг/мл	1,1 (1,0–1,3)	1,2 (0,09–2,3)	0,8	51,6 % [95% ДИ 33,0–69,8]	63,6 % [95% ДИ 30,8–89,0]
Адреналин, пг/мл	0,04 (0,02–0,05)	0,03 (0,03–0,07)	0,2	90,3 % [95% ДИ 74,2–98,0]	90,9 % [95% ДИ 58,7–99,7]
Норадреналин, мг/мл	0,07 (0,04–0,13)	0,07 (0,06–0,23)	0,3	38,7 % [95% ДИ 21,8–57,8]	63,6 % [95% ДИ 30,8–89,1]
Дофамин, пг/мл	0,04 (0,04–0,08)	0,08 (0,05–0,1)	0,01	38,7 % [95% ДИ 21,8–57,8]	63,6 % [95% ДИ 30,8–89,1]

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни; различия статистически значимы при *p* < 0,05

Таблица 28 – Показатели маркеров повреждения нервной ткани в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Показатель	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	p
Нейронспецифическая енолаза, нг/л	7,9 (6,1–9,4)	6,8 (5,1–7,9)	0,05
NT-3 пг/мл	455,8 (376,0–223,0)	222,5 (81,9–350,2)	0,01
BDNF1, пг/мл	9568,5 (8490,9–5759,5)	12915,8 (3703,9–35135,4)	0,4

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни; различия статистически значимы при *p* < 0,05

Известно, что катехоламины участвуют в поддержании оптимального тонуса ЦНС и вегетативной нервной системы, принимают активное участие в регуляции различных форм поведения, а также психоэмоциональных состояний (Madison D. V., 1986; Marien M. R., 2004). Увеличение концентрации дофамина

при развитии патологических состояний может приводить к дезорганизации ЦНС, развитию депрессивных реакций (Шабанов П. Д., 2002, 2003).

На экспериментальных животных показано, что введение предшественников адреналина (Д-ДОФА и дофамина) вызывает увеличение страха, эмоционального состояния (Доведова Е. Л., 2008). Поэтому увеличение 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 центральной нервной системе, тем не менее, косвенно они отражают системные процессы нейромедиации. Можно предположить, что более высокие уровни нейротрансмиттеров, вызывающих процессы торможения в ЦНС, в частности серотонин и дофамин, под воздействием ВХ усугубляют нарушения в психоэмоциональной сфере обследуемых, вызванные дисбалансом в катехоламинергической системе (Iglesias S., 2013, 2017).

**ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ
ВОЗДЕЙСТВИЮ ВИНИЛХЛОРИДА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ**

4.1 Клиническая характеристика сердечно-сосудистой системы

Частота выявляемости соматической патологии в основной группе и подгруппах представлена в таблице 28. Наибольший интерес представляла артериальная гипертензия (АГ). В основной группе АГ у 36,2 % [95% ДИ 19–52] (Таблица 29), которая носила мягкий характер, уровни артериального давления (АД) находились, в основном, в пределах 1 степени повышения.

Таблица 29 – Частота выявляемости соматической патологии в группах от числа случаев, на 100 обследованных

Заболевания, класс 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 гипертензия (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 статистически значимы при $p < 0,05$, 95% ДИ

Сравнительный анализ частоты встречаемости АГ выявил статистически значимое превышение в 1,7 раза количества случаев во II подгруппе в сравнении

с аналогичными результатами среди представителей I подгруппы – $54,4 \pm 7,3 \%$ 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 (трёхкратное измерение артериального давления и пульса) в основной группе наблюдалось статистически значимое повышение систолического, диастолического АД и пульса, по сравнению с контрольной группой. При сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено статистически значимое превышение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) во II подгруппе (Таблица 30).

Таблица 30 – 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 ($n = 30$)
САД1	160,0 (150,5–165,0)*	150,0 (127,5–145,0)	160,0 (147,5–160,0) [°]	120,0 (120,0–135,0)
САД2	156,0 (144,0–160,0)*	136,0 (124,0–140,0)	156,0 (134,0–160,0) [°]	122,5 (120,0–130,0)
САД3	154,5 (145,5–155,5)*	134,5 (125,5–142,5)	154,5 (135,5–155,0) [°]	120,0 (120,0–130,0)
Частота пульса 1	80,5 (78,0–89,0)*	75,5 (68,0–81,0)	76,5 (70,0–85,0)	70,0 (68,0–74,5)
Частота пульса 2	80,0 (79,0–89,0)*	77,0 (68,0–81,0)	80,0 (78,0–85,0)	72,0 (69,0–75,0)
Частота пульса 3	77,0 (69,0–80,0)	77,0 (69,0–80,0)	78,0 (79,0–85,0)	73,0 (68,5–77,0)
ДАД1	90,0 (80,5–100,0)*	85,0 (76,5–90,0)	90,0 (85,5–100,0)	80,0 (75,0–90,0)
ДАД2	90,5 (80,0–100,0)*	80,0 (71,0–90,0)	90,0 (80,0–100,0) [°]	80,0 (75,0–85,0)
ДАД3	85,5 (80,0–95,0)*	80,5 (80,0–86,0)	85,5 (80,0–100,0)	80,0 (70,0–90,0)

Примечание: различия между показателями в группах обследованных статистически значимы: * – по сравнению с контрольной группой, ° – между подгруппами, при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Данные электрокардиографии основной группы характеризовались следующими изменениями: синусовая брадикардия регистрировалась у 36 % [95% ДИ 19–52] обследованных, горизонтальное отклонение электрической оси сердца наблюдалось у 12 % [95% ДИ 9–14], отклонение влево – у 6,9 % [95% ДИ 4–9], метаболические нарушения регистрировались у 31 % [95% ДИ 27–49] обследуемых.

При сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ статистически значимо чаще выявлялись метаболические нарушения по ЭКГ во II подгруппе – у 55,6 % [95% ДИ 37–57] и 29,1 % [95% ДИ 24–50] соответственно ($p = 0,045$).

Кроме того, в основной группе было зарегистрировано статистически значимое увеличение комплекса QRS, что является фактором риска развития нарушений внутрижелудочковой проводимости, комплекса QTc (корректированной), который статистически значимо превышал показатель контрольной группы, но находился в пределах нормативных значений. При межгрупповом сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено статистически значимое превышение комплекса QT во II подгруппе, что может служить причиной развития желудочковых аритмий (Таблица 31).

Таблица 31 – Изменение 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	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	416,0 (384,0–429,0)	410,0 (380,0–415,0)	420,0 (390,0–430,0) ^o	405,0 (385,0–415,0)
QTc	440,5 (416,5–450,0)*	430,5 (410,5–445,0)	440,5 (420,0–450,0)	419,0 (410,0–430,0)
PQ	145,0 (135,0–160,0)	140,0 (130,0–155,0)	150,0 (140,0–160,0)	151,0 (140,0–165,0)
P	105,0 (95,0–110,0)	102,0 (95,0–105,0)	105,0 (90,0–115,0)	102,0 (95,0–120,0)

Примечание: см. Таблицу 30

Для исключения нефрогенной гипертензии обследуемым проводилось ультразвуковое исследование почек, которое позволило установить наличие

признаков хронического пиелонефрита – в 6,4 % [95% ДИ 1–9] и 9,0 % [95% ДИ 1–15] случаев соответственно в I подгруппе и во II подгруппах ($p = 0,05$), камни в почках – у 9,6 % [95% ДИ 4–19] и 18,1 % [95% ДИ 5–27] лиц соответственно в I подгруппе и во II подгруппе ($p = 0,02$). Кроме того, в I подгруппе наблюдались признаки пиелокаликоектазии – расширение чашечно-лоханочной системы почки у 9,6 % обследованных и по 3,2 % случаев визуализировалась киста и дуплопия почки (Рисунок 7). Статистически значимых изменений со стороны размеров почек между подгруппами и по сравнению с контрольной группой выявлено не было (Таблица 32).

Таблица 32 – Средние показатели данных ультразвукового исследования почек в обследуемых группах, Me (Q25–Q75)

Показатель	I подгруппа ($n = 31$)	II подгруппа ($n = 27$)	Контрольная группа ($n = 30$)
Длина, см (левая / правая)	<u>10,9 (10,0–11,5)</u> 10,7 (10,2–11,1)	<u>10,5 (10,0–11,0)</u> 10,7 (10,1–11,0)	<u>10,9 (9,1–11,3)</u> 10,8 (8,9–10,5)
Ширина, см (левая / правая)	<u>5,2 (4,6–6,0)</u> 5,3 (4,5–6,0)	<u>5,1 (5,0–5,6)</u> 5,0 (4,6–5,8)	<u>5,1 (4,5–5,6)</u> 5,0 (4,3–5,3)

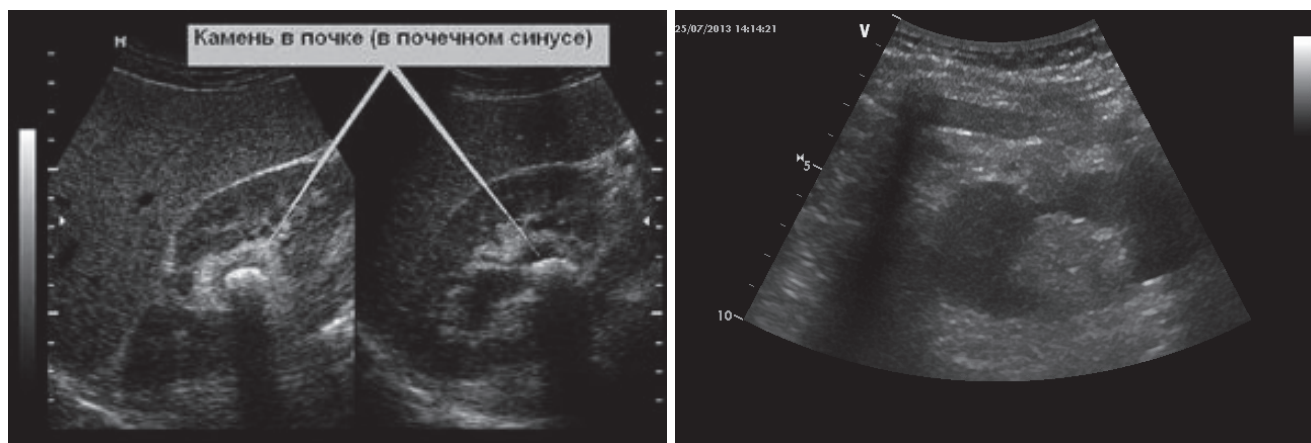


Рисунок 7 – Гиперэхогенное включение в почечном синусе (слева), пиелокаликоектазия (справа)

Учитывая полученные данные о распространенности почечной патологии в основной группе и подгруппах, не превышающие общепопуляционные значения (Шилов Е. М. Э., 2007) нами был исключён нефрогенный характер АГ.

4.2 Характеристика изменений показателей липидного обмена как фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии

Исследование липидного профиля основной группы обследуемых выявило снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и, соответственно, увеличение индекса атерогенности, а также повышение уровня общего холестерина (Таблица 33).

Таблица 33 – Изменение показателей липидного обмена в обследованных группах, Me (Q25–Q75)

Показатели	Основная группа (n = 58)	Контрольная группа (n = 30)	p
Холестерин общ., 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
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: *p* – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$

Межгрупповое сравнение показателей метаболизма липидов в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ позволило установить, что во II подгруппе отмечены более высокие концентрации холестерина ЛПНП, триглицеридов и значения индекса атерогенности (Таблица 34).

Таблица 34 – Изменение показателей липидного обмена в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Показатели	I подгруппа (n = 31)	II группа (n = 11)	p
Холестерин общ., ммоль/л	5,4 (4,7–6,7)	5,7 (5,6–7,4)	0,06
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,2)	1,0 (0,9–1,1)	0,09
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,1–4,5)	4,3 (3,8–5,2)	0,05
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4–0,7)	0,47 (0,3–0,8)	0,6
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
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

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$

По мнению некоторых авторов (Cacciatore S., 2013; Zhang J., 2015), повышение уровня общего холестерина и триглицеридов в ответ на действие нейротоксинов предотвращает повреждение нервных и мозговых клеток, так как токсиканты имеют сильное сродство с липоидной тканью и циркулируют в составе белковых компонентов липопротеинов, поэтому некоторое увеличение показателей липидного обмена у стажированных работающих можно рассматривать как компенсаторное. В то же время, по литературным данным, у работников, контактирующих с ВХ, также отмечено прогрессирование атеросклеротических изменений, утолщение стенок артерий (Carreón T., 2014). Симптомы нейроинтоксикации усиливаются при уменьшении концентрации холестерина и белков. Отмеченное нами снижение холестерина в фракции ЛПВП работников, экспонированных ВХ, можно рассматривать, как дополнительный фактор риска усиления симптомов нейроинтоксикации и развития сердечно-сосудистой патологии (АГ).

Корреляционный анализ зависимости между показателями заболеваемости АГ, биохимическими, ЭЭГ-данными от уровня экспозиционной нагрузки ВХ в I подгруппе выявил прямую зависимость между наличием органического эмоционально-лабильного расстройства и когнитивных нарушений и обратную взаимосвязь между наличием АГ и уровнем альфа ритма по ЭЭГ ($r_s = -0,4$). Во II подгруппе установлена связь между наличием когнитивных нарушений и синдрома вегетативной дистонии ($r_s = 0,8$). 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) (Таблица 35).

Таблица 35 – Коэффициенты корреляции между показателями заболеваемости, биохимическими, ЭЭГ-данными от уровня экспозиционной нагрузки ВХ (r_s)

Переменные	r_s	p
<i>I подгруппа (n = 31)</i>		
Органическое эмоционально-лабильное расстройство и когнитивные нарушения	0,512	0,003
Альфа-ритм и АГ	-0,437	0,014
<i>II подгруппа (n = 27)</i>		
Когнитивные нарушения и СВД	0,809	0,003
<i>Основная группа (n = 58)</i>		
Органическое эмоционально-лабильное расстройство и когнитивные нарушения	0,339555	0,027808
АГ и тета-ритм	0,792	0,004

Примечание: СВД – синдром вегетативной дистонии; ИИ – интегральный индекс по ЭЭГ; критерий r_s – Спирмена; различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

Таким образом, данные результаты показывают о возможной патогенетической роли воздействия ВХ как нейротоксиканта, а также патологического агента реализации АГ.

4.3 Результаты исследований генов-предикторов артериальной гипертензии

Объектом нашего исследования были выбраны гены, играющие важную роль в развитии артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена.

Все исследованные генетические варианты находились в состоянии равновесия по Харди – Вайнбергу.

Анализ распределения генотипов гена *APOC3 C3238G* не выявил вклада в развитие АГ у работников, экспонированных ВХ, как с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку ВХ, так и без (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты распределения частот генотипов гена *ApoC3 C3238G* в группах работников, экспонированных ВХ, в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Модель наследования	Генотип	Группа без АГ	Группа с АГ	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная	C/C	90 (66,2 %)	129 (70,9 %)	1	0,29	425,2
	C/G	42 (30,9 %)	49 (26,9 %)	0,66 (0,39–1,12)		
	G/G	4 (2,9 %)	4 (2,2 %)	1,13 (0,27–4,74)		
Доминантная	C/C	90 (66,2 %)	129 (70,9 %)	1	0,16	423,6
	C/G–G/G	46 (33,8 %)	53 (29,1 %)	0,70 (0,42–1,15)		
Рецессивная	C/C–C/G	132 (97,1 %)	178 (97,8 %)	1	0,8	425,6
	G/G	4 (2,9 %)	4 (2,2 %)	1,20 (0,29–5,05)		
Сверхдоминантная	C/C–G/G	94 (69,1 %)	133 (73,1 %)	1	0,12	423,2
Лог-аддитивная	C/G	42 (30,9 %)	49 (26,9 %)	0,66 (0,39–1,11)	0,12	423,2
	–	–	–	0,77 (0,50–1,20)	0,25	424,3

Примечание: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку

Результаты проведённых исследований позволили установить, что аллель G и генотип C/G полиморфизма *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 и ОШ = 0,27; [95% ДИ 0,17–0,44]; $p = 0,0001$ – сверхдоминантная модель наследования) (Таблица 37).

