

**ВОЗДЕЙСТВИЕ ВИНИЛХЛОРИДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ  
РАБОТАЮЩИХ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ**  
(Обзор)

Могиленкова Л.А.

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия*

**РЕЗЮМЕ**

В производственных условиях высока вероятность хронической интоксикации винилхлоридом (ВХ), называемой «винилхлоридная болезнь». Наряду с нейро- и иммунотропным эффектами ВХ и его метаболитов, важную роль в патогенезе токсического воздействия имеет взаимосвязь активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижения оксида азота (NO) в клетках сосудов, нервной ткани. Дефицит NO вызывает повышение провоспалительных цитокинов, атерогенеза, процессов перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты, усиление адгезии, и, как следствие, нарушения гемодинамики, в том числе сосудов головного мозга.

*Ключевые слова:* производство, винилхлорид, токсичность, изменения состояния здоровья, патогенез

**VINYL CHLORIDE EFFECT UPON HUMAN HEALTH  
IN TECHNOLOGICAL ENVIRONMENT**

Mogilenkova L.A.

*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, St Petersburg, Russia*

**SUMMARY**

The probability of vinyl chloride (VC) disease as a result of chronic poisoning is extremely high in technological environment. On the same level with the neuro- and immunotropic effects of

VC and its metabolites, the interconnection of lipid peroxidation intensification and NO decrease in nervous tissue and blood vessels cells is of high importance for the pathogenesis of toxic exposure.

Deficiency of NO induces increase of proinflammatory cytokines, atherogenesis, and lipid peroxidation; decrease of antioxidant protection; adhesion intensification and, therefore, hemodynamics disorders, including that of the brain.

*Keywords:* industry, vinyl chloride, health, intoxication, pathogenesis

## **ВОЗДЕЙСТВИЕ ВНИЛХЛОРИДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР)**

Могиленкова Л.А.

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия*

Винилхлорид широко используется в различных областях производственной деятельности: в производстве пластмасс и других полимерных материалов, товаров широкого потребления, в строительстве и др. [1]. Основные источники поступления ВХ в производственную среду и атмосферу – это производства ВХ, поливинилхлорида (ПВХ) и изделий из него.

Большой объем работ с этим высоко токсичным и опасным соединением, возможность контакта значительного контингента работающих, новые данные о развитии нарушений здоровья у работников производств ВХ, позволяющие раскрыть новые аспекты глубинных механизмов развития патологии при его воздействии, явились основанием для проведения анализа имеющихся сведений. Систематизированные материалы целесообразно использовать для разработки патогенетически значимой терапии интоксикаций и производственно обусловленных заболеваний, вызванных воздействием ВХ.

ВХ (хлорэтилен). Химическая формула  $C_2H_3Cl$  ( $H_2C=CHCl$ ). Молекулярная масса 62,5. CAS: 75-01-4; RTECS: KU9625000; ООН: 1086 (ингибированный ICSC: ЕС: 602-023-00-7). Относительная плотность (вода=1): 0,9 (жидкость) г/см<sup>3</sup> при 20°С. Это газ со слабым запахом эфира. Является высоко летучим соединением; t плавл. – 154°С; t кип. 13°С. Давление паров при – 55,9°С 2,99 кПа. При 20°С: 343 кПа. Маловзрывоопасен. Температура самовоспламенения 472°С. Коэффициент распределения вода/воздух 0,02 (20°С). Коэффициент распределения октанол/вода как lg Pow: 0.6. Хорошо растворим в спиртах, диэтиловом эфире, нерастворим в воде, легко полимеризуется.

ВХ, летучее соединение, относится одним из самых распространенных высоко опасных (1 класс опасности) химических веществ, загрязняющих производственную и окружающую среду и вызывающих нарушение здоровья. Основным путем поступления в организм является ингаляционный. Токсические эффекты ВХ наиболее часто отмечались при воздействии высоких его концентраций в условиях профессионального контакта.

Нейротропный яд, ВХ вызывает поражение центральной нервной системы (ЦНС), периферических нервов, обладает иммунотоксическим действием, вызывает системное поражение соединительной ткани и кровеносных сосудов, репродуктивной функции, развитие опухолей и др. [1 – 5].

