

- IARC Monographs of the Evaluation Carcinogenic Risks to Humans. Man-made Mineral Fibres and Radon. Volume 43. Lyon, France; 1988.
- Emilie van Deventer. Invited lecture: National radon programmes: Where are we now? In: *Materials of the 7th Conference of Protection against Radon at Home and at Work*. Prague; 2013.
- Darby S., Hill D., Auvinen A., Barros-Dios J.M., Baysson H., Bochicchio F. et al. Radon in homes and lung cancer risk: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005; 330(7485): 223.
- Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M., Alavanja M., Catalan V.S., Field R.W. et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology*. 2005; 16(2): 137–45.
- Lubin J.H., Wang Z.Y., Boice J.D.Jr., Xu Z.Y., Blot W.J., De Wang L. et al. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int. J. Cancer*. 2004; 109(1): 132–7.
- World Health Organisation (WHO). Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. Geneva: WHO Press; 2009.
- United Nations. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1977 Report to the General Assembly, with annexes. New York: United Nations; 1977.
- United Nations. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1988 Report to the General Assembly, with annexes. New York: United Nations; 1988.
- Effects of exposure to radon gas, UNSCEAR briefing note. New York: United Nations; 2009.
- Tirmarche M., Harrison J.D., Laurier D., Paquet F., Blanchardon E., Marsh J.W. et al. Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication 115. *Ann. ICRP*. 2010; 40(1): 1–64.
- Protection against radon-222 at home and at work. A report of a task group of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 65. *Ann. ICRP*. 1993; 23(2): 1–45.
- The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann. ICRP*. 2007; 37(2-4): 1–332.
- Lecomte J.F., Solomon S., Takala J., Jung T., Strand P., Murith C. et al. ICRP Publication 126: Radiological Protection against Radon Exposure. *Ann. ICRP*. 2014; 43(3): 5–73.
- International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Interim edition. No. GSR Part 3, IAEA. Vienna; 2011.
- International Atomic Energy Agency. IAEA safety standards for protecting people and the environment Protection of the Public against Exposure Indoors due to Radon and Other Natural Sources of Radiation, IAEA. Vienna; 2014.
- Radon requirements in Council Directive 2013/59/Euratom. *Official J. Eur. Union*. 2014; L13: 1–73.
- International Atomic Energy Agency. National and Regional Surveys of Radon Concentration in Dwellings: Review of Methodology and Measurement Techniques IAEA/AQ/33, IAEA. Vienna; 2014.
- International Atomic Energy Agency. Technical Cooperation Project Region Europe TC EU RER/9/127, «Establishing Enhanced Approaches to the Control of Public Exposure to Radon» IAEA. Vienna; 2014.
- RADPAR Project Recommendations on Radon Prevention and Remediation (including responses from 13 European countries). Luxembourg: Office for Official Publication of the European Communities; 2012.

Поступила 22.09.15
Принята к печати 17.11.15

Гигиена труда

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.644:616-018.74

Землянова М.А.¹⁻³, Зайцева Н.В.^{1,2}, Кирьянов Д.А.^{1,2}, Шляпников Д.М.¹, Лебедева Т.М.⁴

БИОМАРКЕРЫ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У РАБОТНИКОВ РУДОБОГАТИТЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДСТВ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ШУМА

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь;

²ГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь;

³ГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский технический университет», 614048, Пермь;

⁴ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермь

Представлены методологические подходы к обоснованию биомаркеров негативных эффектов (на примере эндотелиальной дисфункции) у работников сльвинитового рудобогатительного производства в условиях длительной экспозиции шума на уровне 85–95 дБА. Апробация методики показала, что у работников основных специальностей профессиональный риск по критерию класс условий труда (3.1–3.3) оценивается от умеренного до непереносимого. Гипертоническая болезнь является заболеванием с высокой степенью профессиональной обусловленности (RR 8,69, DI 2,53–29,83; EF 88,49%). Эндотелиальная дисфункция, патогенетически связанная с развитием гипертонической болезни, имеет высокую степень профессиональной обусловленности по показателям сниженного уровня К-чувствительности плечевой артерии к напряжению и снижению уровня относительного прироста ее диаметра. Биомаркерами эндотелиальной дисфункции (по показателю снижения относительного прироста диаметра плечевой артерии) являются повышенный уровень в сыворотке крови относительно физиологической нормы ТТГ, МДА, интерлейкина-10, липопротеина (а). Обоснованные биомаркеры негативного эффекта позволяют расширить доказательную базу производственной обусловленности патологического процесса у работников на индивидуальном и групповом уровне при установленной экспозиции шума.

Ключевые слова: производственные факторы риска; шум; биомаркеры; негативные эффекты; эндотелиальная дисфункция; причинно-следственные связи.

Для цитирования: Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Шляпников Д.М., Лебедева Т.М. Биомаркеры производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции у работников рудобогатительных производств в условиях длительной экспозиции шума. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(1): 56-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-1-56-62>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики, д.м.н., доцент, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Zemlyanova M.A.^{1,3}, Zaitseva N.V.^{1,2}, Shlyapnikov D.M.¹, Kirianov D.A.^{1,2}, Lebedeva T.M.⁴

BIOMARKERS OF WORK-RELATED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EMPLOYEES OF ORE-DRESSING PRODUCTION OCCUPIED IN CONDITIONS OF LONG-TERM NOISE EXPOSURE

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation;

²Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation;

³Perm State National Research Polytechnic University, Perm, 614048, Russian Federation;

⁴E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614990, Russian Federation

