

На правах рукописи



ЖУРБА Ольга Михайловна

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО
МОНИТОРИНГА ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
И ИХ МЕТАБОЛИТОВ У РАБОТНИКОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ
ВИНИЛХЛОРИДА И ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА**

3.2.4. Медицина труда

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Ангарск – 2022

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

Научный консультант: **Шаяхметов Салим Файзыевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Чащин Валерий Петрович**
доктор медицинских наук, профессор / ФБУН «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главный научный сотрудник

Шилов Виктор Васильевич
доктор медицинских наук, профессор / ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины

Нурисламова Татьяна Валентиновна
доктор биологических наук, доцент / ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заместитель заведующего отделом химико-аналитических методов исследования

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится «06» июня 2022 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.176.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ «НИИ МТ») по адресу: 105275, г. Москва, проспект Будённого, д. 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБНУ «НИИ МТ»: <https://www.irioh.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Рубцова Нина Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Производство винилхлорида (ВХ) и полимера на его основе – поливинилхлорида (ПВХ) – является одной из наиболее востребованных и быстроразвивающихся отраслей химической индустрии, объём производства которой во всём мире непрерывно растёт, как и количество задействованных в производственном процессе работников (до 2,2 млн. чел.) (Huang P. et al., 2016; Комбарова М.Ю. и соавт., 2018; Elnaggar M.Y. et al., 2019; Feng N. et al., 2019; Chang L. et al., 2020).

Основными загрязнителями воздуха рабочей зоны в производстве ВХ и ПВХ являются ВХ, 1,2-дихлорэтан (ДХЭ) – вещества 1-го и 2-го классов опасности (Тараненко Н.А. и соавт., 2010, 2014; Мещаклова Н.М. и соавт., 2017, 2019). В пуско-наладочный период концентрации ВХ в данном производстве превышали ПДК в 5–100 раз, концентрации ДХЭ – в 5–60 раз (Лемешевская Е.П., 1995, 2000).

ВХ и ДХЭ являются политропными токсикантами, обладающими канцерогенным, гепатотропным, нейротоксическим и раздражающим действиями на организм (Fazlul H., 2006; Соседова Л.М., 2008; Brandt-Rauf P.W. et al., 2012; Guido M. et al., 2016; Кудаева И.В. и соавт., 2016, 2018; Bolognesi C. et al., 2017; Mundt K.A. et al., 2017; Erkekoglu P. et al., 2017; Бодиенкова Г.М. и соавт., 2018; Катаманова Е.В. и соавт., 2018, 2019). При этом в патогенезе интоксикаций ВХ и ДХЭ основное значение имеют продукты их биотрансформации: 2-хлорэтанол (ХЭ), моноклоруксусная (МХУК) и тиодиуксусная кислоты (ТДУК) (Chen Z.Y. et al., 1983; Samcová E. et al., 1999; Cheng T.G. et al., 2001; Kim H.S. et al., 2006; Hamelin E.I. et al., 2010).

В последние годы в производстве ВХ и ПВХ вследствие совершенствования технологического процесса наблюдается снижение уровней воздействия вредных веществ (Шаяхметов С.Ф. и соавт., 2008; Мещаклова Н.М. и соавт., 2017).

В этих условиях становятся важными поиск и научное обоснование надёжных, точных методов идентификации и оценки содержания токсикантов

и их метаболитов в биосредах для определения реальной химической нагрузки и выяснения этиологической роли хлорорганических соединений (ХОС) в развитии токсических эффектов и установления доказательной базы их неблагоприятного воздействия на здоровье работников (Kozłowska K. et al., 2003; Won A.J. et al., 2016; Луковникова Л.В. и соавт., 2020).

Определение количественного содержания данных метаболитов в биологических матрицах (кровь, моча) может быть использовано для выявления степени воздействия токсикантов, оценки профессиональных рисков и предупреждения нарушения здоровья работающих лиц, особенно при относительно невысоких концентрациях токсикантов в воздушной среде (Draminski W., 1981; Cheng T. et al., 2001; Lei Y.C. et al., 2004; Kumar A.K. et al., 2013; Huang P.C. et al., 2016; Chang L. et al., 2020).

Степень разработанности проблемы исследования. В настоящее время имеется недостаточно данных о формировании и динамике загрязнённости воздушной среды ХОС в основных цехах в процессе совершенствования технологии производства ВХ и ПВХ в последние годы. На данный момент в РФ не получили должного развития исследования, обобщающие и регламентирующие подходы к идентификации и определению ХОС и продуктов их метаболизма в биологических материалах.

Существенное значение имеют вопросы о процессах метаболизма ВХ, ДХЭ и количественного определения ключевых маркеров экспозиции, образующихся при воздействии токсикантов в биосредах в условиях производств ВХ и ПВХ. Предметом дискуссии остаются вопросы об обосновании наиболее информативного биомаркера экспозиции ХОС для ранней диагностики профессионально обусловленных заболеваний у работников производства ВХ и ПВХ.

Анализ опубликованных отечественных и зарубежных работ свидетельствует о наличии ряда недостатков существующих методик, важности и необходимости проведения исследований по разработке и усовершенствованию методов определения ВХ, ДХЭ в крови, а также

их метаболитов – ХЭ в крови, монохлоруксусной (МХУК), тиодиуксусной (ТДУК) и гидроксиэтилмеркаптуровой (НЕМА) кислот в моче у экспонированных лиц (Кокаровцева М.Г. и соавт., 1978; Müller G. et al., 1979; Draminski W., 1981; Chen Z.Y. et al., 1983; Samcova E. et al., 1999; Cheng T.-J. et al., 2001; Dlaskova Z. et al., 2003). Существующие методики отличаются недостаточной селективностью и чувствительностью, носят описательный характер, включают длительную пробоподготовку, трудоёмки в исполнении, требуют применения токсичных и дорогостоящих реагентов.

Следует отметить отсутствие исследовательских работ по изучению динамики экскреции с мочой ключевого метаболита (ТДУК) в производственных условиях у работников с учётом времени постконтактного периода, анализу взаимосвязей содержания ВХ в воздухе с уровнем метаболита ВХ и ДХЭ – ТДУК – в биосубстратах и медико-биологическими эффектами их воздействия на организм. Имеются единичные данные о зарубежных исследованиях, проводимых среди лиц, занятых в производстве ПВХ в Юго-Восточной Азии (Chen Z.Y. et al., 1983; Cheng T.G. et al., 2001) и странах Евросоюза (Samcová E. et al., 1999; Heger M. et al., 1989), в которых рассматривалась связь только между содержанием ВХ в воздухе рабочей зоны и уровнями ТДУК в моче работников, подвергшихся воздействию ВХ.

Таким образом, отсутствие современных высокочувствительных и селективных химико-аналитических методов определения ВХ и ДХЭ и их продуктов трансформации в биологических матрицах человека не позволяет адекватно оценивать и выявлять факт негативного воздействия хлоруглеводородов для оценки уровней экспозиции изучаемых соединений у работников в производственных условиях.

В связи с этим является актуальной разработка методологии исследований, включающей разработку методик определения искомым анализом и применение биологического мониторинга в рамках доказательной медицины и обеспечения объективности гигиенической оценки безопасности производственной среды.

Цель исследования – научное обоснование и разработка способов идентификации и количественного определения хлорорганических токсикантов и продуктов их биотрансформации в биосредах для объективной оценки риска воздействия на организм работников в производстве ВХ и ПВХ.

Задачи исследования:

1. Выполнить гигиеническую оценку химического загрязнения воздушной среды современного производства ВХ и ПВХ с учётом ретроспективного изучения загрязнённости воздуха рабочей зоны хлорорганическими углеводородами с оценкой экспозиционных химических нагрузок.

2. Научно обосновать и разработать газохроматографический комплекс современных химико-аналитических методов идентификации и определения ВХ, ДХЭ и их метаболитов (МХУК, ТДУК, ХЭ) методами газовой хроматографии в биосредах человека.

3. Изучить количественное содержание метаболитов ВХ и ДХЭ (ХЭ, МХУК, ТДУК) в биосредах и динамику их выведения у экспонированных животных.

4. Провести апробацию разработанных газохроматографических методов определения ВХ и ДХЭ и их метаболитов в биосредах при биомониторинговых исследованиях у работников производств ВХ и ПВХ.

5. Выявить связь между содержанием ключевого метаболита ТДУК в моче у работников с концентрациями ВХ в воздухе рабочей зоны и с биохимическими показателями, отражающих состояние печени и липидного обмена.

6. Разработать концептуальные основы и системный алгоритм химико-аналитического обеспечения гигиенических и медико-биологических исследований и внедрить в практику предложенные технологии биомониторинга ХОС и их метаболитов в диагностических биосубстратах.

Научная новизна работы. Выявлен характер формирования и динамики загрязнённости воздушной среды ХОС в основных цехах производства ВХ и ПВХ за 20-летний период, проявляющийся значительным снижением

среднегодовых концентраций ВХ и ДХЭ до уровней предельно допустимых концентраций (ПДК), на фоне интермиттирующих высоких максимально разовых уровней токсикантов. Установлены экспозиционные нагрузки и показатели степени вредности и опасности воздействия химических веществ у работников в производстве ВХ (класс 3.1) и ПВХ (класс 3.2), отражающие малый и средний уровни профессионального риска для здоровья работников.

Впервые научно обоснованы и разработаны способы и алгоритмы газовой хроматографии (ГХ) и газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) определения ВХ, ДХЭ и их метаболитов в биосредах, характеризующиеся высокой чувствительностью (ХЭ – 0,1 мг/дм³; МХУК – 0,01 мг/дм³; ТДУК – 0,1 мг/дм³) и селективностью определения, меньшим расходом особо чистых сольвентов, совмещением оптимальной пробоподготовки с отбором и анализом экстракта, повышающие достоверность и информативность индикации токсикантов в биологических матрицах в присутствии других сложных химических соединений.

Предложены новые методические приёмы и параметры пробоподготовки исследуемых метаболитов, основанные на внесении реагентов, количественной дериватизации (> 94 %) для МХУК и ТДУК, микроэкстракции (> 87 %); центрифугирования в одной ёмкости, малом объёме и времени проведения анализа проб.

Установлено, что после введения экспериментальным животным метаболитов ХОС – ХЭ и МХУК – их содержание в биосредах в результате интенсивной биотрансформации имеет ограниченный временной интервал, что обуславливает повышенное содержание и длительный период экскреции конечного метаболита ТДУК с мочой. Выявлено, что в исследованных образцах биопроб среди продуктов биотрансформации ВХ и ДХЭ преобладает ТДУК.

Получены новые данные количественного содержания ВХ и ДХЭ и их метаболитов в крови и моче у работников основных профессий в процессе трудовой деятельности. Установлена зависимость экскреции ТДУК с мочой у работников от уровней экспозиции ХОС, характера производства, занимаемой

профессии и времени постконтактного периода, свидетельствующие о возможном использовании данного показателя как ключевого биомаркера экспозиции. Доказано, что увеличение экскреции ТДУК с мочой у работников наблюдается через 12 часов после окончания рабочей смены перед началом следующей смены и в период длительного межсменного отдыха через 24–48 часов после прекращения воздействия токсикантов.

Предложена концептуальная модель системы химико-аналитического контроля содержания ВХ, ДХЭ и их метаболитов в биосредах на основе разработанных, аттестованных и апробированных новых методик при биомониторинговых исследованиях.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в дальнейшем развитии методологии химико-аналитической диагностики биосред при контаминантной токсической нагрузке ХОС на организм работников: доказана информативность и значимость новых разработанных методов определения ВХ, ДХЭ и их метаболитов ХЭ, МХУК и ТДУК – ключевого биомаркера экспозиции для оценки профессионального риска у экспонированных работников; установлена закономерность, описывающая процесс этерификации (метилования) ТДУК в моче математическим путём. Полученные результаты математического планирования позволили выбрать оптимальные условия проведения этерификации ТДУК в моче: температура, время реакции, природа катализатора (H_2SO_4 или BF_3), дающие количественный выход дериватизации ТДУК. Получены новые знания об особенностях идентификации и определения содержания в биосредах метаболитов ВХ и экскреции ТДУК с мочой в зависимости от уровней экспозиции и времени постконтактного периода.

Результаты исследований вносят практический вклад в решение проблемы методического обеспечения медико-биологического мониторинга содержания высокотоксичных хлорорганических соединений в биосредах; послужили основанием для разработки 4 нормативно-методических документов по определению токсикантов в биосредах, использованы для подготовки

государственных докладов «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Иркутской области» в 2016, 2017, 2019 гг. для Управления Роспотребнадзора по Иркутской области и Минприроды России в 2020 г.

Результаты исследований могут быть использованы при оценке условий труда, степени профессионального риска у работников и при проведении санитарно-эпидемиологических экспертиз и исследований по установлению причинно-следственных связей между факторами производственной среды и здоровьем работников, решении задач профилактической и клинической медицины.

Результаты исследования по материалам «Разработка фундаментальных основ биомониторинга состояния здоровья работающих в основных экономических отраслях Иркутской области» получили признание – лауреата областного конкурса Правительства Иркутской области в сфере науки и техники в 2021 г.

