

© ЖУРБА О.М., 2019

Журба О.М.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕТАБОЛИТА ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ПОЛЛЮТАНТОВ В МОЧЕ РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА

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

Введение. Контроль и изучение изменения состава биомедицинских проб под влиянием токсикантов позволяет осуществить раннюю диагностику, выявить профессионально-обусловленные заболевания. Винилхлорид (ВХ), широко используемое в химической индустрии соединение, производство которого во всём мире непрерывно растёт, как и количество задействованных в нём работников. Тиодиацетическая кислота (ТДУК) является основным метаболитом винилхлорида, и её экскреция с мочой ассоциируется с уровнем его воздействия.

Материал и методы. Исследование проводилось в связанной выборке у 19 работников в динамике двухдневных 12-часовых рабочих смен после трёхдневных выходных. Для 10 работников из данной группы проводилось более углублённое исследование динамики экскреции ТДУК до и после смены: три 12-часовых рабочих смены. Анализ ТДУК в моче осуществлялся методом хромато-масс-спектрометрии. Для поиска оптимальных параметров температуры, времени реакции, типа катализатора проводили математическое планирование 3-факторного эксперимента. Идентификацию производного ТДУК на масс-хроматограммах проводили по абсолютному времени удерживания (10,36 мин) и соотношению интенсивностей пиков регистрируемых ионов (146, 178).

Результаты. Исследования показали, что средние уровни содержания ТДУК в моче у профессиональных групп работников (аппаратчики, чистильщики) перед началом следующей смены (через 12 ч после окончания предыдущей смены) были достоверно выше, чем в конце предшествующей смены в 1,99 раза для аппаратчиков ($p = 0,004$) и 2,61 раза для чистильщиков ($p = 0,002$). Далее отмечалось достоверное снижение среднего уровня ТДУК в моче относительно начала смены: в 1,72 раза для аппаратчиков ($p = 0,006$) и 1,62 раза для чистильщиков ($p = 0,003$).

Заключение. Данный анализ может рассматриваться как информативный показатель присутствия производственного воздействия ВХ с точки зрения доказательной медицины, дополнительным подтверждением необходимости исследований маркеров у лиц, контактирующих с данным токсикантом.

Ключевые слова: винилхлорид; производство поливинилхлорида; метаболиты винилхлорида; газовая хроматография; биологические среды; планирование эксперимента

Для цитирования: Журба О.М. Оценка содержания метаболита хлороорганических поллютантов в моче работников производства поливинилхлорида. Гигиена и санитария. 2019; 98(1): 55-60.

Для корреспонденции: Журба Ольга Михайловна, канд. биол. наук, зав. лаб. аналитической экотоксикологии и биомониторинга, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: zhurba99@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.03.2018

Принята к печати 18.10.2018

Zhurba O.M.

ASSESSMENT OF THE METABOLITE OF CHLORORGANIC POLLUTANTS CONTENT IN URINE OF WORKERS OF POLYVINYLCHLORIDE PRODUCTION

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

Introduction. The control and study of changes in the composition of biomedical samples under the influence of toxicants makes it possible to carry out early diagnostics, to reveal occupationally caused diseases. Vinyl chloride (VC) is a compound widely used in the chemical industry, the production of which is continuously growing all over the world, as well as the number of workers employed in it. Thiodiacetic acid (TDAA) is the main metabolite of vinyl chloride and its urinary excretion is associated with its level of exposure.

Material and methods. The study was conducted in a linked sample of 19 workers in the dynamics of two-day 12-hour shifts after a three-day weekend. For 10 workers from this group, a more in-depth study of the dynamics of TDAA excretion before and after the shift was carried out: three 12-hour shifts. The analysis of TDAA in urine was carried out by chromatography-mass spectrometry using an Agilent 7890A gas chromatograph with an Agilent 5975C mass-selective detector. To find the optimal parameters for temperature, reaction time, catalyst type, mathematical planning of the 3-factor experiment was carried out. The identification of the TDAA derivative on mass chromatograms was carried out by the absolute retention time (10.36 min) and the intensity ratio of the peaks of the detected ions (146, 178).