The article demonstrates the methodical approach to the justification of biomarkers of adverse effects (for example, endothelial dysfunction) in workers of sylvinitic ore-dressing production occupied in conditions of the long-term noise exposure at the level of 85-95 dBA. The methodology testing revealed that the professional risk in workers of basic specialties is estimated from mild to unbearable by the criterion class of working conditions (3.1.-3.3.). Hypertensive heart disease is a most often occupationally conditioned disorder (RR = 8.69, DI = 2.53-29.83; etiological fraction (EF) = 88.49%). Endothelial dysfunction, pathogenetically related to the development of hypertension, has a high degree of occupational conditionality in terms of a reduced level of K-brachial artery sensitivity to stress and a reduced level of the relative increase in the brachial artery diameter. Biomarkers of endothelial dysfunction (in terms of reducing the relative increase in the brachial artery diameter) are elevated serum levels of TSH, MDA, IL-10, lipoprotein (a) in respect to the physiological norms. The reasonable biomarkers of negative effect allow to expand the evidence base of industrial conditioning of disease process in workers at individual and group level at the determined noise exposure.

Key words: occupational risk factors; noise; biomarkers; negative effects; endothelial dysfunction; causal relationships.

For citation: Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Shlyapnikov D.M.¹, Kirianov D.A., Lebedeva T.M. Biomarkers of work-related endothelial dysfunction in employees of ore-dressing production occupied in conditions of long-term noise exposure. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(1): 56-62. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-1-56-62>

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci., of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Doctor of Medical Sciences, associate professor, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 19.09.2016

Accepted: 07.11.2016

Введение

В соответствии с современными проблемно ориентированными научными исследованиями как в мире, так и в России, важным направлением в задачах сохранения здоровья нации и защиты прав граждан на благоприятную среду обитания является формирование доказательств причинения вреда здоровью человека при воздействии опасных факторов. Согласно существующему определению под причинением вреда здоровью понимается нарушение физиологической функции органов и тканей человека, связанное с действием физических, химических факторов [1]. Актуальность данных исследований подчеркивается экспертами ВОЗ, по мнению которых для выявления устойчивых причинно-следственных связей нарушений состояния здоровья с воздействием факторов опасности основным диагностическим и прогностическим инструментом являются обоснование и использование биомаркеров экспозиции и ответа (эффекта) на воздействие [2–4]. В связи с этим большое внимание отечественных исследователей в области профилактической и персонализированной медицины уделяется изучению данного рода задач, о чем свидетельствует большое число работ по этой тематике [5–8].

Данное направление активно развивается в ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения» [9, 10]. Включение в алгоритм установления причинно-следственных связей в системе среда–здоровье методологии оценки риска является крайне значимым и обеспечивает адекватный выбор стратегии минимизации рисков [11]. Разрабатываемые и апробируемые научные подходы к обоснованию маркерных показателей при воздействии внешнесредовых и производственных факторов риска расширяют возможности формирования доказательной базы причинения вреда здоровью в виде рискассоциированных заболеваний вследствие установленных нарушений обязательных санитарно-эпидемиологических требований.

Необходимость научного обоснования биомаркеров негативных ответов на воздействие факторов условий труда (химических, физических) при выявлении производственно обусловленных заболеваний и/или функциональных нарушений подтверждается результатами последних аналитических исследований, посвященных оценке наиболее распространенных факторов профессионального риска. По мнению экспертов ВОЗ, не

менее 1,6% болезней в Европе определяется условиями труда. Большинство стран теряют от 4 до 6% ВВП по причине проблем здоровья, связанных с работой [12]. В Российской Федерации 35 субъектов наиболее подвержены воздействию факторов условий труда. Структура профессиональных заболеваний в зависимости от воздействия вредных производственных факторов остается относительно постоянной. В 2014 г. приоритетную долю составили заболевания, связанные с воздействием физических факторов (46,8%), физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем (25,2%) и воздействием промышленных аэрозолей (17,6%) [13]. Удельный вес рабочих мест промышленных предприятий, не отвечающих санитарно-гигиеническим требованиям по физическим факторам, составил 24,6%.

Сильвинитовое рудообогатительное производство относится к числу ключевых категорий рыночной экономики России, которое по объему калийных удобрений входит в тройку крупнейших мировых производителей (20% объема мирового производства) [14]. Основным контингентом, осуществляющим промышленную переработку сильвинитовой руды, являются работники, занятые на выполнении последовательных операций по ее обогащению. Условия труда работников профессиональных групп, связанных с процессом обогащения калийных руд флотационным способом, характеризуются сочетанным и комбинированным воздействием вредных физических (общая вибрация, шум, нагревающий микроклимат) и химических (бензол, ксилол, толуол, метанол, формальдегид, аммиак, гидрохлорид, пыль) производственных факторов.

Работники основных специальностей производственного процесса сильвинитового рудообогатения, подвергающиеся хроническому воздействию вредных химических и физических факторов производственной среды, относятся к контингентам риска развития заболеваний и/или связанных с ними функциональных нарушений, в первую очередь со стороны системы кровообращения, в том числе гипертонической болезни [15]. При этом экспозиция вредных производственных факторов может оказывать модифицирующее влияние на развитие и течение рискассоциированных негативных эффектов в виде формирования дополнительных патогенетических звеньев патологического процесса [10]. Так, элементы дополнительного патогенетического влияния шума (превышающего 85–90 дБА) включают активацию свободнорадикального окисления [16], нарушение нейро-

эндокринной регуляции (через активацию вегетативной нервной системы, усиление синтеза гормонов гипофиза, в том числе ТТГ, контролирующих выработку других гормонов, в частности, кортизола) [17]. Следствием данного процесса может являться активация синтеза веществ с гипертензивным действием (повышение уровня гомоцистеина в результате снижения оксида азота), воспаление, нарушение проницаемости эндотелия и регуляции сосудистого тонуса, детерминирующих эндотелиальную дисфункцию в виде вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, гиперлипидемию [18, 19]. На сегодняшний день дисфункция эндотелия является важным компонентом патогенеза гипертонической болезни [20].

