

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ,
РАБОТАЮЩИХ С ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

Фомичев А.В.¹, Жирков И.И.², Голофеевский В.Ю.², Сосюкин А.Е.¹,
Малышева Е.В.¹, Кузьмич В.Г.², Литвинцев Б.С.¹, Юдин М.А.³

- 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 образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
тел. +7(921)361-97-17 (Фомичев А.В.)
e-mail: fomichoff74@mail.ru (Фомичев А.В.)*

Резюме: Целью нашей работы, было установить особенности изменения морфофункционального состояния печени у лиц, работающих с высокотоксичными химическими веществами фосфорорганической природы. Было обследовано 48 мужчин, сопоставимых по возрасту, разделенных на группы. Формирование групп обследуемых осуществляли на основании результатов стационарного обследования. Основными критериями для включения в группы были данные ультразвукового исследования печени (увеличение её размеров и повышение эхогенности) и принадлежность к различным категориям работ, осуществляемых на предприятиях хранения и уничтожения фосфорорганических соединений. Производили оценку трофологического статуса, данные биохимических показателей сыворотки крови, результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости. Было установлено, что у всех обследуемых лиц выявлялись признаки формирования патологии печени. Обсуждены возможные варианты патогенеза развития данной патологии в выделенных группах.

Ключевые слова: ФОС; пестициды; патология печени; химические вещества фосфорорганической природы; интоксикация; перекисное окисление липидов.

**MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF THE LIVER IN PERSONS
WORKING WITH ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS**

Fomichev A.V.¹, Zhirkov I.I.², Golofeevskij V.Yu.², Sosyukin A.E.¹,
Malysheva E.V.¹, Kuz'mich V.G.², Litvincev B.S.¹, Yudin M.A.³

1) *“Institute of toxicology” of Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation*

2) *Federal state budgetary military educational institution of higher education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation.*

3) *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.*

Abstract: The purpose of our work was to establish the features of changes in the morphofunctional state of the liver in individuals working with highly toxic chemicals of organophosphorus nature. We examined 48 men of comparable age, divided into groups. The formation of groups of subjects was carried out on the basis of the results of hospital examination. The main criteria for inclusion in the groups were the data of ultrasound examination of the liver (increase in its size and increase in echogenicity) and belonging to various categories of work carried out at the enterprises of storage and destruction of organophosphorus compounds. The trophic status, data of biochemical parameters of blood serum, results of ultrasound examination of abdominal organs were evaluated. It was found that all the subjects showed signs of liver pathology. The possible variants of the pathogenesis of this pathology in the selected groups are discussed.

Keyword: organophosphorus compound; pesticides; liver pathology; chemical nature of organophosphorus compounds; intoxication; lipid peroxidation.

Фосфорорганические соединения (ФОС) широко распространены в промышленности, сельском хозяйстве, в быту и (до сентября 2017 года в РФ) – в военной сфере. В настоящее время в «Государственном каталоге пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации» (2017), содержатся сведения о химических веществах на основе тиофосфорной и дитиофосфорной кислот, разрешенных для использования в России, поэтому изучение их воздействия на организм человека при производстве, хранении и утилизации является актуальной проблемой профилактической и клинической медицины [1-4].

На работников этих предприятий воздействует комплекс неблагоприятных факторов, включающий нарушение терморегуляции вследствие работы в средствах

защиты, асинхронный режим питания и водопотребления, нарушение физиологических ритмов пищеварения, хронический стресс, десинхроноз, возможное воздействие субпороговых доз химических соединений и др.

Сотрудниками Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Федерального медико-биологического агентства РФ в течение 20 последних лет были осуществлены продолжительные всесторонние исследования состояния здоровья персонала предприятий, на которых осуществляется хранение и уничтожение химических веществ фосфорорганической природы [5-10]. На основании накопленных данных были сделаны выводы о том, что в структуре заболеваемости персонала объектов преобладают заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [11,12]. В частности, установлено, что заболеваемость по XI классу болезней «Болезни органов пищеварения» превышает заболеваемость взрослого населения в субъектах России, где расположены данные предприятия и в стране целом в 1,4 и 2,6 раза соответственно.

В последующем было установлено, что патология органов пищеварения представлена в основном клинической картиной различной выраженности рефлюксной болезни пищевода, неязвенной диспепсии, реже – язвенной болезни [13]. Клинически значимая патология печени [14] была диагностирована в минимальном числе случаев (всего 1,6%) и вносила незначительный вклад в структуру заболеваемости персонала объектов по XI классу болезней. Однако структурно-метаболические нарушения, не описываемые клинической нозологической формой заболевания печени, могут способствовать возникновению или прогрессированию патологии внутренних органов у сотрудников химических предприятий по производству, хранению и уничтожению ФОС.