Таблица 37 – Результаты распределения частот генотипов гена *LPL Ser447Ter* в группах работников, экспонированных ВХ, в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Модель наследования	Генотип	Группа без АГ	Группа с АГ	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	C/C	48 (35,3 %)	120 (65,9 %)	1	< 0,0001	398,3
	C/G	87 (64 %)	61 (33,5 %)	0,27 (0,17–0,44)		
	G/G	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	0,52 (0,03–8,94)		
Доминантная	C/C	48 (35,3 %)	120 (65,9 %)	1	< 0,0001	396,5
	C/G–G/G	88 (64,7 %)	62 (34,1 %)	0,27 (0,17–0,44)		
Рецессивная	C/C–C/G	135 (99,3 %)	181 (99,5 %)	1	0,93	425,6
	G/G	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	0,88 (0,05–15,07)		
Сверхдоминантная	C/C–G/G	49 (36 %)	121 (66,5 %)	1	< 0,0001	396,5
Лог-аддитивная	C/G	87 (64 %)	61 (33,5 %)	0,27 (0,17–0,44)	< 0,0001	397,9
	–	–	–	0,29 (0,18–0,47)		

Примечание: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку

Проведение генетического анализа гена *APO E Leu28Pro* показало, что носительство генотипа C/C почти в шесть раз увеличивает риск развития АГ у работников, экспонированных ВХ, а генотип T/C обладает протективным действием (OR = 5,91; [95% ДИ 1,3–26,92]; $p = 0,000001$ и ОШ = 0,49; [95% ДИ 0,29–0,83]; $p = 0,000001$ соответственно, кодоминантная модель наследования) (Таблица 38). Учитывая достаточно раннее развитие изменений метаболизма липидов и развитие АГ у работников, экспонированных ВХ, можно предположить, что в условиях воздействия ВХ реализация нарушений, детерминированных данным полиморфизмом, наступает в большем числе случаев и в более раннем возрасте, чем в общей популяции.

Таблица 38 – Результаты распределения частот генотипов гена *APO E Leu28Pro* в группах работников, экспонированных ВХ, в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Модель наследования	Генотип	Группа без АГ	Группа с АГ	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная	T/T	84 (61,8 %)	125 (68,7 %)	1	2,00E-04	410,3
	T/C	50 (36,8 %)	40 (22 %)	0,49 (0,29–0,83)		
	C/C	2 (1,5 %)	17 (9,3 %)	5,91 (1,30–26,92)		
Доминантная	T/T	84 (61,8 %)	125 (68,7 %)	1	0,14	423,4
	T/C–C/C	52 (38,2 %)	57 (31,3 %)	0,69 (0,43–1,12)		
Рецессивная	T/T–T/C	134 (98,5 %)	165 (90,7 %)	1	0,0015	415,5
	C/C	2 (1,5 %)	17 (9,3 %)	7,25 (1,61–32,63)		
Сверхдоминантная	T/T–C/C	86 (63,2 %)	142 (78 %)	1	0,0018	415,9
	T/C	50 (36,8 %)	40 (22 %)	0,45 (0,27–0,74)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,00 (0,68–1,46)	0,99	425,6

Примечание: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку

Проведённый анализ отношения шансов среди работников, подвергшихся воздействию ВХ, установил, что выявлено лиц с АГ было выше в 9,5 раза среди носителей генотипа T/T 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, что с учётом поправки на возраст и экспозиционную нагрузку ВХ, вклад данного полиморфизма в развитие АГ является достаточно значимым (Таблица 39).

Учитывая большую роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе АГ, было проведено генетическое исследование некоторых генов-кандидатов данной системы у работников производства ВХ. В качестве изученных полиморфизмов выступили *AGT Met 235 Thr*, *AGT Thr174Met* и *AGTR1 A11166C*.

Таблица 39 – Результаты распределения частот генотипов гена *eNOS3 C786T* в группах работников, экспонированных ВХ, в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Модель наследования	Генотип	Группа без АГ	Группа с АГ	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная	C/C	105 (77,2 %)	128 (70,3 %)	1	0,002	415,2
	C/T	29 (21,3 %)	40 (22 %)	1,17 (0,66–2,06)		
	T/T	2 (1,5 %)	14 (7,7 %)	9,58 (2,06–44,54)		
Доминантная	C/C	105 (77,2 %)	128 (70,3 %)	1	0,075	422,5
	C/T–T/T	31 (22,8 %)	54 (29,7 %)	1,61 (0,95–2,74)		
Рецессивная	C/C–C/T	134 (98,5 %)	168 (92,3 %)	1	5,00E-04	413,5
	T/T	2 (1,5 %)	14 (7,7 %)	9,26 (2,00–42,78)		
Сверхдоминантная	C/C–T/T	107 (78,7 %)	142 (78 %)	1	0,89	425,6
	C/T	29 (21,3 %)	40 (22 %)	1,04 (0,59–1,81)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,78 (1,16–2,74)	0,0068	418,3

Примечание: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку

У работников, контактирующих с ВХ, установлена ассоциация генотипа T/C с риском артериальной гипертензии (ОШ = 1,75; [95% ДИ 1,08–2,86]; $p = 0,0001$, кодоминантная модель) (Таблица 40). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, согласно которым риск развития АГ у людей с генотипами T/C или C/C увеличивается в 1,3 раза (Sethi A. A. et al., 2003).

По результатам проведенных нами исследований не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов C/C, C/T и T/T у работников, экспонированных ВХ, с АГ и без таковой (Таблица 41).

Таблица 40 – Результаты распределения частот генотипов гена *AGT Met235Thr* в группах работников, экспонированных ВХ, в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Модель наследования	Генотип	Группа без АГ	Группа с АГ	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная	T/T	73 (53,7 %)	90 (49,5 %)	1	< 0,0001	404
	T/C	46 (33,8 %)	90 (49,5 %)	1,75 (1,08–2,86)		
	C/C	17 (12,5 %)	2 (1,1 %)	0,09 (0,02–0,43)		
Доминантная	T/T	73 (53,7 %)	90 (49,5 %)	1	0,28	424,5
	T/C–C/C	63 (46,3 %)	92 (50,5 %)	1,29 (0,81–2,04)		
Рецессивная	T/T–T/C	119 (87,5 %)	180 (98,9 %)	1	< 0,05	407,2
	C/C	17 (12,5 %)	2 (1,1 %)	0,07 (0,02–0,33)		
Сверхдоминантная	T/T–C/C	90 (66,2 %)	92 (50,5 %)	1	0,0023	416,4
	T/C	46 (33,8 %)	90 (49,5 %)	2,08 (1,29–3,35)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,88 (0,60–1,28)	0,49	425,2

Примечание: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку

Таблица 41 – Результаты распределения частот генотипов гена *AGT Thr174Met* в группах работников, экспонированных ВХ, в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Модель наследования	Генотип	Группа без АГ	Группа с АГ	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная	C/C	98 (72,1 %)	123 (67,6 %)	1	0,1	423
	C/T	35 (25,7 %)	59 (32,4 %)	1,23 (0,74–2,05)		
	T/T	3 (2,2 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)		
Доминантная	C/C	98 (72,1 %)	123 (67,6 %)	1	0,58	425,3
	C/T–T/T	38 (27,9 %)	59 (32,4 %)	1,15 (0,70–1,90)		
Рецессивная	C/C–C/T	133 (97,8 %)	182 (100 %)	1	0,047	421,7
	T/T	3 (2,2 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)		
Сверхдоминантная	C/C–T/T	101 (74,3 %)	123 (67,6 %)	1	0,36	424,8
	C/T	35 (25,7 %)	59 (32,4 %)	1,26 (0,76–2,10)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,05 (0,65–1,68)	0,85	425,6

Примечание: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку

Не установлено также и наличие ассоциаций с риском АГ по результатам распределения частот генотипов гена *AGTR1 A11166C* (Таблица 42).

Таблица 42 – Результаты распределения частот генотипов гена *AGTR1 A11166C* в группах работников, экспонированных ВХ, в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Модель наследования	Генотип	Группа без АГ	Группа с АГ	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная	A/A	99 (72,8 %)	120 (65,9 %)	1	0,0067	417,6
	A/C	37 (27,2 %)	54 (29,7 %)	1,11 (0,67–1,85)		
	C/C	0 (0 %)	8 (4,4 %)	NA (0,00–NA)		
Доминантная	A/A	99 (72,8 %)	120 (65,9 %)	1	0,31	424,6
	A/C–C/C	37 (27,2 %)	62 (34,1 %)	1,29 (0,79–2,13)		
Рецессивная	A/A–A/C	136 (100 %)	174 (95,6 %)	1	0,0017	415,8
	C/C	0 (0 %)	8 (4,4 %)	NA (0,00–NA)		
Сверхдоминантная	A/A–C/C	99 (72,8 %)	128 (70,3 %)	1	0,88	425,6
	A/C	37 (27,2 %)	54 (29,7 %)	1,04 (0,63–1,73)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,47 (0,93–2,31)	0,092	422,8

Примечание: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку

Установленный факт не согласуется с результатами исследований (Зотова Т. Ю. и др., 2017; Муженя Д. В. и др., 2018), в которых показано, что *C1166C* генотип и *1166C* аллель ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению С. Bonnardeaux et al. (1994), это связано с тем, что *A1166C* SNP (rs5186) гена *AGTR1*, обусловленный нуклеотидной заменой в 1166 позиции аденина на цитозин (A > C), оказывает существенное влияние на экспрессию гена с последующим изменением функциональной активности рецептора и, как следствие, приводит к модификации в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации эндотелия, окклюзии просвета сосуда. В то же время, имеются сведения о различии в распределении генотипов и аллелей *AGTR1 (A1166C)* только у лиц с АГ, имеющих наследственную отягощённость по ИБС (Образцова Г. И. и др., 2006).

ГЛАВА 5 СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВИНИЛХЛОРИДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ

5.1 Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости

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 жалобы на тяжесть, боли в правом подреберье, чувство горечи во рту после приёма пищи предъявляли более 50 % обследованных (72,4 % [95% ДИ 62–89], 53,4 % [95% ДИ 46–63] и 51,7 % [95% ДИ 44–61] соответственно). При разделении по подгруппам частота встречаемости жалоб выглядела следующим образом: тяжесть в правом подреберье – 70,9 % [95% ДИ 61–87] и 88,8 % [95% ДИ 69–90] в I и II подгруппах соответственно; боли в правом подреберье – 51,6 % [95% ДИ 45–67] и 55,5 % [95% ДИ 45–69] в I и II подгруппах соответственно; чувство горечи во рту после приёма пищи – 45,1 % [95% ДИ 34–57] и 55,5 % [95% ДИ 45–69] в I и II подгруппах соответственно. Поэтому для более углублённого обследования состояния гепатобилиарной системы проводили ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезёнки, а также биохимическое исследование крови.

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости выявили статистически значимое увеличение передне-заднего размера правой доли печени во II подгруппе по сравнению с контрольной и I подгруппой ($p = 0,009$ и $p = 0,03$ соответственно). Изменение данного показателя также статистически значимо превышало нормативные показатели (11,0–12,0 см) и результаты контрольной группы ($p = 0,03$) в I подгруппе. Кроме увеличения

печени в обследуемых группах выявлялись признаки диффузного изменениями эхогенности печени (Рисунок 8) в 29 % [95% ДИ 18–48] случаев в I подгруппе и 45,4 % [95% ДИ 28–64] во II подгруппе ($p = 0,003$). Признаки жирового гепатоза регистрировались в 22,5 % [95% ДИ 7–29,6] случаев в I подгруппе и в 36,3 % [95% ДИ 19–52,5] – во II подгруппе ($p = 0,04$). В контрольной группе данные изменения встречались лишь в 7 % случаев (Таблица 43).

Таблица 43 – Средние показатели данных ультразвукового исследования печени в обследуемых группах, Me (Q25–Q75)

Показатель	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)
Передне-задний размер левой доли, см	7,3 (6,5–8,0)	7,6 (7,0–8,5)	7,0 (6,5–8,1)
Диаметр портальной вены, мм	1,2 (1,0–1,35)	1,3 (1,1–1,5)	1,2 (1,0–1,4)
Общий желчный проток, мм	5,6 (4,9–5,9)	5,7 (4,9–6,0)	5,5 (5,1–5,7)
Диффузные изменения эхогенности печени и её контуров, %	29*	45,4* ^o	7

Примечание: * – различия по сравнению с группой контроля статистически значимы при $p \leq 0,05$; ^o – различия по сравнению I подгруппой статистически значимы при $p \leq 0,05$.

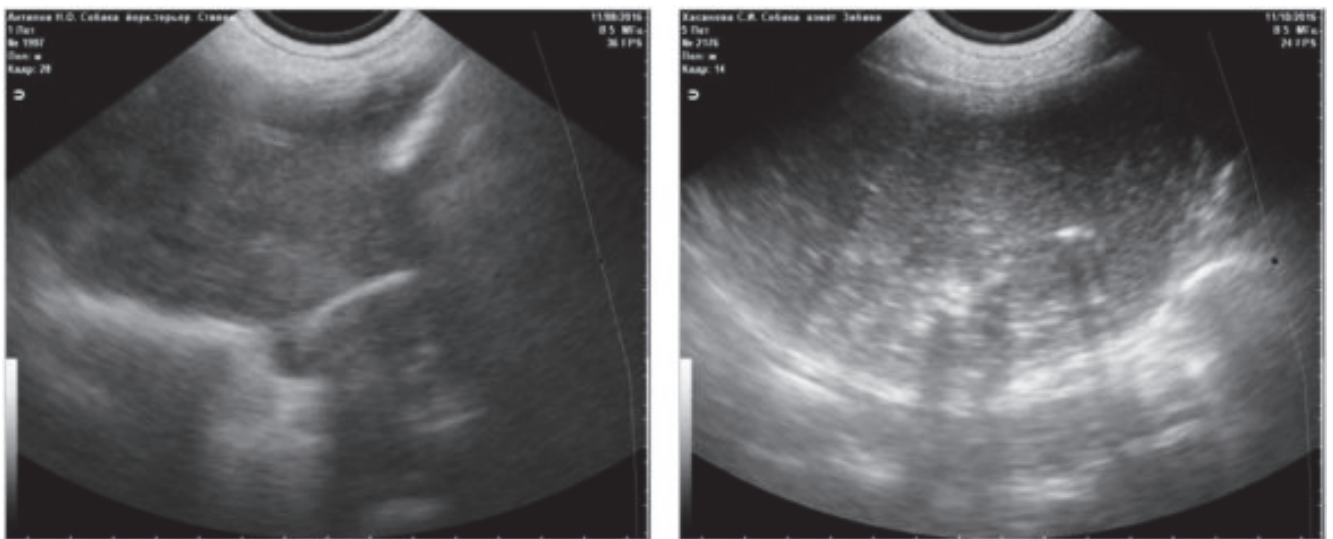


Рисунок 8 – Повышенная эхогенность тканей печени (слева), участки стеатоза (жирового гепатоза) (справа) у пациента II подгруппы

При ультразвуковой визуализации поджелудочной железы обращала на себя внимание статистически значимо частая выявляемость диффузных изменений гиперэхогенного характера: в I подгруппе у 70,9 % [95% ДИ 59–82], во II подгруппе – у 72,7 % [95% ДИ 60–83], а в контрольной группе – лишь в 16,6 % [95% ДИ 7–20,6] случаев ($p = 0,001$) (Таблица 44). Данные изменения обусловлены липоматозом и фиброзом поджелудочной железы (Рисунок 9).

Таблица 44 – Средние показатели данных ультразвукового исследования поджелудочной железы в группах, Me (Q25–Q75)

Показатель	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	Контрольная группа (n = 30)
Гиперэхогенные изменения, %	70,9*	72,7*	16,6
Размер головки, см	2,7 (2,1–3,2)	2,9 (2,3–3,3)	2,6 (2,0–2,9)
Размер тела, см	2,1 (1,5–2,3)	2,1 (1,6–2,3)	2,0 (1,5–2,2)
Размер хвоста, см	2,5 (1,9–2,9)	2,4 (1,7–2,6)	2,4 (1,8–2,6)

Примечание: * – различия по сравнению с группой контроля статистически значимы при $p \leq 0,05$

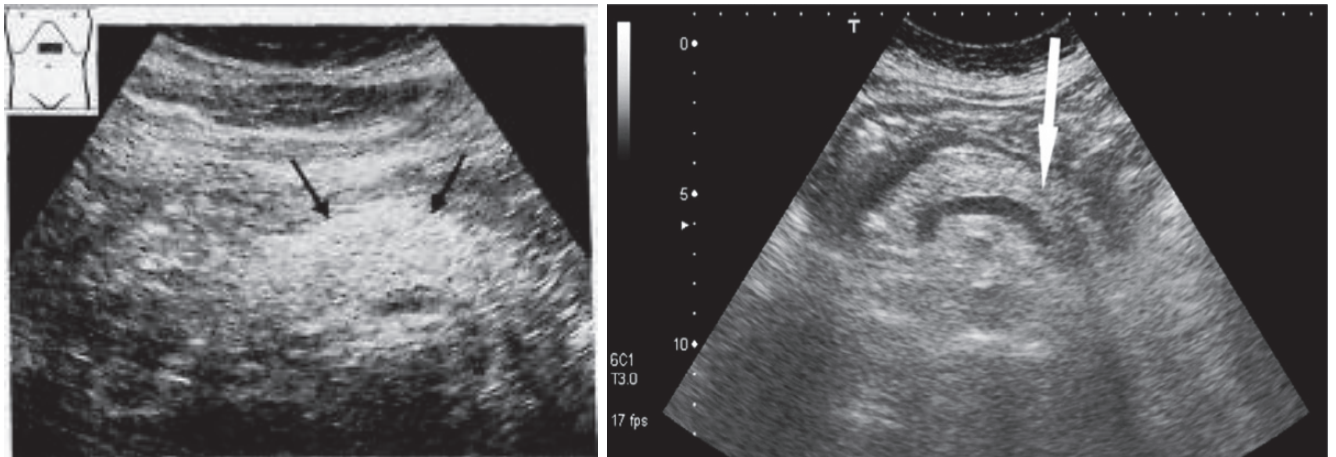


Рисунок 9 – Гиперэхогенные изменения поджелудочной железы по данным УЗИ у пациентов I и II подгрупп

При оценке морфологических параметров желчного пузыря, выявлено статистически значимое утолщение стенок желчного пузыря у работников

II подгруппы по сравнению с данным показателем I подгруппы ($p = 0,04$). По остальным параметрам статистически значимых изменений между обследуемыми группами не наблюдалось (Таблица 45). Кроме того, в 6,5 % случаев визуализировались полипы желчного пузыря в I подгруппе (Рисунок 10).