Вышеизложенное диктует необходимость научного обоснования и использования биомаркеров негативных эффектов для расширения доказательной базы производственной обусловленности патологического процесса в условиях неприемлемого риска, формируемого физическими факторами производственной среды. Особую значимость обоснование биомаркеров негативных эффектов приобретает при отсутствии возможности обосновать маркеры экспозиции, что имеет место при экспозиции шума.

Целью исследования являлась разработка и апробация алгоритма обоснования биомаркеров производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции у работников рудообогатительных производств при длительной экспозиции шума.

Материал и методы

Разработка и апробация методических подходов осуществлялась на примере сльвинитового обогатительного производства, профессиональный состав работников которого представлен основными специальностями: аппаратчик сушилки, аппаратчик гранулирования, аппаратчик дозирования сушильно-грануляционного отделения, центрифуговщик, фильтровальщик, транспортерщик сушильно-грануляционного отделения, машинист мельниц. Условия труда на рабочих местах указанных специалистов, характеризующиеся сочетанным воздействием вредных физических (шум, вибрация локальная, нагревающий микроклимат, тяжесть трудового процесса) и химических (пыль калия хлорида, формальдегид, аммиак, оксид азота) факторов производственной среды, оцениваются как вредные (класс 3.1–3.3) по шуму в соответствии с гигиеническими критериями и классификацией [21].

Разработанная методика обоснования биомаркеров негативных эффектов у профессиональной группы работников, подвергавшихся экспозиции шума, предусматривала реализацию определенной последовательности процедур. На 1-м этапе выполнена оценка риска развития негативных эффектов (заболеваний), обусловленных воздействием шума, включающая количественную оценку: групповой и индивидуальной экспозиции шума; профессиональных групп работников (работники цехов и производственных участков с аналогичными условиями труда), подвергавшихся экспозиции шума; причинно-следственной связи развития производственно обусловленных негативных эффектов с воздействием условий труда.

Количественную оценку индивидуальной экспозиции шума осуществляли на основании сравнительной оценки действующего уровня в каждой точке производственного процесса с гигиеническим нормативом (ПДУ), длительности действия фактора. Источником информации являлись результаты специальной оценки условий труда, производственного лабораторного контроля, аттестации рабочих мест, выполненной ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения». Перечень вероятных негативных эффектов у профессиональной группы работников, подвергавшихся установленной экспозиции, сформирован на основании информации о тропности шума к органам и тканям [15, 22, 23].

Количественная оценка экспонированных профессиональных групп работников проведена на основании выделения рабочих мест, для которых априорный профессиональный риск являлся умеренным и выше [24]. Группа наблюдения по количеству и половозрастному составу составила 54 человека (15 мужчин и 39 женщин), средний возраст $39,55 \pm 5,59$ года, средний стаж $11,13 \pm 2,98$ года, в том числе от 0 до 10 лет 31 человек, больше 10 лет 23 человека. Группа сравнения (работники, рабочие места которых характеризуются аналогич-

ными условиями труда, но без экспозиции шума) 67 человек (33 мужчины и 34 женщины), средний возраст $38,85 \pm 2,19$ года. Средний стаж работы $11,40 \pm 2,24$ года, в том числе от 0 до 10 лет 40 человек, свыше 10 лет 27 человек. Выборки были сопоставимы по половозрастному составу, стажевой характеристике, социально-экономическим показателям, образу жизни, вредным привычкам (курение, употребление спиртных напитков).

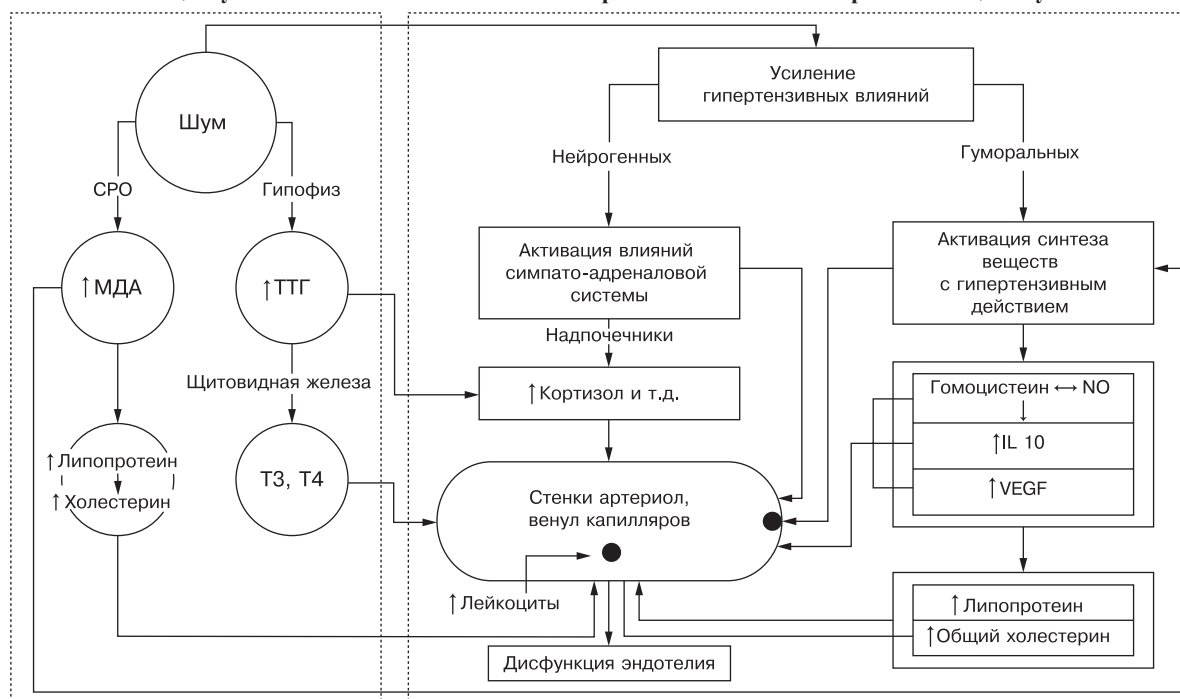
Количественную оценку причинно-следственной связи условий труда с состоянием здоровья работников исследуемых профессиональных групп (по частоте случаев заболеваний в течение года работы, полученной по данным эпидемиологических исследований) выполняли по расчету относительного риска (RR) и вклада факторов труда (EF) в развитие негативного эффекта (заболевания) [25]. Достоверность полученных данных оценивали по 95% доверительному интервалу (CI). Связь считали достоверной при нижней границе $CI > 1$. Источником информации о количестве заболеваний являлись данные периодических и дополнительных медосмотров из первичной медицинской документации.