Основной реакцией на воздействие ВХ является угнетение функции ЦНС. При низких концентрациях наблюдается головокружение и потеря ориентации. В лёгких случаях преднаркотическое состояние проходит на свежем воздухе. Случаи тяжелого острого отравления ВХ встречаются достаточно редко, основным клиническим проявлением является потеря сознания. При своевременном оказании медицинской помощи пострадавшие быстро выходят из наркотического опьянения. Выздоровление наступает через 6 – 7 дней. В литературе описаны смертельные отравления, которые были вызваны вдыханием высоких концентраций ВХ в замкнутых пространствах (чистка контейнеров из-под хлорвинила). Летальные исходы наступали в следствие развития токсической комы.

Порог обонятельных ощущений колеблется от 0,66 до 2,24 мг/м<sup>3</sup>, максимальная неощутимая концентрация – 0,58-1,78 мг/м<sup>3</sup> [1].

Частота хронических интоксикаций высока. Хроническое отравление может развиваться через 5-42 мес. от начала воздействия и отличается сложной патологией, получившей название «винилхлоридная болезнь». Различают 3 стадии заболевания.

На 1 стадии пострадавшие жалуются на слабость, раздражительность, головную боль, потерю аппетита, тошноту. Клиническая картина отличается полиморфизмом, склонностью к вегетативным пароксизмам с нарушениями вегетативно-сосудистой, терморегуляторной, нефротоксической, нейроэндокринной регуляции, тенденцией к анемизации, гемолитическим явлениям. Возможны остеолит ногтевых фаланг, их болезненность. На этой стадии изменения нестойкие и при прекращении контакта с продуктом обратимы.

На 2 стадии интоксикации на фоне вышеперечисленных явлений развивается вегетативный полиневрит. Чувствительность, в том числе болевая, снижена (чаще всего по типу «перчаток» и «носков»). Ощущаются боли в области сердца, возникают аритмия и экстрасистолия. Спастическое состояние сосудов переходит в атоническое. Вследствие нарушения регуляции высших регуляторных центров изменяется терморегуляция, снижается основной обмен. Усиливается секреторная функция желудка.

На 3 стадии происходит усиление отмеченных синдромов, появляются органические церебральные нарушения стволового отдела мозга. Характерными признаками являются вялость, апатия, снижение внимания, памяти, иногда галлюцинации, вертикальный и

горизонтальный нистагм, двоение в глазах. Особенностью изменения психической сферы является ранее проявление эмоциональных нарушений (раздражительность, вспыльчивость). Клиническая картина характеризуется гипо- и астенией. У больных снижена работоспособность, нарушается сон. Они плаксивы, эмоционально неустойчивы, с трудом концентрируют внимание.

В миокарде – дистрофические нарушения. Со стороны органов пищеварения – атония желудка, резкое снижение соко-, кислотно-, пепсинообразования, белкововыделительной функции. Отмечаются эритроцитоз и лейкоцитоз. Костная патология нарастает со стажем. В тяжелых случаях наблюдается остеосклероз всех конечностей, сужение костно-мозговых канальцев, их облитерация. Возможен остеопороз костей грудной клетки.

При длительном воздействии ВХ в высоких концентрациях развиваются сексуальные расстройства у мужчин. Патогенетическим механизмом их являются органические поражения нервной системы и токсикогенный гипогонадизм.

В условиях производства воздействие ВХ на уровне  $30 \text{ мг/м}^3$  проявилось нарушением репродукции, в концентрациях от  $1,8$  до  $111 \text{ мг/м}^3$  (при стаже работы 1,5-11 лет) – увеличением хромосомных aberrаций.

При длительном воздействии в высоких концентрациях отмечено резкое сокращение продолжительности жизни, в том числе и вследствие развития злокачественных новообразований.

Канцерогенность ВХ (мономера) была впервые установлена из-за обнаружения у работающих с этим газом выраженного учащения заболеваний ангиосаркомой печени. Позже у работающих с ВХ было отмечено учащение возникновения опухолей других локализаций.