Таблица 45 – Средние показатели данных ультразвукового исследования желчного пузыря в обследуемых группах, Me (Q25 – Q75)

Показатель	I подгруппа ($n = 31$)	II подгруппа ($n = 27$)	Контрольная группа ($n = 30$)
Длина (расстояние от наиболее узкой части до дна желчного пузыря), см	7,0 (6,2–7,6)	7,1 (6,0–7,7)	7,0 (6,1–7,5)
Ширина, см	4,1 (3,6–4,2)	4,2 (3,7–4,3)	4,1 (3,5–4,3)
Толщина стенки, мм	4,0 (3,3–4,5)	4,3 (3,7–4,7) *	3,9 (3,5–4,0)

Примечание: * – различия по сравнению с группой контроля статистически значимы при $p \leq 0,05$

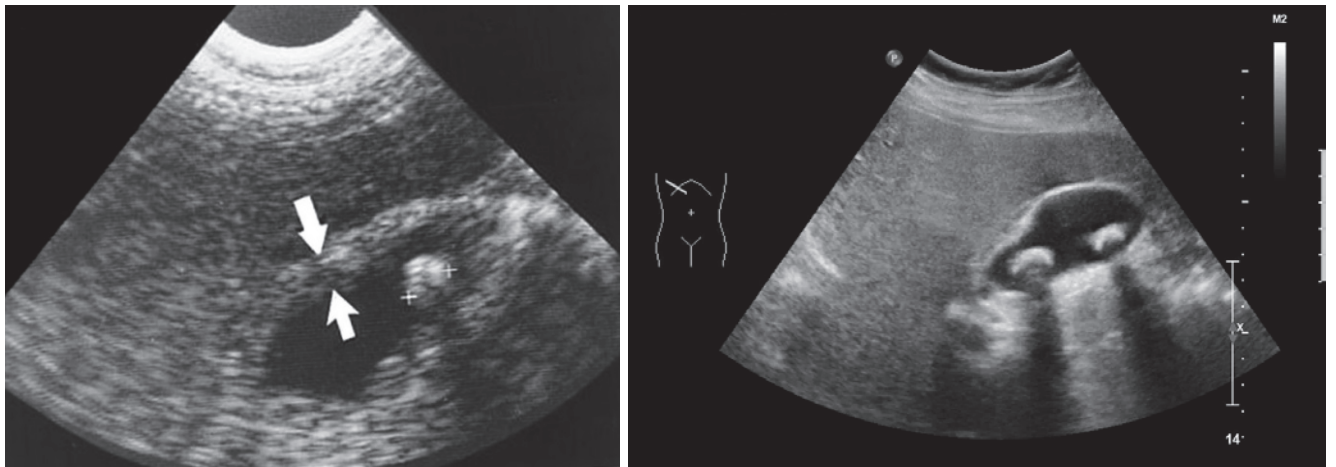


Рисунок 10 – Утолщение стенки желчного пузыря (слева), полипы желчного пузыря (справа)

При ультразвуковом сканировании селезёнки увеличение её площади и размеров наблюдалось по 3,2 % [95% ДИ 0–7] и 9,0 % [95% ДИ 0–9] соответственно) в каждой из подгрупп работников, контактирующих с ВХ.

Таким образом, в результате проведённого ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у работников,

экспонированных ВХ, выявили статистически значимые изменения печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы в зависимости от экспозиционной нагрузки. Со стороны печени: 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); признаки диффузного изменениями эхогенности печени в 29 % случаев в I подгруппе и в 45,4% – во II подгруппе; признаки жирового гепатоза регистрировались в 22,5 % случаев в I подгруппе и в 36,3 % – во II подгруппе (в контрольной группе данные изменения встречались лишь в 7 % случаев). Выявлено статистически значимое утолщение стенок желчного пузыря у работников II подгруппы – 4,3 (3,5–4,0) см (контрольная группа – 3,9 (3,5–4,0) см). При обследовании поджелудочной железы обращала на себя внимание статистически значимая выявляемость диффузных изменений гиперэхогенного характера: в I подгруппе – 70,9 %, во II подгруппе – 72,7 %, а в контрольной – лишь в 16,6 % (что обусловлено липоматозом и фиброзом поджелудочной железы). Все вышеперечисленные изменения в органах можно связать с токсическим повреждающим воздействием винилхлорида в зависимости от его экспозиционной нагрузки, что привело к срыву компенсаторных механизмов, метаболическим нарушениям, нарушениям обменных процессов, и как следствие накоплению жиров в клетках, окислительному стрессу, нарушению архитектоники (липоматоз, фиброз) и функционированию органов, нарушению экскурсии желчи и панкреатического сока, вторичному воспалительному процессу, а затем и ассоциированным с ним заболеваниями, что мы и наблюдаем у обследуемых.

5.2 Состояние антиоксидантной системы и процессов перекисного окисления липидов

В основной группе было выявлено статистически значимое повышение ТБК-активных продуктов и мочевой кислоты, в то же время, в этой группе наблюдалось статистически значимое снижение активности СОД и содержания ВГ (Таблица 46).

Это может быть вызвано окислением SH-групп и как следствие изменениями конформации в белках и активности ферментов (Плужников Н. Н., 2000, 2004).

Таблица 46 – Изменение показателей системы ПОЛ – АОЗ у обследуемых групп, Me (Q25–Q75)

Показатели	Основная группа (n = 58)	Контрольная группа (n = 30)	p
СОД, Ед/мг Нв	21,5 (13,8–31,3)	27,5 (19,5–35,5)	0,04
Восстановленный глутатион, мкМ/мл	1,1 (0,9–1,3)	1,9 (1,4–2,3)	0,006
NO ₂ , мкмоль/л	20,7 (13,7–26,5)	22,0 (14,5–27,0)	0,08
ТБК, ед.	3,0 (2,5–3,9)	1,8 (1,0–2,3)	0,003
Церулоплазмин, мг/дл	36,7 (33,9–44,4)	36,5 (32,5–44,0)	0,09
Мочевая кислота, мкмоль/л	333,5 (298,0–393,0)	290,5 (270,0–330,0)	0,035

Примечание: СОД – супероксиддисмутаза; ТБК – продукты тиобарбитуровой кислоты; NO₂ – оксид азота; p – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни

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 (Таблица 47).

Таблица 47 – Изменение показателей системы ПОЛ – АОЗ в зависимости от экспозиционной нагрузки, Me (Q25–Q75)

Показатели	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	p
СОД, Ед/мг Нв	23,0 (13,8–31,3)	20,7 (10,3–27,7)	0,6
Восстановленный глутатион, мкМ/мл	1,1 (0,9–1,2)	1,3 (0,87–1,4)	0,2
NO ₂ , мкмоль/л	20,7 (14,8–27,1)	23,7 (9,9–26,5)	0,9
ТБК, ед.	3,0 (2,4–3,9)	3,0 (2,7–4,1)	0,3
Церулоплазмин, мг/дл	37,9 (35,2– 47,9)	33,8 (30,3– 40,9)	0,02
Мочевая кислота, мкмоль/л	339,0 (300,0–391,0)	329,0 (290,8–433,0)	0,9

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по критерию Манна – Уитни; различия статистически значимы при p < 0,05

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что изменение показателей антиоксидантной защиты и процессов ПОЛ имеют фазный характер, что согласуется с исследованиями других авторов (Дакиева К. Ж., 2006; Кудяева И. В., 2009; Плужников Н. Н., 2004). Поскольку воздействие токсических веществ приводит к разобщению процессов дыхания и фосфорилирования, и, как следствие к избыточному образованию активных форм кислорода, которые инактивируются такими антиоксидантами как ЦП, СОД, глутатион-пероксидаза и NO-синтаза (Ляхович В. В., 2005).

5.3 Изменение активности ферментов печени

Исследование уровня ферментов печени в основной группе, показало статистически значимое увеличение концентрации холинэстеразы (Таблица 48), что согласуется с данными других исследователей (Кудяева И. В., 2015).

Таблица 48 – Изменение активности ферментов печени обследуемых групп, Me (Q25–Q75)

Показатели	Основная группа (<i>n</i> = 58)	Контрольная группа (<i>n</i> = 30)	<i>p</i>
Щелочная фосфатаза, Е/л	130,0 (111,1–152,0)	115,5 (100,5–145,0)	0,08
Гаммаглутамилтрансфераза, Е/л	16,1 (13,3–22,7)	12,5 (10,0–20,5)	0,09
Холинэстераза, Е/л	7,7 (7,0–8,7)	4,5 (2,1–5,0)	0,04

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий по тесту Манна – Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$

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 ($p = 0,05$) (Таблица 49). В то же время имеются данные, что наибольшее количество детерминирующих связей между биохимическими показателями ферментов печени, и минимальной

экспозиционной нагрузкой наблюдается у работников, контактирующих с ВХ в возрасте до 30 лет (Кудаева И. В., 2015).

Таблица 49 – Изменение активности ферментов печени в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, Ме (Q25–Q75)

Показатели	I подгруппа (n = 31)	II подгруппа (n = 27)	p
Щелочная фосфатаза, Е/л	123,0 (109,0–147,0)	147,6 (129,0–178,0)	0,05
Гаммаглутамилтрансфераза, Е/л	15,3 (13,3–24,9)	17,0 (13,3–18,9)	0,9
Холинэстераза, Е/л	7,8 (6,6–8,5)	7,5 (7,0–9,4)	0,7

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по тесту Манна – Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$

Во II подгруппе установлена прямая корреляционная связь между экспозиционной нагрузкой и уровнями гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и холинэстеразы (ХЭ) ($r_s = 0,7$ и $r_s = 0,8$ соответственно). В основной группе установлена прямая корреляционная связь между уровнем церулоплазмينا и бета-липопротеидами ($r_s = 0,9$), между ХЭ и ГГТ ($r_s = 0,48$), обратная корреляционная зависимость между показателями дозы и уровнем адреналина в крови ($r_s = -0,6$) (Таблица 50).

Таблица 50 – Коэффициенты корреляции между биохимическими показателями и уровнем экспозиционной нагрузки ВХ, (r_s)

Переменные	r_s	p
II подгруппа (n = 27)		
Доза (мг) и Г ГТ	0,65	0,029
Доза (мг) и ХЭ	0,81	0,002
Основная группа (n = 58)		
Доза (мг) и Адреналин нг/мл	-0,64	0,001
Церулоплазмин и в-ЛП	1,00	0,025
ГГТ и ХЭ	0,48	0,001

Примечание: ХЭ – холинэстераза; ГГТ – гаммаглутаминтрансфераза; критерий r_s – Спирмена; различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

Полученные данные свидетельствуют о нарушениях липидного обмена, антиоксидантой защиты, как следствие нарушений нормального функционирования печени, обмена нейромедиаторов, у работников, экспонированных ВХ.

Корреляционный анализ зависимости между показателями УЗИ органов брюшной полости от уровня экспозиционной нагрузки в I подгруппе, а также в основной группе в целом выявил прямую взаимосвязь между изменениями в желчном пузыре, выявленными при ультразвуковом исследовании и уровнем триглицеридов крови (ТГ) ($r_s = 0,49$ и $r_s = 0,4$ соответственно).

Во II подгруппе установлена прямая взаимосвязь между изменениями в желчном пузыре и уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($r_s = 0,75$) (Таблица 51).

Таблица 51 – Коэффициенты корреляции между показателями УЗИ органов брюшной полости и уровнем экспозиционной нагрузки ВХ (r_s)

Переменные	r_s	p
<i>I подгруппа (n = 31)</i>		
Изменения в желчном пузыре и ТГ	0,499	0,018
<i>II подгруппа (n = 27)</i>		
Изменения в желчном пузыре и ЛПВП	0,757	0,049
<i>Основная группа (n = 58)</i>		
Изменения в желчном пузыре и ТГ	0,400	0,029

Таким образом, результаты проведенного обследования ферментов печени позволили установить, что воздействие винилхлорида, вызывает увеличение уровня ХЭ у обследованных лиц. Полученные данные могут свидетельствовать о выраженном гепатотоксическом эффекте ВХ у обследованных лиц, что совпадает с полученными нашими данными визуализации органов брюшной полости, описанными выше.

5.4 Прогнозирование уровня ферментов печени в сыворотке крови

Наличие информации о концентрации ХЭ в совокупности с данными об индивидуальной экспозиционной нагрузке ВХ при прогнозируемом увеличении уровня ХЭ позволяет оценить риск развития токсического поражения печени.

Расчёт прогнозируемой концентрации ХЭ осуществляется на основе исходных данных о концентрации фермента и индивидуальной экспозиционной нагрузки ВХ на момент обследования. Определяют уровень ХЭ в сыворотке крови, рассчитывают уровень индивидуальной экспозиционной нагрузки ВХ за период работы во вредных условиях на момент обследования. Полученные результаты обследования пациента подставляют в уравнение, полученное методом множественной нелинейной регрессии с прямой пошаговой процедурой включения признаков:

$$Y = 0,76949229390625 + 1,06377807241922 \times XЭ1 - \\ 0,000857219393897451 \times НАГРУЗКА,$$

где: Y – прогнозируемое значение относительной концентрации ХЭ в сыворотке крови; 0,76949229390625 – константа; 1,06377807241922 и –0,000857219393897451 – коэффициенты предикторов; XЭ1 – уровень ХЭ на момент обследования (Е/мл); НАГРУЗКА – уровень индивидуальной экспозиционной нагрузки ВХ на момент обследования (мг).

$$R = 0,86465811; F(2,59) = 87,394; p < 0,00000; Std. Error of estimate: 1,1736$$

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

Пример 1

Пациент К. (мужчина, 27 лет), стаж работы в контакте с ВХ 6 лет. На момент обследования содержание ХЭ в сыворотке крови – 4,2 Е/мл. Индивидуальная экспозиционная нагрузка ВХ на момент обследования – 145,4 мг.

Рассчитываем прогнозируемое содержание ХЭ через 4 года:

$$Y = 0,76949229390625 + 1,06377807241922 \times 4,2 - \\ 0,000857219393897451 \times 145,4 = 5,11 \text{ Е/мл}$$

Измеренная концентрация ХЭ в сыворотке крови через 4 года составила 5,1 Е/мл. Отклонение прогнозируемого уровня ХЭ от фактического составило 0,2 %.

Заключение: на момент первого обследования у пациента отмечается сниженный уровень ХЭ. Для диагностики стабильности данных изменений требуется рассчитать прогнозируемое значение концентрации ХЭ. Расчёт показал, что через 4 года диагностируемое отклонение содержания ХЭ от референсных значений сохранилось, следовательно, данное нарушение носит не транзиторный характер и требует проведения лечебно-диагностических мероприятий.

Пример 2

Пациент Г. (мужчина, 28 лет), стаж работы в контакте с винилхлоридом 7 лет. На момент обследования содержание ХЭ в сыворотке крови – 6,7 Е/мл. Индивидуальная экспозиционная нагрузка ВХ на момент обследования составила 142,7 мг.

Рассчитываем прогнозируемое содержание ХЭ через 4 года:

$$Y = 0,76949229390625 + 1,06377807241922 \times 6,7 - \\ 0,000857219393897451 \times 142,7 = 7,77 \text{ Е/мл}$$

Измеренная концентрация ХЭ в сыворотке крови через 4 года составила 7,9 Е/мл. Отклонение прогнозируемого уровня ХЭ от фактического – 1,5 %.

Заключение: на момент обследования концентрация ХЭ находится в пределах референсных величин. Через 4 года прогнозируемый уровень концентрации ХЭ также не будет иметь отклонений от референсных значений. Следовательно, проведение дополнительных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение гепатоцитов не требуется.

Пример 3

Пациент Г. (мужчина, 51 год), стаж работы в контакте с ВХ 24 года. На момент обследования содержание ХЭ в сыворотке крови – 11,1 Е/мл. Индивидуальная экспозиционная нагрузка ВХ на момент обследования составила 616,9 мг.