На 2-м этапе выполнено обоснование биомаркеров негативных эффектов (на примере эндотелиальной дисфункции, патогенетически связанной с развитием гипертонической болезни (I10, I11.9) у профессиональной группы работников, подвергавшихся экспозиции шума. Для этого сформирован предварительный перечень лабораторных показателей ответа организма, патогенетически связанных с экспозицией шума, для исследования. Нарушение нейроэндокринной регуляции сосудистого тонуса оценивали по уровню в сыворотке крови ТТГ и кортизола; активность окислительно-антиоксидантных процессов – по уровню малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА); нарушение эндотелия интимы сосуда – по уровню оксида азота, гомоцистеина, сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF); воспалительную реакцию в стенке сосудов – по уровню интерлейкина-10 (IL-10), лейкоцитов, иммуноглобулинов M, G (IgM, IgG), фагоцитоза, C-реактивного протеина (СРП); баланс электролитов – по уровню Na^+/K^+ -коэффициента. Исследование лабораторных показателей выполнено унифицированными биохимическими, иммуноферментными и иммуноλογическими методами.

Функцию эндотелия сосудов исследовали на ультразвуковом сканере экспертного класса Vivid q (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия) с использованием линейного матричного датчика (4,0–13,0 МГц). При этом оценивали вазомоторную функцию эндотелия плечевой артерии в пробе эндотелийзависимой вазодилатации (модифицированная методика D.S. Celermajer и соавт. (1992) и функцию экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Процедуры осуществлены с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований (Хельсинкская декларация 1975 г. с дополнениями 1983 г., Национальный стандарт РФ ГОСТ-Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP) и наличием информированного согласия работников на участие в исследовании.

Анализ информации проводили в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Статистическая обработка результатов выполнена с учетом характера распределения массива данных и расчетом статистических характеристик анализируемых показателей, представленных в виде среднего значения (M) \pm стандартной ошибки среднего значения (m). Сравнение двух несвязанных групп проводили по величине t -критерия Стьюдента ($t > 2$ для данных из совокупностей с распределением близких к нормальному). Критерием статистической значимости являлась величина $p < 0,05$ [26]. Статистическая обработка полученных результатов позволила выделить лабораторные показатели ответа и функции сосудов у работников в группе наблюдения, уровень которых достоверно отличался от уровня сравнения ($M_n \pm m_n$) $>$ ($M_k \pm m_k$). Частота регистрации и направленность отклонения от физиологической нормы были биологически правдоподобны и свидетельствовали о наличии эндотелиальной дисфункции. Количественная оценка степени причинно-следственной связи развития эндотелиальной дисфункции с условиями работы выполнена по расчету относительного риска (RR) и вклада факторов труда (EF) в развитие негативного эффекта [25].

Концептуальная схема этиопатогенеза гипертензивной болезни при экспозиции шума



На основании последовательного моделирования зависимостей в системе экспозиция шума–лабораторный показатель ответа (P') и лабораторный показатель ответа – негативный эффект (эндотелиальная дисфункция) (P'') получены параметры математических моделей, отражающих влияние экспозиции шума на развитие эндотелиальной дисфункции. Построение моделей зависимостей (P') и (P'') проведено отдельно для каждого показателя ответа методом нелинейного регрессионного анализа, представленной формулой (1):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(a_0 + a_1 \cdot x)}} \quad (1)$$

где P (P' или P'') – расчетная вероятность отклонения маркерного лабораторного показателя от физиологической нормы; x – уровень экспозиции шума; S – длительность экспозиции шума; a_0 , a_1 – параметры модели, определение которых проведено методом наименьших квадратов с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS.).

Оценка достоверности параметров и адекватности модели проведена на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера (F), коэффициенту детерминации (R^2) и t -критерию Стьюдента ($t > 2$) [26] при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$. При построении математических моделей определены 95% доверительные границы. В качестве адекватных моделей выбраны модели, соответствующие статистическому критерию и отвечающие требованию биологического правдоподобия.