Вышеизложенное послужило основанием для проведения ретроспективного анализа данных клинических наблюдений с целью установления особенностей изменения морфофункционального состояния печени у лиц, работающих с высокотоксичными химическими веществами фосфорорганической природы.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации [15].

Формирование групп обследуемых осуществляли на основании результатов стационарного обследования. Основными критериями для включения в группы были

данные УЗИ печени (увеличение размеров и повышение ее эхогенности) и принадлежность к категориям работ, осуществляемых на предприятиях хранения и уничтожения ФОС.

Было обследовано 48 мужчин, сопоставимых по возрасту. В *первую* группу были включены 25 человек, непосредственно работающих с ФОС в средствах индивидуальной защиты (возраст $37,62 \pm 5,36$ лет). *Вторую* группу составили лица, занимающиеся обеспечением деятельности объекта (водители транспорта на территории объектов, службы обеспечения охраны, сотрудники пожарной службы и др.) – 13 человек (возраст $38,17 \pm 5,73$ лет). В *третью* группу (контрольную) вошли 10 человек (возраст $37,55 \pm 6,41$ лет), не имевших в анамнезе контакта с ФОС.

С целью исключения или подтверждения алкогольного поражения печени применяли опросники CAGE и AUDIT [16-18].

Опросник CAGE представлен 4 вопросами, два положительных ответа из которых свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков, три – о систематическом употреблении, четыре ответа указывают на вероятное присутствие алкогольной зависимости.

Опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) представлен 10 вопросами, ответы на которые дают представление о количестве выпиваемого алкоголя и характере его употребления. Результаты опросников интерпретируются следующим образом: 0–7 баллов – «низкий уровень риска»; 8–15 баллов – «угрожающее здоровью потребление»; 16–19 баллов – «злоупотребление»; 20 и более баллов – «вероятная алкогольная зависимость».

Алкогольное поражение печени наиболее вероятно, если при заполнении опросника CAGE набрано 3 и более баллов, опросника AUDIT - 16 и более баллов.

Оценку трофологического статуса осуществляли путем измерения роста (см), массы тела (кг), окружности живота (ОЖ, см), шеи (ОШ, см), плеча (ОП, см), толщины кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ, см), над бицепсом (КЖ биц., см), на уровне нижнего угла лопатки (КЖ лоп., см), в правой паховой области (КЖ пах., см). На основании выполненных измерений учитывали основные показатели: индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), окружность мышц плеча (ОМП, см) и процент содержания жира в организме (ПСЖО, %) [19].

Биохимическое исследование сыворотки крови включало определение уровней общего белка и белковых фракций (общий белок, альбумин, глобулин), билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), амилазы, липазы,

общего холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), мочевой кислоты.

При определении продуктов окислительной деградации макромолекул в сыворотке крови обследованных использовали непрямой тест, основанный на пигментной реакции, при образовании комплекса малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Количественное определение МДА в сыворотке крови осуществляли по данным калибровочной кривой на флуориметре Hitachi-7000 при длине волны возбуждения 515 и длине волны испускания 554 нм против бутанольного экстракта. Для индуцирования образования МДА из гидроперекисей к образцам сыворотки крови добавляли 50 мкл сернокислого железа [20].

Оценку общей антиокислительной активности сыворотки крови оценивали по степени связывания стабильного радикала – 2,2-дифенил-1-пикрил-гидразила (ДФПГ) на спектрофотометре Hitachi 2900-U при длине волны 517 нм. Количественное определение ДФПГ осуществляли по данным калибровочной кривой, построение которой осуществляли с помощью раствора аскорбиновой кислоты против раствора толуола [21].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполняли в условиях стационара с помощью аппарата Acuson Sequoia 512 с обязательным соблюдением перед обследованием ряда диетических условий. По стандартным методикам оценивали положение, размеры, плотностные характеристики печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, нижней полой вены. Рассчитывали косой вертикальный размер правой доли печени (КВР), краниокаудальный размер левой доли (ККР), толщина правой доли (ТПД) и толщина левой доли (ТЛД).