Рассчитываем прогнозируемое содержание ХЭ через 4 года:

$$Y = 0,76949229390625 + 1,06377807241922 \times 11,1 - \\ 0,000857219393897451 \times 616,9 = 12,05 \text{ Е/мл}$$

Измеренная концентрация ХЭ в сыворотке крови через 4 года составила 12,5 Е/мл. Отклонение прогнозируемого уровня ХЭ от фактического – 3,6 %.

Заключение: на момент первого обследования уровень ХЭ в сыворотке крови пациента находится в пределах нормальных значений. Расчёт прогнозируемого значения концентрации ХЭ показал, что через 4 года уровень ХЭ в сыворотке крови увеличится.

Применение этого метода даёт возможность прогнозировать содержание ХЭ при продолжении работы в условиях воздействия ВХ для отбора работников в группу риска развития нарушений здоровья с формированием начальных признаков гепатобилиарной недостаточности и обосновать необходимость профилактических и/или лечебных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе была проведена оценка эффектов воздействия ВХ на организм работников на химическом производстве ВХ, являясь одним из галогенсодержащих мономеров, ещё с 80-х годов прошлого столетия интересует научное сообщество всего мира своим токсическим воздействием на органы и системы человека, контактирующего с ним в своей профессиональной деятельности. Причём ущерб здоровья был колоссален, учитывая востребованность и стремительный рост производств пластмасс, а также отсутствие исследований по возможным эффектам воздействия ВХ на организм человека. Показана необходимость исследований по данной проблеме, с целью регламентировать производственный процесс с последующим жёстким контролем санитарно-гигиеническими службами (Журба О. М., 2017; Кадыров Д. Э., 2013).

В настоящее время концентрации ВХ регистрируются на уровне ниже гигиенического норматива, в подобной ситуации своевременное выявление проявлений токсического действия на органы и системы организма работников производства ВХ может представлять определённые трудности в связи с отсутствием выраженных проявлений интоксикации. В связи с этим, важным является определение особенностей состояния здоровья работников, а также функционирование органов и систем организма в зависимости от уровня индивидуальной экспозиционной нагрузки ВХ (Кудряшова И. А., 2018).

В соответствии с целью работы и для решения поставленных задач ретроспективно были проанализированы результаты исследований клинических, нейропсихологических, нейрофизиологических, биохимических, функциональных, генетических, инструментальных методов работников, занятых в условиях современного производстве ВХ.

По результатам проведённых исследований можно утверждать о дозозависимых патологических изменениях в наиболее чувствительных

к экзогенному воздействию винилхлорида и эндогенному повреждающему фактору его метаболитов нервной, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем.

Так, одними из наиболее чувствительных зон головного мозга являются кора и лимбическая система. Эти предположения подтвердили наши исследования, в которых были установлены клинические особенности проявлений нарушений со стороны нервной системы, в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки, проявляющиеся статистически значимым преобладанием когнитивных нарушений в группе работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки (II подгруппа): лёгкие когнитивные нарушения в группе работников с высоким уровнем экспозиционной нагрузки (I подгруппе) встречались в 14,2 % случаев, а во II подгруппе – у 27,3 % в виде снижения интеллектуального развития, внимания (концентрации), образной памяти и ассоциированного мышления, нарушений долговременной памяти, реципрокной координации, динамического праксиса; астенические (эмоционально лабильные) расстройства в виде возможных депрессивных реакций. Проведённые ранее исследования позволили лишь установить характер жалоб, клинику и синдромальные проявления нарушений со стороны нервной системы (Катаманова Е. В. с соавт., 2016; Мещерягин В. А., 2012; Старчукова И. В., 2014; Pirastu R., 2003).

Посредством дискриминантного анализа определена совокупность специфичных нейропсихологических признаков позволившая с высокой степенью точности проводить диагностику и отбор работников в группу риска развития нарушения когнитивных функций.

Так, для выявления начальных симптомов когнитивного дефицита у работников, контактирующих с ВХ, определены особенности изменений в психической сфере. В результате дискриминантного анализа было получено четыре информативных критерия, при которых точность диагностики была максимальной (86,5 %): определение показателей категориального мышления (исключение 4-го лишнего в специальных рисуночных тестах), динамического праксиса, понятийного мышления, аналитико-синтетического мышления. Данный набор критериев начального когнитивного дефицита специфичен для воздействия ВХ, поскольку

предыдущие исследования показали, что для интоксикации комплексом токсических веществ характерно изменение 6 критериев со стороны ВПФ: категорийного мышления, аналитико-синтетического мышления, слухоречевой, зрительной памяти, динамического праксиса и реципрокной координации, а для работников, контактирующих с ртутью – 2 критериев: нарушений реципрокной координации и импрессивной речи (Катаманова Е. В., 2016).

Изучение литературы о биоэлектрической активности мозга работников, контактирующих с ВХ, указывает на наличие патологических изменений в виде нарушений функции срединных структур головного мозга, вовлечение в патологический процесс нижестеволовых образований головного мозга (Катаманова Е. В. с соавт, 2007, 2016; Podoll K., 1990). Вместе с тем, авторы не уточняли длительность контакта работников с ВХ и сроки проведения обследования от начала работы с токсикантом, а также зависимость этих изменений от дозой нагрузки ВХ, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Анализ показателей ЭЭГ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявил более выраженную дезорганизацию биоэлектрической активности мозга у работников, имеющих чрезвычайно высокую экспозиционную нагрузку ВХ. ЭЭГ обследованных этой подгруппы характеризовалась грубой перестройкой электрической активности мозга с преобладанием медленноволнового фона и β_1 -индекса над мощностью α -ритма. Средние показатели α -активности составили 14,8 % против 37,0 % в подгруппе обследованных с высоким уровнем экспозиционной нагрузки ($p = 0,01$). Подобные изменения свидетельствуют о нарушении взаимосвязи корково-подкорковых структур и угасании влияния ретикулярной формации. При сравнении межполушарных отношений в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено статистически значимое снижение уровня когерентности в лобных отведениях, что характерно для поражения таламического отдела мозга, выявленный нами этот факт может являться критерием прогрессирования изменений биоэлектрической активности мозга и согласуется с полученными ранее данными (Podoll K., 1990).

Исследования вызванных потенциалов головного мозга от проводимых ранее, также отличаются установлением степени выраженности нарушений со стороны ВП (слуховых, зрительных) от дозой нагрузки ВХ. Снижение амплитуды когнитивных потенциалов (P300), установленное в первую очередь у работников с чрезвычайно высокой экспозиционной нагрузкой ВХ, указывает на снижение у них объёма оперативной памяти и процессов направленного внимания. Выявленные изменения со стороны КВП согласовались с когнитивными нарушениями, диагностируемыми у работников, экспонированных ВХ, более выраженные у работников с чрезвычайно высокой экспозиционной нагрузкой ВХ.

Установленный факт дозой зависимости формирования нарушений нервной системы подтвердился наличием ассоциации между величиной экспозиционной нагрузки ВХ и отдельными показателями ЭЭГ – величиной амплитуды P300 слева и индексом β 2-ритма. Данные явления отражают угнетение корково-подкорковых функций головного мозга при действии ВХ (Стрелец В. Б., 2005; Шарова Е. В., 2001).

Ранее было установлено, что ЭНМГ изменения при тестировании моторного компонента нервов верхних и нижних конечностей у обследованных работников, контактировавших в своей профессиональной деятельности с ВХ, заключаются в наличии локального демиелинизирующего поражения локтевого, срединного и большеберцового нервов, а также лёгких аксональных повреждений в дистальных отделах периферических нервов преимущественно нижних конечностей (Катаманова Е. В. с соавт., 2016; Русанова Д. В. с соавт., 2012; Perticoni G. F. et al., 1986). Проведённые нами исследования показали, что в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ у работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки отмечалось более выраженное снижение скорости проведения импульса по локтевому нерву в области локтевого сустава. Состояние сенсорных аксонов характеризовалось более выраженными изменениями с демиелинизирующим поражением большеберцового нерва (отмечалось снижение ПД нервного ствола).

По данным Д. В. Русановой с соавт. (2012), при воздействии ВХ у работников было установлено изменение скорости проведения афферентной волны возбуждения на различных уровнях афферентных проводящих структур: на уровне задних рогов спинного мозга, в таламической области, отмечалось замедление времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга.

Особенностью изменения показателей ССВП при возрастании экспозиционной нагрузки ВХ является замедление постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга, выявленное в данной работе.

При межгрупповом сравнении показателей нейромедиаторного обмена и маркеров повреждения нервной ткани в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено статистически значимое повышение уровней серотонина, он, как известно, участвует в обеспечении когнитивных функций и изменение его концентрации может вызывать развитие дегенеративных процессов в нервной системе, а также снижение нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора NT-3 у работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ. Ранее проведенные исследования нейромедиаторного обмена показали, что формирование нарушений в нервно-психической сфере при воздействии ВХ протекало на фоне увеличения концентрации гистамина, а количество детерминируемых показателей из числа нейротрансмиттеров и факторов роста нервной ткани уменьшалось по мере формирования признаков нарушений нервно-психической сферы (Кудаева И. В. с соавт., 2014).

Обобщая клинико-нейрофизиологические и нейропсихологические исследования можно выделить особенности нарушений со стороны нервной системы у работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ в виде когнитивной дисфункции с нарушениями долговременной памяти, реципрокной координации, динамического праксиса; изменений биоэлектрической активности мозга с преобладанием медленноволнового фона и β_1 -индекса над мощностью α -ритма, снижением уровня когерентности в лобных отведениях; изменений ССВП с замедлением постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга. Подобные изменения свидетельствуют о более выраженной

функциональной недостаточности лобных, таламических, прецентральных отделов коры левого полушария головного мозга, гиппокампа, нарушении взаимосвязи корково-подкорковых структур и угасании влияния ретикулярной формации (Гнездицкий В. В., 2004; Стрелец В. Б., 2005; Шарова Е. В., 2001).

Учитывая высокую распространённость АГ и кардиоваскулярных нарушений у работников, контактирующих с ВХ (Катаманова Е. В., 2012; Carreón T., 2014), нами было установлено, что при сравнении частоты встречаемости АГ у обследуемых в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки ВХ имеется статистически значимое превышение в 1,7 раза количества случаев АГ у работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ, кроме того, частота выявляемости АГ во II подгруппе также была выше общепопуляционных значений для мужчин – 39,9 % (Чазова И. Е. с соавт., 2019). При межгрупповом сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено статистически значимое превышение систолического и диастолического АД и превышение комплекса QT в подгруппе с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ. Проведённое исследование липидного обмена установило во II подгруппе более высокие (статистически значимые) концентрации холестерина ЛПНП, триглицеридов и значение индекса атерогенности, что может являться также фактором развития АГ и кардиоваскулярных заболеваний.

Для более углубленного изучения факторов риска развития АГ нами было проведено молекулярно-генетическое исследование, с исследованием генов, играющих важную роль в развитии АГ и нарушений липидного обмена.

Изучение полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *APO E* показало, что носительство генотипа С/С почти в шесть раз увеличивает риск развития АГ у работников, экспонированных ВХ, а генотип Т/С обладает протективным действием (OR = 5,91; [95% ДИ 1,3–26,92]; $p = 0,000001$ и ОШ = 0,49; [95% ДИ 0,29–0,83]; $p = 0,000001$ соответственно, кодоминантная модель наследования). Учитывая ранее 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 раз 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, что вклад данного полиморфизма в развитие АГ является значимым. У рабочих производства винилхлорида также установлена ассоциация генотипа Т/С полиморфного варианта *Met235Thr* гена *AGT* с риском развития АГ (ОШ = 1,75; [95% ДИ [1,08–2,86]; $p = 0,0001$, кодоминантная модель). 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 С/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).

Таким образом, АГ у работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ характеризовалась более высокими цифрами систолического и диастолического АД, статистически значимым увеличением комплекса QT по ЭКГ и повышением концентрации холестерина ЛПНП, триглицеридов, значения индекса атерогенности. Носительство генотипа С/С почти в шесть раз увеличивает риск развития АГ у лиц, экспонированных винилхлоридом, а носительство генотипа Т/Т у лиц с артериальной гипертонией было выше в 9,5 раза, по сравнению с общей популяцией (Sethi A. A. et al., 2003). У работников производства ВХ установлена ассоциация генотипа Т/С с риском АГ. Эти данные отражают участие ВХ в качестве эпигенетического фактора активации генетической предрасположенности к развитию АГ.

Учитывая данные многочисленных исследований о вовлечении печени в патологический процесс при контакте с ВХ (Кудаева И. В., 2015; Collins J. J.,

2014; Fedeli U., 2019; Guido M., 2016; Hsieh H. I., 2010;), перед нами стояла задача выявления особенностей изменений гепатобилиарной системы, в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, подобных исследований мы не встретили в литературе. В результате проведенного ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у работников, занятых в производстве ВХ, выявили статистически значимые изменения печени, и желчевыводящих путей в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ. Со стороны печени: 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); признаки диффузного изменениями экзогенности печени в 29 % случаев в I подгруппе и в 45,4 % – во II подгруппе; признаки жирового гепатоза регистрировались в 22,5 % случаев в I подгруппе и в 36,3 % – во II подгруппе (в контрольной группе данные изменения встречались лишь в 7 % случаев). Выявлено статистически значимое утолщение стенок желчного пузыря у работников II подгруппы – 4,3 (3,7–5,1) см (контрольная группа – 3,9 (3,5–4,0) см). Все вышеперечисленные изменения в органах можем связать с токсическим повреждающим воздействием ВХ в зависимости от его экспозиционной нагрузки, что привело к срыву компенсаторных механизмов, метаболическим нарушениям, нарушениям обменных процессов, и как следствие: накопление жиров в клетках, окислительный стресс, нарушение архитектоники (липоматоз, фиброз) и функционирования органов, нарушение экскурсии желчи и панкреатического сока, вторичному воспалительному процессу, а затем и ассоциированным с ним заболеваниями, что мы и наблюдали у обследованных.

Данные визуализации органов брюшной полости, описанные выше совпадали с результатами биохимических исследований: в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ удалось установить статистически значимое снижение уровня церулоплазмينا (ЦП) во II подгруппе, а в основной группе наблюдалось увеличение уровня ХЭ.

Таким образом, с увеличением дозой нагрузки ВХ повышается вероятность развития жирового гепатоза и нарастают признаки диффузного изменениями экзогенности печени, отмечается утолщение стенок желчного пузыря по данным УЗИ, снижается уровень ЦП в крови.

При исследовании биохимических показателей нами была выявлена закономерность увеличения концентрации ХЭ в динамике в совокупности с данными о состоянии показателей липидного обмена, что свидетельствует о возможном развитии токсического поражения печени.

По литературным данным, увеличение содержания холестерина ЛПНП может быть вызвано повышенной потребностью в транспортных белках, кроме этого, воздействие ВХ вызывает сужение кровеносных сосудов печени, что на фоне повышения холестерина ЛПНП приводит к жировому перерождению печени и центродолевому стеатозу (Кудаева И. В., 2009; Adams L. A., 2005; Kaiser J. P., 2012; Min H. K., 2012), поэтому наличие информации о концентрации ХЭ в совокупности с данными об индивидуальной экспозиционной нагрузке ВХ при прогнозируемом увеличении уровня ХЭ позволяет оценить риск развития токсического поражения печени.