Маркерные показатели, образующие внутренние (патогенетически обусловленные) связи и характеризующие ответ только на установленный уровень и длительность экспозиции шума, выделены на основании количественной оценки и сравнительного анализа внутренних связей между лабораторными показателями ответа, имеющих достоверную зависимость уровень экспозиции–уровень лабораторного показателя, выполненного для группы наблюдения и сравнения.

При последовательном выполнении условий: наличие статистически доказанной и параметризованной биологически правдоподобной системы зависимостей экспозиция шума–маркерный лабораторный показатель ответа–эндотелиальная дисфункция, отражающих патогенетическую обусловленность развития нарушения функции эндотелия сосудов при установленной экспозиции шума. Повышенные уровни маркерных показателей ответа являлись биомаркерами эндотелиальной дисфункции.

Для доказательства производственной обусловленности патологического процесса выполняли расчет общей вероятности формирования производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции по формуле (2):

$$P = 1 - \prod_k (1 - P'_k \cdot P''_k) \quad (2)$$

где P – общая вероятность возникновения производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции при экспозиции шума; P'_k – вероятность отклонения k -го биомаркера от физиологической нормы при экспозиции установленного уровня и длительности шума; P''_k – вероятность нарушения функции эндотелия сосудов при установленном уровне k -го биомаркера и длительности экспозиции шума.

Количественную оценку степени производственной обусловленности эндотелиальной дисфункции, установленной на индивидуальном (групповом) уровне, определяли по величине общей вероятности (P) в соответствии со шкалой: $<0,33$ (малая), $0,33-0,50$ (средняя), $0,51-0,66$ (высокая), $0,67-0,80$ (очень высокая), $>0,8$ почти полная. Критерием производственной обусловленности являлась величина $p > 0,33$.

Результаты и обсуждение

Апробация разработанной методики позволила установить, что на рабочих местах основных специальностей сильвинитового рудообогатительного производства величина экспозиции шума соответствует диапазону от 85 до 95 дБА, что до 15 дБА превышает установленный допустимый уровень. Длительность экспозиции от 1 года до 35 лет, в среднем $11,13 \pm 2,98$ года. Профессиональный риск (априорная оценка) по критерию класс условий труда (3.1–3.3) оценивается от умеренного до непереносимого. Вероятный перечень негативных эффектов у профессиональной группы работников, подвергающихся установленной экспозиции шума, включает: эндотелиальную дисфункцию, повышение давления, нарушения обмена липопротеидов.

Сравнительная оценка заболеваемости работников группы наблюдения и группы сравнения (по данным эпидемиологических исследований) свидетельствует о достоверных различиях в структуре по следующим нозологическим формам: эссенциальная гипертензия (I10) ($p = 0,001$), гипертензивная болезнь (I11.9) ($p = 0,001$), гипергликемия неуточненная (R73.9) ($p = 0,007$), иммунодефицит неуточненный (D84.9) ($p = 0,009$). Причинно-следственная связь развития заболеваний с условиями работы установлена только для гипертензивной болезни

Биохимические показатели сыворотки крови у профессиональной группы работников, подвергающихся экспозиции шума на уровне 85–95 дБА

Показатель	Группа наблюдения			Группа сравнения			Межгрупповое различие по средним значениям, $p \leq 0,05$
	среднее значение ($M \pm m$)	частота регистрации проб с отклонением от физиологической нормы, %		среднее значение ($M \pm m$)	частота регистрации проб с отклонением от физиологической нормы, %		
		выше	ниже		выше	ниже	
Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$	5,19 ± 0,44	3,7	16,7	5,33 ± 0,29	1,5	9,0	0,629
Липопротеин (а), мг/100 см ³	51,71 ± 16,01	50,0	0,0	13,64 ± 5,51	23,1	0,0	0,001
Холестерин общий, ммоль/дм ³	5,73 ± 0,298	33,3	0,0	4,718 ± 0,26	13,3	0,0	0,003
Холестерин ЛПНП	3,04 ± 0,24	22,7	0,0	2,49 ± 0,23	5,6	0,0	0,002
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм ³	1,581 ± 0,09	0,0	37,9	1,654 ± 0,135	0,0	27,9	0,394
МДА, мкмоль/дм ³	3,87 ± 0,21	96,3	0,0	2,75 ± 0,14	52,2	0,0	0,001
Гомоцистеин, мкмоль/дм ³	13,97 ± 1,34	35,8	3,8	9,44 ± 1,07	11,7	4,3	0,043
Оксид азота, мкмоль/дм ³	101,69 ± 7,41	0,0	4,1	126,71 ± 15,16	0,0	0,0	0,004
VEGF, пг/см ³	352,87 ± 77,54	39,8	2,0	297,84 ± 61,36	6,0	4,5	0,001
Кортизол, нмоль/см ³	351,78 ± 42,48	21,9	11,5	304,65 ± 34,71	1,5	3,0	0,002
ТТГ, мкМЕ/см ³	2,84 ± 0,31	25,8	5,8	1,32 ± 0,21	1,5	3,0	0,003
IL-10, пг/см ³	8,25 ± 1,42	33,8	0,0	6,69 ± 1,75	3,0	0,0	0,002
АОА, %	34,05 ± 1,51	20,4	74,1	37,64 ± 1,175	43,3	38,8	0,001
IgG, г/дм ³	12,33 ± 0,64	42,3	32,7	13,08 ± 0,54	52,3	23,1	0,085
IgM, г/ г/дм ³	1,84 ± 0,17	21,2	42,3	1,68 ± 0,13	13,8	51,5	0,061
Абсолютный фагоцитоз, $10^9/\text{дм}^3$	1,47 ± 0,18	1,9	28,8	1,621 ± 0,16	7,5	21,9	0,075
Процент фагоцитоза	41,51 ± 3,57	7,7	26,9	46,36 ± 3,46	16,4	20,9	0,057

(11.9), степень связи оценивается как заболевание с почти полной степенью профессиональной обусловленности (RR 8,69, DI 2,53–29,83; EF 88,49%).