Results. Studies have shown average levels of TDAA in the urine of professional groups of workers (apparatchiks, cleaners) to be significantly higher before the next shift (12 hours after the end of the previous shift) than at the end of the previous shift and 1.99 times for operators ($p = 0.004$) and 2.61 times for cleaners ($p = 0.002$). Further, there was a significant decrease in the average level of TDAA in the urine relative to the beginning of the shift: 1.72 times for operators ($p = 0.006$) and 1.62 times for cleaners ($p = 0.003$).

Conclusion. This analyte can be considered as an informative indicator of the presence of the production effect of VC from the point of view of evidence-based medicine, further confirmation of the need for studies of markers in persons in contact with this toxicant.

Key words: vinyl chloride; production of polyvinyl chloride; metabolites of vinyl chloride; gas chromatography; biological media; experimental planning.

For citation: Zhurba O.M. Assessment of the metabolite of chlororganic pollutants content in urine of workers of polyvinylchloride production. *Gigiena i Sanitariia (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(1): 55-60. (In Russ.).

For correspondence: Olga M. Zhurba, PhD, head of laboratory of analytical ecotoxicology and biomonitoring of the East-Siberian Institution of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: zhurba99@gmail.com

Information about author: Zhurba O.M., <https://orcid.org/0000-0002-9961-6408>

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 01 March 2018

Accepted: 18 October 2018

Введение

Контроль и изучение изменения состава биомедицинских проб под влиянием токсикантов позволяет осуществить раннюю диагностику, выявить профессионально-обусловленные заболевания у работников предприятий хлорорганического профиля. Вопросу анализа биологических проб на наличие метаболитов в настоящее время уделяется все большее внимание в публикациях. Исследования в этом направлении невозможны без надёжных методов количественного определения в следовых концентрациях [1]. На территории Восточной Сибири представлен химический комплекс, входящий в тройку крупнейших производителей суспензии винилхлорида (ВХ) [2]. Для современных производств поливинилхлорида (ПВХ) характерна санитарно-гигиеническая обстановка, при которой наблюдается продолжительное воздействие невысоких концентраций преимущественно ВХ и 1,2-дихлорэтана (1,2-ДХЭ) от 1,2 до 5,5 ПДК [3]. Следует отметить, что это производство относится к категории канцерогенно-опасных производственных объектов, в результате чего ежегодно увеличивается число людей, подвергающихся не только профессиональному, но и канцерогенному риску [4]. Винилхлорид, попадая в организм человека, атакует такие органы-мишени, как печень, лёгкие, нервная и кровеносная системы [5]. Хронические нейротоксикозы имеют большую социальную значимость из-за выраженных отдалённых последствий, приводящих к инвалидизации лиц трудоспособного возраста. В настоящее время доказано формирование начальных проявлений хронической интоксикации ВХ с поражением нервной системы через несколько лет от начала производственной экспозиции [6]. В этих условиях большое значение имеет идентификация и оценка содержания токсикантов или их метаболитов в биологических матрицах с целью определения величины экспозиции и оценки риска для здоровья [7–9].

Одним из метаболитов электрофильных ксенобиотиков, в том числе и хлорорганических загрязнителей,

таких как ВХ является 2-(гидроксиэтил)меркаптуровая кислота (НЕМА) и тиодиуксовая кислота (ТДУК). Окончательный путь метаболизма ВХ, ведущий к образованию НЕМА или ТДУК через глутатион, не выяснен. Коллективом авторов описан возможный механизм биотрансформации НЕМА (см. рисунок), приводящий к образованию из НЕМА *N*-ацетил-(*S*-карбоксиметил)-*L*-цистеина, а затем к ТДУК [10, 11].