Для проверки близости к нормальному распределению наблюдавшихся значений факторов и параметров был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнение в группах по показателям, не имеющим нормального распределения, проводили с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Данные средних значений и их вариативной дисперсии в группах представлены как медиана (Me), а также 25%-й и 75-й квартили [Q₁; Q₃].

Результаты исследования и их обсуждение

Для адекватной оценки функционального состояния печени у обследованных лиц во взаимосвязи с факторами труда на промышленных объектах уничтожения ФОС было необходимо исключить влияние употребления алкоголя на изучаемые показатели при

помощи вопросников CAGE и AUDIT (таблицы 1 и 2). Все обследуемые при заполнении опросника CAGE ответили на вопросы отрицательно, либо ответили положительно на 1 вопрос из теста. При заполнении опросника AUDIT большая часть обследуемых из 1-й, 2-й и контрольной групп набрала от 0 до 7 баллов (92,0, 92,3 и 90,0% соответственно), а показатель от 8 до 15 баллов, соответствующий как «угрожающее здоровью потребление» был зарегистрирован у одного пациента, которого исключили из дальнейших исследований. Таким образом, при помощи двух опросников, злоупотребление алкоголем и, тем самым, алкогольная этиология поражения печени были исключены, что способствовало дальнейшему адекватному анализу результатов.

Таблица 1.

Результаты исследования употребления алкоголя при помощи опросника CAGE

Критерии	Группы обследованных					
	1 группа (n=25)		2 группа (n=13)		Контроль (n=10)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0 или 1 балл («отсутствие злоупотребления алкоголем»)	25	100,0	13	100,0	10	100,0
2 и более баллов («эпизодическое пьянство», «бытовое пьянство» или «алкогольная зависимость»)	0	0	0	0	0	0

Таблица 2.

Результаты исследования употребления алкоголя при помощи опросника AUDIT

Критерии	Группы обследованных					
	1 группа (n=25)		2 группа (n=13)		Контроль (n=10)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–7 баллов – «низкий уровень риска»	23	92,0	12	92,3	9	90,0
8–15 баллов – «угрожающее здоровью потребление»	2	8,0	1	7,7	1	10,0

16–19 баллов – «злоупотребление»	0	0	0	0	0	0
20 и более баллов – «вероятная алкогольная зависимость»	0	0	0	0	0	0

При проведении УЗИ органов брюшной полости были получены морфофункциональные данные о состоянии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Таким образом, обращает на себя внимание, что у пациентов всех групп обнаружены ультразвуковые признаки изменения паренхимы печени, отсутствовали явные признаки патологии желчевыводящей системы, а в поджелудочной железе в единичных случаях наблюдали неоднородность структуры и повышение эхогенности (таблица 3).

Таблица 3.

Основные результаты УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы

Патологические признаки	Группы обследованных					
	1 группа (n=25)		2 группа (n=13)		Контроль (n=10)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышение эхогенности печени, дистальное затухание эхосигнала)	25	100,0	13	100,0	10	100,0
Наличие конкрементов желчного пузыря	0	0	0	0	0	0
Расширение, деформация, обструкция желчевыводящих путей	0	0	0	0	0	0
Неоднородность структуры, повышение эхогенности поджелудочной железы	8	32,0	6	46,0	5	50,0

При исследовании количественных параметров внутренних органов ЖКТ обращает на себя внимание умеренное увеличение размеров печени у пациентов всех обследуемых групп при нормальных значениях показателей, характеризующих состояние желчного пузыря, желчевыводящих путей и воротной вены (таблица 4).

Таблица 4.

Количественные показатели УЗИ печени и желчевыводящих путей

Показатели	Группы обследованных		
	1 группа (n=25) Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 группа (n=13) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Контроль (n=10) Me [Q ₁ ; Q ₃]
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	162,50 [155,50; 172,00]	164,00 [161,50; 172,50]	163,50 [162,00; 174,50]
Кранио-каудальный размер левой доли печени, мм	113,50 [100,50; 114,00]	112,00 [111,00; 114,00]	113,50 [100,50; 114,50]
Толщина правой доли печени, мм	128,50 [120,50; 131,00]	128,50 [125,00; 129,50]	128,50 [126,00; 133,50]
Толщина левой доли печени, мм	64,50 [60,50; 68,00]	65,00 [61,00; 66,50]	63,50 [60,50; 67,50]
Толщина стенки желчного пузыря, мм	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]
Диаметр холедоха, мм	4,00 [4,00; 4,00]	4,00 [4,00; 4,00]	4,00 [4,00; 4,00]
Диаметр воротной вены, мм	13,00 [13,00; 13,00]	13,00 [13,00; 13,00]	13,00 [12,50; 13,50]

Следовательно, с учетом полученных результатов УЗИ можно полагать наличие у обследованных лиц более или менее выраженного гепатоза различной степени выраженности, наиболее вероятно в варианте развития неалкогольной жировой болезни печени. В связи с этим представляла интерес оценка трофологического статуса обследуемых с помощью соматометрических тестов на предмет наличия избыточной массы тела и ожирения (таблица 5).