Исследование и оценка лабораторных показателей ответа позволила выделить показатели, достоверно отличающиеся от показателей группы сравнения и имеющие биологическую правдоподобность направленности отклонения от физиологической нормы: повышенный уровень ТТГ, МДА, кортизола, гомоцистеина, VEGF, IL-10, холестерина общего, липопротеина (а), холестерина ЛПНП ($p = 0,001–0,0043$); сниженный уровень АОА, оксида азота ($p = 0,0001–0,004$). Полученный перечень отражает концептуальную схему развития патогенетически обусловленных негативных эффектов при экспозиции шума (на примере гипертонической болезни (ГБ), компонентом патогенеза которой является дисфункция эндотелия) (см. табл. 1, схему).

На основании УЗИ-сканирования сосудов у работников группы наблюдения выделены достоверно отличающиеся от

группы сравнения показатели, отклонение которых наиболее информативно характеризует развитие эндотелиальной дисфункции: в 1,7 раза сниженный уровень К-чувствительности плечевой артерии к напряжению ($p = 0,001$) и сниженный уровень относительного прироста диаметра плечевой артерии ($p = 0,002$). Оценка связи с условиями работы свидетельствует о высокой степени профессиональной обусловленности сниженного уровня К-чувствительности плечевой артерии к напряжению (RR 2,14, DI 1,45–3,16; EF 53,22%) и сниженного уровня относительного прироста диаметра плечевой артерии (RR 2,95, DI 1,05–8,30; EF 66,07%).

В результате моделирования зависимости экспозиция шума–лабораторный показатель ответа (P') установлены достоверные вероятности отклонения от физиологической нормы лабораторного показателя ответа, имеющие зависимость от уровня и длительности экспозиции шума, для ТТГ, МДА, гомоцистеина, VEGF, IL-10, холестерина общего, липопротеина (а) ($F 50,34–576,22$; $R^2 0,31–0,65$; $p = 0,0001$).

Схематическое представление системы внутренних связей между лабораторными показателями ответа, для которых установлена достоверная зависимость уровень экспозиции–лабораторный показатель ответа

Схематические цепочки внутренних связей		
группа наблюдения	группа сравнения	характеристика негативного эффекта в группе наблюдения
ТТГ – VEGF – липопротеин(а) – холестерин общий	VEGF – липопротеин(а) – холестерин общий	Нарушение нейроэндокринной сосудистой регуляции
ТТГ – липопротеин(а) – холестерин общий	Липопротеин(а) – холестерин общий	Опосредованная дислипидемия
МДА – IL-10 – VEGF – липопротеин(а) – холестерин	VEGF – липопротеин(а) – холестерин общий	Активация свободнорадикального окисления (СРО) с развитием эндотелиальной дисфункции
МДА – липопротеин – холестерин общий	Липопротеин(а) – холестерин	Активация СРО и повреждение клеточной мембраны
Гомоцистеин – липопротеин(а) – холестерин общий	Липопротеин(а) – холестерин общий	Прямое повреждающее действие на стенку сосуда
Гомоцистеин – IL-10 – VEGF – липопротеин(а) – холестерин общий	Гомоцистеин – холестерин общий	Прямое повреждающее действие на стенку сосуда с активацией провоспалительных цитокинов

Моделирование зависимостей и сравнительный анализ внутренних связей между лабораторными показателями ответа, для которых установлена достоверная зависимость уровень экспозиции–лабораторный показатель ответа, выполненного для группы наблюдения и сравнения, выделены маркерные показатели, образующие внутренние (патогенетически оправданные) связи, характеризующие ответ только на установленный уровень и длительность экспозиции шума (табл. 2): ТТГ, МДА, гомоцистеин, интерлейкин-10, липопротеин (а) (F 8,26–276,87; R^2 0,21–0,68; $p = 0,0001–0,025$).

В результате моделирования зависимости маркерный лабораторный показатель ответа–эндотелиальная дисфункция (P'') установлена достоверная вероятность развития эндотелиальной дисфункции по показателю снижения относительного прироста диаметра плечевой артерии, имеющего зависимость от уровня маркерных лабораторных показателей ТТГ, МДА, интерлейкин-10, липопротеина(а) (F 75,94–271,93; R^2 0,25–0,68; $p = 0,001–0,031$).

На основании выполненных условий: наличие статистически доказанной и параметризованной биологически правдоподобной системы зависимостей экспозиция шума–маркерный лабораторный показатель ответа–эндотелиальная дисфункция, отражающих патогенетическую обусловленность развития негативного эффекта показателя ТТГ, МДА, интерлейкин-10, липопротеина (а) обоснованы в качестве биомаркеров эндотелиальной дисфункции при установленной экспозиции шума на уровне 85–95 дБА.

Применение данных биомаркеров на групповом уровне для доказательства производственной обусловленности развития эндотелиальной дисфункции у обследованного контингента работников свидетельствует, что установленная при УЗИ–сканировании эндотелиальная дисфункция является производственно обусловленной (величина общей вероятности (P) составила 0,8, что соответствует очень высокой степени производственной обусловленности).