Таким образом, проведённые исследования позволили расширить представление о формировании нарушения здоровья работников производства ВХ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ проявляющиеся нарушениями биоэлектрической активности мозга, показателей функционального состояния периферических нервов, липидного, нейромедиаторного обмена, 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, возникающие 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 нейрохимических 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 C/G полиморфного варианта *Ser447Ter* гена *LPL* и генотип T/C 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 экзогенности 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 экзогенности 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 СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ В РАБОТЕ

AGT	– ангиотензин
AGTR1	– рецептор ангиотензина 1
ApoC3	– аполипопротеина С-III
APOE	– аполипопротеин E
ENOS	– синтаза оксида азота эндотелиальная
LPL	– липопротеин липазы
NO	– оксид азота
NSE	– нейронспецифическая енолаза
NT-3	– нейротрофический фактор
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АКФ	– автокорреляционные функции
АОС	– антиоксидантная система
ВБ	– винилхлоридная болезнь
ВП	– вызванные потенциалы
ВХ	– винилхлорид
ГГТ	– гаммаглутамилтрансфераза
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗВП	– зрительные вызванные потенциалы
КВП	– когнитивные вызванные потенциалы
Ккр	– коэффициент кросс-корреляции
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ОШ	– отношение шансов
ПВХ	– поливинилхлорид
ПД	– потенциал действия
ПДК	– предельно допустимая концентрация

ПОЛ	– перекисное окисление липидов
СВД	– синдром вегетативной дистонии
СМИЛ	– стандартизированный метод исследования личности
СОД	– супероксиддисмутаза
СПИ	– скорость проведения импульса
ССВП	– соматосенсорные вызванные потенциалы
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТГ	– триглицериды
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– церулоплазмин
ХЭ	– холинэстераза
ЭКГ	– электрокардиография
ЭНМГ	– электронейромиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, Р. Ю. Адаптивные процессы в иммунной системе у работающих в производстве винилхлорида / Р. А. Алексеев // Экологические и медицинские проблемы Сибири : Матер. межрегион. науч.-практ. конф. молодых учёных. – 2012. – С. 3–10.
2. Алексеев, Р. Ю. Закономерности изменений иммунореактивности работающих в контакте с хлорированными углеводородами / Р. Ю. Алексеев // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3-1 (79). – С. 143–147.
3. Амелянович, М. Д. Выявление информативных генетических маркеров предрасположенности к артериальной гипертензии / М. Д. Амелянович, П. М. Морозик, И. Б. Моссэ [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – 2017. – Т. 22. – С. 5–14.
4. Антонюженко, В. А. Винилхлоридная болезнь – углеводородный нейротоксикоз / В. А. Антонюженко. – Горький : Волго-Вятское книжное изд-во, 1980. – 183 с.
5. Антонюженко, В. А. Вопросы клиники, патогенеза и ранней диагностики современных нейроинтоксикаций / В. А. Антонюженко // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1980. – № 10. – С. 24–27.
6. Ахмеджанов, Э. Р. Психологические тесты / Э. Р. Ахмеджанов. – М. : Светотон, 1995. – 320 с.
7. Бадалян, Л. О. Клиническая электронейромиография / Л. О. Бадалян, И. А. Скворцов. – М.: Медицина, 1986. – 368 с.
8. Балин, В. Д. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии : учебное пособие / В. Д. Балин, В. К. Гайда, В. К. Гербачевский. – СПб. : Питер, 2000. – 560 с.
9. Бандман, А. Л. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов: справ. изд. / А. Л. Бандман / Под ред. В. А. Филова и др. – Л. : Химия, 1990. – С. 417–249.

10. Бодиенкова, Г. М. Аутоантитела к нейрогормональным антигенам как критерий ранней диагностики нейроинтоксикации у работающих в химических производствах / Г. М. Бодиенкова, Р. Ю. Алексеев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 11. – С. 42–45.

11. Бодиенкова, Г. М. Динамика изменения уровней цитокинов и нейрональных антител у работающих в производстве винилхлорида / Г. М. Бодиенкова, С. И. Курчевенко, Е. В. Боклаженко // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 935–939.

12. Бодиенкова, Г. М. Закономерности компенсаторно-приспособительных реакций иммунного ответа работающих при хроническом воздействии винилхлорида / Г. М. Бодиенкова, Р. Ю. Алексеев // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3-2 (85). – С. 46–49.

13. Бодиенкова, Г. М. Компенсаторно-приспособительные реакции иммунного ответа организма работающих в производстве винилхлорида / Г. М. Бодиенкова, Р. Ю. Алексеев, Е. В. Боклаженко // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № S1. – С. 59–60.

14. Бодиенкова, Г. М. Нарушения иммунореактивности как маркер профессионального риска здоровью работающих в производстве винилхлорида / Г. М. Бодиенкова, В. С. Рукавишников // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 9. – С. 840–843.

15. Бодиенкова, Г. М. Особенности иммунологической реактивности работающих в условиях воздействия различных нейротоксикантов / Г. М. Бодиенкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 1–6.

16. Бодиенкова, Г. М. Особенности формирования нарушений иммунного ответа при хроническом воздействии винилхлорида на организм (клинико-экспериментальное исследование) / Г. М. Бодиенкова, Р. Ю. Алексеев, Е. В. Боклаженко // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 3. – С. 21–27.

17. Бодиенкова, Г. М. Проблемы и перспективы производства винилхлорида и его токсичность (Обзор) / Г. М. Бодиенкова // Безопасность в техносфере. – 2017. – Т. 6, № 5. – С. 68–76.

18. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2006. – 688 с.

19. Бударина, Л. А. Роль изменений липидного обмена в патогенеза заболеваний, обусловленных химическими производственными факторами / Л. А. Бударина, И. В. Кудаева, Л. Б. Маснабиева, О. В. Попкова // Липидология – наука XXI века : Матер. I Междунар. науч.-практ. Интернет-конф. – 2014. – С. 46–53.

20. Булаева, К. Б. Генетические основы психофизиологии человека / К. Б. Булаева. – М. : Наука, 1991. – 208 с.

21. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 399 с.

22. Бурлачук, Л. Ф. Словарь-справочник по психодиагностике / Л. Ф. Бурлачук, С. М. Морозов. – СПб. : ПитерКом, 1999. – С. 136–256.

23. Быховский, А. В. Об опасности винилхлорида при алиментарном поступлении в организм человека / А. В. Быховский, Э. Н. Дюбанкова // Гигиена и санитария. – 1977. – № 3. – С. 70–73.

24. Вазин, А. И. Динамика содержания адреналиноподобных веществ в крови кроликов при хроническом воздействии паров винилхлорида / А. И. Вазин, Е. И. Плохова // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1969. – № 6. – С. 46–47.

25. Вассерман, Л. И. Методы нейропсихологической диагностики: практическое руководство / Л. И. Вассерман, С. А. Дорофеева, Я. А. Меерсон. – СПб. : Стройлеспечать, 1997. – 304 с.

26. Вяткин, И. Н. Канцерогены в промышленности на территории Саратовской области / И. Н. Вяткин, Е. А. Вилкова, Н. Б. Логашова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 11. – С. 913.

27. Глущенко, В. И. О токсичности винилхлорида в хроническом эксперименте / В. И. Глущенко [и др.] // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1980. – № 9. – С. 44–46.

28. Гнездицкий, В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий. – Таганрог : ТРТУ, 1997. – 252 с.

29. Гнездицкий, В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / В. В. Гнездицкий. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.

30. Гнесина, Е. А. К патогенезу диссомнического синдрома при некоторых профессиональных нейроинтоксикациях / Е. А. Гнесина, В. А. Антонюженко // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1980. – № 9. – С. 10–13.

31. Гнесина, Е. А. О характере и частоте расстройств сна у лиц, подвергающихся воздействию винилхлорида в процессе работы / Е. А. Гнесина, В. А. Антонюженко, Е. Н. Машихин // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1978. – № 11. – С. 16–19.

32. Горячева, Л. А. Нейрогуморальные взаимоотношения у больных с хронической интоксикацией винилхлоридом / Л. А. Горячева, Е. А. Стулова // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1978. – № 1. – С. 23–27.

33. Гуткович, С. А. Поглощение аварийных сдувок винилхлорида с использованием полимерного сорбента на основе поливинилхлорида / С. А. Гуткович, М. Г. Михаленко // Экология промышленного производства. – 2014. – № 3 (87). – С. 39–41.

34. Дакиева, К. Ж. К вопросу об изменениях некоторых показателей липидного обмена крови рабочих основных профессий титано-магниевого комбината / К. Ж. Дакиева, Д. М. Джангозина, З. К. Султанбеков // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3. – С. 114–117.

35. Дмитренко, В. П. Оценка экологической безопасности термопластичных материалов на основе линейных полимеров / В. П. Дмитренко, С. И. Горбачев, С. Н. Булычев, Н. Б. Мануйлова [и др.] // Экология промышленного производства. – 2018. – № 1 (101). – С. 52–59.

36. Доведова, Е. Л. Активность дофаминергической системы мозга при введении экзогенного ДОФА / Е. Л. Доведова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 9. – С. 73–75.

37. Дорогова, В. Б. Винилхлорид и его метаболиты: методы определения в биосредах: практическое пособие / В. Б. Дорогова, С. Ф. Шаяхметов, О. М. Журба, А. Н. Алексеенко. – Иркутск, 2016. – 116 с.

38. Дорогова, В. Б. Влияние винилхлорида на состояние здоровья работающих / В. Б. Дорогова, С. Ф. Шаяхметов, О. М. Журба // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–3. – С. 616–620.

39. Дорогова, В. Б. Комбинированное действие винилхлорида и 1,2-дихлорэтана при длительном поступлении в организм (обзор литературы) / В. Б. Дорогова, О. М. Журба // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 7–2. – С. 343–346.

40. Дорогова, В. Б. Некоторые аспекты определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в сыворотке крови / В. Б. Дорогова, А. Н. Алексеенко, О. М. Журба // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 1 (71). – С. 72–75.

41. Дорогова, В. Б. Оценка производств винилхлорида и поливинилхлорида как источников загрязнения воздушной среды рабочих помещений и их влияние на организм работающих (обзор литературы) / В. Б. Дорогова, Н. М. Мещакова, О. М. Журба // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1 (59). – С. 83–88.

42. Дьякович, О. А. Оценка качества жизни работающих на производстве винилхлорида и поливинилхлорида / О. А. Дьякович, М. П. Дьякович // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3-2 (91). – С. 64–67.

43. Дьякович, О. А. Оценка риска нарушений здоровья работников в производстве поливинилхлорида, винилхлорида и каустической соды (по материалам опроса) / О. А. Дьякович // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 5. – С. 22–26.

44. Дьякович, О. А. Оценка состояния 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков у крыс в условиях ингаляционного воздействия винилхлорида / О. А. Дьякович, Ю. И. Черняк // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 61–63.

45. Дьякович, О. А. Оценка состояния 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков у лиц, подвергшихся воздействию ртути и винилхлорида

/ О. А. Дьякович // Экологические и медицинские проблемы Сибири: Матер. межрегион. науч.-практ. конф. молодых учёных. – 2012. – С. 48–53.

46. Дюбанкова, Э. Н. Проблема опасности винилхлорида в связи с гигиеническими аспектами применения поливинилхлоридных материалов

/ Э. Н. Дюбанкова, А. В. Быховский // Гигиена и санитария. – 1979. – № 1. – С. 69–73.

47. Ефимова, Н. В. Оценка канцерогенного риска для работников предприятий Иркутской области / Н. В. Ефимова, В. С. Рукавишников, В. А. Панков, А. Н. Пережогин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 12. – С. 1163–1167.

48. Ефимова, Н.В. Лонгитудинальная оценка канцерогенного риска для работников производства поливинилхлорида / Н.В. Ефимова, Н. М. Мещакова, Е. П. Лемешевская // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 69–70.

49. Журба, О. М. Аспекты определения тиодиацетической кислоты в моче как биомаркера промышленного воздействия винилхлорида и 1,2-дихлорэтана / О. М. Журба // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 427–431.

50. Журба, О. М. Биологический мониторинг в производстве поливинилхлорида / О. М. Журба // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 73–74.

51. Журба, О. М. Воздействие метаболитов винилхлорида на белых крыс / О. М. Журба, Е. А. Капустина // Токсикологический вестник. – 2016. – № 4. – С. 16–20.

52. Журба, О. М. Исследование биомаркера экспозиции хлорорганических соединений у рабочих производств винил и поливинилхлорида / О. М. Журба, С. Ф. Шаяхметов, А. Н. Алексеенко, А. В. Меринов [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 160–164.

53. Журба, О. М. К вопросу оптимизации методик определения винилхлорида и 1,2 дихлорэтана и их метаболитов в биологических средах у работающих в производстве поливинилхлорида / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 116–120.

54. Журба, О. М. Оценка содержания метаболита хлорорганических поллютантов в моче работников производства поливинилхлорида / О. М. Журба // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 55–60.

55. Журба, О. М. Химико-аналитические подходы определения содержания хлоруглеводородов и их метаболитов в биосредах / О. М. Журба, С. Ф. Шаяхметов, А. Н. Алексеенко // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2-1 (84). – С. 118–123.

56. Зотова, Т. Ю. Особенности клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от полиморфного варианта гена AGTR1 / Т. Ю. Зотова, А. П. Кубанова, М. М. Азова // Клиническая медицина. – 2017. – № 5. – С. 404–407.

57. Иззати-заде, К. Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К. Ф. Иззати-заде, А. В. Баша, Н. Д. Демчук // Неврология и психиатрия. – 2004. – Т. 104, № 9. – С. 620–670.

58. Измеров, Н. Ф. Условия труда как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. Ф. Измеров // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 12. – С. 38-41.

59. Кадыров, Д. Э. Гигиеническая оценка опасности отходов полимерных материалов: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.02.01 / Дмитрий Эскендерович Кадыров / НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина РАМН. – М., 2013. – 28 с.

60. Калетина, Н. И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / Н. И. Калетина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.

61. Каляганов, П. И. Клиническая характеристика начальных проявлений хронического воздействия винилхлорида / П. И. Каляганов // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 4. – С. 29–32.

62. Капустина, Е. А. Ингаляционное воздействие винилхлорида на нервную систему белых крыс-самцов и их потомство / Е. А. Капустина, Д. В. Русанова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1 (59). – С. 50–53.

63. Капустина, Е. А. Развитие нервной системы потомства самцов белых крыс с винилхлоридной интоксикацией / Е. А. Капустина // Экология и здоровье населения : Сб. тр. Всерос. науч.-практ. конф. молодых учёных; ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». – 2015. – С. 81–85.

64. Капустина, Е. А. Трансгенерационные эффекты винилхлорида / Е. А. Капустина // Токсикологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 33–36.

65. Капустина, Е. А. Электронеуромиографические проявления при экспериментальной интоксикации винилхлоридом / Е. А. Капустина, Д. В. Русанова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6 (58). – С. 78–80.

66. Катаманова, Е. В. Влияние винилхлорида на показатели электрофизиологической активности коры головного мозга крыс в отдалённый период воздействия / Е. В. Катаманова, Л. М. Соседова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6 (58). – С. 81–87.

67. Катаманова, Е. В. Динамика формирования клинических проявлений профессиональных нейроинтоксикаций / Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–5. – С. 888–892.

68. Катаманова, Е. В. Нейрофизиологические критерии диагностики нейроинтоксикаций / Е. В. Катаманова, Т. Н. Константинова, О. К. Андреева, И. А. Брежнева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2011. – Т. 13, № 1–7. – С. 1706–1709.

69. Крашенинникова, О. Н. Электронеуромиография в диагностике субклинических полиневропатий, обусловленных воздействием органических растворителей / О. Н. Крашенинникова, В. А. Антонюженко // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1992. – № 9–10. – С. 42–43.

70. Кудяева, И. В. Влияние химических веществ различной природы на показатели окислительного стресса / И. В. Кудяева, Л. Б. Маснабиева // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 1. – С. 17–24.

71. Кудяева, И. В. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксических веществ различной природы / И. В. Кудяева,

Л. А. Бударина, Л. Б. Маснабиева // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 7–12.

72. Кудалева, И. В. Изменение уровня ферментов печени в ходе динамического обследования лиц, экспонированных винилхлоридом / И. В. Кудалева, Л. А. Бударина, О. А. Дьякович // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 46–52.

73. Кудалева, И. В. Оксид азота как возможная мишень патогенетической терапии при нейроинтоксикациях производственными факторами / И. В. Кудалева, О. В. Попкова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 34–38.

74. Кудалева, И. В. Ответная реакция системы антиоксидантных хелаторов у работающих в динамике хронической экспозиции промышленными токсикантами / И. В. Кудалева, Л. Б. Маснабиева, Л. А. Бударина // Бюл. ВСНЦ СР РАМН. – 2013. – № 3–2 (91). – С. 22–26.

75. Кудалева, И. В. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов // И. В. Кудалева, Л. Б. Маснабиева, Л. А. Бударина // Экология человека. – 2011. – № 1. – С. 3–10.

76. Кудалева, И. В. Патогенетические аспекты производственно-обусловленных нарушений липидного обмена у работающих в условиях химической нагрузки / И. В. Кудалева, В. С. Рукавишников // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 4. – С. 13–19.

77. Кудалева, И. В. Прогнозирование изменений биохимических показателей у стажированных работающих, экспонированных токсическими веществами / И. В. Кудалева, Л. Б. Маснабиева, О. А. Дьякович // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 99.

78. Кудалева, И. В. Роль оксидативного стресса в патогенезе профессиональных заболеваний, возникших от воздействия токсических веществ / И. В. Кудалева // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № S1. – С. 253–254.

79. Кудалева, И. В. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у лиц, контактирующих с хлорированными углеводородами / И. В. Кудалева,

М. П. Демидова, Л. А. Бударина [и др.] // Экология человека. – 2009. – № 3. – С. 9–12.

80. Кудаева, И. В. Состояние показателей нейромедиаторного обмена у крыс после хронической интоксикации винилхлоридом / И. В. Кудаева, Л. Б. Маснавиева // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1 (65). – С. 244–247.

81. Кудряшова, И. А. Эколого-экономические аспекты производства винилхлорида на основе использования сырьевых ресурсов коксохимического предприятия / И. А. Кудряшова, Е. И. Харлампенков, Н. В. Захарова // Известия высших учебных заведений. Чёрная металлургия. – 2018. – Т. 61, № 11. – С. 914–919.