Методология исследования основана на комплексном подходе к гигиенической оценке воздействия химического фактора производственной среды и уровней содержания токсикантов и их метаболитов в биосредах работников. Среди подходов и методов, предлагаемых к решению поставленных задач, в качестве основных использованы санитарно-гигиенические, физико-химические, биохимические исследования, методы экспериментального моделирования кинетики клиренса метаболитов и статистические методы, в том числе математическое планирование физико-химического анализа, позволившие расширить и получить новые научные сведения. Особенностью методического подхода является проведение биомониторинговых исследований у экспериментальных животных и когорты основных профессиональных групп рабочих в процессе работы и в период послесменного отдыха.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Воздействие химического фактора на работников в современном производстве ВХ и ПВХ определяется сочетанием преобладающих по интенсивности токсических веществ (ВХ и ДХЭ) 1-го и 2-го классов

опасности, при интермиттирующем воздействии концентраций ВХ в пределах 2,1–5,5 ПДК и ДХЭ – 1,0–3,0 ПДК. Наибольшие расчётные экспозиционные химические нагрузки ВХ отмечаются у слесарей-ремонтников (в 1,8 раза), по сравнению с аппаратчиками.

2. Разработанный комплекс современных методических приёмов пробоподготовки, высокочувствительных и селективных методов ГХ и ГХ-МС определения ВХ, ДХЭ и их метаболитов (МХУК, ХЭ, ТДУК) в биосредах (кровь, моча) обеспечивает эффективное применение персонифицированного биомониторинга для оценки риска и формирования доказательной базы неблагоприятного воздействия токсичных веществ.

3. Повышенное содержание и более длительный период экскреции ТДУК с мочой, её зависимость от уровней воздействия ВХ и ДХЭ, занимаемой профессии и продолжительности постконтактного периода свидетельствуют о значимости этого показателя как биомаркера экспозиции. Оптимальным временем для сбора проб мочи при биомониторинговых исследованиях является время перед началом следующей смены или период 24–48 часов после экспозиции воздействия токсикантов во время длительного межсменного отдыха.

4. Предложенная концептуальная модель системы химико-аналитических исследований, включающая методы идентификации, анализа, выбор биомаркеров экспозиции, оценку экспозиции и риска воздействия ХОС в производстве ВХ и ПВХ, может быть использована для анализа состояния здоровья работников и разработки профилактических мероприятий.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, научных положений и выводов подтверждается применением современных методов исследования и статистической обработки, обеспечена достаточным объёмом единиц информации: проанализировано 15582 пробы воздуха рабочей зоны на 2 производственных площадках (1996–2017 гг.); при разработке физико-химических методов получено 9650 единиц информации; в натурных исследованиях участвовали 114 работников

химического комплекса (2010–2016 гг.); получено 540 единиц информации данных биопроб экспериментальных животных; проанализировано более 400 научных статей и нормативно-методических документов об использовании сертифицированного аналитического оборудования, представлении материалов и результатов диссертационного исследования на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Основные результаты работы, обобщения и выводы представлены и обсуждены на Российском национальном конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (Москва, 2013; Санкт-Петербург, 2017; Владивосток, 2021); V Международной конференции «Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности» (ASTICS-2020) (Казань, 2020); Всероссийской конференции «Здоровье населения и окружающая среда» (Иркутск, 2017); Третьем съезде аналитиков России (Москва, 2017); Международном форуме и Пленуме научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды (Москва, 2017); конференции «Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем» (Москва, 2013), конференции «Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека» (Москва, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Опыт использования методологии оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия» (Ангарск, 2012); конференции «Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика» (Ангарск – Иркутск, 2014); конференции «Здоровье и качество жизни» (Иркутск, 2016; Иркутск – Байкальск, 2018); I Всероссийской конференции с международным участием «Химический анализ и медицина» (Москва, 2015); Всероссийской конференции «Теория и практика хроматографии» с международным участием, посвящённой памяти проф. М.С. Вигдергауза

(Самара, 2015); Всероссийской конференции с молодёжной научной школой по органической химии «Химия и медицина» (Уфа – Абзаково, 2013); II Всероссийской конференции «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» (Краснодар, 2013).

Внедрение результатов исследований. Результаты диссертационного исследования использованы при подготовке нормативно-методических документов федерального уровня, утверждённых руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: МУК 4.1.3056-13 «Измерение массовых концентраций винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в пробах крови методом газохроматографического анализа равновесного пара» (Москва, 2013); МУК 4.1.3057-13 «Измерение массовой концентрации хлорэтанола в пробах крови методом капиллярной газовой хроматографии» (Москва, 2013); МУК 4.1.3477-17 «Измерение массовой концентрации монохлоруксусной кислоты в пробах мочи методом капиллярной газовой хроматографии» (Москва, 2018); МУК 4.1.3475-17 «Измерение массовой концентрации тиодиксусной кислоты в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии» (Москва, 2018).

Материалы диссертационной работы использованы при оформлении результатов интеллектуальной деятельности (патент на изобретение RU 2496109 C2 «Способ подготовки пробы для газохроматографического определения тиодигликолевой кислоты в моче»); при разработке методического пособия «Отбор проб воздуха для количественного физико-химического анализа загрязняющих вредных веществ» (Иркутск, 2011) (акт внедрения от 24.05.2013), учебного пособия «Винилхлорид и его метаболиты: методы определения в биосредах» (Иркутск, 2016) (акт внедрения от 19.11.2019); при подготовке Государственных докладов Министерства природных ресурсов и экологии РФ «О состоянии и об охране окружающей среды РФ в 2020 году» (исх. № 01/286 от 17.05.2021), «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2016–2019 гг.» (акт внедрения от 19.11.2020).

Материалы исследований используются в учебном процессе Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, при подготовке специалистов-профпатологов, медико-профилактического профиля и подготовке интерактивных образовательных модулей (ИОМ) «Химико-токсикологические исследования биологических объектов» (акт внедрения от 18.11.2019).

Результаты диссертации внедрены в работу МСЧ ОАО «Саянскхимпласт» (г. Саянск; акты о внедрении от 22.11.2013); используются специалистами в процедуре идентификации токсичных соединений в биопробах при проведении хромато-масс-спектрометрического анализа в Научно-исследовательском институте гигиены, профпатологии и экологии человека (НИИ ГПЭЧ ФМБА России) (акты внедрения от 21.02.2017, 22.02.2017, 28.06.2017 и 29.06.2017); внедрены в Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» (ФБУН «НИИИГП» Роспотребнадзора России) для обеспечения персонифицированного мониторинга, выявления факта воздействия токсичных веществ у работников ПВХ, подвергшихся воздействию химического фактора (акт внедрения 28.12.2020).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 52 печатных работы, из них 30 статей (22 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов научных исследований; в изданиях, индексируемых в международных базах научного цитирования: Scopus – 10, Web of Science Core Collection – 4); опубликованы 5 методических документов, 1 патент, 2 учебных пособия.

Личный вклад автора. Диссертация является результатом самостоятельной работы постановки цели и задач, разработки алгоритма исследования, определения физико-химическими методами искомых аналитов в биосредах, анализа первичных данных на всех этапах исследования. Автор принимал непосредственное участие в гигиенических исследованиях,

обработке и интерпретации данных по загрязнению воздушной производственной среды, в организации и проведении экспериментальных и натурных исследований, формировании исходных данных, апробации и разработке аналитических методов и обобщении полученных результатов. Доля личного участия автора при организации, планировании, получении и накоплении научной информации, проведении исследований по всем разделам диссертации, обобщении и анализе материалов составила не менее 90 %, при интерпретации материалов – 100 %.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, приложений, списка цитируемой литературы, содержащего 408 источников, из них 186 зарубежных. Диссертация изложена на 300 страницах, иллюстрирована 57 таблицами и 69 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» в рамках реализации основных направлений научных исследований института.

В **первой главе** представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций, отражающих изучение физико-химических и токсических свойств хлорированных углеводородов, об особенностях биотрансформации ВХ и ДХЭ и их воздействии на организм человека и экспериментальных животных. Отмечено, что вопросы методического обеспечения по определению ВХ, ДХЭ и их метаболитов в биологических средах решены недостаточно. Анализ опубликованных работ свидетельствует о наличии ряда недостатков существующих методик, важности и необходимости проведения исследований по разработке и усовершенствованию методов определения ВХ, ДХЭ в крови, а также их метаболитов: ХЭ – в крови, МХУК, ТДУК, НЕМА – в моче у экспонированных лиц. На основании обзора литературы сделаны выводы, которые подтверждают актуальность выбранной темы исследования.

Вторая глава включает описание используемых в работе методов исследования, материалов и оборудования, химических реактивов, условий проведения эксперимента и натуральных исследований. Дана характеристика групп. Количественная характеристика объектов, материалов и объёмов исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Методы, объекты и объёмы исследований

Направление исследования	Объект и материалы	Объём исследований, (единицы информации)
<i>Санитарно-гигиенические</i>		
Оценка загрязнения воздушной среды производства ВХ и ПВХ в тёплый и холодный периоды года. Результаты лаборатории производственного контроля предприятия и результаты собственных исследований (ВХ, 1,2-ДХЭ) за 1996–2017 гг. Расчёт экспозиционных нагрузок вредными химическими веществами (ВХ, 1,2-ДХЭ).	Воздух рабочей зоны	2 производственные площадки 15582 проб / 46746 ед. инф.
<i>Химико-аналитические</i>		
Разработка и государственная метрологическая аттестация методов определения хлорорганических соединений и их метаболитов в биологических матрицах методами газовой хроматографии (экспериментальные данные, необходимые для оценивания показателей прецизионности и правильности)	Экспериментальные образцы биопроб, кровь, моча, модельные среды	9650 ед. инф.
<i>Натурно-экспериментальные</i>		
Оценка содержания метаболитов ВХ и ДХЭ в биосредах и динамика их выведения с мочой у белых крыс		
2-хлорэтанол	Кровь	90 эксп. животных / 540 ед. инф.
Монохлорускусная кислота	Моча	
Тиодукусная кислота	Моча	
Оценка содержания ВХ, ДХЭ и их метаболитов в биосредах у работников		
Винилхлорид	Кровь	75 чел. / 75 ед. инф.
1,2-дихлорэтан	Кровь	75 чел. / 75 ед. инф.
2-хлорэтанол	Кровь	54 чел. / 108 ед. инф.
Тиодукусная кислота: исследования в зависимости от профессии, времени постконтактного периода	Моча	65 чел. / 260 ед. инф.
Тиодукусная кислота: исследования в динамике рабочих смен	Моча	49 чел. / 980 ед. инф.
Тиодукусная кислота: контрольная группа	Моча	34 чел. / 68 ед. инф.

Таблица 1 (продолжение)

Направление исследования	Объект и материалы	Объём исследований, (единицы информации)
<i>Клинико-лабораторные</i>		
Оценка биохимических показателей у работников: аланинаминотрансфераза (АЛТ); аспаратаминотрансфераза (АСТ); γ -глутамилтрансфераза (ГГТ); лактатдегидрогеназа (ЛДГ); щелочная фосфатаза (ЩФ); общий холестерин (ОХ)	Кровь	59 чел. / 354 ед. инф.
<i>Математико-статистические</i>		
Описательная статистика, непараметрические критерии сравнения	Количественные характеристики результатов проведенных исследований	
Всего ед. инф. – 58856		

Гигиенические исследования проведены на предприятии химической промышленности в Восточной Сибири по производству суспензионного поливинилхлорида. Исследования включали: оценку загрязнения воздуха производственной среды токсичными вредными веществами. Отбор и анализ проб воздуха на содержание вредных веществ осуществляли в соответствии с утверждёнными нормативно-методическими документами. Для определения токсикантов в воздухе рабочей зоны использовали газовые хроматографы ЦВЕТ-500М, ХРОМОС ГХ-1000 с пламенно-ионизационными детекторами (ПИД).

Экспозиционные химические нагрузки (ЭХН) приоритетными веществами (ВХ, ДХЭ) применительно к двум основным профессиональным группам работников (аппаратчики и слесари-ремонтники) рассчитывались за пятилетний период. Расчёты ЭХН вредных химических веществ проводились у работников в соответствии с Руководством Р 2.2.2006.05 с учётом объёма лёгочной вентиляции в зависимости от категории тяжести труда для основных профессиональных групп (аппаратчики и слесари-ремонтники). Показатель лёгочной вентиляции за смену принимался в зависимости от интенсивности энергозатрат (характеристика отдельных категорий работ), согласно СанПиН 1.2.3685-21.

Химико-аналитические исследования. Для подбора оптимальных газохроматографических параметров количественного определения и пробоподготовки ВХ и ДХЭ в крови применяли: газовый хроматограф «Agilent 7890» (Agilent Technologies, США) с ПИД и испарителем “split/splitless”, аналитической колонкой HP-INNOWAX (60 м, 0,32 мм, 0,25 мкм) и HP-5 (30 м, 0,32 мм, 0,25 мкм). В стратегии пробоподготовки биологических объектов проб крови к химическому анализу использовали парофазный пробоотборник со встроенным контролем давления, режимом постоянного времени нагрева (термостатирования проб) «Agilent 7694E».