Выводы

Обобщение результатов углубленных исследований по обоснованию биомаркеров негативных эффектов в виде эндотелиальной дисфункции у работников сильвинитового рудообогатительного производства в условиях длительной экспозиции шума, позволило заключить:

1. Экспозиция шума на уровне 85–95 дБА обуславливает профессиональный риск (априорная оценка) по критерию класс условий труда (3.1–3.3) от умеренного до непереносимого.

2. Гипертоническая болезнь (III.9) является заболеванием с почти полной степенью профессиональной обусловленности (RR 8,69, DI 2,53–29,83; EF 88,49%) (по данным эпидемиологических исследований заболеваемости).

3. Негативный эффект в виде эндотелиальной дисфункции, патогенетически связанный с развитием гипертонической болезни, имеет высокую степень профессиональной обусловленности по показателям снижению уровня К-чувствительности плечевой артерии к напряжению и снижению уровня относительного прироста диаметра плечевой артерии.

4. Биомаркерами эндотелиальной дисфункции (по показателю снижению относительного прироста диаметра плечевой артерии) являются повышенный уровень в сыворотке крови относительно физиологической нормы ТТГ, МДА, интерлейкин-10, липопротеина(а).

5. Обоснованные биомаркеры эндотелиальной дисфункции позволяют расширить доказательную базу производственной обусловленности патологического процесса у работников на индивидуальном и групповом уровне при установленной экспозиции шума.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (п.п. 2–4, 14 см. References)

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 г. N 194н «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека». Available at: <http://base.garant.ru/12162210/>

- Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Иванов С.И. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения. *Гигиена и санитария*. 2005; 84(2): 7–10.
- Ракитский В.Н. Проблемы современной гигиены. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(4): 4–7.
- Рахманин Ю.А., Сеницына О.О. Состояние и актуализация задач по совершенствованию научно-методических и нормативно-правовых основ в области экологии человека и гигиены окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(5): 4–10.
- Хрипач Л.В., Новиков С.М., Зыкова И.Е., Федосеева В.Н., Железняк Е.В., Князева Т.Д. и др. Апробация системы биохимических и иммунологических показателей состояния здоровья населения у обследованных жителей Москвы, подвергающихся воздействию загрязнений атмосферного воздуха. *Гигиена и санитария*. 2012; 91(5): 30–5.
- Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания. *Анализ риска здоровью*. 2013; (2): 14–27.
- Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., ред. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития. М.–Пермь: Изд-во ПНИПУ; 2014.
- ВОЗ. Охрана здоровья на рабочем месте. Информационный бюллетень ВОЗ N 389. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs389/ru/>
- ВОЗ. Здоровье 2020: основы Европейской политики в поддержку действий всего государства и общества в интересах здоровья и благополучия. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2013. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/215433/Health2020-Short-Rus.pdf?ua=1
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». М.; 2015.
- Измеров И.Ф., ред. *Профессиональная патология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Бойко С.Г. *Особенности метаболизма апоптоза E и процессов свободнорадикального окисления в патогенезе развития сенсоневральной тугоухости*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб; 2011.
- Измеров И.Ф., Кириллов В.Ф. *Гигиена труда: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Гимаева З.Ф., Бакиров А.Б., Бадамшина Г.Г., Каримова Л.К. Показатели липидного спектра сыворотки крови у работников химического производства. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10(4): 44–8.
- Шаповалова В.П., Рыжова Т.В., Рыжов В.М. Состояние липидного обмена при воздействии шума и алюминиевой пыли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; (7): 18–20.
- Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам симпозиума). *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008; (1): 3–18.
- Р 2.2.2006–05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. М.; 2005.
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 апреля 2011 г. N 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования)». Available at: <http://base.garant.ru/12191202/>
- Рекомендация Международной организации труда от 20 июня 2002 г. № 194 о перечне профессиональных заболеваний, уведомлении о несчастных случаях на производстве и профессиональных заболеваниях и их регистрации. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/499076401>
- Р 2.2.1766–03. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии. М.; 2003.
- Подольная М.А., Кобринский Б.А. Показатели и методика расчёта эпидемиологических характеристик риска. *Российский вестник педиатрии и педиатрии*. 2000; (6): 52–4.
- Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999.

References

- Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 24, 2008 N 194n «On approval of the medical criteria determine the severity of damage caused to human health». Available at: <http://base.garant.ru/12162210/> (in Russian)
- WHO. *Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment. Training Package for the Health Sector World Health Organization*. 2011. Available at: <http://www.who.int/ceh/capacity/biomarkers.pdf>
- WHO. *Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 237)*. 2006. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43604/1/924157237X_eng.pdf
- CDC. *National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*.