82. Курляндский, Б. А. К патогенезу сердечно-сосудистой дисфункции при хронической интоксикации винилхлоридом / Б. А. Курляндский, Л. А. Томилина, А. И. Духовная // Гигиена и санитария. – 1978. – № 2. – С. 104–105.

83. Курчевенко, С. И. Сравнительный анализ иммунного ответа у рабочих при воздействии различных производственных факторов / С. И. Курчевенко, Е. В. Боклаженко, Г. М. Бодиенкова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 905–909.

84. Лемешевская Е.П. Гигиена труда в крупнотоннажном производстве поливинилхлорида : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.07 / Елизавета Петровна Лемешевская; ИГМУ. – Иркутск, 1996. – 320 с.

85. Лемешевская, Е. П. Гигиена труда в современном крупнотоннажном производстве поливинилхлорида / Е. П. Лемешевская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1997. – Т. 11, № 4. – С. 61.

86. Лемешевская, Е. П. Комбинированное воздействие винилхлорида и дихлорэтана / Е. П. Лемешевская // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 3. – С. 9.

87. Лемешевская, Е. П. Отдалённые последствия комбинированного воздействия винилхлорида и дихлорэтана (экспериментальное исследование) / Е. П. Лемешевская, Е. В. Жукова, М. Ф. Савченков, В. В. Бенеманский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 3. – С. 9–12.

88. Леонова, Д. И. Идентификация компонентов продуктов горения поливинилхлоридных материалов / Д. И. Леонова, М. Р. Копа, Н. Г. Селиваненко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 4 (6). – С. 065–073.

89. Лянгауэр-Левовицка, Г. К вопросу ранней диагностики хронических отравлений винилхлоридом / Г. К. Лянгауэр-Левовицка, Я. Хабер-Гарменска, К. Калемба // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1985. – № 1. – С. 53–54.

90. Ляхович, В. В. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, Н. К. Зенков [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2005. – № 4 (118). – С. 7–12.

91. Ляхович, В. В. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент (обзор) / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, Н. К. Зенков [и др.] // Биохимия. – 2006. – Т. 71. – № 9. – С. 1183–1198.

92. Макаров, И. А. К вопросу о механизмах канцерогенного действия винилхлорида / И. А. Макаров, И. В. Федотова // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1983. – № 6. – С. 42–45.

93. Менделевич, В. Д. Клиническая и медицинская психология: практическое руководство / В. Д. Менделевич. – М. : Медпресс, 1998. – 588 с.

94. Мещакова, Н. М. Гигиенический мониторинг основных неблагоприятных факторов в производствах винилхлорида и поливинилхлорида в Восточной Сибири / Н. М. Мещакова, Е. П. Лемешевская, С. Ф. Шаяхметов, О. М. Журба // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 10. – С. 42–47.

95. Мещакова, Н. М. К обоснованию связи заболеваемости с профессией у работников современного производства поливинилхлорида / Н. М. Мещакова, С. Ф. Шаяхметов, М. П. Дьякович // Экология и здоровье населения: сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных; ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». – 2015. – С. 208–213.

96. Мещакова, Н. М. Оценка профессионального риска у работников химических производств с учётом экспозиционной химической нагрузки :

методические рекомендации / Н. М. Мещаклова, С. Ф. Шаяхметов, М. П. Дьякович. – Ангарск, 2013. – 19 с.

97. Мещаклова, Н. М. Оценка рисков основных общепатологических синдромов у работников поливинилхлорида с учётом экспозиционных нагрузок винилхлоридом / Н. М. Мещаклова, М. П. Дьякович, С. Ф. Шаяхметов // Здоровье населения и окружающая среда : Материалы V Всероссийской конференции. – 2018. – С. 136–141.

98. Мещаклова, Н. М. Токсико-гигиенические аспекты влияния условий труда на здоровье работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида / Н. М. Мещаклова, Л. М. Соседова, С. Ф. Шаяхметов, Е. П. Лемешевская [и др.]. – Иркутск : НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН, 2014. – 166 с.

99. Мещаклова, Н.М. Влияние экспозиционных химических нагрузок на показатели здоровья у работников современного производства поливинилхлорида / Н. М. Мещаклова, С. Ф. Шаяхметов, Е. П. Лемешевская, О. М. Журба // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1074–1078.

100. Мещерягин, В. А. Психические и вегетативные изменения у работающих при воздействии нейротоксикантов / В. А. Мещерягин, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2-2 (84). – С. 30–34.

101. Могиленкова, Л. А. Воздействие винилхлорида на состояние здоровья работающих в производственных условиях / Л. А. Могиленкова // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 558–571.

102. Мубараков, Р. Г. Производственное объединение ОАО «Саянскхимпласт» – ведущий производитель ПВХ / Р. Г. Мубараков, Ю. А. Трегер // Пластические массы. – 2012. – № 12. – С. 7–9.

103. Муженя, Д. В. Роль полиморфизма генов компонентов ренин-ангиотензиновой системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, избыточной массы тела и ожирения у жителей Республики Адыгея / Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз, С. П. Лысенков [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2018. – Т. 13, Вып. 4. – С. 344–354.

104. Мягков, И. Ф. Медицинская психология: основы патопсихологии и психопатологии / И. Ф. Мягков, С. Н. Боков. – М. : ЛОГОС, 1999. – С. 99–100.

105. Образцова, Г. И. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и рецептора брадикинина у детей и подростков с первичной артериальной гипертензией / Г. И. Образцова, А. Е. Глотов, Т. В. Степанова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2006. – № 2. – С. 156–160.

106. Пенкиович, А. А. К проблеме риска нарушения здоровья при воздействии токсических химических веществ / А. А. Пенкиович, А. В. Литовиляя, В. М. Благодатин [и др.] // Бюллетень научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». – 2004. – № 4. – С. 15–17.

107. Петкова, В. Диагностические проблемы постинтоксикационных состояний / В. Петкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 4. – С. 21–23.

108. Плужников, Н. Н. Состояние антиоксидантной системы крови и легких крыс при токсическом отеке легких / Н. Н. Плужников, А. А. Тяптин, Ю. А. Лупачев [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 564–573.

109. Плужников, Н. Н. Состояние антиоксидантной системы мозга крыс при токсическом отеке лёгких / Н. Н. Плужников, А. Л. Тяптин, А. В. Земляной, М. Б. Варлашова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 57–63.

110. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Федеральные санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы. Химические факторы производственной среды. Гигиенические нормативы. ГН 2.2.5.686-98, Минздрав России. – М., 1998.

111. Прокопенко, Л.В. Профессиональная патология: национальное руководство / Л. В. Прокопенко, Н. И. Измерова, Э. И. Денисов, Г. Н. Лагутина [и др.] / Под ред. Р. Ф. Афанасьевой, Н. Ф. Измерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 777 с.

112. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.

113. Рембовский, В. Р. Явления лейкергии в патогенезе гемодинамических расстройств при профинтоксикации / В. Р. Рембовский // Токсикологический вестник. – 2006. – № 5. – С. 8–13.

114. Рукавишников, В. С. От экспериментального моделирования к персонифицированной медицине / В. С. Рукавишников, Л. М. Соседова, Е. А. Капустина, В. А. Вокина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3-2 (91). – С. 125–129.

115. Рукавишников, В. С. Оценка биологических эффектов действия химических веществ на потомство белых крыс / В. С. Рукавишников, Л. М. Соседова, Е. А. Капустина // Гигиена и санитария. – 2011. – № 6. – С. 61–63.

116. Рукавишников, В. С. Поиск адекватных биомаркеров для выявления влияния химических факторов на здоровье населения / В. С. Рукавишников, Н. В. Ефимова, Л. Г. Лисецкая [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 4. – С. 473–476.

117. Рукавишников, В. С. Профессиональные нейроинтоксикации: закономерности и механизмы формирования / В. С. Рукавишников, О. Л. Лахман, Л. М. Соседова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 4. – С. 1–6.

118. Русанова, Д. В. Изменения состояния центральных и периферических проводящих систем у стажированных работников химических производств / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 5 (63). – С. 19–23.

119. Русанова, Д. В. Эффективность электронейромиографического обследования для выявления ранних признаков поражения периферических нервов при профессиональном воздействии нейротоксикантов / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 113, № 6. – С. 59–62.

120. Саноцкий, И. В. Изучение мужской репродуктивной функции при действии некоторых химических веществ / И. В. Саноцкий, Р. М. Давтян, В. И. Глущенко // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1980. – № 5. – С. 28–31.

121. Саноцкий, И. В. Отдалённые последствия воздействия растворителей / И. В. Саноцкий // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 3. – С. 17–20.

122. Семенова, Т. П. Влияние селанка на когнитивные процессы при повреждении катехоламинэргической системы мозга животных в ранние сроки онтогенетического развития / Т. П. Семенова, М. М. Козловская, Н. М. Захарова, И. И. Козловский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 531–534.

123. Соседова, Л. М. Влияние длительного ингаляционного воздействия винилхлорида на двигательную активность потомства белых крыс / Л. М. Соседова, Е. А. Капустина // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 48–51.

124. Соседова, Л. М. Влияние ингаляционного воздействия винилхлорида на поведение белых крыс в отдалённый постконтактный период / Л. М. Соседова, Е. А. Капустина // Токсикологический вестник. – 2008. – № 5. – С. 17–20.

125. Соседова, Л. М. Морфофункциональные нарушения у крыс при воздействии винилхлоридом в отдалённом периоде интоксикации / Л. М. Соседова, Е. А. Капустина, Е. А. Титов // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 1. – С. 24–29.

126. Соседова, Л. М. Патоморфологические аспекты воздействия винилхлорида на ткань головного мозга белых крыс в динамике постконтактного периода / Л. М. Соседова, С. С. Голубев, Е. А. Титов // Токсикологический вестник. – 2009. – № 5. – С. 23–25.

127. Соседова, Л. М. Поведение потомства, полученного от белых крыс с интоксикацией винилхлоридом / Л. М. Соседова, Е. А. Капустина // Прикладная токсикология. – 2011. – Т. 2, № 4. – С. 48–51.

128. Соседова, Л. М. Половой диморфизм в паттернах поведения потомства, полученного от крыс-самцов с винилхлоридной интоксикацией / Л. М. Соседова, Е. А. Капустина, Е. А. Титов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 5 (63). – С. 69–73.

129. Старчукова, И. В. Влияние условий труда на работников при производстве поливинилхлорида и способы защиты органов дыхания / И. В. Старчукова // Национальная безопасность и стратегическое планирование. – 2014. – № 3 (7). – С. 83–86.

130. Стрелец, В. Б. Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии / В. Б. Стрелец // Журнал высшей нервной деятельности. – 2005. – Т. 55, № 4. – С. 496–504.

131. Стулова, Е. А. Характеристика состояния терморегуляции при хронической интоксикации винилхлоридом / Е. А. Стулова // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1973. – № 3. – С. 53–55.

132. Тараненко, Н. А. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина / Н. А. Тараненко, Н. М. Мещаква, О. М. Журба, В. В. Тележкин // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 47–51.

133. Тараненко, Н. А. Санитарно-гигиенический мониторинг и биомониторинг винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в воздухе рабочей зоны и в крови работающих на производстве винилхлорида и поливинилхлорида / Н. А. Тараненко, В. Б. Дорогова, А. Н. Алексеенко, О. М. Журба // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4 (74). – С. 54–58.

134. Тимофеева, С. С. Канцерогенные риски производства винилхлорида / С. С. Тимофеева, Г. М. Бодиенкова // XXI век. Техносферная безопасность. – 2017. Т. 2, № 2 (6). – С. 57–67.

135. Топчиева, Л. В. Роль аллельного полиморфизма гена NOS2 в развитии эссенциальной артериальной гипертензии / Л. В. Топчиева, О. В. Балан, В. А. Корнева, И. Е. Малышева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 7. – С. 91–95.

136. Трахтенберг, И. М. Современные представления о воздействии ртути на клеточные мембраны / И. М. Трахтенберг, Л. А. Иванова // Гигиена и санитария. – 1984. – № 5. – С. 59–63.

137. Федотова, И. В. О распространённости злокачественных новообразований среди рабочих, занятых в производствах винилхлорида и поливинилхлорида / И. В. Федотова // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1983. – № 4. – С. 30–32.

138. Филатова, В. С. Вопросы гигиены труда в производстве хлористого винила из ацетилена / В. С. Филатова, Е. Ш. Гронсберг, М. С. Бабочкина // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1962. – № 1. – С. 10–15.

139. Хомская, Е. Д. Нейропсихология. 4-е изд. / Е. Д. Хомская. – СПб. : Питер, 2007. – 496 с.

140. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова от имени экспертов // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31.

141. Шабанов, П. Д. Роль дофамина в формировании эмоционального поведения / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, В. П. Павленко [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 23–45.

142. Шабанов, П. Д. Структура и функции рецепторов дофамина / П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 2–18.

143. Шапарь, В. Б. Практическая психология. Инструментарий / В. Б. Шапарь, А. В. Тимченко, В. Н. Швыдченко. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2002. – 688 с.

144. Шарова, Е. В. Особенности ЭЭГ при посттравматическом корсаковском синдроме / Е.В. Шарова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 5. – С. 32–38.

145. Шаяхметов, С. Ф. Оценка динамики экскреции тиодиацетической кислоты с мочой у работников производства поливинилхлорида / С. Ф. Шаяхметов, О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 214.

146. Шаяхметов, С. Ф. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности / С. Ф. Шаяхметов, М. П. Дьякович, Н. М. Мещаклова // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 27–33.

147. Шевченко, О. И. 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 др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 134, № 3. – С. 97–100.

148. Шилов, Е. М. Хроническая болезнь почек / Е. М. Шилов, В. В. Фомин, М. Ю. Швецов // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 75–78.

149. Шишелова, А. Ю. Опыт материнства оказывает существенное влияние на формирование поведения потомства у крыс в раннем постнатальном онтогенезе / А. Ю. Шишелова // Журнал высшей нервной деятельности. – 1999. – Т. 49, № 1. – С. 68–75.

150. Яхно, Н. Н. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина, Н. Н. Коберская [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 272 с.

151. Adams, L. A. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies / L. A. Adams, S. Sanderson, K. D. Lindor, P. Angulo // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 132–138.

152. Anders, L. C. Vinyl chloride metabolites potentiate inflammatory liver injury caused by LPS in mice / L. C. Anders, A. L. Lang, A. Anwar-Mohamed, A. N. Douglas [et al.] // Toxicol. Sci. – 2016. – Vol. 151 (2). – P. 312–323. – doi: 10.1093/toxsci/kfw045

153. Barbin, A. Formation of DNA-etheno adducts in rodents and humans and their role in carcinogenesis / A. Barbin // Acta Biochimica Polonica. – 1998. – Vol. 45 (1). – P. 145–161.

154. Batke, M. Evaluation of time extrapolation factors based on the database RepDose / M. Batke, S. Escher, S. Hoffmann-Doerr [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2011. – Vol. 28, N 205 (2). – P. 122–129. – doi: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1030.

155. Boffetta, P. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality / P. Boffetta, L. Matisane, K. A. Mundt, L. D. Dell // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2003. – Vol. 29 (3). – P. 220–229.

156. Bolt, H. M. Metabolic activation and disposition of vinyl chloride in vivo and in vitro / H. M. Bolt, R. J. Laib, J. Filser [et al.] // *Industrial and environmental xenobiotics.* – 1978. – Vol. 21. – P. 261–263.

157. Bolt, H. M. Vinyl chloride – a classical industrial toxicant of new interest / H. M. Bolt // *Critical reviews in toxicology.* – 2005. – Vol. 35 (4). – P. 307–323.

158. Bonnardeaux, A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaitre [et al.] // *Hypertension.* – 1994. – N 24. – P. 63–69.

159. Bovenzi, M. Scleroderma and occupational risk factors: a case-control study / M. Bovenzi, F. Barbone, F. E. Pisa, A. Della Vedova [et al.] // *Ital. Med. Lav. Ergon.* – 2003. – Vol. 25 (Suppl. 3). – P. 46–47.

160. Brinker, K. Assessment of emergency responders after a vinyl chloride release from a train derailment – New Jersey, 2012 / K. Brinker, M. Lumia, K. V. Markiewicz, M. A. Duncan [et al.] // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2015. – Vol. 63 (53). – P. 1233–1237.

161. Brown, J. M. Silica, apoptosis, and autoimmunity / J. M. Brown, J. C. Pfau, M. A. Pershouse, A. Holian // *J. Immunotoxicol.* – 2005. – Vol. 1 (3). – P. 177–187. – doi: 10.1080/15476910490911922

162. Burns, C. J. Mortality rates among chemical workers in the Kanawha Valley of West Virginia: 1940-1999 / C. J. Burns, B. L. Jammer, C. M. Bodnar // *W. V. Med. J.* – 2006. – Vol. 102 (4). – P. 24–28.

163. Cacciatore, S. Brain cholesterol homeostasis in Wilson disease / S. Cacciatore, L. Tenori // *Med. Hypotheses.* – 2013. – Vol. 81 (6). – P. 1127–1129.