Для разработки методик определения метаболитов ВХ и ДХЭ в биологических средах (кровь, моча) – хлорэтанола (ХЭ), МХУК и ТДУК – применяли комплекс газо-хроматографического оборудования: газовый хроматограф «Agilent 7890» (Agilent Technologies, США) с электронно-захватным детектором (ЭЗД) и испарителем “split/splitless”, предназначенным для работы с капиллярными колонками; одноквадрупольный масс-спектрометр «Agilent 5975C» с режимом ионизации электронный удар и турбомолекулярным насосом на базе хроматографа «Agilent 7890A»; капиллярные газохроматографические колонки HP-FFAP (50 м, 0,32 мм, 0,5 мкм); HP-5 (30 м, 0,32 мм, 0,25 мкм), DB-624 (60 м, 0,32 мм, 1,8 мкм), HP-5ms (60 м, 0,32 мм, 0,25 мкм); автоматический пробоотборник для жидких образцов «Agilent 7963».

В ходе процедуры пробоподготовки использовали вспомогательное оборудование: блочный твёрдотельный термостат (Stuart Scientific, Великобритания); мульти-вортекс V-32 (BioSan, Латвия); лабораторная центрифуга (Eppendorf 5804, Германия); ультразвуковая ванна с частотой ультразвукового преобразователя 40 кГц (Сапфир, Россия).

Применяемые реактивы и стандарты: раствор ВХ в метаноле ($C = 200 \text{ мкг/см}^3$), кат. № 4-8625 (Supelco, США); 1,2-дихлорэтан (99,8 + 0,1) % (ЗАО «НПО Экрос», Россия), 2-хлорэтанол с P = 98 % (Fluka (Sigma-Aldrich), Германия); диэтиловый эфир для наркоза; хлорид натрия х. ч., тиодиуксусная кислота ТДУК (98 % масс., Aldrich), диметилловый эфир ТДУК (синтезирован

Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Патент USA 7.642.371 B2, USA 560/154), этилацетат (о. с. ч.), растворы трифторида бора (10 % масс.) и серной кислоты (30 % масс.) в метаноле, сульфат натрия (х. ч.), вода дистиллированная.

Применяли программные пакеты для управления работой газового хроматографа, автоматического пробоотборника, хромато-масс-спектрометра, а также для сбора и обработки хроматографических и масс-спектрометрических данных: MSD ChemStation, Agilent GC ChemStation (Agilent Technologies, США).

Для установления идентичности и стабильности 2-(гидроксиэтил)-меркаптуровой кислоты (HEMA) применяли элементный анализатор Flash EA 1112 (Thermo Finnigan, США) и мультаядерный цифровой ЯМР-спектрометр DPX 400 (Bruker, Германия).

Для поиска оптимальных температуры, времени реакции, типа катализатора (H_2SO_4 или BF_3), обеспечивающих количественную этерификацию со степенью не менее 80 %, проводили математическое планирование 3-факторного эксперимента.

Метрологическая государственная аттестация разработанных методик определения выполнена в соответствии с нормативными документами РМГ 61-2010 «ГСОЕИ. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки». ГОСТ Р ИСО 5725-5-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений».

Эксперимент. Изучение содержания и динамику экскреции метаболитов ВХ и ДХЭ с мочой проводили на 90 белых беспородных белых крысах половозрелого возраста, массой тела 180–220 г, содержащихся в условиях вивария ФГБНУ ВСИМЭИ с соблюдением принципов, изложенных в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей (Страсбург, 18.03.1986). Правила оборудования вивариев, организация процедур, уход за животными и выведение из эксперимента осуществлялись в соответствии с ГОСТ 33215-2014 и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу

Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755) и «Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. Laboratory Animals (1996).

Животных разделили на три группы: особи первой группы получали внутривенно инъекции ХЭ в концентрации 20 мг/кг, второй группе вводили монохлоруксусную кислоту (МХУК) в концентрации 10 мг/кг, животным третьей группы вводили дистиллированную воду.

Определение содержания метаболитов в крови и моче проводилось по следующей схеме: у особей, подвергавшихся воздействию ХЭ, определяли содержание ХЭ в крови через 1 и 2 часа, содержание МХУК и ТДУК в моче – через 12 часов; у животных с интоксикацией МХУК определяли содержание МХУК и ТДУК в моче через 12 часов, помещая белых крыс в метаболические кюветы для сбора биоматериала (моча).

Количественное определение метаболитов в биосредах лабораторных животных проводили разработанными в работе методами ГХ с электронно-захватным (ЭЗД) и масс-селективным детектированием (МСД).

Биомониторинговые исследования проходили в 2 этапа. На первом этапе в качестве объекта исследования выбраны практически здоровые (с отсутствием хронических заболеваний) работники основных профессиональных групп предприятия (аппаратчики газоразделения и полимеризации, чистильщики) и группы вспомогательных профессий (слесари-ремонтники, слесари контрольно-измерительных приборов, мастера смен). Взятие проб цельной крови и сбор проб мочи для биологического мониторинга осуществлялись при проведении периодического медицинского осмотра у 65 работников (возраст $45,1 \pm 1,2$ года, стаж $18,7 \pm 0,8$ года) с учётом времени постконтактного периода. Интервал между последним временем контакта работников с токсикантами (постконтактный период) и отбором биопробы составлял от 15 до 64 часов. Полученные результаты оценивали относительно контрольной группы ($n = 34$), которую составили «практически здоровые» лица, не работающие на данном предприятии и не имеющие в профессиональном маршруте контакта с хлоруглеводородами (Рисунок 1).

На втором этапе исследование проводилось у 49 работников (возраст – $47,3 \pm 1,9$ года, средний стаж – $18,3 \pm 1,2$ года) производства ПВХ, из которых у 10 работников исследования выполнены в связной выборке в динамике трёх 12-часовых рабочих смен. В пробах мочи оценивали содержание метаболита винилхлорида до и после рабочей смены. Выборку составили лица основных профессий (средний стаж – $7,1 \pm 1,5$ года, возраст – $34,5 \pm 2,2$ года), мужского пола, регулярно сдававших биопробы перед началом рабочей смены, после её окончания и на следующий день перед сменой.

Проведены исследования уровней биохимических показателей в крови у 59 работников производства ВХ и ПВХ. В образцах плазмы крови определяли уровни ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, ЩФ) и ОХ, применяя фотометрические методы, используя наборы реактивов Roche-Diagnostics (Швейцария) на селективном дискретном биохимическом анализаторе Cobas INTEGRA 400 plus (Roche-Diagnostics, Швейцария).

Статистическую обработку и анализ материалов осуществляли при помощи программ MS Excel (Microsoft Corp., США) и STATISTICA, версия 6.1 (StatSoft Inc., США) Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповое сравнение количественных показателей осуществляли с использованием непараметрических критериев Краскела – Уолиса, Манна – Уитни (с поправками Бонферрони и без) и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$; при использовании поправки Бонферрони значение критического значения (p) рассчитывалось по формуле $0,05 / (0,5N(N - 1))$, где N – количество изучаемых групп. Коэффициент корреляции рассчитывался по непараметрическому критерию Спирмена. Для сравнения относительной доли проб, превышающих референсные границы (при обработке биохимических показателей в крови) в производственных группах, использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ для χ^2 Пирсона и при значении точного критерия Фишера $< 0,05$.

Работа одобрена Локальным независимым этическим комитетом ФГБНУ ВСИМЭИ.



Рисунок 1 – Схема исследований

В третьей главе приведены результаты гигиенической оценки загрязнённости воздуха рабочей зоны в современном химическом производстве ВХ и ПВХ, рассчитанные ЭХН основными химическими токсикантами (ВХ, ДХЭ) у работников основных профессий.

Ретроспективный анализ динамики содержания концентраций ВХ и ДХЭ на рабочих местах после пусконаладочного периода показал, что *среднегодовые* уровни ВХ в производстве ВХ превышали ПДК в период с 1996 по 2000 г. и варьировали от 1,2 до 2,3 ПДК. В цехе производства ПВХ превышения ПДК в 1,1–1,2 раза отмечались с 1996 по 1998 г., и в 2006–2017 гг. уровень ПВХ составлял 1,1–1,6 ПДК (Рисунок 2). Уровни 1,2-ДХЭ в цехе ВХ на протяжении всего исследуемого временного периода не превышали значений ПДК, кроме 1998 г., когда среднегодовое содержание 1,2-ДХЭ в воздухе составило 1,5 ПДК (Рисунок 3).

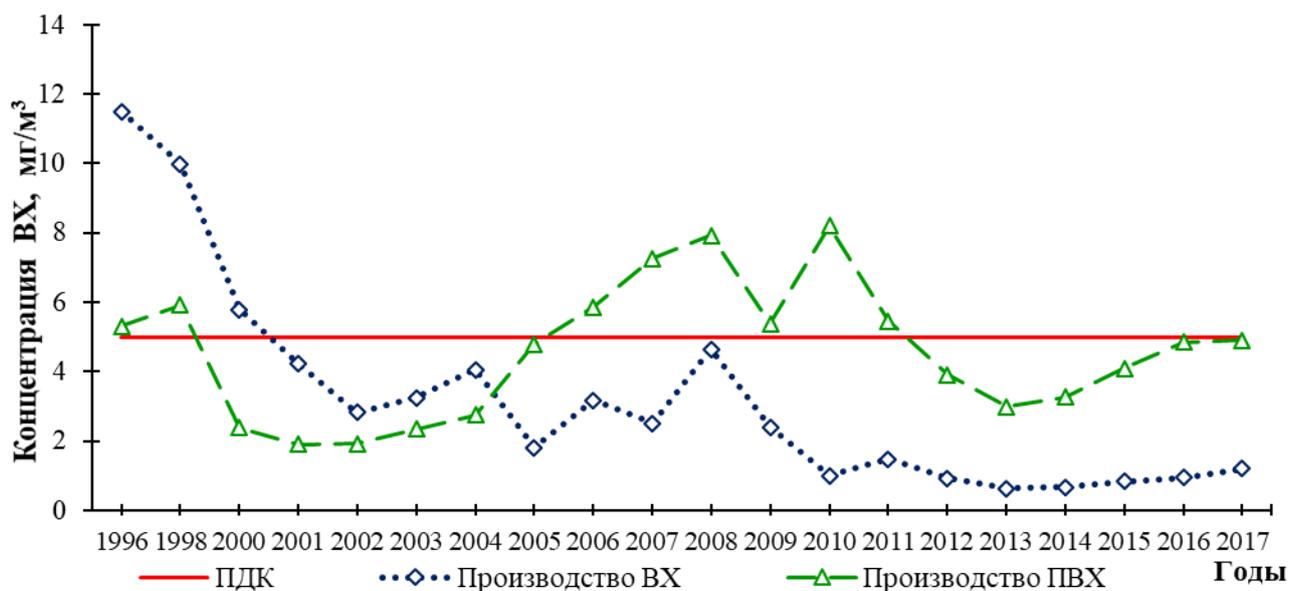


Рисунок 2 – Динамика среднегодовых уровней содержания ВХ в воздухе рабочей зоны цехов по производству ВХ и ПВХ за 1996–2017 гг. (мг/м³)

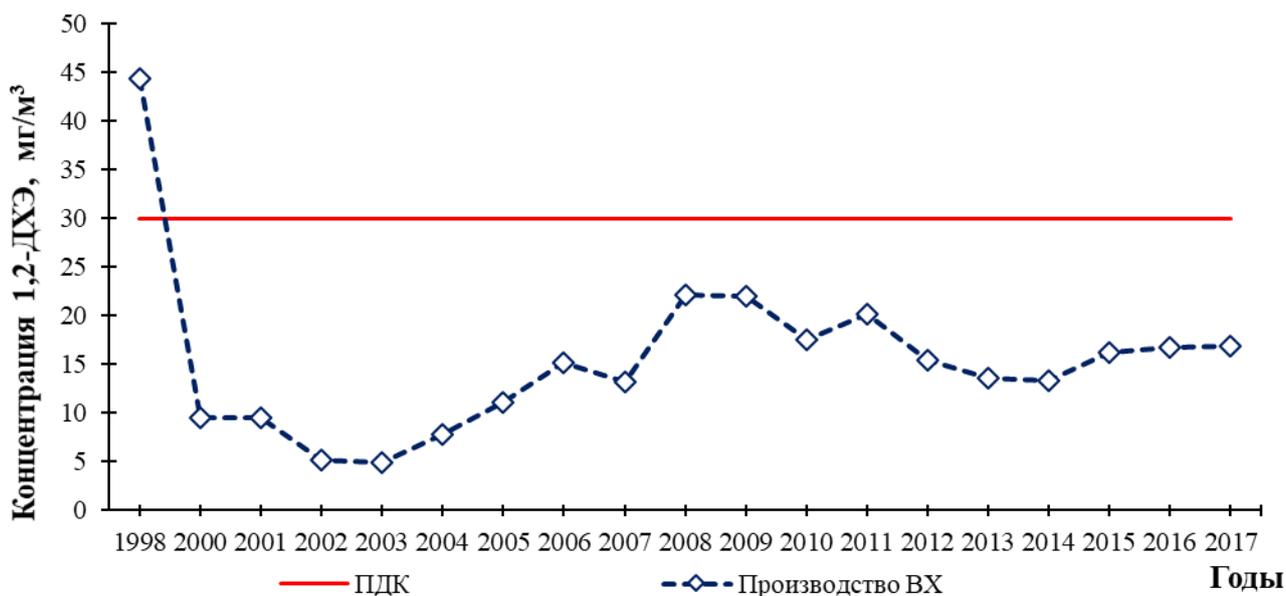


Рисунок 3 – Динамика среднегодовых уровней содержания 1,2-ДХЭ в воздухе рабочей зоны цеха по производству ВХ за период 1998–2017 гг. (мг/м³)

В результате оценки воздушной среды на содержание основных ХОС на различных рабочих местах стадий производства ВХ и ПВХ установлено, что среднегодовые уровни содержания ВХ в производстве ВХ не превышали допустимых концентраций на всех точках отбора. При этом наибольшие значения наблюдались в точке «К.205, склад ВХ, насосная», что связано с производственным технологическим регламентом на данной стадии (Рисунок 4).