Результаты оценки трофологического статуса

Показатели	1 группа (n=25) Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 группа (n=13) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Контроль (n=10) Me [Q ₁ ; Q ₃]
ИМТ	26,42 [24,52; 29,80]	26,68 [26,14; 31,73]	27,83 [26,78; 33,10]
ОЖ	96,50 [89,00; 101,50]	99,00 [94,00; 134,50]	99,50 [91,50; 109,00]
ОП	32,00 [28,00; 34,00]	30,50 [30,00; 36,00]	32,00 [31,00; 34,50]
ОШ	39,50 [36,50; 41,00]	41,00 [39,50; 42,00]	39,00 [36,50; 42,50]
ОБ	52,00 [49,50; 58,00]	54,00 [51,00; 60,00]	51,00 [49,50; 55,00]
ОМП	27,73 [25,10; 29,10]	26,67 [26,23; 31,29]	27,50 [26,93; 29,92]
КЖСТ	12,00 [10,00; 16,00]	12,00 [12,00; 15,00]	11,50 [9,00; 17,00]
КЖ биц.	10,00 [10,00; 12,50]	11,00 [9,00; 15,00]	10,50 [9,00; 15,00]
КЖ лоп.	20,00 [18,00; 23,00]	20,00 [18,00; 22,00]	19,50 [18,50; 25,50]
КЖ пах.	18,00 [15,00; 23,00]	20,00 [16,00; 22,00]	19,50 [18,50; 25,50]
ПСЖО	22,53 [18,93; 25,68]	27,09 [20,77; 35,73]	25,94 [23,40; 29,80]

Как следует из данных, приведенных в таблице, статистически значимых различий показателей, характеризующих трофологический статус, между группами выявлено не было. Однако при детальном изучении групп пациентов было установлено, что только 32% лиц (8 человек) 1-й группы имели нормальные значения ИМТ, а 68% (17 человек) имели избыточную массу тела и ожирение 1 степени, в то время как все обследуемые 2-й и контрольной групп имели избыточную массу тела и ожирение 1 степени. Эти факты послужили основанием для разделения и последующего

повторного анализа трофологического статуса 1-й группы обследуемых на 1-А (8 человек с нормальным показателем ИМТ) и 1-Б (17 человек с избыточной массой) (таблица 6).

Таблица 6.

Результаты оценки трофологического статуса

Показатели	1-А группа (n=8) Me [Q ₁ ; Q ₃]	1-Б группа (n=17) Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 группа (n=13) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Контроль (n=10) Me [Q ₁ ; Q ₃]
ИМТ	23,59 [22,95; 24,54]	28,07× [26,42; 30,18]	26,68× [26,14; 31,73]	27,83× [26,78; 33,10]
ОЖ	90,50 [89,00; 93,50]	98,50* [92,00; 104,50]	99,00× [94,00; 134,50]	99,50* [91,50; 109,00]
ОП	28,00 [28,00; 32,00]	32,50* [31,00; 34,00]	30,50 [30,00; 36,00]	32,00 [31,00; 34,50]
ОШ	38,50 [36,50; 40,00]	40,00 [36,50; 42,00]	41,00 [39,50; 42,00]	39,00 [36,50; 42,50]
ОБ	50,00 [48,00; 56,00]	55,00 [50,50; 61,00]	54,00 [51,00; 60,00]	51,00 [49,50; 55,00]
ОМП	25,10 [24,23; 26,98]	27,73 [28,17; 29,79]	26,67 [26,23; 31,29]	27,50 [26,93; 29,92]
КЖСТ	12,00 [10,00; 16,00]	13,00 [10,00; 16,00]	12,00 [12,00; 15,00]	11,50 [9,00; 17,00]
КЖ биц.	9,00 [8,00; 10,50]	11,00 [10,00; 13,50]	11,00 [9,00; 15,00]	10,50 [9,00; 15,00]
КЖ лоп.	16,00 [12,00; 19,00]	20,00* [18,00; 24,50]	20,00* [18,00; 22,00]	19,50* [18,50; 25,50]
КЖ пах.	15,00 [12,00; 19,50]	18,00 [16,00; 23,00]	20,00* [16,00; 22,00]	19,50* [18,50; 25,50]
ПСЖО	19,07 [18,65; 21,82]	24,38* [20,34; 29,98]	27,09* [20,77; 35,73]	25,94* [23,40; 29,80]