- Centers for Disease Control and Prevention*. 2015. Available at: <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html>
- Rakhmanin Yu.A., Novikov S.M., Ivanov S.I. Current scientific problems in the improvement of methodology for assessing a human health risk. *Gigiena i sanitariya*. 2005; 84(2): 7–10. (in Russian)
 - Rakitskiy V.N. Problemy sovremennoy gigieny. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(4): 4–7. (in Russian)
 - Rakhmanin Yu.A., Sinitsyna O.O. Status and actualization of tasks to improve the scientific-methodological and regulatory frameworks in the field of human ecology and environmental hygiene. *Gigiena i sanitariya*. 2013; 92(5): 4–10. (in Russian)
 - Khripach L.V., Novikov S.M., Zykova I.E., Fedoseeva V.N., Zheleznyak E.V., Knyazeva T.D. et al. Testing of the system of biochemical and immunological indices of the state of population health in the survey of residents of Moscow, exposed to ambient air pollution. *Gigiena i sanitariya*. 2012; 91(5): 30–5. (in Russian)
 - Zaytseva N.V., May I.V., Kleyn S.V. On the determination and proof of damage to human health due to an unacceptable health risk caused by environmental factor. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; (2): 14–27. (in Russian)
 - Onishchenko G.G., Zaytseva N.V., eds. *Health Risk Analysis in the Strategy of State Social and Economical Development: Monograph [Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya: monografiya]*. Moscow-Perm': Izd-vo PNIPU; 2014. (in Russian)
 - WHO. Protecting workers' health. WHO Fact sheet N°389. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs389/en/>
 - WHO. Health 2020: a European policy framework supporting action across government and society for health and well-being. Copenhagen: The Regional Office for Europe of the World Health Organization; 2013. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/199536/Health2020-Short.pdf?ua=1
 - State report «On the situation of sanitary-epidemiological wellbeing of the population of Russian Federation in 2014». Moscow; 2015. (in Russian)
 - Mineral Commodity: Summaries*. Reston, VA: U.S.: Geological Survey; 2015. Available at: <https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/2015/mcs2015.pdf>
 - Izmerov I.F., ed. *Work-Related Pathology: National Guide [Professional'naya patologiya: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
 - Boyko S.G. *Features of apoprotein metabolism and processes of free radical oxidation in the pathogenesis of sensorineural hearing loss*: Diss. St. Petersburg; 2011. (in Russian)
 - Izmerov N.F., Kirillov V.F. *Occupational Health: a Textbook [Gigiena truda: uchebnik]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
 - Gimaeva Z.F., Bakirov A.B., Badamshina G.G., Karimova L.K. Indicators of serum lipid spectrum among workers of chemical industry. *Medit-sinskiy Vestnik Bashkortostana*. 2015; 10(4): 44–8. (in Russian)
 - Shapovalova V.P., Ryzhova T.V., Ryzhov V.M. Lipid metabolism state under exposure to noise and aluminium dust. *Medit-sina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; (7): 18–20. (in Russian)
 - Petukhov V.A. Endothelial dysfunction: state of the art (based on the symposium). *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*. 2008; (1): 3–18. (in Russian)
 - R 2.2.2006–05. Guidelines for hygienic assessment of factors of working environment and labor process. The criteria and classification of working conditions. Moscow; 2005. (in Russian)
 - Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 12, 2011 N 302n «On approval of lists of harmful and (or) hazardous production factors and works, under which a compulsory preliminary and periodic medical examinations (surveys)». Available at: <http://base.garant.ru/12191202/> (in Russian)
 - Recommendation of the International Labour Organisation of 20 June 2002 N 194 on the list of occupational diseases, notification of occupational accidents and occupational diseases and their registration. Available at: http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_INSTRUMENT_ID:312532
 - R 2.2.1766–03. Guidelines for occupational risk assessment to workers' health. Organizational and methodological foundations, principles and criteria. Moscow; 2003. (in Russian)
 - Podol'naya M.A., Kobrinskiy B.A. Indicators and methods of calculating the epidemiological risk characteristics. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2000; (6): 52–4. (in Russian)
 - Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.

Поступила 19.09.16

Принята к печати 07.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.632:616.12-008.331.1

Носов А.Е., Байдина А.С., Ивашова Ю.А., Власова Е.М., Алексеев В.Б.

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОТНИКОВ ТИТАНОМАГНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь

На работников титаномагниевого производства воздействует комплекс неблагоприятных факторов: пары хлора, гидрохлорид, диоксид серы, шум, неблагоприятные микроклиматические условия, тяжесть труда. Сердечно-сосудистая система оказывается среди самых уязвимых в условиях воздействия данного комплекса факторов. Артериальная гипертензия (АГ) у стажированных работников титано-магниевого производства (более 15 лет), подвергающихся профессиональной экспозиции комплексом химических (хлор, гидрохлорид, диоксид серы) и физических (производственный шум, тяжесть труда) факторов, является производственно обусловленной (EF71,5%). Вероятность развития АГ в наибольшей степени ассоциирована с повышением уровня производственного шума ($F 1621$; $R^2 0,95$; $p < 0,001$). Особенностью АГ у работников титаномагниевого производства являются более глубокие нарушения функции эндотелия. Эффект вредного воздействия производственных факторов на сосудистую стенку маркируется ультразвуковыми показателями эндотелиальной дисфункции (парадоксальная вазоспастическая реакция, пониженное значение прироста диаметра плечевой артерии). Среднее значение прироста диаметра плечевой артерии у работников титаномагниевого производства в 2,6 раза меньше, чем в группе сравнения ($5,22 \pm 1,34$ и $13,53 \pm 1,08\%$ соответственно; $p < 0,001$), а среднее значение коэффициента чувствительности эндотелия – в 5 раз меньше, чем в группе сравнения ($0,053 \pm 0,024$ и $0,265 \pm 0,058$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$). Математическое моделирование методом логистической регрессии показало, что вероятность нарушения вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии (снижения прироста диаметра плечевой артерии в пробе) ассоциируется с повышением уровня производственного шума ($F 3387$; $R^2 0,96$; $p < 0,001$). Ультразвуковая оценка вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии у стажированных работников позволяет диагностировать риск развития данной производственно обусловленной патологии на доклинической стадии.

Ключевые слова: производственные факторы; производственно обусловленная патология; сердечно-сосудистые заболевания; эндотелиальная дисфункция; титаномагниевого производство.

Для цитирования: Носов А.Е., Байдина А.С., Ивашова Ю.А., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Особенности артериальной гипертензии у работников титаномагниевого производства. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(1): 62-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-1-62-65>

Для корреспонденции: Носов Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, зав. стационаром клиники профпатологии и медицины труда, ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: nosov@fcrisk.ru