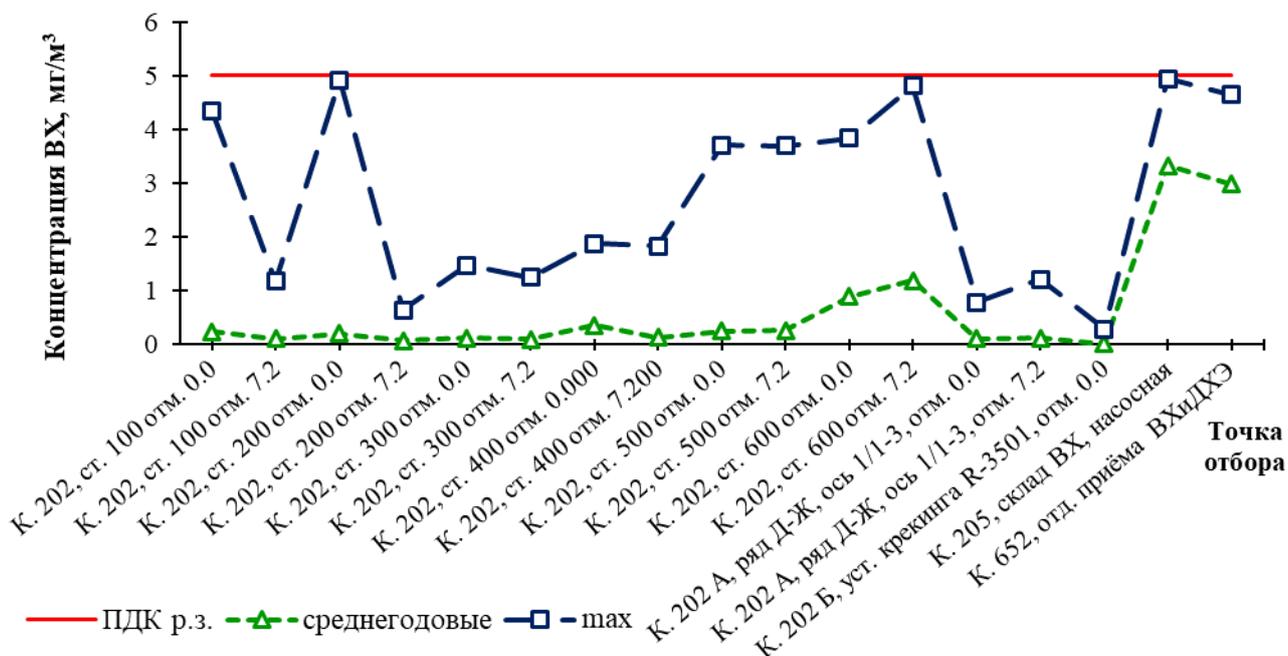


Рисунок 4 – Содержание VX в воздухе рабочей зоны цеха по производству VX ($\text{мг}/\text{м}^3$)

Среднегодовые значения 1,2-ДХЭ в данном цехе также не превышали гигиенический норматив (ГН), при этом отмечено превышение допустимой концентрации по максимальным значениям, которые варьировали в интервале 1,0–2,85 ПДК на рабочих местах К.202 стадии 100, 300 и 400 отметки 0.0; К.204 склад ДХЭ, насосная (Рисунок 5).

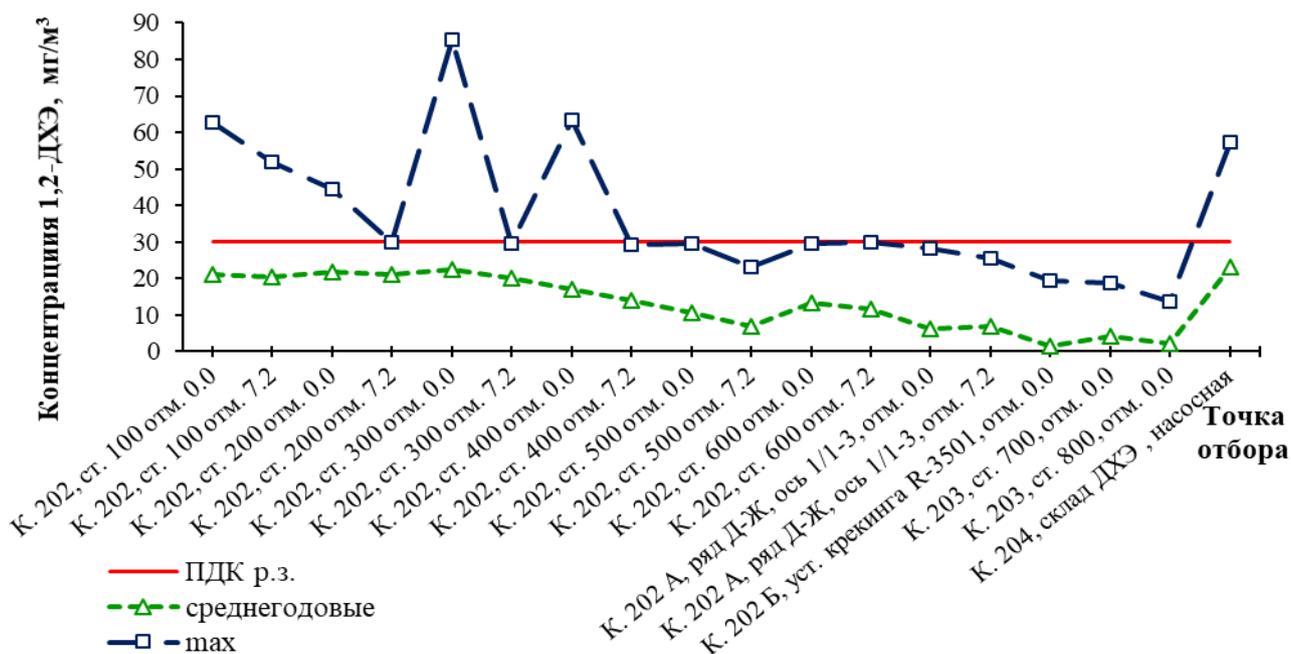


Рисунок 5 – Содержание 1,2-ДХЭ в воздухе рабочей зоны цеха по производству VX ($\text{мг}/\text{м}^3$)

Следует отметить, что на фоне снижения среднегодовых концентраций ВХ в цехе производства ПВХ регистрируются превышения гигиенического норматива по *максимальным* концентрациям в 10 производственных отметках из 13, которые варьировали от 2,06 до 5,52 ПДК (Рисунок 6). Содержание 1,2-ДХЭ в воздушной среде производства ПВХ не было обнаружено. Высокие значения ВХ в воздухе рабочей зоны отмечались при выполнении основных и особенно при проведении профилактических работ по технологическому регламенту: осмотр, чистка и ремонт реакторов, при которых уровни ВХ составляли от 10,8 до 50,9 мг/м³.

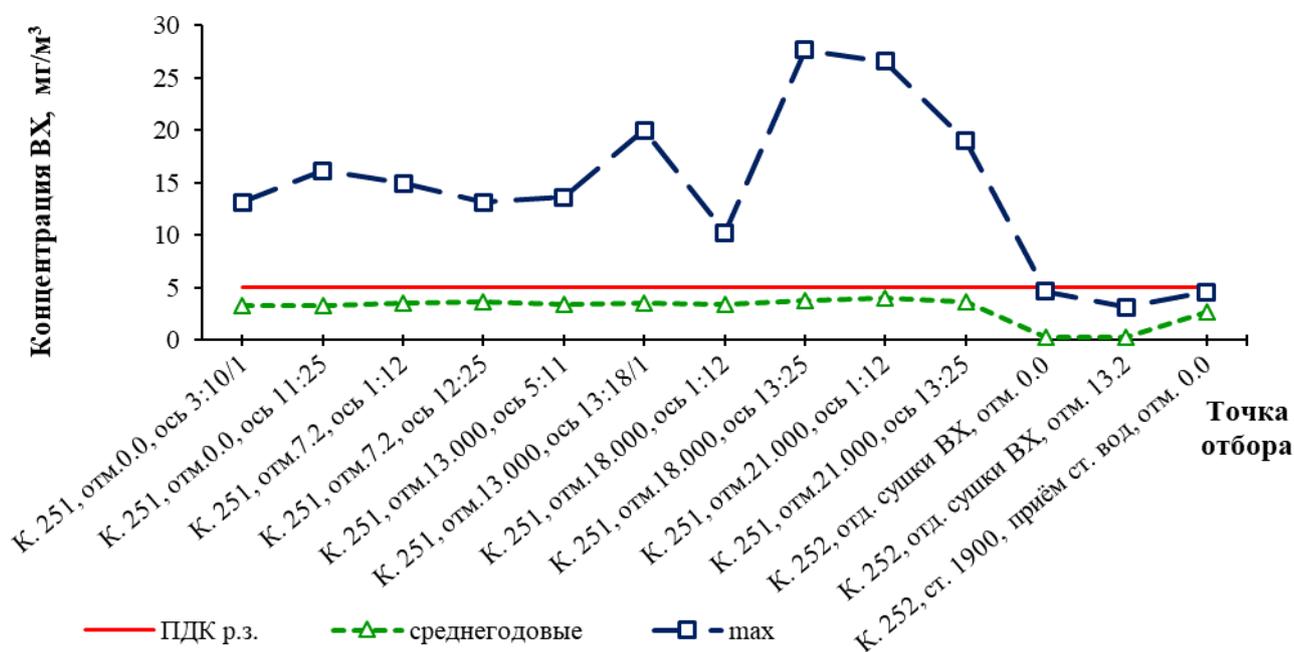


Рисунок 6 – Содержание ВХ в воздухе рабочей зоны цеха по производству ПВХ (мг/м³)

Анализ расчётных количественных показателей ЭХН токсикантов у работников основных профессиональных групп цехов ВХ и ПВХ выявил, что суммарные значения нагрузок за 5 лет были статистически значимо выше у слесарей-ремонтников по сравнению с аппаратчиками в обоих производствах ($p < 0,001$), при этом ЭХН были значительно выше в производстве ПВХ в обеих профессиях (Рисунок 7).