При определении НЕМА в моче как метаболита ВХ показано, что выявленные специфические свойства *N*-ацетил-*S*-(2-гидроксиэтил)-цистеина указывают на трудности выделения в индивидуальном виде способности быстро автокаталитически разлагаться с образованием сложных смесей продуктов и способности претерпевать биоразложение, что позволяет констатировать, что данное соединение не может рассматриваться как биомаркер воздействия [12]. По результатам экспериментальных исследований, авторами установлено, что ТДУК является конечным биомаркером экспозиции ВХ и 1,2-ДХЭ [13–15]. Для оценки степени воздействия хлорорганических соединений на организм работников целесообразно проведение биомониторинга с определением концентраций ТДУК в моче.

Цель исследования состояла в разработке методики определения ТДУК в моче методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) и оценка содержания этого метаболита в моче работников, подвергшихся воздействию токсикантов в условиях профессиональной деятельности в динамике рабочей смены.

Материал и методы

В натурное исследование были включены 19 человек – мужчины, работники основных профессиональных групп (аппаратчики газоразделения и полимеризации, чистильщики) производства ПВХ. Определение ТДУК в моче проводилось у 19 работников (12 аппаратчиков и 7 чистильщиков) в динамике двухдневных 12-часовых рабочих смен после трёхдневных выходных. Выборку составили



Путь биотрансформации 2-гидроксиэтилмеркаптуровой кислоты (НЕМА) в тиодиуксовую кислоту (ТДУК) [11].

практически здоровые лица основных профессий (средний стаж $9,9 \pm 1,4$ года, возраст $36,6 \pm 2,1$ года), регулярно сдававших биопробы перед началом рабочей смены, после её окончания и на следующий день перед сменой. Также для 10 работников из этой группы (6 аппаратчиков и 4 чистильщика (средний стаж $7,1 \pm 1,5$ года, возраст $34,5 \pm 2,2$ года)) было проведено более углублённое исследование динамики экскреции ТДУК до и после смены: три 12- часовых рабочих смены. Собранные пробы мочи доставлялись в лабораторию в контейнерах в охлаждённом состоянии, где хранились при $t = 20$ °С до проведения газохроматографического анализа. Полученные результаты оценивали относительно контрольной группы, которую составили 34 человека, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с хлоруглеводородами.

В работе использовали газовый хроматограф Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C с автосамплером, управляемый с помощью программы AgilentChemStation. Реактивы: ТДУК (98% масс., Aldrich), диметиловый эфир ТДУК (синтезирован Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН Pat. US 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.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 Stat_Soft® Inc. с использованием критерия Уилкоксона и парного t -критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие обследованных работников в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Результаты

Проведённые химико-аналитические исследования хлорорганических соединений в воздухе рабочей зоны в соответствии с действующими нормативно-методическими документами в производстве ВХ и ПВХ установили, что среднегодовые значения 1,2-ДХЭ не превышали гигиенический норматив, но при этом было отмечено превышение допустимой концентрации по максимальным значениям, которые варьировались в интервале 1,0–2,85 ПДК. Среднегодовые уровни ВХ в цехе получения ПВХ также не превышали допустимых значений на всех участках, при этом отмечались превышения гигиенического норматива по максимальным концентрациям в 10 производственных отрезках из 13, которые варьировались от 2,06 до 5,52 ПДК [16].

В рамках изучения содержания метаболита хлорорганических поллютантов в биосредах проводились экспериментальные исследования по разработке метода определения ТДУК в моче. Вследствие высокой полярности и гидрофильности ТДУК газохроматографическое определение осуществляли в виде её производного диметилового эфира ТДУК. Экспериментально установлено, что

Таблица 1

Условия планирования эксперимента

Фактор	Нулевой уровень x_0	Интервал варьирования J	Нижний уровень фактора	Верхний уровень фактора
x_1 – температура реакции, °С	80	5	75	85
x_2 – время реакции, мин	22	4	18	26
x_3 – катализатор	–	–	H ₂ SO ₄	BF ₃

определение ТДУК целесообразнее осуществлять на колонке HP-5 ms в следующих условиях температурного градиента: 80 °С с выдержкой 1 мин, подъём со скоростью 5 °С/мин до 130 °С и ввода образца в колонку в режиме без деления потока 0,3 мин 40 см³/мин.

Идентификацию в режиме селективного ионного мониторинга (SIM) проводили по времени удерживания и соотношения интенсивностей избранных ионов. Время удерживания может меняться из-за старения колонки, из-за присутствия в анализируемой пробе труднолетучих компонентов, поэтому в процессе анализа реальных проб необходимо проводить контроль смещения времени удерживания, проверяя соотношение интенсивностей сигналов с m/z 146 и 178. Причём интенсивность сигнала по иону с m/z 178 должна быть 40–50% от сигнала по основному иону с m/z 146. Для поиска оптимальных параметров температуры, времени реакции, типа катализатора (H₂SO₄ или BF₃), обеспечивающих количественную этерификацию со степенью не менее 80%, проводили математическое планирование 3-факторного эксперимента [17, 18].

На основании первичных исследований установлено, что с протеканием реакции этерификации при температуре 60 °С в течение 40 мин степень конверсии достигает 62%, а максимального значения – 94% – при температуре 80 °С не менее 22 мин. Таким образом, данные значения температуры и времени следует принять за нулевой уровень, а за параметр оптимизации взять степень конверсии анализа (табл. 1).

Число варьируемых факторов составляет 3, тогда число опытов для матрицы планирования должно составлять $N = 2^3 = 8$.

В результате исследований получена матрица планирования, рассчитаны коэффициенты математической модели, оценена адекватность математической модели: $y = 89 + 6,6x_1 + 5x_2 - 3x_1x_2$ по F -критерию (табл. 2).

Таблица 2

Матрица планирования и результаты трёхфакторного эксперимента

№ опыта	x_1	x_2	x_3	x_1x_2	Значение параметра оптимизации y		Дисперсия адекватности, $S^2_{ад}$	Дисперсия воспроизводимости, $S^2_{вд}$
					экспериментальное	теоретическое		
1	–	–	–	+	75,83	74,4		
2	+	–	–	–	94,83	93,60		
3	–	+	–	–	89,67	90,40		
4	+	+	–	+	98,33	97,60	8,364	33,02
5	–	–	+	+	72,83	74,40		
6	+	–	+	–	92,67	93,60		
7	–	+	+	–	92,17	90,40		
8	+	+	+	+	97,83	97,60		

Таблица 3

Условия постановки опытов и результаты крутого восхождения

№ опыта	Значения уровней фактора x_i		Значение параметра оптимизации y	
	Натуральные	Кодированные	Теоретическое	Экспериментальное
9	81	0,2	90,3	91 ± 2
10	82	0,4	91,6	–
11	83	0,6	93,0	–
12	84	0,8	94,3	–
13	85	1,0	95,6	94 ± 2

Так как $S^2_{Ад} < S^2_{ВД}$, можно смело утверждать что, математическая модель, описываемая уравнением $y = 89 + 6,6x_1 + 5x_2 + 3x_1x_2$, адекватно описывает процесс этерификации ТДУК в моче метиловым спиртом в присутствии катализатора BF_3 или H_2SO_4 . Основываясь на полученной модели, было дано толкование исследуемого процесса. Отмечено, что в процессе дериватизации степень конверсии возрастает при увеличении температуры и времени нагрева. Отрицательное значение коэффициента a_{12} объясняется тем, что с ростом температуры реакции влияние продолжительности нагрева на степень конверсии уменьшается. Незначимость коэффициента a_3 свидетельствует о том, что природа катализатора не вносит особого вклада в процесс этерификации ТДУК в моче метанолом. Таким образом, этерификацию ТДУК в моче метиловым спиртом можно осуществлять в присутствии катализатора серной кислоты или трифторида бора.

Шаг движения по градиенту выполнен только для первого фактора x_1 – температуры, так он вносит больший вклад в параметр оптимизации (степень конверсии). Второй фактор x_2 – время реакции зафиксировали на нулевом уровне, чтобы не увеличивать продолжительность анализа. Так как четыре опыта уже поставлены, то рассчитаны натуральные значения уровней фактора для мысленных опытов 9–13 (опыты крутого восхождения), прибавляя шаг движения по градиенту к нулевому уровню фактора, а затем к полученному значению мысленного опыта, не выходя за область определения фактора. Мысленные опыты 9 и 13 были проверены экспериментально (табл. 3).

Как показано в табл. 3., теоретические значения параметра оптимизации попадают в доверительный интервал экспериментальных значений. Максимального значения степени конверсии достигает при температуре 85°C. Выбраны следующие условия этерификации ТДУК в моче метиловым спиртом в присутствии трифторида бора: нагрев при температуре 85 °C в течение 22 мин.

Валидация методики. Расчётно-экспериментальным путём оценивали следующие валидационные характеристики: повторяемость (относительное стандартное отклонение RSD внутри дня), внутрилабораторную прецизионность (RSD между днями), правильность и точность. Линейность градуировочного графика лежит в диапазоне

0,1–10, мкг/см³ при $r = 0,999$. Использовали три образца контроля качества (ОКК) разных концентраций – в начале диапазона градуировочного графика, в середине и в конце, представляющие собой пробы мочи с добавками ТДУК. Для каждого ОКК в условиях внутрилабораторной прецизионности (анализ выполняли в разное время в течение пяти дней на системе ГХ-МС Agilent 7890/5975) получили по 5 результатов анализа (X_m), выполняя каждый раз по $n = 2$ параллельных определений $X_{m/1}$ и $X_{m/2}$. Рассчитывали средний результат \bar{X}_m для каждого ОКК. Для каждого ОКК рассчитали RSD внутри дня (повторяемость), между днями (внутрилабораторная прецизионность), правильность. Правильность (в %) рассчитывали как отношение измеренной концентрации ТДУК в моче к добавленной концентрации (табл. 4).

В табл. 4 показано, что RSD не превышает 2%, правильность находится в интервале 80–116%. Таким образом, валидация методики ГХ-МС определения ТДУК в моче показала, что эту методику можно готовить к метрологической аттестации. В соответствии с ГОСТ 8.563–2009 методика прошла метрологическую аттестацию. Оценивание метрологических характеристик (повторяемость, внутрилабораторная прецизионность, правильность и точности) проводили в соответствии с РМГ 61–2010 по алгоритму с использованием аттестованных смесей. Получено свидетельство о метрологической аттестации № 88-16374-056-01.00076–2014.

На основании результатов натурального исследования на производстве ПВХ установлено, что средние уровни содержания ТДУК в моче у работников (аппаратчики, чистильщики) перед началом следующей смены № 2 (через 12 ч после окончания смены) были достоверно выше в 1,99 раза для аппаратчиков ($p = 0,004$) и 2,61 раза для чистильщиков ($p = 0,002$), чем в конце в предшествующей смене (табл. 5).

Полученные данные согласуются с результатами, представленными Cheng et al., 2001, которые показали, что концентрации метаболита ВХ – ТДУК в моче у работников, в условиях воздействия ВХ в концентрациях более 5 мг/м³, достигают своего максимального значения перед началом следующей смены, примерно через 24 ч после начала воздействия поллютанта [19].

По окончании смены № 2 отмечалось достоверное снижение среднего уровня ТДУК в моче относительно начала смены: в 1,72 раза для аппаратчиков ($p = 0,006$) и 1,62 раза для чистильщиков ($p = 0,003$). Такое явление может объясняться феноменом насыщения метаболизма ВХ и 1,2-ДХЭ при поступлении большого количества углеводов, вследствие которого отмечается нелинейная кинетика метаболического пути для данных соединений [20–22]. Наибольший процент проб, превышающих уровни ТДУК группы контроля отмечался как перед, так и после смены № 2. Дополнительно были проведены исследования экскреции ТДУК с мочой для 10 работников в динамике смен (трёх 12-часовых рабочих смен: двух дневных и одной ночной). Исследования показали, что после 2-дневного межсменного отдыха уровни ТДУК снизились до уровней сопоставимых с показателями перед сменой № 1 (0,39 и 0,41 мг/дм³). После окончания ночной смены № 3 уровни содержания ТДУК в моче были достоверно в 2,6 раза выше, чем перед началом смены, что может быть обусловлено проведением профилактических работ по технологическому регламенту.

Таблица 4

Прецизионность и правильность методики

Образец контроля качества ОКК	Концентрация С, мкг/см ³	Доверительный интервал, мкг/см ³	Правильность, %	Повторяемость RSD, % внутри дня, (n = 2)	Внутрилабораторная прецизионность RSD, % между днями (n = 10)
1	0,1	0,08 + 0,005	80	0,6	2,1
2	1,0	1,02 + 0,11	102	1,1	0,8
3	10,0	11,6 + 0,49	116	0,5	1,06

Таблица 5

Экскреции ТДУК с мочой у рабочих цеха по получению ПВХ в динамике дневных смен

Профессиональная группа	Концентрация ТДУК в моче работников							
	1-я смена (дневная)				2-я смена (дневная)			
	перед началом (после 3-дневных выходных)		после окончания (через 12 ч работы)		перед началом (после 12-часового отдыха)		после окончания (через 12 ч работы)	
	$M \pm m$ (<i>min-max</i>)	% проб, превышающих уровни ТДУК контрольной группы (0,27 ± 0,02 мг/дм ³)	$M \pm m$ (<i>min-max</i>)	% проб, превышающих уровни ТДУК контрольной группы (0,27 ± 0,02 мг/дм ³)	$M \pm m$ (<i>min-max</i>)	% проб, превышающих уровни ТДУК контрольной группы (0,27 ± 0,02 мг/дм ³)	$M \pm m$ (<i>min-max</i>)	% проб, превышающих уровни ТДУК контрольной группы (0,27 ± 0,02 мг/дм ³)
Все работники (n = 19), в том числе:	0,41 ± 0,05 (0,07–0,96)	57,9	0,62 ± 0,16* (0,12–3,18)	64,8	1,31 ± 0,17* (0,51–3,30)	100	0,77 ± 0,1* (0,3–1,8)	100
аппаратчики, n = 12	0,36 ± 0,07 (0,07–0,96)	41,7	0,77 ± 0,25* (0,12–3,18)	66,7	1,53 ± 0,25* (0,51–3,30)	100	0,89 ± 0,15* (0,35–1,80)	100
чистильщики, n = 7	0,49 ± 0,07 (0,26–0,77)	85,7	0,36 ± 0,03* (0,23–0,46)	71,4	0,94 ± 0,1* (0,57–1,37)	100	0,58 ± 0,09* (0,30–0,83)	100

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

Заключение

Концентрации хлорорганических поллютантов в производстве ПВХ (ВХ и 1,2-ДХЭ) в воздухе рабочей зоны находятся в пределах допустимых значений, но при этом их максимальные значения достигают в среднем 1,2–5,5 ПДК, что в этих условиях позволяет рекомендовать определение ТДУК в моче как информативный показатель производственного воздействия токсикантов. Трехфакторный эксперимент при поиске оптимальных условий пробоподготовки с помощью математического планирования показал, что этерификация ТДУК в моче метиловым спиртом протекает количественно с R не менее 94% как в присутствии 10% H_2SO_4 , так и Br_3 . При ГХ-МС анализе производного ТДУК в условиях введения образца в режиме «splitless» и температурного градиента от 80 до 130 °С при скорости 5 °С/мин на стандартной капиллярной колонке HP-5 *ms* удалось реализовать не только хорошую чувствительность, но и разделение компонентов, при котором устраняются влияния органических растворителей и сопутствующих компонентов в экстракте пробы. Выявленное в натуральных исследованиях увеличение экскреции метаболита ВХ и 1,2-ДХЭ – ТДУК с мочой у работников производства ПВХ, происходящее в процессе работы, через 12 часов после окончания смены, перед началом следующей смены, у работников и лиц контрольной группы свидетельствуют о возможности использования данного показателя, как биомаркера экспозиции.

Л и т е р а т у р а

(пп. 10, 11, 13–15, 19, 22 см. References)

- Будников Г.К. Химический анализ в медицинской диагностике. Развитие в России 1991-2010 гг. *Журнал аналитической химии*. 2011; 11: 1228–35.
- Тараненко Н.А., Мешакова Н.М., Журба О.М., Тележкин В.В. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина. *Гигиена и санитария*. 2014; 4: 47–51.
- Мешакова Н.М., Лемешевская Е.П., Шаяхметов С.Ф., Журба О.М. Гигиенический мониторинг основных неблагоприятных факторов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида в Восточной Сибири. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 10: 42–7.
- Лемешевская Е.П., Жукова Е.В. Вопросы гигиены труда в крупнотоннажном производстве поливинилхлорида. *Медицина труда и промышленная экология*. 1995; 6: 17–20.

- Кудаева И.В., Бударина Л.А., Маснабиева Л.Б. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксичных веществ различной природы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2008; 8: 7–11.
- Кагаманова Е.В., Дьякович М.П., Кудаева И.В., Шевченко О.И., Ещина И.М., Рукавишников В.С. и др. Клинические и нейрофизиологические особенности нарушений здоровья работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2016; 12: 1167–71.
- Зибарев Е.В., Эллингсен Д.Г., Томассен И., Чашин В.П., Чашин М.В., Кузьмин А.В. Биологический мониторинг как способ управления профессиональными рисками. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 9: 16–8.
- Мальшева А.Г., Рахманин Ю.А. *Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды*. СПб: Профстандарт, 2014.
- Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины. *Гигиена и санитария*. 2014; 5: 5–10.
- Розенцвейг И.Б., Кондрашов Е.В., Серых В.Ю., Журба О.М., Алексеенко А.Н. Синтез 2-(гидроксиэтил)меркаптуровой кислоты из N-ацетилцистеина и 2-бромэтанола. *Журнал органической химии*. 2016; 5: 763–64.
- Шаяхметов С.Ф., Журба О.М., Алексеенко А.Н., Меринов А.В., Дорогова В.Б. Биологический мониторинг хлорорганических углеводородов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 1: 39–42.
- Смагунова А.Н., Пашкова Г.Н., Бельх Л.И. *Математическое планирование эксперимента в методических исследованиях аналитической химии: учебное пособие*. Иркутск: Изд-во ИГУ; 2015.
- Вершинин В.И., Перцев Н.В. *Планирование и математическая обработка результатов химического эксперимента*. Омск: Изд-во ОмГУ; 2005.
- Гигиенические критерии состояния окружающей среды 62. 1,2-Дихлорэтан*. Женева: Международная программа по химической безопасности; 1990.
- Измеров Н.Ф., ред. *Винилхлорид. Серия «Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ»*. М: Центр международных проектов ГКНТ; 1983.

References

- Budnikov H.C. Chemical analysis in medicinal diagnostics: evolution in Russia in 1991-2010. *Zhurnal analiticheskoy khimii*. 2011; 11: 1228–35. (in Russian)
- Taranenko N.A., Meshakova N.M., Zhurba O.M., Telezhkin V.V. On the problem of the study of the chemical air pollution with chlororganic hydrocarbons at productions of polyvinyl chloride and epichlorohydrin. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 4: 47–51. (in Russian)