Примечания: *различия с группой 1-А значимы, $p \leq 0,05$;

× различия с группой 1-А значимы, $p \leq 0,01$;

Из таблицы 6 следует, что у лиц 1-Б, 2-й и контрольной групп значения ИМТ достоверно превышают данный показатель группы 1-А. Этот факт коррелирует и с

другими показателями трофологического статуса обследуемых: окружностью живота, толщиной кожной складки на уровне нижнего угла лопатки, интегральным показателем ПСЖО и др.

Представляет определенный интерес поиск взаимосвязей между выявленными изменениями трофологического статуса, морфологической структуры печени и функционального состояния с привлечением биохимических тестов, характеризующих некоторые функции гепатобилиарной системы (таблица 7).

Таблица 7.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови у обследуемых

Показатели	Результаты биохимического исследования крови			
	Группа 1-А Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 1-Б Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 2 Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Группа контроля Ме [Q ₁ ; Q ₃]
Холестерин, ммоль/л	5,16 [4,83;6,53]	5,84 [4,50;6,79]	5,07 [4,70;6,03]	5,11 [4,66;5,81]
Триглицериды, ммоль/л	0,95 [0,69;1,36]	1,35* [1,03;2,38]	1,43* [1,17;2,18]	2,40*× [1,64;4,07]
ЛПВП, ммоль/л	1,48 [1,30;2,52]	1,39 [1,22;1,58]	1,29 [1,07;1,53]	1,10 [1,02;1,55]
ЛПНП, ммоль/л	3,22 [3,08;3,71]	3,84 [3,49;4,71]	3,90 [3,31;4,96]	4,12 [3,38;4,76]
Глюкоза, ммоль/л	5,66 [5,56;5,81]	5,94 [5,62;6,22]	5,62 [5,36;6,14]	6,01× [5,89;9,29]
Мочевая кислота, мкмоль/л	316,64 [258,83;346,58]	382,72* [302,21;428,10]	398,73* [280,73;419,45]	395,14* [311,55;454,17]
АЛТ, Ед/л	28,60 [20,60;39,60]	39,10 [31,20;52,90]	40,45 [32,85;53,10]	38,05 [35,40;45,70]
АСТ, Ед/л	22,25 [16,70;25,60]×	24,15 [19,70;30,50]	23,95 [17,60;34,94]	17,85 × [16,70;21,75]
ГГТП, Ед/л	14,20 [10,30;22,8]	31,15* [14,50;49,90]	27,95* [15,60;48,85]	17,00× [14,55;41,15]
Билирубин, мкмоль/л	10,85 [8,20;20,60]	10,30 [6,30;19,70]	15,55 [9,25;17,90]	6,70 [2,60;16,75]

Амилаза, Ед/л	38,95 [34,80;118,10]	43,95 [37,86;98,40]	53,85 [28,00;98,46]	36,11 [31,25;54,50]
Липаза, МЕ/л	36,58 [26,87;51,35]	34,53 [27,36;54,81]	41,85 [18,06;49,55]	39,41 [20,17;51,69]
Общий белок, г/л	79,53 [73,39;88,64]	78,69 [75,71;85,60]	80,05 [72,43;84,92]	70,08 [70,83;76,75]
Альбумин, г/л	45,00 [42,90;47,30]	46,35 [44,80;48,30]	44,10 [43,55;44,95]	43,55 [43,20;44,80]
Глобулин, г/л	32,00 [32,00;34,00]	33,00 [32,00;36,00]	33,00 [32,00;37,00]	29,00 [27,00;30,05]

Примечания: *различия с группой 1-А значимы, $p \leq 0,05$;

× различия с группой 1-А, 1-Б и 2 значимы, $p \leq 0,05$;

По результатам исследований биохимических показателей был выявлен ряд особенностей и их изменений у обследованных групп пациентов. Так, уровень триглицеридов и мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов 1-А группы был ниже по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 1-Б, 2-й и контрольной групп ($p \leq 0,05$).