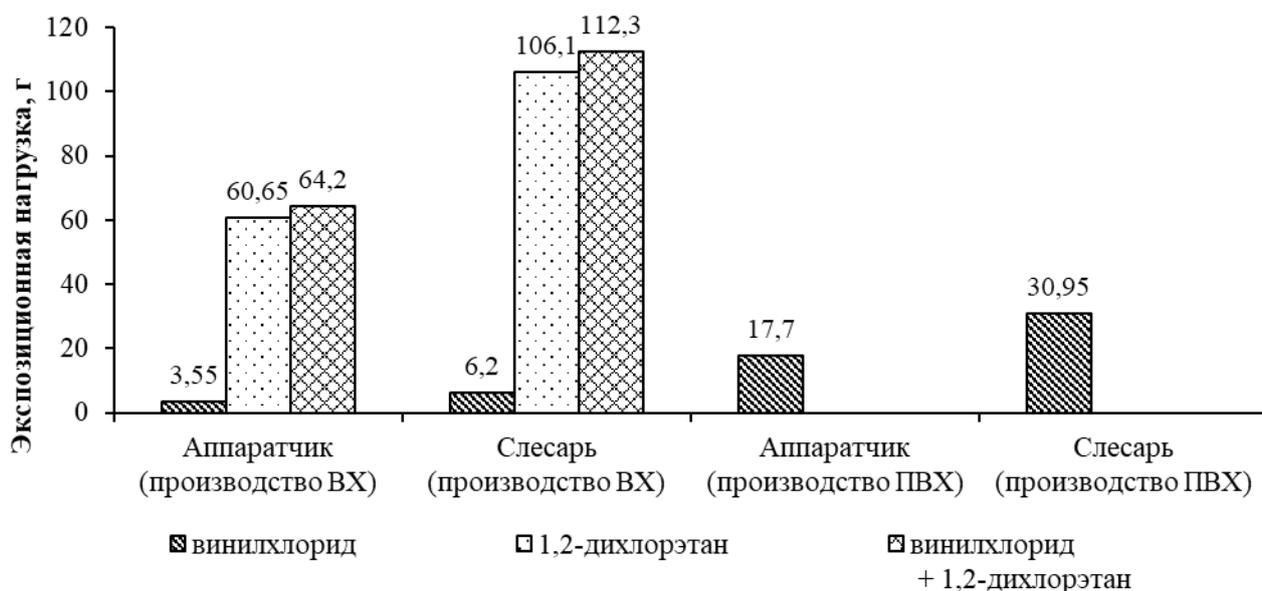


Рисунок 7 – Суммарные экспозиционные нагрузки (г) хлорорганическими соединениями у работников производств ВХ и ПВХ

Таким образом, результаты оценки химического фактора свидетельствуют о том, что, несмотря на значительное снижение среднегодовых концентраций веществ, работники испытывают интермиттирующее воздействие высоких уровней ВХ и ДХЭ при выполнении основных, ремонтных и профилактических работ. Согласно Руководству Р.2.2.2006-05, условия труда работников основных профессиональных групп в производстве ВХ и ПВХ по содержанию вредных химических веществ в производстве ВХ относятся к вредным 1-й степени вредности и опасности (класс 3.1), а в производстве ПВХ – к вредным 2-й степени вредности и опасности (класс 3.2). Профессиональный априорный риск по химическому фактору в производстве ВХ соответствует «малому риску», в производстве ПВХ – «среднему риску».

В связи с этим особое значение имеют идентификация и анализ содержания токсикантов и их метаболитов в биологических субстратах организма (кровь, моча) для определения величины экспозиции и оценки риска здоровью.

В **четвертой главе** представлены результаты исследований разработки методов определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана, и метаболита 2-хлорэтанола в образцах крови.

Поскольку ВХ и ДХЭ – легколетучие органические соединения, для идентификации мы использовали метод парофазного

газохроматографического анализа (ПФА), который широко применяется при определении легколетучих органических соединений и избавляет от необходимости экстрагирования летучих компонентов. Применение ПФА позволило устранить отрицательное влияние дополнительных реагентов и эффективнее выделить определяемый компонент из сложного состава анализируемой биопробы. Выбор оптимальных условий ГХ анализа проводили на колонках разной длины и полярности и трёх детекторах (ПИД, мЭЗД, МСД). Установлено, что оптимальным вариантом для разделения аналитов является колонка высокой полярности HP-INNOWAX с пламенно-ионизационным детектором (ПИД). Выбраны оптимальные условия ПФА: $t = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ и время нагрева образца пробы в замкнутом объёме 5 мин.

Таким образом, разработанная технология определения ВХ и ДХЭ в крови методом газохроматографического анализа равновесного пара включает максимальное извлечение определяемого компонента путём термостатирования образца пробы в замкнутом объёме с последующим анализом на капиллярной колонке HP-INNOWAX с ПИД. Методика даёт возможность проводить измерение ВХ в диапазоне от 0,07 до 5 мкг/см³ с точностью не выше 25 %, ДХЭ – от 0,05 до 2,0 мкг/см³ с точностью не выше 30 %. На разработку получено Свидетельство об аттестации МВИ № 224.0036/01.00258/2010.

Для эффективного определения ХЭ в крови предложен способ, основанный на жидкостно-жидкостной микроэкстракции (ЖЖМЭ) диэтиловым эфиром с последующим ГХ анализом на неполярной колонке HP-FFAP с ЭЗД в следующих условиях: на капиллярной колонке высокой полярности HP-FFAP в режиме программирования температуры 90 °С с выдержкой 1 мин, подъём со скоростью 5 °С/мин до 130 °С с выдержкой 1 мин. Лучшая чувствительность и селективность была достигнута при использовании ЭЗД, чем при ПИД (0,05 и 0,5 мкг/мл соответственно). Высокую степень экстракции ХЭ из проб крови (96 %) удалось достичь, подобрав оптимальный сольвент – диэтиловый эфир. Для интенсификации экстракции применяли хлорид натрия (0,36 г на 1 см³ биопробы) в качестве высаливателя. Предложенная схема пробоподготовки

с применением ЖЖМЭ позволила значительно сократить объём анализируемой биопробы (крови) – до $1,0 \text{ см}^3$ – по сравнению с более ранним методом ($9,0 \text{ см}^3$) (Кокаровцева М.Г., Киселева Н.И., 1978).

В методике определения ХЭ в крови сочетание метода ЖЖМЭ и капиллярной ГХ позволило органично объединить стадии извлечения, концентрирования, дозирования и хроматографирования. Разработанная методика определения ХЭ в крови отличается простой пробоподготовкой, использованием типового хроматографического оборудования и малой продолжительностью анализа – 26 мин, по сравнению с ранней методикой (продолжительность анализа – более 1,5 часов), удовлетворительной чувствительностью и точностью. Нижний предел определения в пробах крови достигнут для ХЭ – $0,05 \text{ мкг/см}^3$. Относительная погрешность (точность) определения ХЭ в диапазоне концентраций $0,05\text{--}10 \text{ мкг/см}^3$ составляет 23 %. На метод получено Свидетельство об аттестации МВИ № 224.0516/01.00258/2011.

В пятой главе рассматриваются вопросы разработки методов определения конечных продуктов – метаболитов винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в моче. В мировой аналитической практике имеются единичные методики определения МХУК и ТДУК в моче, которые носят поверхностно-описательный характер и трудоёмки в исполнении. Многокомпонентность мочи и присутствие в ней определяемого соединения на следовом уровне концентраций обуславливают трудности подготовки пробы и анализа, которая должна обеспечивать не только эффективное отделение аналита от матричных компонентов, но и количественное извлечение в органический растворитель.

Соединения, содержащие карбоксильные группы с активными атомами водорода, такие как ТДУК и МХУК, требуют обязательного получения их летучих производных, т. е. превращения их в соответствующие метиловые эфиры, что ещё больше усложняет подготовку пробы и анализ. Общеизвестным реагентом является метанол с трифторидом бора или метанол с серной кислотой, выступающей в роли катализатора. В связи с этим были подобраны оптимальные условия определения для метиловых

эфиров МХУК и ТДУК в моче: ввод образца, температурный режим, типы колонки и детекторов. Ввиду того, что оба метаболита хроматографируются в виде метиловых эфиров, оптимальные условия подбирали с этим учетом с помощью стандартной смеси этих эфиров в этилацетате. Установлено, что для эфира МХУК подходит колонка с полярной фазой HP-FFAP, а для эфира ТДУК – колонка с неполярной фазой HP-5.

Использовано несколько комбинаций изотермического режима и градиента температуры со способами введения образца в колонку: с делением потока «split», импульсный ввод с делением потока и без деления потока «splitless», что позволило выбрать оптимальный режим, при котором получили максимальную площадь пика и минимальную полуширину пика, на двух капиллярных колонках различной длины и полярности. В связи с этим были подобраны оптимальные условия определения для метиловых эфиров МХУК и ТДУК в моче: ввод образца, температурный режим, типы колонки и детекторов (Рисунок 8).

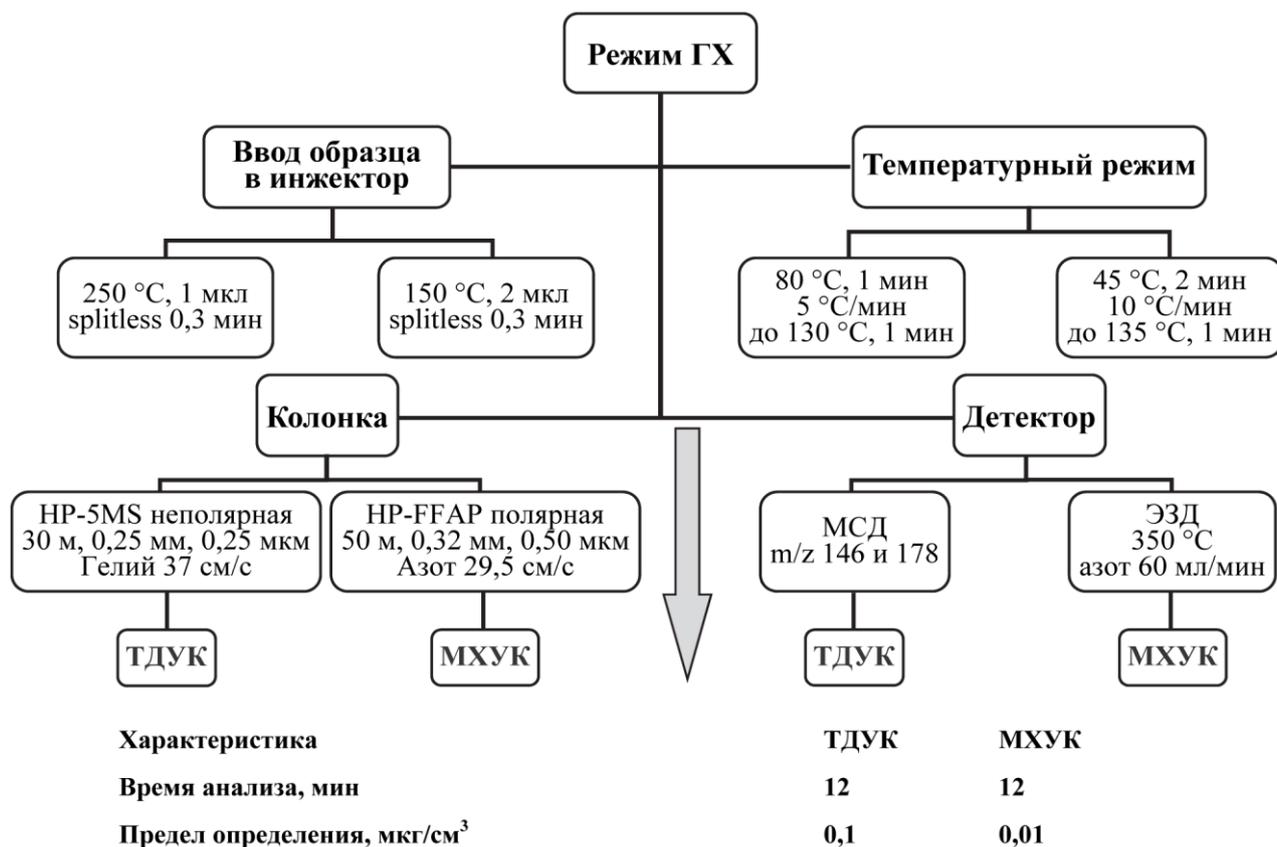


Рисунок 8 – Оптимальные условия ГХ и ГХ-МС определения МХУК, ТДУК

Эффективное извлечение метилхлорацетата МХУК из мочи было достигнуто путём применения подбора экстрагента этилацетата при оптимально подобранных объёмах соотношений биопробы ($0,1 \text{ см}^3$), метанола ($0,1 \text{ см}^3$) и серной кислоты ($0,02 \text{ см}^3$) и условия проведения реакции этерификации МХУК в метаноле в присутствии серной кислоты при $t = 80 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. В качестве высоко разрешающей колонки использовали капиллярную колонку HP-FFAP, в качестве детектора применяли ЭЗД.

Разработанная методика ГХ определения МХУК в моче имеет ряд преимуществ перед ранее известными методиками (Hashimoto S., 1998; Ya-Wen K. et al., 2000): проведение всех стадий пробоподготовки (внесение реактивов, дериватизация, микроэкстракция, центрифугирование) в хроматографической вials; более низкий предел обнаружения ($0,01 \text{ мкг/см}^3$) при использовании небольшого объёма анализируемой пробы ($0,1 \text{ см}^3$); малый расход особо чистых растворителей (этилацетат, метанол), небольшая продолжительность дериватизации (15 мин). Показатель точности для методики определения МХУК в моче составил в диапазоне от $0,01$ до 10 мкг/см^3 не более 24 %. На метод получено Свидетельство об аттестации № 88-16374-135-01.00076-2013.

Вследствие высокой полярности и гидрофильности ТДУК из-за наличия в ней двух активных атомов водорода в карбоксильных группах ГХ определение осуществляли в виде её летучего производного – диметилового эфира ТДУК в этилацетате. В работе применены условия пробоподготовки ТДУК путем использования реакции этерификации с применением раствора трифторида бора в метаноле ($\text{CH}_3\text{OH}\cdot\text{BF}_3$) для получения производного диметилового эфира ТДУК с последующей ЖЖМЭ производного ТДУК этилацетатом.