164. Carpenter, P. Chronic vinyl chloride poisoning and Raynaud's phenomenon / P. Carpenter, A. Vila, F. Raymond [et al.] // Archives des maladies professionnelles de médecine du travail et de sécurité sociale. – 1985. – Vol. 46 (7–8). – P. 459–463.

165. Carreón, T. Coronary artery disease and cancer mortality in a cohort of workers exposed to vinyl chloride, carbon disulfide, rotating shift work, and o-toluidine at a chemical manufacturing plant / T. Carreón, M. J. Hein, K. W. Hanley [et al.] // Am. J. Ind. Med. – 2014. – Vol. 57 (4). – P. 398–411.

166. Cave, M. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers / M. Cave, K. C. Falkner, M. Ray, S. Joshi-Barve [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51 (2). – P. 474–481. – doi: 10.1002/hep.23321

167. Chen, J. Assessment of cholesterol homeostasis in astrocytes and neurons / J. Chen, L. G. Costa, M. Guizzetti // Methods Mol. Biol. – 2011. – Vol. 758. – P. 403–414.

168. Chiang, S. Y. Mutagenicity of vinyl chloride and its reactive metabolites, chlorethylene oxide and chlotactaldehyde, in a metabolically competent human B-lymphoblastoid line / S. Y. Chiang, J. A. Swenberg // Carcinogenesis. – 1997. – Vol. 18 (1). – P. 31–36.

169. Collins, J. J. Surveillance for angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers / J. J. Collins, B. Jammer, F. M. Sladeczek, C. M. Bodnar [et al.] // J. Occup. Environ. Med. – 2014. – Vol. 56 (11). – P. 1207–1209. – doi: 10.1097/JOM.0000000000000247

170. Corella, D. Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: Interaction with tobacco smoking and the APOE locus / D. Corella, M. Guillen, C. Saiz // J. Lipid Res. – 2002. – Vol. 43. – P. 416–427.

171. Criscuolo, M. A vinyl chloride-exposed worker with an adrenal gland angiosarcoma: a case report / M. Criscuolo, J. Valerio, M. E. Gianicolo, E. A. Gianicolo [et al.] // Ind. Health. – 2014. – Vol. 52 (1). – P. 66–70.

172. Davies, B. S. J. New wrinkles in lipoprotein lipase biology / B. S. J. Davies, A. P. Beigneux, L. G. Fong [et al.] // Curr. Opin. Lipidol. – 2012. – Vol. 1 (23). – P. 35–42.

173. Dogliotti, E. Molecular mechanism of carcinogenesis by vinyl chloride / E. Dogliotti // Annali dell superiore di canita. – 2006. – Vol. 24 (2). – P. 163–199.

174. Fedeli, U. Mortality from liver angiosarcoma, hepatocellular carcinoma, and cirrhosis among vinyl chloride workers // U. Fedeli, P. Girardi, G. Gardiman, D. Zara [et al.] // *Am. J. Ind. Med.* – 2019. – Vol. 62 (1). – P. 14–20. – doi: 10.1002/ajim.22922

175. Fisher, R. M. Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis / R. M. Fisher, S. E. Humphries, P. J. Talmud // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 135 (2). – P. 145–159.

176. Flatke, N. Vinyl chloride – induced DNA adducts / N. Flatke, J. A. Boucheron, V. E. Valker [et al.] // *Carcinogenesis*. – 1990. – Vol. 11 (8). – P. 1287–1292.

177. Fralish, M.S. Vinyl chloride toxicity / M. S. Fralish, J. W. Downs // In : *StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019.*

178. Frullanti, E. Authors' reply: Comment to “Vinyl chloride exposure and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis” / E. Frullanti, C. La Vecchia, P. Boffetta, C. Zocchetti // *Dig. Liver Dis.* – 2013. – Vol. 45 (8). – P. 702. – doi: 10.1016/j.dld.2013.02.017

179. Frullanti, E. Vinyl chloride exposure and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / E. Frullanti, C. La Vecchia, P. Boffetta, C. Zocchetti // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44 (9). – P. 775–779. – doi: 10.1016/j.dld.2012.02.007

180. Gennaro, V. Reanalysis of mortality in a petrochemical plant producing vinyl chloride and polyvinyl chloride // V. Gennaro, M. Ceppi, F. Montanaro // *Epidemiol. Prev.* – 2003. – Vol. 27 (4). – P. 221–225.

181. Gennaro, V. Reanalysis of updated mortality among vinyl and polyvinyl chloride workers: Confirmation of historical evidence and new findings / V. Gennaro, M. Ceppi, P. Crosignani, F. Montanaro // *BMC Public Health*. – 2008. – N 8. – P. 21. – doi: 10.1186/1471-2458-8-21

182. Goldberg, I. J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis / I. J. Goldberg // *J. Lipid. Res.* – 1996. – Vol. 37 (4). – P. 693–707.

183. Goswami, S. Genetic variants in transcription factors are associated with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin / S. Goswami [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 96 (3). – P. 370–379.

184. Graham, M. J. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans / M. J. Graham, R. G. Lee, T. A. Bell [et al.] // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 112 (11). – P. 1479–1490.

185. Grandjean, P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals / P. Grandjean, P. J. Landrigan // *Lancet.* 2006. – Vol. 368. – P. 2167–2178.

186. Guardiola, J. J. Occupational exposures at a polyvinyl chloride production facility are associated with significant changes to the plasma metabolome / J. J. Guardiola, J. I. Beier, K. C. Falkner, B. Wheeler [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 313. – P. 47–56. – doi: 10.1016/j.taap.2016.10.001

187. Guido, M. Sequential development of hepatocellular carcinoma and liver angiosarcoma in a vinyl chloride-exposed worker / M. Guido, S. Sarcognato, G. Pelletti, M. Fassan, B. Murer [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2016. – Vol. 57. – P. 193–196. – doi: 10.1016/j.humpath.2016.07.021

188. Han, W. The serumproteomics research of vinyl chloride workers / W. Han, H. Yu, J. Gao, S. Ruan [et al.] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* – 2014. – Vol. 32 (10). – P. 742–746.

189. Hozo, I. Liver angiosarcoma and hemangiopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer / I. Hozo, D. Miric, L. Bojic, L. Giunio [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108 (8). – P. 793–795.

190. Hozo, I. Vinyl chloride monomer exposure by the plastic industry workers basic condition for liver angiosarcoma appearance / I. Hozo, S. Andelinovics, D. Ljusic [et al.] // *Medicinski archive.* – 1996. – Vol. 50 (1–2). – P. 9–14.

191. Hsiao, T. J. Liver fibrosis in asymptomatic polyvinyl chloride workers / T. J. Hsiao, J. D. Wang, P. M. Yang, P. C. Yang [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* – 2004. – Vol. 46 (9). – P. 962–966.

192. Hsieh, H. I. Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study / H. I. Hsieh, P. C. Chen, R. H. Wong, C. L. Du [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2011. – Vol. 68 (2). – P. 120–125. – doi: 10.1136/oem.2010.056978

193. Iglesias, S. Hierarchical prediction errors in midbrain and basal forebrain during sensory learning / S. Iglesias, C. Mathys, K. H. Brodersen [et al.] // *Neuron*. – 2013. – Vol. 80 (2). – P. 519–530.

194. Iglesias, S. Models of neuromodulation for computational psychiatry / S. Iglesias, S. Tomiello, M. Schneebeli [et al.] // *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* – 2017. – Vol. 8 (3). – P. 1420.

195. Infante, P. F. Vinyl chloride propellant in hair spray and angiosarcoma of the liver among hairdressers and barbers: case reports / P. F. Infante, S. E. Petty, D. H. Groth, G. Markowitz [et al.] // *Int. J. Occup. Environ. Health*. – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 36–42.

196. Izmerova, N. I. Toxic vinyl chloride related melanoderma / N. I. Izmerova, V. V. Chikin // *Med. Tr. Prom. Ekol.* – 2000. – N 4. – P. 16–19.

197. John Luo, J. C. Molecular epidemiology of plasma oncoproteins in vinyl chloride monomer workers in Taiwan / J. C. John Luo, T. J. Cheng, C. L. Du, J. D. Wang // *Cancer Detect. Prev.* – 2003. – Vol. 27 (2). – P. 94–101.

198. Kaiser, J. P. Putative mechanisms of environmental chemical-induced steatosis / J. P. Kaiser, J. C. Lipscomb, S. C. Wesselkamper // *Int. J. Toxicol.* – 2012. – Vol. 31 (6). – P. 551–563.

199. Kaliaganov, P. I. Clinical characteristics of early symptoms caused by chronic exposure to vinyl chloride / P. I. Kaliaganov // *Med. Tr. Prom. Ekol.* – 2002. – N 4. – P. 29–32.

200. Kang, D. M. Compensation for occupational neurological and mental disorders / D. M. Kang, I. Kim // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29 (Suppl). – P. S59–S65. – doi: 10.3346/jkms.2014.29.S.S59

201. Katamanova, E. V. Health state in workers exposed to vinyl chloride for a long time / E. V. Katamanova, O. I. Shevchenko, T. N. Konstantinova [et al.] // *News of Science and Education*. – 2014. – Vol. 10 (10). – P. 888–892.

202. Kielhorn, J. Vinyl chloride: still a cause for concern / J. Kielhorn, C. Melber, U. Wahnschaffe, A. Aitio [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108 (7). – P. 579–588. – DOI:10.1289/ehp.00108579

203. Kim, H. R. Occupational hepatic disorders in Korea / H. R. Kim, T. W. Kim // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25 (Suppl.). – P. S36–S40. – doi: 10.3346/jkms.2010.25.S.S36

204. Kim, J. W. Compensation for work-related hematologic, liver, and infectious diseases / J. W. Kim, D. M. Kang // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29 (Suppl.). – P. S66–S71.

205. Kurzbauer, H. Effect of vinyl chloride and its polymers on the nervous system / H. Kurzbauer // *Neurologia i neurochirurgia polska.* – 1988. – Vol. 22 (5). – P. 404–409.

206. Lang, A. L. Interaction of volatile organic compounds and underlying liver disease: a new paradigm for risk / A. L. Lang, J. I. Beier // *Biol. Chem.* – 2018. – Vol. 399 (11). – P. 1237–1248. – doi: 10.1515/hsz-2017-0324

207. Lang, A. L. Vinyl chloride dysregulates metabolic homeostasis and enhances diet-induced liver injury in mice / A. L. Lang, L. Chen, G. D. Poff [et al.] // *Hepatol. Commun.* – 2018. – Vol. 2 (3). – P. 270–284.

208. Langauer-Lewowicka, H. Chronic toxic encephalopathies / H. Langauer-Lewowicka // *Medycyna pracy.* – 1982. – Vol. 33 (1–3). – P. 113–117.

209. Langauer-Lewowicka, H. Vinyl chloride disease-neurological disturbances / H. Langauer-Lewowicka, H. Kurzbauer, Z. Byczkowska [et al.] // *International archives of occupational and environmental health.* – 1983. – Vol. 52 (2). – P. 151–157.

210. Lee, M. J. Overweight modulates APOE and APOA5 alleles on the risk of severe hypertriglyceridemia / M. J. Lee, K. L. Chien, M. F. Chen [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2013. – Vol. 416. – P. 31–35.

211. Lemeshevskaya, E. P. Complex of hygienization and prophylactic treatment as a rehabilitation in patients with professional illnesses of vinylchloride and polyvinylchloride producing / E. P. Lemeshevskaya // *JRME Sapporo'97.* – 1997. – P. 63.

212. Lewis, R. A case-cohort study of angiosarcoma of the liver and brain cancer at a polymer production plant / R. Lewis, G. Rempala // *J. Occup. Environ. Med.* – 2003. – Vol. 45 (5). – P. 538–545.

213. Li, X. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population / X. Li, Q. Li, Y. Wang // *Renin*

Angiotensin Aldosterone Syst. – 2013. – Vol. 14 (4). – P. 354–359. – doi: <https://doi.org/10.1177/1470320312452029>

214. Li, Y. Polymorphisms for vinyl chloride metabolism in French vinyl chloride workers / Y. Li, M. J. Marion, R. Ho, T. J. Cheng [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2003. – Vol. 16 (1). – P. 55–59.

215. Liu, H. W. Effects of apolipoprotein E genotypes on metabolic profile and oxidative stress in south-west Chinese women with polycystic ovary syndrome / H. W. Liu, F. Zhang, P. Fan [et al.] // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170 (1). – P. 146–151.

216. Madison, D. V. Cyclic adenosine 3',5'- monophosphate mediates beta-receptor actions of noradrenaline in rat hippocampal pyramidal cells / D. V. Madison, R. A. Nicoll // *J. Physiol.* – 1986. – Vol. 372. – P. 245–259.

217. Marien, M. R. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory / M. R. Marien, F. C. Colpaert, A. C. Rosenquist // *Brain Res. Rev.* – 2004. – Vol. 45 (1). – P. 38–78.

218. Maroni, M. Periportal fibrosis and other liver ultrasonography findings in vinyl chloride workers / M. Maroni, F. Mocci, S. Visentin, G. Preti [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2003. – Vol. 60 (1). – P. 60–65.

219. Mastrangelo, G. Comment to “Vinyl chloride exposure and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis” / G. Mastrangelo, L. Cegolon, E. Fadda, U. Fedeli // *Dig. Liver Dis.* – 2013. – Vol. 45 (8). – P. 701–702. – doi: [10.1016/j.dld.2013.02.006](https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.02.006)

220. Mastrangelo, G. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake / G. Mastrangelo, U. Fedeli, E. Fadda, F. Valentini [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2004. – Vol. 112 (11). – P. 1188–1192.

221. Mastrangelo, G. Lung cancer risk in workers exposed to poly(vinyl chloride) dust: a nested case-referent study / G. Mastrangelo, U. Fedeli, E. Fadda, G. Milan [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2003. – Vol. 60 (6). – P. 423–428.

222. Matthieu, L. Occupational allergic contact dermatitis from bisphenol A in vinyl gloves / L. Matthieu, A. F. Godoi, J. Lambert, R Van Grieken // *Contact Dermatitis*. – 2003. – Vol. 49 (6). – P. 281–283.

223. Mendivil, C. O. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease / C. O. Mendivil, E. B. Rimm, J. Furtado [et al.] // *Circulation*. – 2011 – Vol. 124 (19). – P. 2065–2072.

224. Min, H. K. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease / H. K. Min, A. Kapoor, M. Fuchs [et al.] // *Cell. Metab.* – 2012. – Vol. 15 (5). – P. 665–674.

225. Mocci, F. Anti-p53 antibodies as markers of carcinogenesis in exposures to vinyl chloride / F. Mocci, A. L. De Biasio, M. Nettuno // *Ital. Med. Lav. Ergon.* – 2003. – Vol. 25 (Suppl. 3). – P. 21–23.

226. Monnet-Tschudi, F. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases / F. Monnet-Tschudi [et al.] // *Rev. Environ. Health*. – 2006. – Vol. 21 (2). – P. 105–117.

227. Mooijaart, S. P. ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age / S. P. Mooijaart, J. F. Berbé, D. van Heemst [et al.] // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 6. – P. 176.

228. Mundt, K. A. Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995 / K. A. Mundt, L. D. Dell, R. P. Austin, R. S. Luippold [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2000. – Vol. 57 (11). – P. 774–781.

229. Mundt, K. A. Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013 / K. A. Mundt, L. D. Dell, L. Crawford, A. E. Gallagher // *Occup. Environ. Med.* – 2017. – Vol. 74 (10). – P. 709–716. – doi: 10.1136/oemed-2016-104051

230. Mustafina, O.E. Association of the T174M polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Russians and Tatars from

Bashkortostan [Article in Russian] / O. E. Mustafina, T. R. Nasibullin, E. K. Khusnutdinova // *Mol. Biol. (Mosk.)*. – 2002. – Vol. 36 (4). – P. 599–604.

231. Nierman, M. C. Enhanced apoB48 metabolism in lipoprotein lipase X447 homozygotes / M. C. Nierman, J. Rip, J. A. Kuivenhoven [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194 (2). – P. 446–451.

232. Olivieri, O. Apolipoprotein C III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation / O. Olivieri, N. Martinelli, G. Girelli [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – P. 463–471.

233. Perticoni, G. F. Polineuropathy in workers with long exposure to vinyl chloride / G. F. Perticoni, G. Abbritti, T. A. Cantisani [et al.] // *Electromyography and Clinical Neurophysiology*. – 1986. – Vol. 26 (1). – P. 41–47.

234. Petkova, V. A. clinical observation of chloride-induced disease / V. Petkova, L. Nakova, M. Matakeva // *Problemi na knigienata*. – 1992. – Vol. 17. – P. 195–199.