Для обследуемых 1-Б и 2-й групп был характерен более высокий уровень ГГТП по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 1-А и контрольной групп. Уровень глюкозы в сыворотке крови у пациентов контрольной группы был выше, а активность АСТ ниже, чем у обследованных рабочих химических производств, однако эти показатели находились в пределах нормативных значений.

Наконец, представляет интерес оценка процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной активности в сыворотке крови (таблица 8).

Таблица 8.

Показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной активности сыворотки крови обследованных

Группа обследованных	ТБК – активные продукты		Антиоксиданты, мкмоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]
	Спонтанный уровень, мкмоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	Стимулированный уровень, мкмоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	
1-А группа (n=8)	3,17 [2,12;4,69]	6,41 [4,83;8,59] *	1,48 [1,33;1,62]
1-Б группа	3,21 [2,19;4,81]	6,39 [4,66;9,01] *	1,51 [1,39;1,80]

(n=17)			
2-я группа (n=13)	3,32 [2,28;4,74]	6,47 [4,19;8,71] *	1,45 [1,41;1,67]
Группа контроля (n=10)	3,28 [2,26;4,15]	6,51 [4,29;9,14]*	1,50 [1,37;1,74]

Примечание: *различия «стимулированного» и «спонтанного уровня» значимы, $p \leq 0,05$;

Отсутствие статистической значимости показателей в группах косвенно свидетельствовало о сопоставимых реакциях липидной пероксидации и образования гидроперекисей в сыворотке крови обследованных. В пользу такого предположения указывали данные одинакового прироста ТБК-связанных продуктов и, по всей видимости, МДА, при добавлении в реакционную среду сернокислого железа (II). Учитывая высокую роль присутствия металлов с переменной валентностью в образовании гидроксильного радикала можно предположить об его участии при протекании реакций в биологических образцах, полученных от обследованных и, следовательно, повышении активности прооксидантной системы [20].

Полученные данные об активности антиоксидантной системы сыворотки крови свидетельствовали об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий и укладывались в диапазон референсных значений контрольной группы (1,37–1,74 мкмоль/л).

Таким образом, результаты анализа данных УЗИ, оценки трофологического статуса, результатов биохимического исследования сыворотки крови позволяют констатировать, что для пациентов 1-Б, 2-й и контрольной групп в формировании стеатогепатоза характерно присутствие общих механизмов патогенеза в виде нарушений липидного и пуринового обмена, тенденции к развитию цитолитического синдрома и активации ПОЛ [14].

Отсутствие этих изменений при повышении прооксидантной активности у пациентов 1-А группы может свидетельствовать о ведущей роли последней в развитии стеатогепатоза и подключении в качестве патогенетических факторов, выявленных у других групп пациентов нарушений обмена на более позднем этапе.

На основании полученных данных не представляется возможным исключить действие вредных производственных факторов на сотрудников предприятий по производству, хранению и уничтожению ФОС, воздействующих на печеночную паренхиму, непосредственно или опосредованно через активацию ПОЛ [22].

Заключение. Подводя итоги обследования пациентов с выявленными в результате скринингового ультразвукового исследования печени и гепатобилиарной

системы изменениями в виде увеличения размеров печени и повышения ее эхогенности, следует отметить, что все обследуемые находились на этапе формирования патологии, что подтверждается физиологическими показателями активности трансаминаз, билирубина и ГГТП. Однако патогенез формирующихся изменений печени обусловлен определенными особенностями в зависимости от принадлежности пациентов к обследуемым группам. Так, для большинства лиц, формирующих 1-Б, 2 и контрольную группы уровень и соотношение маркеров повреждения печени позволяют предположить о формировании патологии печени через механизмы нарушения липидного и пуринового обмена. Эти предположения подтверждаются физикальными признаками избыточной массы тела /ожирения, высокими уровнями триглицеридов в сыворотке крови, тенденцией к более высокому уровню ЛПНП и мочевой кислоты. Обращает внимание наличие пациентов внутри группы лиц, непосредственно работающих с высокотоксичными химическими веществами, чьи соматометрические показатели находятся в пределах нормы и для которых, соответственно, характерны физиологические показатели липидного и пуринового обменов.

По полученным данными можно предположить, что одним из механизмов повреждения печени может быть активация ПОЛ. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что если для большинства обследуемых лиц активация свободно-радикального окисления происходит за счет эндогенных факторов (деградация полиненасыщенных жирных кислот), то для лиц, непосредственно работающих с ФОС в СИЗ вероятны экзогенные механизмы индукции перекисного окисления, которые могут быть обусловлены комплексом неблагоприятных факторов, воздействующих на организм человека при работе на вредном химическом производстве, в том числе непосредственно фосфорорганических токсикантов или их метаболитов в пороговых и субпороговых дозах.

Литература:

1. Харченко Т.В., Аржавкина Л.Г., Иванов М.Б., Язенок А.В., Говердовский Ю.Б., Крючкова А.С., Синячкин Д.А., Сосюкин А.Е. Цитогенетическое обследование работников предприятий повышенной химической опасности и населения близлежащих территорий. Гигиена и санитария. 2011; 5: 42-44.
2. Небытов В.Г. Нормативно-правовое регулирование в сфере обращения с пестицидами. Вестник сельского развития и социальной политики. 2017; 2 (14): 53-58.
3. Тарасов С.И. Нормативно-правовое регулирование оборота органических удобрений. Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства. 2019; 2 (34): 182-192.
4. Капашин В.П. Клиническая эпидемиология экзогенных интоксикаций. Леонидовка; 2013.
5. 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. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2014; 15(48): 605-619. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom15/art48.html> (Accessed 28 апреля 2020).;
6. Горичный В.А., Язеньюк 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. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015; 2: 96-99.
7. Петленко С.В., Иванов М.Б., Говердовский Ю.Б., Богданова Е.Г., Голубков В.А. Адаптивное реагирование иммунной системы людей, проживающих вблизи химически опасного объекта. Военно-медицинский журнал. 2011; 332(10): 15-23.
8. Говердовский Ю.Б., Язенок А.В., Синячкин Д.А. Влияние комплекса факторов химического предприятия на состояние эластических свойств легких. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2011; 12 (61): 733-739. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art61.html>. (Accessed 28 апреля 2020).
9. Сосюкин А.Е., Язенок А.В. Данные стационарного обследования персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия. Военно - медицинский журнал. 2008; 329(10): 55-56.
10. Фомичев А.В., Халимов Ю.Ш., Голофеевский В.Ю., Кузьмич В.Г., Музуров К.В., Язенок А.В., Малышева Е.В., Разгильдина Н.Д., Пантелеева А.А., Мирошникова

- В.В., Пчелина С.Н. Эндогенные и экзогенные факторы в развитии хронического гастрита у лиц, работающих с высокотоксичными фосфорорганическими веществами. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2018; 19 (15):209-223. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art15.html> (Accessed 13 апреля 2020).
11. Халимов Ю.Ш., Матвеев С.Ю., Воронин С.В., Язенок А.В., Фомичев А.В., Першко В.А. Опыт проведения военно-врачебной экспертизы военнослужащих, работающих на химически опасных объектах. Военно-медицинский журнал. 2018; 8: 12-17.
 12. Язенок А.В., Лось С.П., Халимов Ю.Ш., Василенко О.А., Синячкин Д.А. Опыт кафедры военно-полевой терапии в организации медицинского сопровождения работ по уничтожению химического оружия. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 1 (53): 260-263.
 13. 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. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017; 3(59): 12-7.
 14. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю., Фомичев А.В. Стратегия диагностики неалкогольной жировой болезни печени. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019; 3 (67): 195-200.
 15. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, JAMA. 2013; 310 (20): 2191–2194.
 16. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24(5): 36-41.
 17. Ewing J.A. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. JAMA. 1984; 252(14): 1905-1907.
 18. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary care, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2006.
 19. Луфт В.М., Луфт А.В. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты. Российский медицинский журнал. 2009; 5: 8-14.

20. Kosugi H., Kojima T., Kikugawa K. Characteristics of the thiobarbituric acid reactivity of human urine as a possible consequence of lipid peroxidation. *Lipids*. 1993; 28 (4): 337–343.
21. Molyneux, P. The Use of Stable Free Radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *Songklanakarin. Journal of Science and Technology*. 2004; 26: 211-219.
22. Филиппов В.Л., Криницын Н.В., Филиппова Ю.В., Киселев Д.Б. Основные показатели общественного здоровья и динамика трудопотерь у работавших на производстве V_x до 1987 года. Тезисы докладов II Научно-практической конференции "Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия", Москва, 6–7 окт., 2004. М; 2004: 151–153.