Для поиска оптимальных температуры, времени реакции, типа катализатора (H_2SO_4 или BF_3), обеспечивающих количественную этерификацию, проведено математическое планирование 3-х факторного эксперимента. Установлено, что из 3 факторов (температура реакции, время

реакции, природу катализатора), наибольший вклад в выборе оптимальных условий этерификации вносит температура реакции $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$. Идентификацию ТДУК в виде сложного диметилового эфира на масс-хроматограммах проводили по времени удерживания и соотношению интенсивностей ионов (146, 178).

Таким образом, разработанная технология определения ТДУК в моче включает этерификацию аналита непосредственно в моче метиловым спиртом (1:1) в присутствии BF_3 , последующую экстракцию диметилового эфира ТДУК этилацетатом с дальнейшим ГХ анализом на колонке HP-5MS с масс-селективным детектированием. Показатели пределов обнаружения и количественного определения для ТДУК в моче составляют соответственно 0,01 и 0,1 мкг/мл, что значительно ниже пределов определения, установленными другими методами измерения метаболитов в моче (0,5–1,0 мкг/см³, Müller G., 1979; Draminski W.; 1981; Cheng T.-J., 2001). Показатель точности для методики определения ТДУК в моче составил в диапазоне от 0,1 до 10 мкг/см³ 24 %, на разработанную методику получено Свидетельство МВИ № 88-16207-066-01.00076-2014, а также патент RU 2496109 С2.

Проведённый поиск и изучение идентичности и стабильности возможного наряду с ТДУК продукта метаболизма ВХ в моче 2-гидроксиэтилмеркаптуровой кислоты показал, что трудности выделения в индивидуальном виде и способность быстро разлагаться в экспериментальных образцах с образованием сложных смесей продуктов, свидетельствуют о его нестабильности и невозможном использовании в качестве биомаркера экспозиции ВХ.

Шестая глава отражает результаты исследований содержания ВХ, ДХЭ и их метаболитов в биосредах у лабораторных животных и работников производства ВХ и ПВХ.

Учитывая особенности биотрансформации ВХ и ДХЭ в организме с последовательным образованием метаболитов (ХЭ, МХУК и ТДУК) и их различный временной интервал длительности нахождения в организме

и выведения с мочой, актуальным являлось изучение содержания и динамики экскреции этих метаболитов как в организме экспериментальных животных, так и у работающих в процессе производства для выявления предпочтительного индикатора оценки воздействия ХОС.

Проведённые *экспериментальные* исследования на животных показали, что у особей, экспонированных ХЭ, уже через 2 часа после экспозиции концентрация ХЭ в крови снизилась в 13 раз в среднем до 0,18 мг/дм³. Содержание МХУК через 12 часов в двух экспериментальных группах животных в моче составляло менее 0,01 мг/дм³, а уровни ТДУК в моче были в 6,2 и 10,6 раза выше контрольных значений и достигали в среднем 149 мг/дм³. (Таблица 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что введённый в организм животных метаболит ХЭ быстро метаболизируется в МХУК, и его определение в крови имеет ограниченный временной интервал. При этом образующийся промежуточный метаболит – МХУК – определяется в моче в концентрациях ниже предела обнаружения 0,01 мг/дм³ через 12 часов после введения веществ. В то же время концентрация ТДУК в моче у экспонированных животных имеет наибольшее значение за то же время наблюдения, в связи с чем её определение в моче является наиболее аргументированным при оценке воздействия токсикантов и их метаболитов.

Таблица 2 – Результаты количественного содержания метаболитов в биосредах экспонированных животных, Ме (Q25–Q75)

Определяемые аналиты		Экспериментальная группа белых крыс		Контроль
		Результаты после введения соединений		
		ХЭ (20 мг/кг)	МХУК (10 мг/кг)	
ХЭ в крови, мкг/см ³	через 1 час	2,4 (1,6–4,45)	–	Не обнаружено
	через 2 часа	0,18 (0–0,39)*	–	Не обнаружено
МХУК в моче, через 12 часов, мг/дм ³		< 0,01	< 0,01	Не обнаружено
ТДУК в моче, через 12 часов, мг/дм ³		149 (117–242)**	87 (48–147)**	14 (6,6–27)

Примечание: * – при сравнении концентраций через 1 и 2 часа в опытной группе при $p < 0,05$; ** – при сравнении с контролем $p < 0,05$

Результаты биомониторинговых исследований показали, что среднегрупповые медианные значения содержания ВХ в крови групп основных профессий работников производств ВХ и ПВХ находились на одном уровне (0,14 и 0,15 мг/дм³), а концентрации ХЭ статистически не различались между собой (0,31 и 1,0 мг/дм³; $p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о менее выраженном содержании ВХ и его метаболита ХЭ в пробах крови у работников, что, возможно, связано с быстрой элиминацией летучих ХОС и превращением их в метаболиты.

В то же время концентрации ТДУК в моче у работников цехов получения ВХ и ПВХ была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе (Рисунок 9). Причём у всей когорты работников цеха ВХ и в основной группе профессий (аппаратчики) концентрации ТДУК в моче были соответственно в 1,4 и 1,8 раза выше ($p < 0,05$), чем у работников цеха ПВХ и группы вспомогательных профессий. Наибольший процент проб мочи, превышающих уровни ТДУК в контрольной группе, также отмечался среди аппаратчиков и составил 84,8 %, в группе работников вспомогательных профессий данный показатель составил 75,0 %.

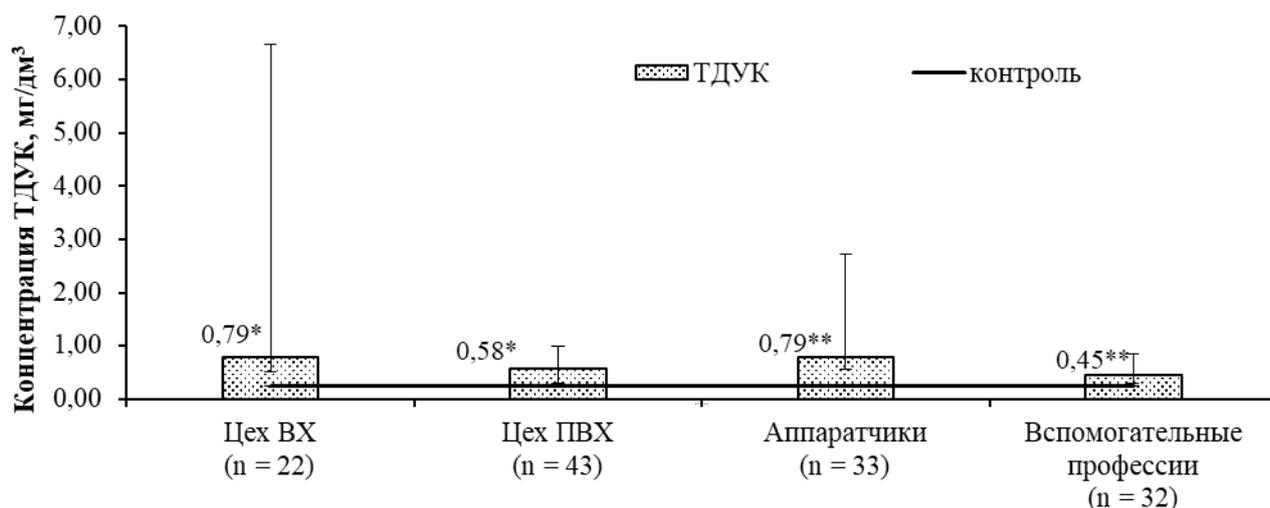


Рисунок 9 – Содержание ТДУК в моче у работников производства ВХ и ПВХ, Ме (Q25–Q75): * ** – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по U-критерию Манна – Уитни

При изучении динамики экскреции ТДУК у работников основных профессий в процессе сменного трудового цикла производства ПВХ было

установлено, что уровни содержания ТДУК в моче у работников (аппаратчики, чистильщики) перед началом следующей дневной смены (через 12 часов отдыха после окончания смены) были в 1,8–3,2 раза выше, чем в конце предшествующей дневной смены ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Ранее T.J. Cheng et al. (2001) по результатам пилотного исследования на 16 добровольцах было высказано предположение, что уровень ТДУК в моче лучше всего обнаруживается в период между окончанием одной рабочей смены и началом следующей смены. Наше исследование подтвердило данную гипотезу и чётко показало, что концентрации ТДУК в моче у рабочих, достигают наибольшего значения через 12 часов отдыха после окончания рабочей смены и до начала следующей смены.

В дальнейшем, при исследовании динамики экскреции ТДУК с мочой у рабочих в периоды межсменного отдыха (12–24–48 часов) было установлено, что наибольшие концентрации ТДУК в моче обнаруживались у основных профессий – аппаратчиков – через 24–48 часов (макс. – 48 часов), а у вспомогательных профессий – через 16–24 часа после прекращения экспозиции токсикантов (Рисунок 10). Выявленные различия динамики экскреции ТДУК с мочой, по-видимому, связаны с разным уровнем воздействия токсикантов и особенностями биотрансформации (Bolt H.M., 2005; Withey J.R., Fazeu H., 2006), при которой промежуточные метаболиты – ХЭ и МХУК – проходят полный цикл превращения в ТДУК в указанные постконтактные периоды. Как видно, экскреция ТДУК у рабочих вспомогательных профессий, имеющих наименьшую внутреннюю дозу экспозиции токсикантов, происходит значительно быстрее, чем у работников основных профессий (аппаратчиков), т. е. чем большее количество ВХ поступает в организм, тем дольше его метаболит ТДУК находится в тканях и выводится из организма.

Таблица 3 – Динамика экскреции ТДУК с мочой у работников производства ПВХ до и после рабочей смены

Профессиональная группа	Концентрация ТДУК в моче работников: Me (Q25–Q75)/(min–max), мг/дм ³ , % проб, превышающих уровни ТДУК контрольной группы (0,27 ± 0,13), мг/дм ³					
	Смена 1 (дневная)		Смена 2 (дневная)		Смена 3 (ночная)	
	Перед началом (после 3-дневных выходных)	После окончания (через 12 часов работы)	Перед началом (после 12-часового отдыха)	После окончания (через 12 часов работы)	Перед началом (после 2-дневных выходных)	После окончания (через 12 часов работы)
Все работники (n = 10)	0,36 (0,26–0,61) (0,20–0,77) 60 %	0,35 (0,23–0,88)* (0,12–1,32) 60 %	1,15 (0,78–1,43)* (0,55–2,46) 100 %	0,66 (0,40–0,82) (0,30–1,80) 100 %	0,33 (0,22–0,57)• (0,10–0,86) 60 %	1,0 (0,82–1,25)• (0,27–1,68) 90 %
Аппаратчики (n = 6)	0,27 (0,22–0,41) (0,20–0,42) 33,3 %	0,73 (0,13–1,0)** (0,12–1,32) 66,7 %	1,34 (1,15–1,54)** (0,55–2,46) 100 %	0,63 (0,40–1,6) (0,35–1,80) 100 %	0,28 (0,22–0,33)•• (0,15–0,34) 50 %	1,17 (0,82–1,40)•• (0,27–1,68) 83,3 %
Чистильщики (n = 4)	0,63 (0,46–0,71) (0,31–0,77) 100 %	0,29 (0,26–0,35)*** (0,23–0,40) 50 %	0,92 (0,78–1,11)*** (0,77–1,15) 100 %	0,66 (0,43–0,79) (0,3–0,82) 100 %	0,66 (0,34–0,80) (0,1–0,86) 75 %	0,93 (0,79–1,0) (0,71–1,01) 100 %

Примечание: *• **• •• *** – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона

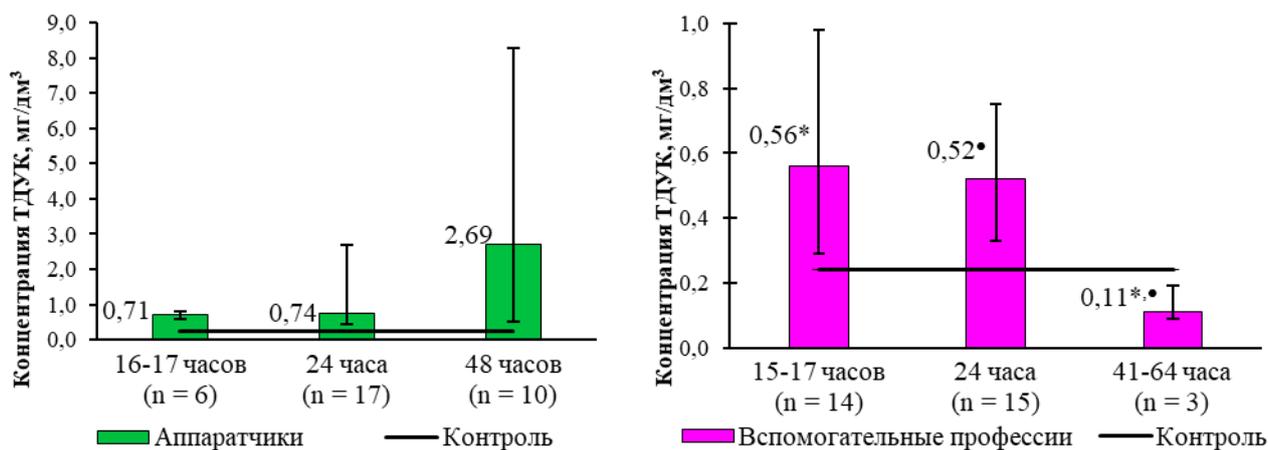


Рисунок 10 – Содержание ТДУК в моче работников основных и вспомогательных профессий производств ВХ и ПВХ в зависимости от времени постконтактного периода, Ме (Q25–Q75): *• – различия статистически значимы при $p < 0,017$, по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони

В **седьмой главе** представлены исследования по оценке взаимосвязи между содержанием ТДУК в моче у работников с концентрациями ВХ в воздухе и с биохимическими показателями, отражающими состояние печени и липидного обмена.