Выявление новых токсических эффектов ВХ, проводимое и в настоящее время с расширением диагностических методов, открывает возможность углубления изучения механизмов патологических изменений, характерных для ВХ, с целью разработки эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

Анализ состояния здоровья работающих на химических объектах, где приоритетным загрязнителем производственной среды явился ВХ, как по материалам собственных исследований, так и данным других авторов, свидетельствует об однотипных нарушениях здоровья персоналов этих производств.

При контакте с непредельными углеводородами, ведущим загрязнителем из которых был ВХ (среднесменные концентрации достигали  $30,0 \text{ мг/м}^3$ ), нами отмечен высокий уровень

общей заболеваемости – 159 случая на 100 работающих, которая в 1,7 раза была выше, чем у населения региона расположения изученного производства [3].

В структуре общей заболеваемости (по МКБ-10) работающих с ВХ на первом ранговом месте находились болезни органов дыхания, на втором – нервной системы и органов чувств. Заболевания нервной системы и органов чувств статистически значимо чаще наблюдались у персонала, работающего с ВХ (в 2 раза), чем у населения региона. В структуре болезней нервной системы и органов чувств ведущее значение имели болезни нервов и периферических ганглиев, функциональные расстройства нервной системы. Также по сравнению с заболеваемостью населения отмечено повышение болезней органов пищеварения (3 ранговое место), болезней костно-мышечной системы и органов кровообращения (4-5 ранги). В формировании заболеваемости органов пищеварения имели болезни гепатобилиарной системы (гепатит, холецистит, холангит), гастрит и дуоденит, язвенная болезнь. В структуре заболеваний органов кровообращения преобладали гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. Оценка апостериорного (реального) риска показала, что формирование общей заболеваемости у мужчин происходило за счет сверхвысокого риска (относительного риска – RR – 3,6) болезней органов кровообращения, высокого риска болезней органов пищеварения, кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы (RR 2,8, 2,3 2,2 соответственно), средней степени риска болезней нервной системы и органов чувств (RR 1,8). У женщин повышен риск развития болезней мочеполовой системы (RR 3,6), болезней нервной системы и органов чувств (RR 2,4), органов дыхания (RR 1,8), кожи и подкожной клетчатки (RR 1,8).

По данным медико-психологического обследования, пограничные нервно-психические изменения зарегистрированы у 55,3% лиц. Неврозы установлены в 16,5% случаев, неврозоподобные расстройства в 38,8% случаев. Практически все лица с пограничными психическими расстройствами страдали теми или иными соматическими заболеваниями. При стаже работы с ВХ до 3 лет случаи неврозов не были зарегистрированы. Увеличение стажа работы привело к росту числа неврозоподобных расстройств.

Из психофизиологических показателей (время простой сенсомоторной реакции, тремор, координация движения, реакция на движущийся объект, показатели обонятельного анализатора) информативными явились реакция на движущийся объект, темпсенсомоторной реакция и показатели, характеризующие обонятельную чувствительность.

У большинства работавших с ВХ зарегистрированы изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Так, более чем у половины обследованных лиц

выявлены нарушения ЭКГ. У мужчин патологические сдвиги отмечались чаще, чем у женщин. Наиболее часто эти изменения развивались по типу нарушения проводимости. У мужчин и женщин, работавших с ВХ, более чем в 6 раз чаще по сравнению с контрольным уровнем наблюдалась гипертрофия отделов сердца, что может быть связано с повышением у них артериального давления. Следует обратить внимание, что у одних и тех же лиц имело место несколько нарушений ЭКГ.

Эозинофилия выявлена в 21% случаев, лейкоцитарные реакции – в 9,8%, плазматические клетки – в 8,9%, тромбоцитопения – в 7,9%, токсическая зернистость нейтрофилов – в 2,4% случаев. Данные изменения практически одинаково наблюдались и у мужчин, и у женщин, контактировавших с ВХ.

Повышенное содержание тиамин содержащих соединений, характеризующих предраковое состояние [6], обнаружено в 13,7% случаев у мужчин, в 9,5% – у женщин.

Иммунологические исследования показали, что изменения показателей иммунной системы имели статистически значимые различия по сравнению с контролем, выявлены у всех работавших. Повышенный уровень спонтанной лейкоергии (агломерации лейкоцитов) в периферической крови у персонала установки по сравнению с контролем был более чем в 2 раза чаще. Максимальный уровень лейкоергии у отдельных рабочих достигал более 25%, что свидетельствует о развитии аутоиммуноагрессии. Увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови в основной группе лишь у отдельных лиц было выше допустимого уровня (100 усл.ед.). Из гуморальных показателей иммунитета содержание иммуноглобулинов не выходило за пределы физиологических колебаний. Однако среднее содержание IgM, IgG и IgD в крови было статистически значимо выше, чем в контроле.

Высокий уровень обсемененности аутомикрофлорой кожи наблюдался у 2/3 работавших. Наибольшие изменения выявлялись у стажированных работников старшего возраста.

Изменения иммунологических показателей у работавших сопровождалось дисбалансом циклических нуклеотидов. Значения коэффициента цАМФ/цГМФ были у лиц основных профессий – у мужчин и женщин соответственно 19,5 и 21,4 при 5,2 в группе сравнения. Повышенные уровни цАМФ в крови (более 40 нмоль/л), участвующего в молекулярной регуляции гормонов, в том числе направленной на снижение токсического стресса, имели хронические больные. Содержание цГМФ в крови работников было статистически значимо ниже контрольного уровня.

По данным Шаяхметова С.Ф. [7], также наблюдалась высокая общая заболеваемость при работе с ВХ, которая составила 162,4 случая. В структуре общей заболеваемости (по МКБ-10) отмечен рост заболеваемости нервной системы и органов чувств, кровообращения, пищеварения, костно-мышечной и эндокринной систем. Расчет стажевой нагрузки показал связь с накопленным воздействием ВХ повышения артериального давления, ишемической болезни сердца, эндокринных нарушений, а также функциональных нарушений печени.

Изменения иммунологической реактивности работающих в условиях воздействия ВХ проявились снижением Ig M, IgA, повышением уровня аутоантител к мозгоспецифическому белку (S-белка), к ДНКн (соответственно в 40, 0 и 59,1% случаев), выявлено повышение уровня провоспалительного ИЛ1 $\beta$  в крови в 5,5 раз, имелась тенденция увеличения ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  [8]. Отмеченные изменения сопровождалось нарушением регуляции сосудистого тонуса, формированием эндотелиальной дисфункции. При этом не наблюдалось компенсаторного увеличения ИЛ-4, регулирующего секрецию провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о тяжести поражения при работе с ВХ.

У работающих в контакте с ВХ нарушение холестеринового обмена связано с повышением общего холестерина, липопротеидов. Наблюдалось повышение относительного количества ЛПОНП, холестерина в ЛПНП [9]. На фоне снижения альбуминов  $\alpha$ 1, входящих в ЛПВП и повышения  $\alpha$ 2- альбуминов – белков острой фазы воспаления, глобулинов  $\beta$ 2, входящих в ЛПНП, апо-белков, осуществляющих перенос атерогенных фракций холестерина (что зарегистрировано у высокостажированных работников), отмечена активация процессов ПОЛ, повышение содержания СОД и снижение антиоксидантной защиты (содержании восстановленного глутатиона, церрулоплазмина) крови. Эти нарушения сопровождалось повышением провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-8, интерферона на фоне снижения NO.

В патогенезе интоксикации ВХ, характеризующимся преобладанием поражения вегетативной нервной системы и паренхиматозных органов, гемодинамическими расстройствами, канцерогенезом, из многочисленных продуктов его биотрансформации ведущее значение в реализации токсического эффекта имеет продукт окисления – S-(2-хлорэтил)цистеин [1]. Сам ВХ и его метаболиты вступают в реакции конъюгации с SH-группами, ковалентно связываются с белками и нуклеиновыми кислотами. Образующиеся связи прочны и длительны. Вслед за метаболической стадией в интоксикации ВХом наступает иммунная стадия, в основе которой лежит образование комплексов антител с тканевыми антигенами преимущественно на клетках соединительной ткани и мембранах



клеток кровеносных сосудов. Глубокие изменения в иммунной системе приводят к блокированию антителами нуклеиновых кислот в ядрах и появлению хромосомных aberrаций и другой патологии. Развитие выраженной аутоаллергии при действии высоких концентраций ВХ сопровождается угнетением антимикробной защиты и увеличением внутриклеточного регулятора цАМФ [3].

Поражения ЦНС, выявленные при контакте с ВХ [10], могут быть связаны со значительными морфологическими изменениями в коре головного мозга и гипоталамической области, сопровождающимися нарушениями когнитивной деятельности, двигательной активности, развитием тревожно-эмоционального состояния и другими нарушениями. Поражение нервного ствола происходит по аксональному типу. В условиях ингаляционного 2-месячного воздействия ВХ по 4 ч ежедневно у подопытных животных отмечены периваскулярные и перичеллюлярные отеки, дистрофия нейронов коры и гиппокампа, нарушение метаболической активности нервных клеток, спонгиоз и в отдельных случаях апоптоз клеток. Иммуногистохимическая идентификация выявила снижение кислого глиального белка, S-100 и повышение активности нейроспецифической енолазы.

Изменения содержания Ig M, IgA в крови, повышение уровня аутоантител к мозгоспецифическому белку (S-белка), к ДНКн, могут быть оценены как защитная физиологическая реакция на патологические изменения при воздействии ВХ [8]. Вместе с тем аутоиммунные реакции на белки мозга могут вызывать нарушение микроциркуляции, и, как следствие, снижение мозгового кровотока и локальную ишемию. Также важна роль воспалительных и иммунных реакций, регуляция которых осуществляется цитокинами, в развитии нарушений ЦНС. Повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . (регулятора воспаления, супероксиддисмутаза (СОД), роста новых сосудов, проницаемости гемаэнцефалического барьера) могут вызывать нарушение сосудистой регуляции.

Получены данные о развитии иммунных и воспалительных реакций в организме при действии химического фактора, о наличии общих медиаторов воспаления, иммунитета и взаимосвязи этих процессов со свободнорадикальным окислением в тканях внутренних органов [11]. Повреждающее действие свободнорадикального окисления носит универсальный характер и является составным элементом патологических процессов разнообразной этиологии [11, 12, 13].

В настоящее время одним из механизмов развития патологии ЦНС при воздействии ВХ, как и других нейротоксикантов, рассматривается интенсификация процессов ПОЛ в

мозговой ткани [9, 14]. Так, в условиях эксперимента на животных влияние ВХ сопровождается увеличением содержания в гомогенате мозга ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) взаимодействия МДА и тиобарбитуровой кислоты, характеризующих ПОЛ, восстановленного глутатиона (ВГ), СОД, снижением метаболитов оксида азота (NO). Стаж работы с ВХ влияет на снижение NO. Повышение ВГ и СОД является компенсаторным процессом антиоксидантной защиты (АОЗ).

Уменьшение уровня NO, выявленное в сыворотке крови у работающих и в ткани головного мозга у подопытных животных при воздействии ВХ, свидетельствует о едином нарушении активности нейрональной и эпителиальной изоформ фермента синтетазы NO [14]. Со снижением NO усиливаются свободно-радикальные процессы [15]. Кудаева И.В. и др. [9] считают, что точками приложения воздействия ВХ на ПОЛ и АОЗ являются оксид азота и СОД. СОД относят к ключевым ферментам АОЗ, ослабление которой вызывает нарушение неспецифического иммунитета и т.д. Установлена обратная связь между активностью СОД и NO.

В развитии расстройства микроциркуляции крови при воздействии ВХ могут иметь место аутоиммунные нарушения [3, 16], которые связаны с воспалительными процессами, сопровождающимися повышением адгезии (агломерации) лейкоцитов [16-19].

Лейкергия является физиологической реакцией, однако наличие в лейкоцитах ядра, жесткость конструкции, а также их способность к адгезии между собой и к стенкам сосудов, усиливающаяся при токсическом воздействии, вызывает увеличение сопротивления кровотоку, особенно в капиллярах, приводящему к нарушению микроциркуляции, развитию гипоксии и других патологических процессов [19].