235. Pirastu, R. Epidemiologic study of workers exposed to vinyl chloride in Porto Marghera: mortality update / R. Pirastu, M. Baccini, A. Biggeri, P. Comba // *Epidemiol. Prev.* – 2003. – Vol. 27 (3). – P. 161–172.

236. Podoll, K. Neurologic and psychiatric disorders in vinyl chloride disease / K. Podoll, E. Berg-Dammer, J. Noth // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 1990. – Vol. 58 (11). – P. 439–443.

237. Saad, A. A. Biochemical effects of vinyl chloride monomer on the liver of occupationally exposed workers / A. A. Saad, S. M. el-Sewedy, G. A. Bader, S. M. Mousa [et al.] // *East Mediterr. Health J.* – 2000. – Vol. 6 (5–6). – P. 979–986.

238. Saeed, A. A. Effects of a disrupted blood-brain barrier on cholesterol homeostasis in the brain / A. A. Saeed, G. Genové, T. Li [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289 (34). – P. 23712–23722.

239. Sahmel, J. The use of multizone models to estimate an airborne chemical contaminant generation and decay profile: occupational exposures of hairdressers to vinyl chloride in hairspray during the 1960s and 1970s / J. Sahmel, K. Unice, P. Scott, D. Cowan [et al.] // *Risk Anal.* – 2009. – Vol. 29 (12). – P. 1699–1725. – doi: 10.1111/j.1539-6924.2009.01311.x

240. Scarnato, C. Mortality study update of workers exposed to vinyl chloride in plants located in Ferrara and Ravenna (Emilia-Romagna Region, Northern Italy) / C. Scarnato, R. Rambaldi, G. Mancini // *Epidemiol. Prev.* – 2017. – Vol. 41 (5–6). – P. 271–278.

241. Schelleman, H. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers / H. Schelleman, O. H. Klungel, J. C. Witteman [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 15 (4). – P. 478–484.

242. Serratrice, J. A case of polymyositis with anti-histidyl-t-RNA synthetase (Jo-1) antibody syndrome following extensive vinyl chloride exposure / J. Serratrice, B. Granel, X. Pache, P. Disdier [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 20 (5). – P. 379–382.

243. Sethi, A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A. Sethi [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – N 6. – P. 102–111.

244. Sherman, M. Vinyl chloride and the liver / M. Sherman // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51 (6). – P. 1074–1081. – doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.012

245. Sinczuk-Walrzak, H. Various of the clinical and electroencephalographic studies in workers chronically exposed to vinyl chloride / H. Sinczuk-Walrzak, M. Glunzycz // *Medycyna Pracy.* – 1982. – Vol. 33 (5–6). – P. 349–354.

246. Sirit, Y. Metabolic syndrome and other factors cardiovascular risk in workers of a plant of vinyl polychloride / Y. Sirit, C. Acero, M. Bellorin, R. Portillo // *Rev. Salud. Publica (Bogota).* – 2008. – Vol. 10 (2). – P. 239–249.

247. Smulelevich, V. B. Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinyl chloride / V. B. Smulelevich, I. V. Fedotova. V. S. Filatova // *Brit. J. Ind. Med.* – 1988. – Vol. 45 (2). – P. 93–107.

248. Soubrier, F. Nitric oxide synthase genes: candidate genes among many others / F. Soubrier // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 924–926.

249. Swaen, G. M. Epidemiologic evidence for the carcinogenicity of vinyl chloride monomer / G. M. Swaen, S. F. Duijts // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2005. – Vol. 31 (3). – P. 233–235.

250. Torkelson, T. R. The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals / T. R. Torkelson, F. Oyen, V. K. Rowe // *Am. J. Ind. Med.* – 1961. – N 5. – P. 354–361.

251. Ukkola, O. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family Study / O. Ukkola, C. Garenc, L. Perusse // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 158. – P. 199–206.

252. Van den Elzen, P. Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation / P. Van den Elzen, S. Garg, L. León [et al.]. // *Nature.* – 2005. – Vol. 437 (7060). – P. 906–910.

253. Vandevenne, A. Allergic contact dermatitis caused by triphenyl phosphite in poly(vinyl chloride) gloves / A. Vandevenne, K. Ghys, J. Dahlin, A. Pontén [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2013. – Vol. 68 (3). – P. 181–182. – doi: 10.1111/cod.12015

254. Veraldi, A. Immunotoxic effects of chemicals: A matrix for occupational and environmental epidemiological studies / A. Veraldi, A. S. Costantini, V. Bolejack, L. Miligi [et al.] // *Am. J. Ind. Med.* – 2006. – Vol. 49 (12). – P. 1046–1055.

255. Wahlang, B. Toxicant-associated steatohepatitis / B. Wahlang, J. I. Beier, H. B. Clair, H. J. Bellis-Jones [et al.] // *Toxicol. Pathol.* – 2013. – Vol. 41 (2). – P. 343–360. – doi: 10.1177/0192623312468517

256. Wang, A. H. CYP2E1 mRNA expression, genetic polymorphisms in peripheral blood lymphocytes and liver abnormalities in Chinese VCM-exposed workers / A. H. Wang, S. M. Zhu, Y. L. Qiu, R. Zhu [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2008. – Vol. 21 (2). – P. 141–146. – doi: 10.2478/v10001-008-0016-x

257. Wang, X. G. Investigation on a case of acute vinyl chloride poisoning / X. G. Wang // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* – 2016. – Vol. 34 (12). – P. 934–935. – doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.12.013

258. Ward, E. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry / E. Ward, P. Boffetta, A. Andersen, D. Colin [et al.] // *Epidemiology.* – 2001. – Vol. 12 (6). – P. 710–718.

259. Weihrauch, M. Frequent k- ras -2 mutations and p16(INK4A)methylation in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride / M. Weihrauch,

M. Benicke, G. Lehnert, C. Wittekind [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 84 (7). – P. 982–989.

260. Wilken, J. A. Exposures and symptoms among workers after an offsite train derailment and vinyl chloride release / J. A. Wilken, L. Graziano, E. Vaouli, K. Markiewicz [et al.] // *Am. J. Disaster Med.* – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 153–165. – doi: 10.5055/ajdm.2015.0198

261. Wu, F. Correlation of chromosome damage and promoter methylation status of the DNA repair genes MGMT and hMLH1 in Chinese vinyl chloride monomer (VCM)-exposed workers / F. Wu, J. Liu, Y. L. Qiu, W. Wang [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. – 2013. – Vol. 26 (1). – P. 173–182. – doi: 10.2478/S13382-013-0079-1

262. Xie, L. Lipoprotein lipase (LPL) polymorphism and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis / L. Xie, L. You-Mei // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 84.

263. Zhang, M. Associations of miRNA polymorphisms and female physiological characteristics with breast cancer risk in Chinese population / M. Zhang, M. Jin, Y. Yu [et al.] // *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. – 2012. – Vol. 21 (2). – P. 274–280. – doi: 10.1111/j.1365-2354.2011.01308.x

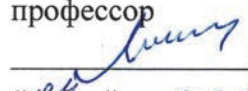
264. Zhang, J. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain / J. Zhang, Q. Liu // *Protein Cell*. – 2015. – Vol. 6 (4). – P. 254–264.

265. Zheng, G. Q. Relative telomere length and gene expression of shelterin complex proteins among vinyl chloride monomer-exposed workers in China / G. Q. Zheng, G. H. Zhang, H. T. Wu [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen*. – 2019. – Vol. 60 (4). – P. 361–367.

266. Zhu, S. M. Evaluation in vinyl chloride monomer-exposed worker and the relationship between liver lesion and gene polymorphisms of metabolic enzymes / S. M. Zhu, X. F. Ren, J. X. Wan, Z. L. Xia // *World J. Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 11 (37). – P. 5821–5827. – DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i37.5821>

ПРИЛОЖЕНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ, д.м.н.,
профессор
О.Л. Лахман
« 04 » _____ 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Иркутской государственной
медицинской академии последипломного
образования филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования»
Шпрах В.В.
« 04 » _____ 2017 г.

А К Т

об использовании (внедрении) результатов НИР

«МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ
ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИНИЛХЛОРИДА»

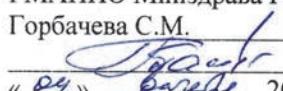
наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Способ
диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии
винилхлорида» Авторы: Е.В. Катаманова, И.М. Ещина, О.И. Шевченко, О.Л.
Лахман

наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в лечебном процессе Иркутской государственной медицинской
академии последипломного образования филиал ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования»проведено диагностическое тестирование 19 пациентов

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический,
социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики
нарушений нервной системы при воздействии винилхлоридаЗаместитель директора по учебной работе
_ ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
Горбачева С.М.
« 04 » _____ 2017 г.Представитель ФГБНУ
«Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»,
и. о. главного врача д.м.н., доцент
Е.В. Катаманова
« 04 » _____ 2017 г..

«УТВЕРЖДАЮ»
 Директор ФГБНУ ВСИМЭИ, д.м.н.,
 профессор
Лахман О.Л. Лахман
 « 19 » сентября 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Заведующая Республиканским
 Центром профпатологии АУ РБ
 «РКГВВ»
Потылицына Потылицына С.А.
 « 19 » сентября 2017 г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ
ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИНИЛХЛОРИДА»
 наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Способ диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии винилхлорида» Авторы: Е.В. Катаманова, И.М. Ещина, О.И. Шевченко, О.Л. Лахман

наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в лечебном процессе Республиканского Центра профпатологии АУ РБ «РКГВВ»

проведено диагностическое тестирование 18 пациентов

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики нарушений нервной системы при воздействии винилхлорида.

Представитель, ответственный за внедрение
 Врач Республиканского Центра
 профпатологии АУ РБ «РКГВВ»

Бармасова И.И.
 « 19 » сентября 2017 г.

Представитель ФГБНУ
 «Восточно-Сибирский институт
 медико-экологических исследований»,
 и. о. главного врача д.м.н., доцент
 Е.В. Катаманова

« 19 » сентября 2017 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора ФГБНУ ВСИМЭИ,
д.м.н., профессор

О.Л. Лахман

« 16 » _____ 2017 г.

Зам главного врача Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения больницы Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук по поликлиническому разделу работы, к.м.н.

Киреева В.В.

« 16 » _____ 2017 г.

А К Т

об использовании (внедрении) результатов НИР**«Метод диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии винилхлорида»**

наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии **«Способ диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии винилхлорида»**

Авторы: Е.В. Катаманова, И.М. Ещина, О.И. Шевченко, О.Л. Лахман.

наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в лечебном процессе Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения больницы Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук - проведено диагностическое тестирование 20 пациентов.

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики нарушений нервной системы при воздействии винилхлорида.Представитель, ответственный за внедрение
Врач поликлиники СО РАН

« 16 » _____ 2017 г.

Представитель ФГБНУ
«Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»,
и.о. главного врача, доцент, д.м.н.
Е.В. Катаманова _____

« 16 » _____ 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ, член-
корр. РАН, д.м.н., профессор


В.С. Рукавишников
« 15 » мая 2017 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГБУЗ
«Городская поликлиника №1»
г. Улан-Удэ


Н.К. Бадмаева
« 15 » мая 2017 г.



А К Т

об использовании (внедрении) результатов НИР
**«Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-
глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом»**
(методические рекомендации)
наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом» (методические рекомендации)

Авторы: И.В. Кудаева, О.А. Дьякович, Л.Б. Маснавиева, И.М. Ещина, В.С. Рукавишников.

наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в диагностическом процессе ГБУЗ «Городская поликлиника №1» г. Улан-Удэ

проведена скрининговая диагностика содержания ГГТ и прогнозирование изменения состояния печени у 10 пациентов

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: своевременное проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития нарушений функционирования печени, улучшение качества жизни пациентов

Представитель, ответственный за
внедрение,
Врач-профпатолог ГБУЗ «Городская
поликлиника №1» г. Улан-Удэ
Ф.Н. Ермолаев



« 15 » мая 2017 г.

Представитель ФГБНУ
«Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»,
главный врач клиники ФГБНУ ВСИМЭИ,
профессор, д.м.н. О.Л. Лахман


« 10 » апреля 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Врио директора ФГБНУ ВСИМЭИ,
 д.м.н., профессор

 О.Л. Лахман
 «14» сентября 2017 г.

Зам главного врача Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения больницы Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук по поликлиническому разделу работы, к.м.н.

 Киреева В.В.
 «14» сентября 2017 г.

А К Т

об использовании (внедрении) результатов НИР
Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом»
(методические рекомендации)
наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом» (методические рекомендации)

Авторы: И.В. Кудяева, О.А. Дьякович, Л.Б. Маснабиева, И.М. Ещина, В.С. Рукавишников
 наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в диагностическом процессе Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения больницы Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук - проведена скрининговая диагностика содержания ГГТ и прогнозирование изменения состояния печени у 15 пациентов.

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: своевременное проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития нарушений функционирования печени, улучшение качества жизни пациентов.

Представитель, ответственный за внедрение
 Врач поликлиники СО РАН

 «14» сентября 2017 г.

Представитель ФГБНУ
 «Восточно-Сибирский институт
 медико-экологических исследований»,
 и.о. Главного врача, доцент, д.м.н.
 Е.В. Катамацова

 «14» сентября 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора ФГБНУ ВСИМЭИ,
д.м.н., профессор

 О.Л. Лахман
«06» октября 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Иркутской государственной
медицинской академии последипломного
образования филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования»

 Шпрах В.В.
«06» октября 2017 г.

А К Т

об использовании (внедрении) результатов НИР
**«Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-
глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом»**
(методические рекомендации)
наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом» (методические рекомендации)

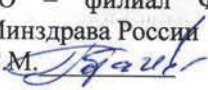
Авторы: И.В. Кудяева, О.А. Дьякович, Л.Б. Маснабиева, И.М. Ещина, В.С. Рукавишников.

наименование темы НИР разработки, авторы

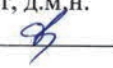
использованы в диагностическом процессе Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» - проведена скрининговая диагностика содержания ГГТ и прогнозирование изменения состояния печени у 15 пациентов

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: своевременное проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития нарушений функционирования печени, улучшение качества жизни пациентов

Заместитель директора по учебной работе
_ ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
Горбачева С.М. 

«06» октября 2017 г.

Представитель ФГБНУ
«Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»,
и.о. главного врача доцент, д.м.н.
Е.В. Катаманова 

«06» октября 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ, член-
корр. РАН, д.м.н., профессор

В.С. Рукавишников

2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заведующая
Центром профпатологии АУ РБ
«РКГВВ»

Потылицына С.А.

2017 г.

А К Т

об использовании (внедрении) результатов НИР

«Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-
глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом»

(методические рекомендации)

наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Способ
диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц,
контактирующих с винилхлоридом» (методические рекомендации)

Авторы: И.В. Кудасева, О.А. Дьякович, Л.Б. Маснавиева, И.М. Ещина, В.С.
Рукавишников.

наименование темы НИР разработки, авторы


использованы в диагностическом процессе Республиканского Центра
профпатологии АУ РБ «РКГВВ»

проведена скрининговая диагностика 13 пациентов

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический,
социальный или экономический эффект: повышение достоверности расчета
риска развития нарушений печени у работающих в контакте с
винилхлоридом с целью своевременного проведения профилактических
мероприятий.

Представитель, ответственный за внедрение
Врач Республиканского Центра
профпатологии АУ РБ «РКГВВ»
Балабанова А.А.


«10» мая 2017 г.

Представитель ФГБНУ
«Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»,
главный врач клиники ФГБНУ ВСИМЭИ,
профессор, д.м.н. О.Л. Лахман


«10» апреля 2017 г.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2547248

**СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ РАННИХ ПРИЗНАКОВ
ТОКСИЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНИЛХЛОРИДА**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований" (ФГБНУ ВСИМЭИ)
(RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014118228

Приоритет изобретения **05 мая 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **10 марта 2015 г.**

Срок действия патента истекает **05 мая 2034 г.**

*Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Курий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2583732

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ НАЧАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ
КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ ВИНИЛХЛОРИДА

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

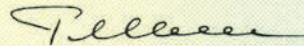
Заявка № 2015115442

Приоритет изобретения **23 апреля 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **13 апреля 2016 г.**

Срок действия патента истекает **23 апреля 2035 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2637918

**Способ диагностики поражений нервной системы при
длительном воздействии винилхлорида**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований" (RU)*

Авторы: *Катаманова Елена Владимировна (RU), Ещина Ирина
Михайловна (RU), Шевченко Оксана Ивановна (RU), Лахман
Олег Леонидович (RU)*

Заявка № 2017107595

Приоритет изобретения 07 марта 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 07 декабря 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 07 марта 2037 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2661605

Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований" (RU)*

Авторы: *Кудаева Ирина Валерьевна (RU), Дьякович Ольга Александровна (RU), Маснавиева Людмила Борисовна (RU), Ещина Ирина Михайловна (RU), Рукавишников Виктор Степанович (RU)*

Заявка № 2017113176

Приоритет изобретения 17 апреля 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 17 июля 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 17 апреля 2037 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