При изучении связи между содержанием ТДУК в моче и концентрациями ВХ в воздухе рабочей зоны установлены высокие значимые корреляционные зависимости уровней содержания ТДУК в моче работников основных профессиональных групп производств ВХ и ПВХ ($r_s = 0,982$ и $r_s = 0,805$ соответственно; $p < 0,001$) от концентраций ВХ в воздухе производственных цехов (Рисунок 11). Как видно, количество ТДУК в организме, экскретируемое с мочой в течение первых послесменных 12–24 часов отдыха, коррелировало с концентрациями ВХ в воздухе рабочей зоны, рассчитанными на основе данных измерений как средних значений за 12-часовой период рабочей смены, что свидетельствует о дозозависимой экскреции ТДУК.

В связи с тем, что органом-мишенью токсического воздействия ВХ является печень, клетки которой обладают восприимчивостью к токсикантам, был выполнен парный корреляционный анализ связей между уровнями ТДУК в моче работников и показателями ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, ЩФ) и ОХ с помощью рангового коэффициента Спирмена. Статистически

значимая связь средней силы установлена только между уровнями метаболита ТДУК в моче и АЛТ в крови у работников химического комплекса ($r = 0,416$; $p = 0,031$). В настоящее время имеется единичная работа С.-С. Lee, Y.C. Shen (2019), в которой авторы выявили статистически значимую связь между содержанием ВХ в воздухе рабочей зоны с величиной экскреции ТДУК и с уровнями общего холестерина и соотношением адипонектина/лептина. Полученные данные свидетельствуют о возможности рассмотрения энзима печени АЛТ как одного из предполагаемых биомаркеров токсического эффекта, связанного с негативным воздействием ВХ и ДХЭ на организм работников. Указанное определяет необходимость проведения дальнейших исследований по изучению связи между уровнями метаболита ТДУК в моче и показателями состояния печени и нарушений липидного обмена.

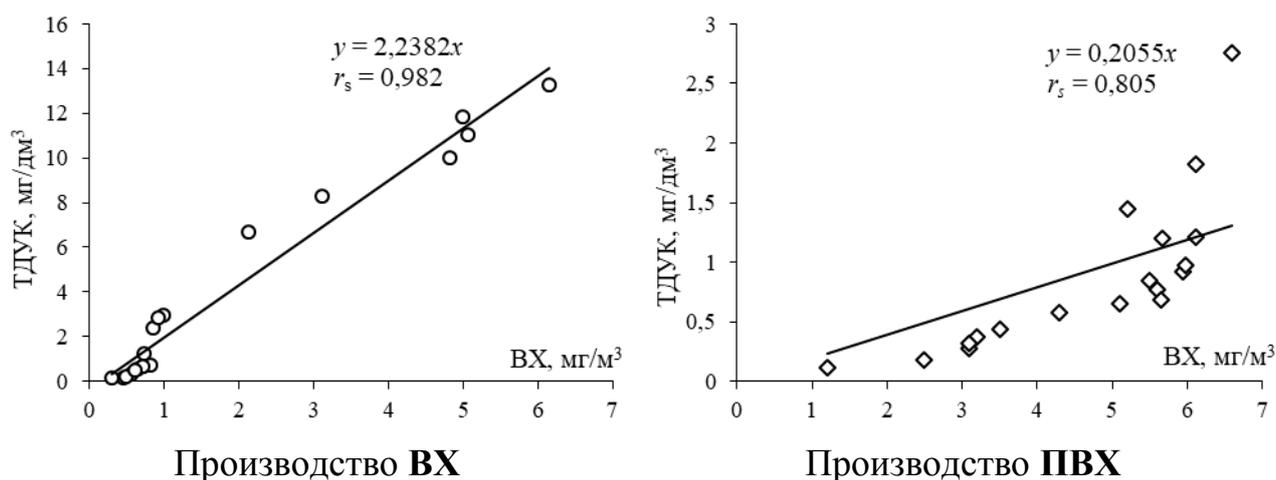


Рисунок 11 – Зависимость экскреции ТДУК с мочой от содержания ВХ в воздухе рабочей зоны производства ВХ и ПВХ: для расчёта использовался коэффициент корреляции Спирмена (r_s)

В **заключении** показано, что, проведённые исследования позволили расширить методологию химико-аналитической диагностики биосред при контаминантной токсической нагрузке ХОС на организм работников. Доказаны информативность и значимость новых разработанных методов определения ВХ, ДХЭ и их метаболитов (ХЭ, МХУК и ТДУК) для оценки профессионального риска у экспонированных работников. Выявленные различия уровня содержания ТДУК в моче у работников и лиц контрольной группы, его зависимость от степени воздействия ХОС и длительности

постконтактного периода свидетельствуют о значимости этого показателя как ключевого биомаркера экспозиции. При проведении биомониторинговых исследований содержания биомаркера экспозиции ХОС ТДУК в моче у работников производства ПВХ рекомендуется осуществлять сбор мочи в процессе работы через 12 часов после окончания рабочей смены, перед началом следующей смены или в период длительного отдыха через 24–48 часов после прекращения воздействия токсикантов.

Результаты выполненных исследований послужили основанием разработки концептуальной модели системы химико-аналитических исследований идентификации и количественного определения ксенобиотиков, связанных с воздействием химического фактора в производстве ПВХ, включающая этапы изучения источника воздействия химического фактора, выбора биомаркеров экспозиции, идентификации токсикантов в биосредах, оценку экспозиции химических веществ и риска, связанного с фактом воздействия на состояние здоровья для разработки профилактических мероприятий. В общем виде концептуальная модель биомониторинговых исследований в системе социально-гигиенического мониторинга медико-биологических исследований представлена на рисунке 12.

Включённые в концептуальной модели системы химико-аналитического контроля как элемента социально-гигиенического мониторинга методики прошли метрологическую аттестацию и утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации в виде сборников методических указаний (МУК 4.1.3056-13, 4.1.3057-13, 4.1.3477-17, 4.1.3475-17).

Использование разработанных методов вносит практический вклад в решение проблемы методического обеспечения медико-биологического мониторинга содержания исследуемых аналитов для оценки профессиональных рисков, предупреждения нарушения здоровья работающих и позволяет определить приоритетные направления профилактической стратегии.



Рисунок 12 – Концептуальная модель системы химико-аналитических исследований идентификации и количественного определения ксенобиотиков, связанных с воздействием химического фактора в производстве винилхлорида и поливинилхлорида

ВЫВОДЫ

1. В производстве ВХ и ПВХ основными химическими загрязнителями воздуха рабочей зоны являются ВХ и ДХЭ, концентрации которых при выполнении отдельных видов работ достигают 1,2–5,5 ПДК. Условия труда работников основных профессиональных групп по содержанию вредных химических веществ в воздухе в производстве ВХ относятся к 3-му классу 1-й степени вредности и опасности (класс 3.1), а в производстве ПВХ – к 3-му классу 2-й степени вредности и опасности (класс 3.2).

2. Среднегодовые и суммарные экспозиционные нагрузки ВХ и ДХЭ за пятилетний период были статистически значимо выше у слесарей-ремонтников по сравнению с аппаратчиками в производствах ВХ и ПВХ

($p < 0,001$), при этом ЭХН у работников основных профессий производства ПВХ была в 1,8 раза выше, чем в производстве ВХ ($p < 0,001$).

3. Комплекс эффективных подходов и приёмов измерения уровней ВХ, ДХЭ и их метаболитов (ХЭ, МХУК, ТДУК) в биосредах отличается простотой, экспрессностью, обеспечивает необходимое извлечение и отделение мешающих компонентов матрицы биопробы, сокращение времени исследования, высокую чувствительность и точность анализа. Предложенные способы определения: ВХ и ДХЭ в пробах крови имеют предел обнаружения 0,07 и 0,05 мкг/см³ соответственно; ХЭ в крови – 0,05 мкг/см³.

4. Высокая чувствительность ГХ и ГХ-МС определения ТДУК и МХУК в моче в диапазоне низких значений пределов обнаружения 0,1 и 0,01 мкг/см³ соответственно при точности (относительной погрешности) методов 20–24 % достигнута путём применения предложенных подходов и имеет следующие особенности: проведение всех стадий пробоподготовки (внесение реактивов, дериватизация, микроэкстракция, центрифугирование) в хроматографическом флаконе; количественная дериватизация (94 %) и экстракция (87 %); высокая внутрिलाбораторная прецизионность для ТДУК (2,5 %), малый объём анализируемой пробы (0,1 см³); небольшая продолжительность дериватизации (15 мин), низкие расходы особо чистых растворителей.

5. Математическая модель оптимизации условий пробоподготовки ключевого биомаркера экспозиции ВХ – ТДУК в моче определяет вклад трёх факторов: температуры реакции (85 °С), времени реакции (22 мин), природы катализатора ($\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{BF}_3$), из которых наибольшее значение в выборе оптимальных условий этерификации имеет температура реакции.

6. Обнаруженные свойства возможного продукта биотрансформации ВХ в моче – гидроксиэтилмеркаптуровой кислоты (НЕМА) – трудности выделения в индивидуальном виде, способность быстро автокаталитически разлагаться с образованием сложных смесей продуктов, способность претерпевать биоразложение, не позволяют использовать данный анализ в качестве биомаркера экспозиции ВХ и ДХЭ.

7. ХЭ после введения экспериментальным животным быстро метаболизируется и его определение в крови имеет ограниченный временной

интервал. При этом промежуточный метаболит МХУК не обнаруживается в моче через 12 часов после введения метаболитов, что связано с биотрансформацией в ТДУК. Концентрация ТДУК в моче была значимо повышена у экспонированных животных за всё время наблюдения, и её определение в моче является наиболее аргументированным для оценки воздействия ВХ, ДХЭ и их метаболитов.

8. Выявленные различия содержания ТДУК в моче у работников и лиц контрольной группы, высокая корреляционная зависимость от уровней воздействия токсикантов в производстве ВХ и ПВХ, свидетельствуют о возможности использования данного показателя в качестве ключевого биомаркера экспозиции для оценки профессиональных рисков.

9. Наиболее высокие уровни ТДУК в моче у работников в процессе работы отмечаются перед началом следующей смены и в период длительного межсменного отдыха через 24–48 часов после прекращения контакта с токсикантами, что может служить оптимальным временем для сбора проб мочи при проведении биомониторинговых исследований. Установлена достоверная корреляционная связь между метаболитом ТДУК и энзимом печени – АЛТ.

10. Разработанная концептуальная модель системы химико-аналитического исследования, включающая новые технологии идентификации и количественного определения ксенобиотиков, биомаркеров экспозиции и риска воздействия химического фактора в производстве ПВХ является методической основой для оценки профессиональных рисков, нарушений состояния здоровья и внедрения медико-профилактических мероприятий.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. Мещаква, О. М. Журба // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1 (59). – С. 83–88.

2. Алексеенко, А. Н. Определение винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в сыворотке крови методом газовой хроматографии для биологического мониторинга в производстве поливинилхлорида / А. Н. Алексеенко,

О. М. Журба // Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез : Материалы Всероссийской конференции. – Краснодар, 2010. – С. 124.

3. Алексеенко, А. Н. Разработка методики газохроматографического определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в крови с использованием парофазного анализа / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба, Н. А. Тараненко // Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 7. – С. 756–759. версия: Alekseenko, A. N. Development of a procedure for the gas-chromatographic determination of vinyl chloride and 1,2-dichloroethane in blood with the use of headspace analysis / A. N. Alekseenko, O. M. Zhurba, N. A. Taranenko // J. Anal. Chem. – 2010. – Vol. 65, N 7. – P. 739–742.

4. Алексеенко, А. Н. Сравнительный анализ методов газохроматографического определения тиогликолевой кислоты в моче для тест-экспозиции винилхлорида / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба, В. Б. Дорогова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4 (74). – С. 9–12.

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

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

7. Алексеенко, А. Н. Определение хлорэтанола в крови с использованием жидкостно-жидкостной микроэкстракции и капиллярной газо-жидкостной хроматографии / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба, Г. Н. Королёва // Аналитика и контроль. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 217–221.