3. Meshchakova N.M., Lemeshevskaya E.P., Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M. Hygienic monitoring of the main unfavorable factors in the production of vinylchloride and polyvinylchloride in Eastern Siberia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 10: 42–7. (in Russian)
4. Lemeshevskaya E.P., Zhukova E.V. Occupational hygiene in major production of polyvinyl chloride. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 1995; 6: 17–20. (in Russian)
5. Kudayeva I.V., Boudarina L.A., Masnaviyeva L.B. Patterns of biochemical disorders under exposure to neurotoxic chemicals varying in nature. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2008; 8: 7–11. (in Russian)
6. Katamanova E.V., Dyakovich M.P., Kudaeva I.V., Shevchenko O.I., Eshchina I.M., Rukavishnikov V.S. et al. Clinical and neurophysiological peculiarities of health disorders in workers in dependence on the vinyl chloride exposure load. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 12: 1167–71. (in Russian)
7. Zibarev E.V., Ellingsen D.G., Thomassen Y., Chashchin V.P., Chashchin M.V., Kuzmin A.V. Biological monitoring as method occupational risk assessment. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 9: 16–8. (in Russian)
8. Malysheva A.G., Rakhmanin Yu.A. *Physical and chemical research and control methods of substances in environmental health. [Fiziko-khimicheskie issledovaniya i metody kontrolya veshchestv v gigiene okruzhayushchey sredy]*. St. Petersburg: Professional, 2012. 720 p. (in Russian)
9. Rakhmanin Yu.A., Mikhaylova R.I. Environment and Health: Priorities for Preventive Medicine. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 5: 5–10. (in Russian)
10. Green T., Hathway D.E. The chemistry and biogenesis of the S-containing metabolites of vinyl chloride in rats. *Chem Biol. Interact*. 1977; 17: 137–43.
11. Vermeulen N.P.E., de Jong J., van Bergen E.J.C., van Welie R.T.H. N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cysteine as a potential tool in biological monitoring studies? A critical evaluation of possibilities and limitations. *Arch. Toxicol*. 1989; 63: 173–84.
12. Rozentsveig I.B., Kondrashov E.V., Serykh V.Yu., Zhurba O.M., Alekseenko A.N. Synthesis of 2-(hydroxyethyl)mercapturic acid from p-acetylcysteine and 2-bromoethanol. *Zhurnal organicheskoy khimii*. 2016; 5: 763–64. (in Russian)
13. Fazeul H. Molecular modeling analysis of the metabolism of vinyl chloride. *J. of Pharmacology and Toxicology*. 2006; 4(1): 299–316.
14. *The Environmental health criteria 215. Vinyl Chloride*. Geneva: International Programme on Chemical Safety; 1999.
15. Muller G., Norpoth K., Wickramasindhe R.H. An analytical method using GC-MS for the quantitative determination of urinary thiodiglycolic acid. *Int. Occup. Environ. Health*. 1979; 44: 185–91.
16. Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M., Alekseenko A.N., Merinov A.V., Dorogova V.B. Biologic monitoring of chlorine organic hydrocarbons in vinyl chloride and polyvinyl chloride production. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 1: 39–42. (in Russian)
17. Smagunova A.N., Pashkova G.N., Belykh L.I. *Mathematical planning of the experiment in methodical research of analytical chemistry: tutorial. [Matematicheskoe planirovanie eksperimenta v metodicheskikh issledovaniyakh analiticheskoy khimii: uchebnoe posobie]*. Irkutsk: Izd-vo IGU; 2015. (in Russian)
18. Vershinin V.I., Pertsev N.V. *Planning and mathematical processing of the results of a chemical experiment. [Planirovanie i matematicheskaya obrabotka rezul'tatov khimicheskogo eksperimenta]*. Omsk: Izd-vo OmGU; 2005. (in Russian)
19. Cheng T-J., Huang Y-F., Ma Y-C. Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer exposed polyvinyl chloride workers. *J. Occup. Environ. Med*. 2001; 43(11): 934–38.
20. *Hygienic criteria for environmental 62. 1,2-dichloroethane. [Gigienicheskie kriterii sostoyaniya okruzhayushchey sredy 62. 1,2-Dikhloroetan]*. Geneva: Mezhdunarodnaya programma po khimicheskoy bezopasnosti; 1990. (in Russian)
21. Izmerov N.F., ed. *Vinyl chloride. A series of "Scientific reviews of Soviet literature on the toxicity and hazards of chemicals". [Vinilklorid. Seriya «Nauchnye obzory sovetskoj literatury po toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshchestv»]*. Moscow: Tsentr mezhdunarodnykh proektov GKNT, 1983. (in Russian)
22. Withey J.R. Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats. *J. Toxicol Environ Health*. 1976; 1: 381–94.