К наиболее эффективным из сосудистых регуляторов, включая сосуды головного мозга, относят NO – расслабляющий фактор, вырабатываемый эндотелием сосудов [20]. Кроме центральной роли вазодилататора, NO выполняет функцию нейротрансмиттера, участвует в долговременном потенцировании памяти нейронов. NO регулирует сосудистый тонус, ингибирует адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, образования коллагена. При блокаде NO повышается артериальное давление. NO регулирует взаимодействия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-18 интерферон IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и др.), стимулирующих продукцию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM, селектинов), келоннов, факторов апоптоза, увеличивающих пролиферативную активность Т-лимфоцитов, НК-клеток, с противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-13). Даже на ранних стадиях развития иммуновоспалительных

процессов в сосудах соотношение Th1/Th2 цитокинов коррелирует с тяжестью нарушения гемодинамики и влияет на содержание NO [21]. NO, как мощный эндогенный вазодилататор, принимает участие в регуляции ЦНС, вегетативной нервной системы, системного и легочного сосудистого сопротивления, процессов коагуляции крови [22]. По эфферентным нервам регулирует деятельность органов дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Выявленное нами в крови работавших с ВХ понижение уровня цГМФ также может быть связано с уменьшением синтеза NO, который активирует растворимую гуанилатциклазу и, соответственно, влияет на уровень цГМФ [16]. цГМФ участвует во внутриклеточной регуляции (в том числе иммунной системы), снижает уровень внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток; как и NO, вызывает вазодилатацию. Таким образом, снижение содержания цГМФ в крови может быть одной из причин повышения артериального давления при воздействии ВХ и нарушений иммунной системы.

Изучению геночувствительности (и резистентности) организма к конкретному токсическому воздействию (в том числе ВХ) в настоящее время уделяется особое внимание.

У работающих с нефтепродуктами выявлен полиморфизм генома, участвующего в регуляции процессов ацетилирования, являющихся важным звеном биотрансформации ксенобиотиков, в частности гена ариламин-N-ацетилтрансферазы (NAT2) [23]. У лиц с медленным типом ацетилирования обнаружена склонность к канцерогенезу, особенно у курящих. Среди стажированных работников (стаж более 20 лет) увеличивалось число «быстрых» ацетилаторов. Аллели гена NAT2.4 и NAT2.5 можно считать протекторными, а аллели гена NAT2.7 – маркерами риска развития профзаболевания.

Выявлены маркеры восприимчивости к действию ВХ и его производных [24]. ВХ метаболизируется  $\text{CYP}_{450}2\text{E}_1$ , альдегиддегидрогеназой и глутатион-S-трансферазой, соответственно контролируемые генами  $\text{CYP}2\text{E}_1$ ,  $\text{ALDH}_2$  и  $\text{GSTT}_1$ . Ген репарации XRCC1 связан с канцерогенным действием ВХа, а с генами  $\text{CYP}2\text{E}_1$  и  $\text{ALDH}_2$  у работавших с ВХ имеется связь с возрастом, курением и повышением частоты СХО.

Определение данных геномаркеров (XRCC1 NAT2, XRCC1 и др.) может быть одним из объективных показаний (противопоказания) приема на работу с ВХ.

Таким образом, в патогенезе интоксикации наряду с нейро- и иммуотропным эффектами ВХ и его метаболитов во взаимодействии с другими нейрогуморальными медиаторами важное значение имеет снижение NO, которое может вызывать повышение

уровня провоспалительных цитокинов, атерогенеза, процессов ПОЛ, снижение АОЗ, содержания цГМФ, усиление адгезии эндотелиальных и иммунокомпетентных клеток, и, как следствие, нарушения микроциркуляции, в том числе в сосудах головного мозга. Определение содержания NO, IgG, ИЛ-4 и других биологически активных веществ, участвующих в защитно-приспособительных реакциях при иммуновоспалении [4, 9, 16, 20, 31], позволяет выявлять уровень адаптации к химическому воздействию. Полученные данные свидетельствуют о необходимости апробации и использования средств антиоксидантной защиты, а также нитросоединений в качестве протекторов для профилактики и лечения нарушений, вызываемых ВХ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонюженко В.А. Венилхлоридная болезнь – углеводородный нейротоксикоз. – Горький: Волго-Вятское книжн. изд-во, 1980. – 183 с.
2. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов / Под общ. ред. В.А. Филова. – М., 1990. – 732 с.
3. Могиленкова Л.А., Киселев Д.Б., Криницын Н.В., Филиппов В.Л. Влияние винилхлорида на состояние здоровья работающих // Химическая безопасность Российской Федерации в современных условиях: Сборник трудов Всероссийской научно-практической конф. / Под общей редакцией В.Р. Рембовского и А.С. Радилова. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2010. – С. 285-288.
4. Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Титов Е.А., Капустина Е.А. // Мед. труда. – 2008. – №8. – С. 22-26.
5. Заева Г.Н. О канцерогенных свойствах ВХа // Гигиена труда. – 1976. - №4. – С. 46-48.
6. Бягошкина В.М., Жевелик Ю.С. Наш опыт использования методики определения тиаминсоединений в моче для диагностики новообразований // Лаб. дело. –1975. – №7. – С. 411-414.
7. Шаяхметов С.Ф., Дьячков М.П., Мещаков Н.М. Оценка профессионального риска нарушения здоровья работников предприятий химической промышленности// Мед. труда.– 2008. – №8. – С.27-33.
8. Бодиенкова Г.М. Особенности иммунологической реактивности работающих в условиях воздействия различных нейротоксикантов // Мед. труда. – 2008. – №8. – С.3-6.

9. Кудаева И.В., Бударина Л.А., Маснавиева Л.Б. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксичных веществ различной природы // Мед. труда.– 2008. – №8. – С.7-12.
10. Соседова Л.М., Капустина Е.А., Титов Е.А. Морфо-функциональные нарушения у крыс при воздействии ВХом в отдаленном периоде интоксикации // Мед. труда и пром. экол.– 2008. – №1. – С.24-29.
11. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств // Вестн. РАМН. - 2004. - №2. - С. 34-40.
12. Фридович И. // Свободные радикалы в биологии. – М., 1979. – Т.1. – С. 272-314.
13. Gilbert D.L. Significance of Oxygen on earth in Oxygen and Living Processes. – New York, 1981. - P. 73-105.
14. Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б. Клинико-экспериментальные параллели биохимических изменений при действии нейротоксикантов различной природы //Окружающая среда и здоровье человека: Второй Санкт-Петербургский международный экологический форум, 1-4 июля 2008 г. / ВРВМА. Приложение Ч.1. – 2008. – №3 (23). – С.19.
15. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. // *Physiol. Rev.* – 2007. – V. 87, №1. – P. 89-120.
16. Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р. Явления лейкергии в патогенезе гемодинамических расстройств при профинтоксикации // Токсикол. вестн. – 2006. – №5. – С. 8-13.
17. Зефиоров А.Л. Медиаторы, эволюция представлений. // Вестн. РАМН. – 2005. - №1. - С.49-52.
18. Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т.4. Энергоресурсы организма и физиология выживания. – С.Пб.: Наука, 2004. – 262 с.
19. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии. // Вестн. РАМН. – 2004. – №4. – С.3-13.
20. Kohno M., Yokokawa K., Minami M. et al. Plasma levels of nitric oxide and related vasoactive factors following long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with essential hypertension // *Metabolism.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1256-1259.
21. Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. The cytokine network in congestive heart failure: disbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators // *Europ. Heart J.* - 1998. – Vol. 19. – A. 170.
22. Ouvina S.M., La Greca R.D., Zanozo N.L. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet action in hypertensive and diabetic type II // *Thromb. Res.* 2001. – Vol. 102. – P. 107-114.

23. Макарова О.В., Викторова Т.В., Каримова Л.К., Яценко Т.Н. Полиморфизм генома NAT-2 у рабочих нефтехимических производств // Гигиена и санитария. – 2004. – №6. – С. 63-65. Макарова О.В., Викторова Т.В., Каримова Л.К., Яценко Т.Н. Полиморфизм генома NAT-2 у рабочих нефтехимических производств // Гиг. и сан. – 2004. – №6. – С. 63-65.

24. Wong R.-H., Wang J.-D., Hsich L.-L., Cheng T.-V. XRCC1, CYP2E1 and ALDH2 genetic polymorphism and sister chromatid exchange frequency alteration amongst vinyl chloride monomer exposed polyvinyl chloride workers // Arch. Toxicol. – 2003. – Vol.77, №8. – P. 433-440.