8. Алексеенко, А. Н. Экспрессная методика газохроматографического определения хлорэтанола в крови с использованием жидкостно-жидкостной микроэкстракции / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба, Г. Н. Королёва // «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии». Всероссийская научная школа по аналитической химии: Материалы научной школы. – Краснодар, 2011. – С. 18.

9. Журба, О. М. Некоторые аспекты определения хлорэтанола в крови / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко, С. Ф. Шаяхметов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3-2 (79). – С. 93–96.

10. Журба, О. М. Санитарно-гигиенический мониторинг и биомониторинг хлорорганических соединений в воздухе и в крови работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида / О. М. Журба, Н. А. Тараненко, Н. М. Мещаклова, Е. В. Сорокина, А. Н. Алексеенко // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири : Материалы Итоговой научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 35-летию НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Вып. 10. / Под ред. член.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В. Т. Манчука, д.м.н., проф. С. В. Смирновой. – Красноярск, 2011. – 238 с.

11. Алексеенко, А. Н. **Определение монохлоруксусной кислоты в моче в виде её метилового эфира с использованием жидкостно-жидкостной микроэкстракции и капиллярной газожидкостной хроматографии** / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба, А. В. Меринов, Г. Н. Королёва // *Аналитика и контроль*. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 174–180.

12. Алексеенко, А. Н. Разработка методики определения тиодигликолевой кислоты в моче методом капиллярной газо-жидкостной хроматографии / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба, В. Б. Дорогова, Г. Н. Королёва // *Научное творчество XXI века : сборник трудов*. – Красноярск, 2012. – С. 211–215.

13. Дорогова, В. Б. Некоторые аспекты отбора проб воздуха / В. Б. Дорогова, О. М. Журба // *Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ : Материалы XI Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей*. – М., 2012. – С. 587.

14. Журба, О. М. Биомониторинг винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в крови работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида / О. М. Журба, Н. А. Тараненко, А. Н. Алексеенко // *Опыт использования методологии оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия : Труды Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. – Ангарск, 2012. – С. 119–121.

15. Журба, О. М. Санитарно-гигиеническая оценка условий труда в современном производстве поливинилхлорида / О. М. Журба, Н. А. Тараненко, С. Ф. Шаяхметов, Н. М. Мешакова, Е. В. Сорокина // *Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ : Материалы XI Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей*. – М., 2012. – С. 678.

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

17. Тараненко, Н. А. К вопросу изучения химического загрязнения воздушной среды в производстве поливинилхлорида и эпихлоргидрина / Н. А. Тараненко, О. М. Журба, С. Ф. Шаяхметов, Н. М. Мешакова // *Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ : Материалы XI Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей*. – М., 2012. – С. 644.

18. Алексеенко, А. Н. Определение тиодиуксусной кислоты в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба // *Медико-биологические аспекты химической безопасности : Материалы Всероссийской научной конференции молодых учёных / Под общ. ред. проф. В. Р. Рембовского, А. С. Радилова*. – СПб. : Изд-во ВВМ, 2013. – 260 с.

19. Алексеенко, А. Н. Определение тиодиуксусной кислоты в моче методом капиллярной газо-жидкостной хроматографии / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба // *Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез : Материалы 2-й Всероссийской конференции*. – Краснодар, 2013. – С. 104.

20. Журба, О. М. Газохроматографическое определение содержания тиодигликолевой кислоты в моче у работников производства поливинилхлорида / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 1 (89). – С. 85–90.

21. Журба, О. М. Газохроматографическое определение тиодигликолевой кислоты в моче с использованием дериватизации и жидкость-жидкостной микроэкстракции / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Журнал аналитической химии. – 2013. – Т. 68, № 9. – С. 895–900. версия: Zhurba, O. M. Gas-chromatographic determination of thiodiglycolic acid in urine using derivatization and liquid microextraction / O. M. Zhurba, A. N. Alekseenko // J. Anal. Chem. – 2013. – Vol. 68, N 9. – P. 809–814.

22. Журба, О. М. К вопросу определения винилхлорида и его метаболитов в биологических матрицах у работающих в производстве поливинилхлорида при гигиенических исследованиях / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Химия и медицина: Материалы IX Всероссийской конференции с молодёжной научной школой по органической химии. – Уфа – Абзаково, 2013. – С. 179.

23. Журба, О. М. Оптимизация методик определения винилхлорида и его метаболитов в биологических средах у работающих в производстве поливинилхлорида / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем: Материалы Пленума научного совета по экологии и гигиене окружающей среды Российской Федерации / Под ред. акад. РАМН Ю. А. Рахманина. – М., 2013. – С. 140.

24. Журба, О. М. Оценка химического загрязнения воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина / О. М. Журба, Н. А. Тараненко, Н. М. Мещакова // Актуальные проблемы гигиены: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию кафедры общей и военной гигиены Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, 65-летию з.д.н. РФ, д.м.н. профессора В. В. Семёновой / Под ред. Л. А. Аликбаевой, Л. В. Воробьёвой. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; ОАО Информационно-издательский центр Правительства СПб. «Петроцентр», 2013. – С. 243.

25. Журба, О. М. Хромато-масс-спектрометрическое определение тиодиксусной кислоты в моче / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко, С. Ф. Шаяхметов // Аналитика и контроль. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 445–451.

26. Пат. 2496109 С2 Российская Федерация: МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ подготовки пробы для газохроматографического определения тиодигликолевой кислоты в моче / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба; заявитель и патентообладатель ФГБНУ ВСИМЭИ (RU). – № 2011135103/15; заявл. 22.08.2011; опубл. 20.10.2013, Бюл. № 29.

27. 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.

28. 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.

29. Дорогова, В. Б. Некоторые аспекты отбора проб воздуха / В. Б. Дорогова, О. М. Журба // Санитарный врач. – 2014. – № 2. – С. 66–68.

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

31. Алексеенко, А. Н. Хромато-масс-спектрометрическое определение тиодисульфидной кислоты в моче как индикатора промышленного воздействия винилхлорида и дихлорэтана / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба // Теория и практика хроматографии: Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием, посвящённая памяти проф. М. С. Вигдергауза. – Самара, 2015. – С. 215.

32. 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.

33. Журба, О. М. Определение биомаркера промышленного воздействия винилхлорида и 1,2-дихлорэтана методами газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии с целью внедрения в клинику / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Химический анализ и медицина: Сборник тезисов I Всероссийской конференции с международным участием. – М.: Печатный дом «КАСКОН», 2015. – 156 с.

34. Лахман, О. Л. Профессиональные нейроинтоксикации: клинико-экспериментальные исследования / О. Л. Лахман, В. С. Рукавишников, С. Ф. Шаяхметов, Л. М. Соседова, Е. В. Катаманова, Г. М. Бодиенкова, И. В. Кудаева, О. И. Шевченко, Д. В. Русанова, О. М. Журба // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 82.

35. Журба, О. М. Воздействие метаболитов винилхлорида на белых крыс / О. М. Журба, Е. А. Капустина // Токсикологический вестник. – 2016. – № 4 (139). – С. 16–20.

36. Журба, О. М. Мониторинг хлорорганических токсикантов в производстве поливинилхлорида / О. М. Журба, С. Ф. Шаяхметов, А. Н. Алексеенко, А. В. Меринов // Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды / Под ред. акад. РАН Ю. А. Рахманина. – М., 2016. – С. 220–222.

37. Розенцвейг, И. Б. Синтез 2-(гидроксиэтил)меркаптуровой кислоты из N-ацетилцистеина и 2-бромэтанола / И. Б. Розенцвейг, Е. В. Кондрашов, В. Ю. Серых, О. М. Журба, А. Н. Алексеенко // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 5. – С. 763–764. версия:

Rozentsveig, I. B. Synthesis of 2-(hydroxyethyl)mercapturic acid from p-acetylcysteine and 2-bromoethanol / I. B. Rozentsveig, E. V. Kondrashov, V. Yu. Serykh, O. M. Zhurba, A. N. Alekseenko // J. Organic Chem. – 2016. – Vol. 52, N 5. – P. 753–754.

38. Алексеенко, А. Н. Применение математического планирования эксперимента при выборе оптимальных условий пробоподготовки в газохроматографическом анализе биологических матриц / А. Н. Алексеенко, О. М. Журба // В кн. : Третий съезд аналитиков России. – 2017. – С. 168.

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

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

41. Журба, О. М. Биомониторинг метаболита хлорорганических соединений в моче / О. М. Журба, А. В. Меринов, А. Н. Алексеенко // Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды / Под ред. акад. РАН Ю. А. Рахманина. – М., 2017. – С. 163–165.

42. Мещакова, Н. М. Гигиенический мониторинг основных неблагоприятных факторов в производстве 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.

43. Шаяхметов, С. Ф. Биологический мониторинг хлорорганических углеводов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида / С. Ф. Шаяхметов, О. М. Журба, А. Н. Алексеенко, А. В. Меринов, В. Б. Дорогова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 1. – С. 39–42.

44. Шаяхметов, С. Ф. Оценка динамики экскреции тиодиуксусной 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.

45. 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, В. Б. Дорогова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 160–164.

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

47. Журба, О. М. Оценка содержания метаболита хлорорганических поллютантов в моче работников производства поливинилхлорида / О. М. Журба // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 55–60.

48. 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. – № 98 (10). – С. 1074–1078.

49. Shayakhmetov, S. Dynamics of excretion of thiodiacetic acid into urine in polyvinyl chloride production workers / S. Shayakhmetov, O. Zhurba, A. Alekseenko, A. Merinov // Int. J. Occup. Environ. Med. – 2019. – Vol. 10, N 2. – P. 73–79.

50. Шаяхметов, С. Ф. Применение хромато-масс-спектрометрических методов определения маркеров экспозиции в биомониторинговых исследованиях у работников производств поливинилхлорида и алюминия / С. Ф. Шаяхметов, О. М. Журба, А. Н. Алексеенко, А. В. Меринов // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 10. – С. 1159–1164.

51. Zhurba, O. M. Features for determination biomarkers expositions of industrial ecotoxicants in the conditions of chemical security / O. M. Zhurba, A. N. Alekseyenko, S. F. Shayakhmetov // Book of Abstracts. Eds.: Prof. A. V. Roshchin, PhD E. G. Raevskaya V International Conference "Actual Scientific & Technical Issues of Chemical Safety" (ASTICS-2020). – Kazan, 2020. – P. 49–50.

52. Журба, О. М. Оптимизация условий этерификации тиодиакусной кислоты в моче с помощью математического планирования для проведения биологического мониторинга / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко, С. Ф. Шаяхметов // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 8. – С. 869–874.

Методические указания

1. Измерение массовой концентрации хлорэтанола в пробах крови методом капиллярной газовой хроматографии: Методические указания МУК 4.1.3057-13 / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. – С. 18–30.

2. Измерение массовых концентраций винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в пробах крови методом газохроматографического анализа равновесного пара: Методические указания МУК 4.1.3056-13 / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. – С. 4–16.

3. Региональные референсные уровни содержания химических веществ в биосубстратах населения Иркутской области: Методические рекомендации / Н. В. Ефимова, Л. Г. Лисецкая, О. М. Журба, Н. А. Тараненко [и др.]. – Ангарск, 2013. – 26 с.

4. Измерение массовой концентрации монохлоруксусной кислоты в пробах мочи методом капиллярной газовой хроматографии: Методические указания МУК 4.1.3477-17 / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко. – М.:

Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. – Вып. 2. – С. 43.

5. Измерение массовой концентрации тиодиуксусной кислоты в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии : Методические указания МУК 4.1.3475-17 / О. М. Журба, А. Н. Алексеенко. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. – Вып. 2. – С. 18.

Учебные пособия

1. Дорогова, В. Б. Отбор проб воздуха для количественного физико-химического анализа загрязняющих вредных веществ : пособие для врачей / В. Б. Дорогова, С. Ф. Шаяхметов, О. М. Журба. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2011. – 56 с.

2. 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 / Под ред. В. Б. Дороговой. – Иркутск : ГБОУ ВПО ИГМАПО, 2016. – 117 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ВХ – винилхлорид
ГГТ – γ -глутамилтрансфераза
ГН – гигиенический норматив
ГХ – газовая хроматография
ГХ-МС – газовая хроматография с масс-селективным детектированием
ДХЭ – 1,2-дихлорэтан
ЖЖМЭ – жидкостно-жидкостная микроэкстракция
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МС – масс-спектрометрия
МСД – масс-спектрометрический детектор
МВИ – методика выполнения измерений
мЭЗД – микроэлектронно-захватный детектор
МХУК – монохлоруксусная кислота
НЕМА – гидроксипропилмеркаптуровая кислота
ОХ – общий холестерин
ПВХ – поливинилхлорид
ПДК – предельно допустимые концентрации
ПИД – пламенно-ионизационный детектор
ПФА – парофазный газохроматографический анализ
СанПиН – санитарные правила и нормы
ТДУК – тиодиуксусная кислота
ХОС – хлорорганические соединения
ХЭ – 2-хлорэтанол
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭЗД – электрон-захватный детектор
ЭХН – экспозиционная химическая нагрузка
ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса