

**ЭНДОГЕННЫЕ И ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ГАСТРИТА У ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ С ВЫСОКОТОКСИЧНЫМИ
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

Фомичев А.В.¹, Халимов Ю.Ш.², Голофеевский В.Ю.², Кузьмич В.Г.², Музуров К.В.²,
Язенок А.В.², Малышева Е.В.², Разгильдина Н.Д.³, Пантелеева А.А.^{3,4},
Мирошникова В.В.³, Пчелина С.Н.^{3,4}

- 1) Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства». 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.
- 2) Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
- 3) Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт». 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова роща, 1.
- 4) Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

fomichoff74@mail.ru +9213619717

Резюме: В результате настоящего исследования выделена группа эндогенных и экзогенных факторов развития хронического гастрита у лиц, работающих на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных фосфорорганических соединений. Эндогенными факторами являются: возраст до 30 лет, генотип QR по полиморфному варианту Q191R гена параоксоназы 1, экзогенным - характер трудовой деятельности, свидетельствующий о возможном взаимодействии организма с фосфорорганическими соединениями. Лиц, осуществляющих работы с ФОС, и являющихся носителями генотипа QR варианта Q191R гена параоксоназы 1 необходимо выделять в группу риска формирования патологии ЖКТ (хронический гастрит) для динамического наблюдения с целью ранней диагностики и проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: параоксоназа 1, генотип, фосфорорганические вещества, хронический гастрит, генетический полиморфизм.

ENDOGENOUS AND EXOGENOUS FACTORS OF DEVELOPMENT OF CHRONIC GASTRITIS IN PERSONS WORKING WITH HIGH-TOTAL PHOSPHORORGANIC SUBSTANCES

Fomichev A.V.¹, Halimov Yu. Sh.², Golofeevsky V.Y.², Kuzmich V.G.², Muzurov K.V.², Yazenok A.V.², Malysheva E.V.², Razgildina N.D.³, Panteleeva A.A.^{3,4}, Miroshnikova V.V.³, Pchelina S.N.^{3,4}

- 1) The federal state scientific institution «Institute of toxicology Federal medico-biological agency» Russia, 192019, Saint Petersburg, Bekhterevst., 1.
- 2) The federal state budget military educational institution of higher education «Military medical academy named after S.M. Kirov». Russia, 194044, St. Petersburg, Academician Lebedevst., 6.
- 3) The federal state budgetary institution «B.P. Konstantinov Saint Petersburg nuclear physics institute» National Research Center «Kurchatov institute». Russia, 188300, Leningrad Region, Gatchina, Orlovvaroshcha, 1.
- 4) The Federal state budgetary institution of higher education «First Pavlov St. Petersburg state medical university». Russia, 197022, St. Petersburg, L'vaTolstogost., 6-8.

Abstract: As a result of this study, a group of endogenous and exogenous factors of development of chronic gastritis in individuals working at storage facilities and the destruction of highly toxic organophosphorus compounds has been identified. The endogenous factors are: the age of up to 30 years, the genotype of QR according to polymorphic variant Q191R of the gene of paraoxonase 1, the exogenous are the nature of labor activity, indicating a possible interaction of the organism with organophosphorus compounds. Individuals working out with OPC and carrying the QR genotype QR variant Q191R gene of the paraoxonase 1 should be identified as a group with risk for the formation of gastrointestinal pathology (chronic gastritis) for dynamic monitoring with the purpose of early diagnostic and the provision of preventive and curative measures.

Key words: paraoxonase 1, genotype, phosphororganic substances, chronic gastritis, genetic polymorphism.

Введение

Фосфорорганические соединения (ФОС) широко распространены в промышленности, сельском хозяйстве, в быту и до настоящего времени – в военной сфере, поэтому изучение их воздействия на организм человека при производстве, хранении и утилизации составляет особую актуальную проблему для профилактической и клинической медицины.

В исследованиях последних лет, осуществленных сотрудниками Федерального медико-биологического агентства России и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, установлено, что у лиц, имеющих длительный контакт с ФОС, имеет место увеличение частоты развития патологии различных внутренних органов. Так, статистические показатели уровня первичной и общей заболеваемости персонала объектов хранения и уничтожения высокотоксичных химикатов фосфорорганической природы свидетельствуют, что болезни органов пищеварения занимают II-III место в структуре заболеваемости, уступая лишь болезням органов дыхания [1, 2].

В результате продолжительных исследований было констатировано, что на персонал объектов воздействует комплекс неблагоприятных факторов, к которым относятся высокие физические нагрузки, нарушение терморегуляции вследствие работы в средствах защиты, хронический стресс, десинхроноз, асинхронный режим питания и водопотребления, возможное воздействие субпороговых доз высокотоксичных химических соединений и т.д. В целом же, выделить наиболее значимый экзогенный фактор для формирования патологии внутренних органов практически невозможно [3, 4, 5].

При оценке показателей заболеваемости персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия (ОХУХО) по XI классу болезней были получены данные о более частой патологии органов пищеварения у лиц, выполняющих функциональные обязанности по I группе (непосредственно работающие с токсическими агентами в средствах защиты) по сравнению с персоналом обеспечения [6]. В частности, на 3-х из 5-ти функционирующих объектах был выявлен статистически более высокий уровень общей заболеваемости патологией органов пищеварения у военнослужащих, работающих непосредственно с высокотоксичными фосфорорганическими химикатами [1, 2].

В ходе выполненных ранее эндоскопическом и морфологическом исследованиях было выявлено, что для персонала объектов хранения и уничтожения ФОС были характерны более выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки желудка, чем в группе контроля, зачастую в виде эрозивного гастрита. Выявленные изменения были ассоциированы с морфологическими признаками воспаления слизистой оболочки

желудка в виде отека, фиброза, нарушениями микроциркуляции на фоне высокой инфицированности *Helicobacter pylori* [7].

Анализ накопленных фактов и попытка осмысления патоморфогенеза патологии слизистой оболочки желудка у военнослужащих ОХУХО привели к необходимости поиска связи между различными ферментативными системами и генотипом человека (генетическим полиморфизмом), а также изменениями активности этих ферментов в зависимости от различных экзогенных факторов.

Так, известно, что в организме человека существует ряд ферментов, защищающих его от токсичного действия ФОС и объединенных в понятие «эстеразный статус». Среди них следует отметить ацетилхолинэстеразу (АХЭ), бутирилхолинэстеразу (БХЭ), нейротоксичную эстеразу (НТЭ), карбоксилэстеразу (КЭ), а также параоксоназу (ПОН) [8, 9]. Параоксоназы относятся к классу А-эстераз. Фосфорорганические вещества не ингибируют данные ферменты, а напротив, являются для них субстратами, в отличие от В-эстераз (АХЭ, БХЭ, КЭ, НТЭ), которые являются мишенями для ФОС. Параоксоназы человека разделены на три подсемейства (PON1, PON2 и PON3), однако высокой активностью гидролиза ФОС обладает только параоксоназа 1 (PON1)[9,10].

Целью исследования явилось изучение связей между развитием хронического гастрита и эндогенными и экзогенными факторами (группа работ (1), возраст (2), активность параоксоназы (3), генотипы Q191R (4), L54M (5), C108T (6)) у лиц, работающих с высокотоксичными фосфорорганическими веществами.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Было обследовано 135 пациентов мужского пола. В *первую* группу были включены 69 человек, непосредственно работающих с ФОС в средствах защиты (средний возраст $38,48 \pm 5,52$ лет). *Вторую* группу составили лица, занимающиеся обеспечением деятельности объекта (водители транспорта на территории объектов, службы обеспечения охраны, сотрудники пожарной службы и др.) – 28 человек (средний возраст $39,61 \pm 4,38$ лет). В *третью* группу (контрольную) при плановом медицинском обследовании были отобраны 38 мужчин (средний возраст $38,17 \pm 7,36$ лет), не имевших в анамнезе контакта с ФОС.

Активность PON1 в сыворотке крови измеряли кинетическим методом с параоксоном в качестве субстрата на спектрофотометре Smart Spec-Plus (BioRad,

США) [11]. Активность PON1 выражали в единицах активности: за 1 единицу активности принимали 1 нмоль р-нитрофенола, образующийся в 1 мин на 1 мл сыворотки крови.

ДНК выделяли фенол-хлороформным методом. Для идентификации полиморфных аллелей в гене PON1 C(-108)T, Q191R, L54M использовали амплификацию соответствующих участков генов методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом [11].

Клиническое обследование включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), биопсию слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки с последующей гистологической верификацией диагноза.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета прикладных программ Excel 2010 и SPSS Statistics 11 for Windows.

С целью проверки гипотезы о наличии взаимосвязей между выявленным у обследуемого контингента заболеванием ЖКТ (хронический гастрит) и имеющимися фоновыми факторами (группа работ, возраст, активность PON1, полиморфные варианты гена PON1:Q191R, L54M, C108T) был применён логлинейный анализ.

В процессе данного статистического исследования была составлена многомерная таблица сопряжённости исходных данных, в которой все переменные были представлены в категориальной шкале.

При анализе категориальных переменных наличие у обследуемого заболевания (хронический гастрит) мы рассматриваем, как переменную, вероятно зависящую от факторов – группа работ, активность PON1, аллельные варианты гена PON1(Q191R, L54M и C(-108)T).

Для шестифакторной таблицы сопряжённости, в которой факторы: A (группа работ) исследуется на i уровнях ($i=1, 2, 3$), B (возраст) исследуется на j уровнях ($j=1, 2, 3$), C (активность параоксоназы) исследуется на k уровнях ($k=1, 2, 3$), D (аллель Q191R) исследуется на l уровнях ($l=1, 2, 3$), E (аллель L54M) исследуется на m уровнях ($m=1, 2, 3$), F (аллель C108T) исследуется на o уровнях ($o=1, 2, 3$), логлинейная модель для прогнозируемой частоты наблюдений имеет вид:

$$\begin{aligned}
 \ln n_{ijklmo}^* = & \lambda + \lambda_i^A + \lambda_j^B + \lambda_k^C + \lambda_l^D + \lambda_m^E + \lambda_o^F + \lambda_{ij}^{AB} + \lambda_{ik}^{AC} + \lambda_{il}^{AD} + \lambda_{im}^{AE} + \lambda_{io}^{AF} + \lambda_{jk}^{BC} + \lambda_{jl}^{BD} \\
 & + \lambda_{jm}^{BE} + \lambda_{jo}^{BF} + \lambda_{kl}^{CD} + \lambda_{km}^{CE} + \lambda_{ko}^{CF} + \lambda_{lm}^{DE} + \lambda_{lo}^{DF} + \lambda_{mo}^{EF} + \lambda_{ijk}^{ABC} + \lambda_{ijl}^{ABD} + \lambda_{ijm}^{ABE} \\
 & + \lambda_{ijo}^{ABF} + \lambda_{ikl}^{ACD} + \lambda_{ikm}^{ACE} + \lambda_{iko}^{ACF} + \lambda_{ilm}^{ADE} + \lambda_{ilo}^{ADF} + \lambda_{imo}^{AEF} + \lambda_{jkl}^{BCD} + \lambda_{jkm}^{BCE} + \lambda_{jko}^{BCF} \\
 & + \lambda_{jlm}^{BDE} + \lambda_{jlo}^{BDF} + \lambda_{jmo}^{BEF} + \lambda_{klm}^{CDE} + \lambda_{klo}^{CDF} + \lambda_{kmo}^{CEF} + \lambda_{lmo}^{DEF} + \lambda_{ijkl}^{ABCD} + \lambda_{ijkm}^{ABCE} \\
 & + \lambda_{ijko}^{ABCF} + \lambda_{ijlm}^{ABDE} + \lambda_{ijlo}^{ABDF} + \lambda_{ijmo}^{ABEF} + \lambda_{iklm}^{ACDE} + \lambda_{iklo}^{ACDF} + \lambda_{ikmo}^{ACEF} + \lambda_{ilmo}^{ADEF} \\
 & + \lambda_{jklm}^{BCDE} + \lambda_{jklo}^{BCDF} + \lambda_{jkmo}^{BCEF} + \lambda_{jlmo}^{BDEF} + \lambda_{klmo}^{CDEF} + \lambda_{ijklm}^{ABCDE} + \lambda_{ijklo}^{ABCDF} + \lambda_{ijkmo}^{ABCEF} \\
 & + \lambda_{ijlmo}^{ABDEF} + \lambda_{iklmo}^{ACDEF} + \lambda_{jklmo}^{BCDEF} + \lambda_{ijklmo}^{ABCDEF}
 \end{aligned}$$

где,

$\ln n_{ijklmo}^*$ – логарифм теоретической частоты наблюдений на $ijklmo$ сочетаний уровней факторов А, В, С, D, Е и F;

λ – логарифм константы;

$\lambda_i^A, \lambda_j^B, \lambda_k^C \dots$ – логарифмы эффектов факторов А, В, С ... соответственно на $i, j, k \dots$

уровнях.

$\lambda_{ij}^{AB}, \lambda_{ik}^{AC}, \lambda_{il}^{AD} \dots$ – логарифмы эффектов взаимодействия факторов А и В, А и С, А и D ... соответственно на $ij, ik, il \dots$ сочетаниях уровней факторов.

Для проверки адекватности модели использовали критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

В предыдущих исследованиях [12] была изучена активность ферментов «эстеразного статуса» у персонала ОХУХО в сравнении с группой контроля. Активность ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы не имела статистически значимых различий в группах. Однако, уровень активности PON1 у лиц 1 группы, непосредственно работающих с ФОС, превышал данный показатель в группе контроля в 1,9 раз (таблица 1).

Таблица 1
Активность ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и параоксоназы-1

Группа	Активность АХЭ (мкмоль/сек*л) Me[Q ₁ ; Q ₃]	Активность БХЭ (ммоль/сек*л) Me[Q ₁ ; Q ₃]	Активность PON1 (нмоль/мин*мл) Me [Q ₁ ;Q ₃]
1 группа	160,0 [134,96; 196,41]	53,1[44,50; 61,65]	61,43 [27,96; 99,41]*
2 группа	159,0 [148,50; 189,00]	59,0[50,25; 65,70]	58,95 [25,42; 133,35]
3 группа (контроль)	164,0 [126,28; 204,74]	54,1[48,20; 59,10]	31,96 [25,00; 70,66]

*различия в 1 и 3 группе достоверны, $p < 0,05$

Известно, что активность параоксоназы зависит от ряда факторов, в том числе генетических вариантов PON1 (генетического полиморфизма), что во многом может определять чувствительность организма к воздействию ксенобиотиков

фосфорорганической природы и, следовательно, возможность развития патологии со стороны внутренних органов[10,11,13].

На первом этапе нашего исследования было проведено клиническое обследование обследуемого контингента, при котором выявлялся ряд заболеваний органов пищеварения. Наиболее частой патологией в обследуемых группах был хронический гастрит (таблица 2).

Таблица 2

Избранные результаты клинического исследования

Патология	Группы обследованных		
	1 группа (n = 69)	2 группа (n = 28)	3 группа (n = 38)
Отсутствие заболеваний ЖКТ	14	6	14
Наличие заболеваний ЖКТ	55	22	24
Хронический гастрит	36	15	20

Учитывая предварительные данные о имеющихся различиях уровня активности эстераз в обследуемых группах, мы провели сравнительную оценку показателей активности PON1 в группах обследуемых лиц при дополнительной их стратификации по признаку наличия или отсутствия хронических заболеваний ЖКТ, а также среди лиц с верифицированным хроническим гастритом (таблица 3).

Таблица 3

Активность параоксоназы 1 в зависимости от наличия патологии пищеварительной системы

Патология ЖКТ	Активность PON1 (нмоль/мин*мл)		
	1 группа Me[Q ₁ ; Q ₃]	2 группа Me[Q ₁ ; Q ₃]	3 группа Me[Q ₁ ; Q ₃]
Наличие заболеваний ЖКТ	65,80 [27,98; 100,42]*	47,65 [22,35; 65,15]	27,10 [21,24; 74,78]
Отсутствие заболеваний ЖКТ	36,38 [24,91; 75,74]	135,44[29,48;177,35]	38,49 [30,00; 71,91]
Хронический гастрит	96,40 [65,45; 127,95]*	83,46 [39,56; 169,71]**	27,11 [22,09; 37,09]
* – различия 1 группы с 3 группой статистически значимы, p<0,05; ** – различия во 2 и 3 группе статистически значимы, p<0,05.			

Анализ активности PON1 выявил отсутствие различий у лиц без патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) среди лиц 1-3 групп, несмотря на высокий средний уровень активности PON1 во 2-й группе обследованных (значения показателя имели значительную дисперсию). В то же время, у лиц с признаками хронических заболеваний (1-я группа) активность PON1 достоверно превышала аналогичный показатель в группе контроля.

В результате дальнейшего анализа было установлено, что наиболее высокая активность PON1 определялась в 1-й группе лиц с диагностированным хроническим гастритом. Данное обстоятельство явилось целью проверки гипотезы о наличии взаимосвязей между выявленным заболеванием ЖКТ (хронический гастрит) у обследуемого контингента и имеющимися фоновыми факторами (группа работ, возраст, активность PON1, полиморфные варианты Q191R, L54M, C(-108)T гена PON1 методом логлинейного анализа.

Для анализируемых переменных (к-факторов), измеряемых в категориальной шкале был предусмотрен тип обозначений, представленный в таблице 4.

Таблица 4

Порядок обозначения анализируемых переменных (к-факторов)

к-фактор	№	Категориальные значения
Группа работ	1	1 – контакт; 2 – обеспечение; 3 – контроль
Возраст	2	1 – до 30 лет; 2 – 30-40 лет; 3 – старше 40 лет
Активность PON1	3	1 – до 90 нмоль/мин*мл; 2 – 90-180 нмоль/мин*мл; 3 – более 180 нмоль/мин*мл
Генотип по полиморфному варианту Q191R гена PON1	4	1 – QQ; 2 – QR; 3 – RR
Генотип по полиморфному варианту L54M гена PON1	5	1 – LL; 2 – LM; 3 – MM
Генотип по полиморфному варианту C108T гена PON1	6	1 – CC; 2 – CT; 3 – TT
Хронический гастрит	7	0 – не выявлен; 1 – выявлен

Первым этапом логлинейного анализа было выявление и проверка наиболее приемлемого количества одновременно анализируемых к-факторных взаимодействий. Результаты расчётов представлены в таблице 5

Таблица 5

Результаты проверки адекватности моделей к-факторных взаимодействий при рассмотрении частоты возникновения гастрита

к-фактор	Число степеней свободы	Максимум правдоподобия χ^2	Вероятность максимума правдоподобия χ^2	Критерий χ^2 Пирсона	Вероятность χ^2 Пирсона
2	72	208,30	0,00	419,77	0,00
3	220	32,73	0,00	63,28	0,00
4	400	11,82	0,01	27,74	0,00
5	432	0,21	0,92	0,18	0,92

Анализ таблицы 5 показывает, что наиболее адекватная модель для выявления наиболее приемлемого количества одновременно анализируемых к-факторных взаимодействий наблюдается при включении четырёх факторов (к-фактор=4) (вероятность максимума правдоподобия χ^2 и χ^2 Пирсона менее 0,05). Добавление в модель пятого фактора (к-фактор=5) не допустимо, так как «вероятность максимума правдоподобия χ^2 и χ^2 Пирсона» больше уровня значимости равного 0,05. Таким образом, получившаяся четырёхфакторная модель является приемлемой.

Следующим этапом логлинейного анализа явилось выявление взаимодействий и выявление из них статистически значимого сочетания исследуемых факторов.

В результате статистического подсчёта были получены данные по 1206 двух-, трёх- и четырёхфакторным взаимодействиям. При анализе полученных результатов (таблица 6) было выделено только одно значимое четырёхфакторное взаимодействие между факторами: 1 – группа работ (контакт), 2 – возраст (до 30 лет), 3 – генотип 191QR гена PON1 и 4 – хронический гастрит (оценка взаимосвязи – 34,02 при уровне значимости меньше 0,01).

Таблица 6

Фрагмент общей таблицы «Оценка параметров взаимодействия факторов у пациентов с хроническим гастритом»

Группа пациентов	Возраст	Генотип	Оценка	Стандартная ошибка	Z	Значимость
...						
1	до 30	QQ	0,69	8940,48	0,00	1,00
		QR	34,02	1,14	29,93	0,001*
		RR	-3,21	13394,33	0,00	1,00
	30-40	QQ	-1,70	7806,68	0,00	1,00
		QR	0,00	0,00	0,00	0,00
		RR	-2,58	9235,54	0,00	1,00
	более 40	QQ	-20,72	7431,73	-0,00	0,99
		QR	-1,89	9386,94	0,00	1,00
		RR	-38,72	11378,98	-0,00	0,99
2	до 30	QQ	0,00	0,00	0,00	0,00
		QR	15,09	8288,64	0,00	0,99
		RR	-2,46	4182,50	-0,00	1,00
	30-40	QQ	0,00	0,00	0,00	0,00
		QR	0,00	0,00	0,00	0,00

	более 40	RR	19,74	7191,35	0,00	0,99
		QQ	0,00	0,00	0,00	0,00
		QR	0,69	8269,97	0,00	1,00
		RR	0,00	0,00	0,00	0,00
3	до 30	QQ	0,00	0,00	0,00	0,00
		QR	2,83	3266,32	0,00	0,99
		RR	0,00	0,00	0,00	0,00
	30-40	QQ	0,00	0,00	0,00	0,00
		QR	0,00	0,00	0,00	0,00
		RR	-0,79	3563,13	0,00	1,00
	более 40	QQ	0,00	0,00	0,00	0,00
		QR	1,54	3563,13	0,00	1,00
		RR	0,00	0,00	0,00	0,00
	...					
4	более 40	TT	0,00	0,00	0,00	0,00

* взаимодействие между факторами, $p < 0,01$

Таким образом, анализ взаимосвязей позволяет сделать вывод, что наиболее часто хронический гастрит встречается у пациентов, контактирующих с ФОВ в возрасте до 30 лет преимущественно с генотипом QR по полиморфному варианту Q191R гена параоксоназы 1.

Обсуждение результатов

В результате данного исследования было установлено, что для лиц, выполняющих работы с высокотоксичными фосфорорганическими веществами по 1-й группе был характерен более высокий уровень активности PON1, чем у пациентов группы контроля и лиц, осуществляющих трудовую деятельность на объектах хранения и уничтожения ФОС по 2-й группе работ. Кроме этого, повышение активности PON1 было характерно для контингента 1-й группы, имеющего хронические заболевания ЖКТ, в частности, хронический гастрит.

Как и большинство эстераз, параоксаназа 1 является зависимой от ряда экзогенных и эндогенных факторов. В настоящее время подробно изучаются взаимосвязи активности PON1 и ее генотипа с формированием соматической патологии (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.) [14], однако, в большинстве исследований не освещается аспект воздействия экзогенных факторов. Учитывая, данные о повышенной активности параоксоназы 1 у лиц 1-й группы и тот факт, что PON1 является эстеразой, активно гидролизующей ФОС, нами была принята во внимание вероятность возможного контакта исследуемого контингента с фосфорорганическими веществами в процессе профессиональной деятельности.

Кроме этого, выявленное у обследуемого контингента хроническое заболевание органов пищеварения (хронический гастрит) является полиэтиологичным, что в свою очередь затрудняет определение превалирующего этиологического фактора, поэтому с целью выявления ведущих факторов развития данной патологии был проведен логлинейный анализ.

Исходя из полученных данных, для пациентов с диагностированным хроническим гастритом было характерно: принадлежность к 1-й группе работ, молодой возраст (до 30 лет) и генотип QR по полиморфному варианту Q191R гена параоксоназы 1. В данной комбинации факторов можно предположить, что хроническое воспаление слизистой оболочки желудка в раннем возрасте, у данных лиц может формироваться в том числе из-за нарушения функции фермента параоксоназы 1 вследствие структурного полиморфизма, приводящего к замене аминокислоты. Нужно отметить, что аллель 191R с одной стороны ассоциирован с усилением способности параоксоназы 1 к гидролизу ФОС, а с другой стороны - со снижением ее противовоспалительной и антиоксидантной активности [15]. Снижение способности PON1 гидролизовать окисленные липиды была отмечена в частности при болезни Крона и других воспалительных заболеваниях кишечника [16, 17]. Данное обстоятельство может являться показанием для определения активности PON1 и полиморфных вариантов PON1 с целью дальнейшего уточнения механизмов формирования патологии внутренних органов.

Заключение

В результате настоящего исследования выделена группа эндогенных и экзогенных факторов развития хронического гастрита в молодом возрасте у лиц, работающих на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных фосфорорганических соединений. Эндогенным фактором является генотип QR по полиморфному варианту Q191R гена параоксоназы 1, экзогенным - характер трудовой деятельности, свидетельствующий о возможном взаимодействии организма с фосфорорганическими соединениями.

Лиц, осуществляющих работы с ФОС, и являющихся носителями генотипа QR варианта Q191R гена параоксоназы 1 необходимо выделять в группу риска формирования патологии ЖКТ (хронический гастрит) для динамического наблюдения с целью ранней диагностики и проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Сосюкин А.Е., Язенок А.В. Данные стационарного обследования персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия. Воен.- мед. журн. 2008;2: 25–7.
2. Фомичев А.В., Халимов Ю.Ш., Загородников Г.Г., Язенок А.В., Горичный В.А., Кассихин А.С. и др. Особенности заболеваний органов пищеварения у военнослужащих, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями. Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2017;3(59):12-7.
3. Петленко С.В., Кашуро В.А., Говердовский Ю.Б., Малахова Е.А., Мешкова М.Е., Долго-Сабуров В.Б. Морфо-функциональные изменения клеточного иммунитета при воздействии комплекса факторов объектов хранения химического оружия в ранние сроки работы с токсикантами. Биомед. журн. «Medline.ru». 2018; 19:1-19.
4. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Иванов М.Б., Степанов С.В., Скоморохова Е.Б. Изменение показателей энергетического обмена в условиях десинхроноза. Научные труды V съезда физиологов СНГ, V съезда биохимиков России, Конференция ADFLIM. 2016:182.
5. Горичный В.А., Язенок А.В., Иванов М.Б., Загородников Г.Г., Чепурнов В.А., Лазаренко Д.Ю., Жекалов А.Н. Оценка рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у персонала химически опасных объектов. Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2015;2(50):96-99.
6. Федеральный закон «О социальной защите граждан, занятых на работах с химическим оружием» от 7.11 2000 г. № 136-ФЗ.
7. Голофеевский В.Ю., Фомичев А.В., Халимов Ю.Ш., Язенок А.В., Кузьмич В.Г., Малышева Е.В. Эндоскопические и морфологические особенности патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями. Биомед. журн. «Medline.ru». 2014;15:605-19.
8. Курдюков И.Д., Шмурак В.И., Надеев А.Д., Войтенко Н.Г., Прокофьева Д.С., Гончаров Н.В. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. Токсикологический вестник. 2012;6(116):6-12.
9. Рудакова Е.В. О-фосфорилированные этилтрифторлактаты и гексафторизопропанола как ингибиторы сериновых эстераз *in vitro* и *in vivo*: дис. канд. хим. наук. Черноголовка; 2014.
10. Boehm D, Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Berdowska I, Zielinski B et al. Paraoxonase-1 status in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(1):93-9.

11. Разгильдина Н.Д., Мирошникова В.В., Фомичев А.В., Малышева Е.В., Пантелеева А.А., Пчелина С.Н. Исследование активности параоксоназы 1 у работников предприятий, длительно контактирующих с фосфорорганическими соединениями. Экологическая генетика. 2017;15(1):57-63.
12. Фомичев А.В., [Мирошникова В.В.](#), [Халимов Ю.Ш.](#), [Голофеевский В.Ю.](#), [Язенюк А.В.](#), [Кузьмич В.Г.](#) и др. «Эстеразный статус» у работников предприятий по хранению и утилизации фосфорорганических веществ, имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2017;24(1):52-7.
13. Rothem L, Hartman C, Dahan A, Lachter J, Eliakim R, Shamir R. Paraoxonases are associated with intestinal inflammatory diseases and intracellularly localized to the endoplasmic reticulum Free Radic Biol Med. 2007;43(5):730-9.
14. Ким М.В., Скорюкова С.А., Быстрова А.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. Полиморфизм Q192R гена параоксоназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2014;21(2):69-72.
15. Costa L. G., Richter R. J., Li W.-F., Cole T., Guizzetti M., Furlong C. E. Paraoxonase (PON1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. Biomarkers. 2003;8(1):1–12.
16. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen. Pharmacol. 1998; 31(3):329-36.
17. You T, Lv J, Zhou L. PON1 Q192R and L55M Polymorphisms and Organophosphate Toxicity Risk: A Meta-Analysis. DNA Cell Biol. 2013; 32(5):252-9.

Bibliography

1. Sosjukin A.E., Jazenok A.V. The data of a stationary survey of the personnel of storage and destruction of chemical weapons. Voen.- med. journ. 2008;2: 25–7.(In Russ.)
2. Fomichev A.V., Halimov Yu.Sh., Zagorodnikov G.G., Yazenok A.V., Gorichny V.A., Kassihin A.S. et al. Features of diseases of the digestive system s ervicemen engaged in work with organophosphorus compounds. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoi Akademii. 2017;3(59):12-7. (In Russ.)
3. Petlenko S.V., Kashuro V.A., Goverdovskij Ju.B., Malahova E.A., Meshkova M.E., Dolgo-Saburov V.B. Morpho-functional changes in cellular immunity under the

- influence of chemical weapons in the early periods of work with toxicants. Biomed. journal. «Medline.ru».2018;19:1-19.(In Russ.)
4. Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Ivanov M.B., Stepanov S.V., Skomorohova E.B. Change in the parameters of energy metabolism in conditions of desynchronosis. Nauchnye trudy V s'ezda fiziologov SNG, V sezda biohimikov Rossii, Konferencija ADFLIM.2016:182. (In Russ.)
5. Gorichnyj V.A., Jazenok A.V., Ivanov M.B., Zagorodnikov G.G., Chepurnov V.A., Lazarenko D.Ju., Zhekalov A.N. Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases in personnel of chemically hazardous objects. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoi Akademii. 2015;2(50):96-99. (In Russ.)
6. Federal'nyj zakon «O social'noj zashhite grazhdan, zanjatyh na rabotah s himicheskim oruzhiem» from 7.11.2000 № 136-FZ. (In Russ.)
7. Golofeevskij V.Ju., Fomichev A.V., Halimov Ju.Sh., Jazenok A.V., Kuz'mich V.G., Malysheva E.V. Esterase activity among patients with gastrointestinal diseases working at the plants providing storage and disposal of organophosphorus compounds. Biomed. journal. «Medline.ru».2014;15:605-19. (In Russ.)
8. Kurdjukov I.D., Shmurak V.I., Nadeev A.D., Vojtenko N.G., Prokof'eva D.S., Goncharov N.V. "Esterase status" of the organism at exposure to toxic substances and pharmaceutical preparations. Toxicological review.2012;6(116):6-12. (In Russ.)
9. Rudakova E.V. O-phosphorylated ethyl trifluorolactates and hexafluoroisopropanol as inhibitors of serine esterases in vitro and in vivo: Diss. cand. chem. Sci.Chernogolovka; 2014. (In Russ.)
10. Boehm D, Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Berdowska I, Zielinski B et al. Paraoxonase-1 status in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(1):93-9.
11. Razgil'dina N.D., Miroshnikova V.V., Fomichev A.V., Malysheva E.V., Panteleeva A.A., Pchelina S.N. Investigation of paraoxonase 1 activity of the workers at the plant, who have long-term contact with organophosphorus compounds. Ecological genetics. 2017;15(1):57-63. (In Russ.)
12. Fomichev A.V., Miroshnikova V.V., Chalimov U.S., Golofeevskiy V.U., Yazenok A.V., Kuzmich V.G. et al. Esterase activity among patients with gastrointestinal diseases working at the plants providing storage and disposal of organophosphorus compounds. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2017;24(1):52-7. (In Russ.)

13. Rothem L, Hartman C, Dahan A, Lachter J, Eliakim R, Shamir R. Paraoxonases are associated with intestinal inflammatory diseases and intracellularly localized to the endoplasmic reticulum. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):730-9.
14. Kim M.V., Skoryukova S.A., Bystrova A.A., Baranova E.I., Pchelina S.N., Shlyakhto E.V. Specifics of lipid metabolism and atorvastatin efficacy in type 2 diabetes with carriage of various polymorphisms of cholesterol ester carrying protein taq1b gene. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(10):24-9. (In Russ.)
15. Costa L. G., Richter R. J., Li W.-F., Cole T., Guizzetti M., Furlong C. E. Paraoxonase (PON1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. *Biomarkers*. 2003;8(1):1–12.
16. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol*. 1998;31(3):329-36.
17. You T, Lv J, Zhou L. PON1 Q192R and L55M Polymorphisms and Organophosphate Toxicity Risk: A Meta-Analysis. *DNA Cell Biol*. 2013;32(5):252-9.