REFERENCES:

1. Kharchenko T.V., Arzhavkina L.G., Ivanov M.B., Yazenok A.V., Goverdovskiy Yu.B., Kryuchkova A.S., Sinyachkin D.A., Sosyukin A.E. Cytogenetic examination of employees of enterprises of high chemical hazard and the population of nearby territories. *Gigiyena i sanitariya*. 2011; 5: 42-44. (In Russian)
2. Nebytov V.G. Regulatory environment in the field of pesticide handling. *Vestnik sel'skogo razvitiya i social'noj politiki*. 2017; 2 (14): 53-58. (In Russian)
3. Tarasov S.I. Regulatory environment organic fertilizer turnover. *Vestnik Vserossiyskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta mekhanizatsii zhivotnovodstva*. 2019; 2 (34): 182-192. (In Russian)
4. Kapashin V.P. Clinical epidemiology of exogenous intoxication. *Leonidovka*; 2013. (In Russian)
5. Golofeyevskiy V.Yu., Fomichev A.V., Khalimov Yu.Sh., Yazenok A.V., Kuzmich V.G., Malysheva E.V. Endoscopic and morphological features of gastric and duodenal pathology in persons engaged in work with organophosphorus compounds. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2014; 15: 605-619. Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom15/art48.html> (Accessed 29 april 2020). (In Russian)
6. Gorichnyy V.A., Yazenok A.V., Ivanov M.B., Zagorodnikov G.G., Chepurnov V.A., Lazarenko D.Yu., Zhekalov A.N. Risk assessment of cardiovascular diseases in personnel of chemical hazardous facilities. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2015; 2: 96-99. (In Russian)

7. Petlenko S.V., Ivanov M.B., Goverdovskij Yu.B., Bogdanova E.G., Golubkov A.V. The adaptive response of the immune system of people living near the chemically hazardous facility. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2011; 332(10): 15-23. (In Russian)
8. Goverdovsky Yu.B., Yazenok A.V., Sinyachkin D.A. Influence of the complex of factors of the chemical enterprise on the condition of elastic properties of lungs. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2011; 12 (61): 733-739. Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art61.html>. (Accessed 28 апреля 2020). (In Russian)
9. Sosyukin A.E., Yazenok A.V. Data from a stationary survey of personnel at facilities for the storage and destruction of chemical weapons. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2008; 329(10): 55-56. (In Russian)
10. Fomichev A.V., Khalimov Yu.Sh., Golofeyevskiy V.Yu., Kuzmich V.G., Muzurov K.V., Yazenok A.V., Malysheva E.V., Razgildina N.D., Panteleyeva A.A., Miroshnikova V.V., Pchelina S.N. Endogenous and exogenous factors in the development of chronic gastritis in people working with highly toxic organophosphates. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2018; 19(15): 209-223. Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art15.html> (Accessed 13 april 2020). (In Russian)
11. Halimov Yu.Sh., Matveev S.Yu., Voronin S.V., Yazenok A.V., Fomichev A.V., Pershko V.A. Experience in conducting military medical examination of military. *Voenno-medicinskij zhurnal*. 2018; 8: 12-17. (In Russian)
12. Yazenok A.V., Los' S.P., Halimov Yu.Sh., Vasilenko O.A., Sinyachkin D.A. Experience of department of military field therapy in organization of medical support work on destruction of chemical weapons. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2016; 1 (53): 260-263. (In Russian)
13. Fomichev A.V., Halimov Yu.Sh., Zagorodnikov G.G., Yazenok A.V., Gorichnyj V.A., Kassikhin A.S. et al. Features of diseases of the digestive system in military personnel working with organophosphorus compounds. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2017; 3(59): 12-7. (In Russian)
14. Zhirkov I.I., Gordienko A.V., Serdyukov D.Yu., Dorohov G.Yu., Fomichev A.V. Diagnostic strategy for non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2019; 3 (67): 195-200. (In Russian)
15. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191–2194.

16. Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles for the effective diagnosis of diffuse liver diseases on an outpatient basis. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 24(5): 36-41. (In Russian)
17. Ewing J.A. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. *JAMA*. 1984; 252(14): 1905-1907.
18. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary care, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2006.
19. Luft V.M., Luft A.V. Clinical aspects of nutritional support of patients in medicine: ideology, capabilities, standards. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2009; 5: 8-14. (In Russian)
20. Kosugi H., Kojima T., Kikugawa K. Characteristics of the thiobarbituric acid reactivity of human urine as a possible consequence of lipid peroxidation. *Lipids*. 1993; 28 (4): 337–343.
21. Molyneux, P. The Use of Stable Free Radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *Songklanakarin. Journal of Science and Technology*. 2004; 26: 211-219.
22. Filippov V.L., Krinicyan N.V., Filippova YU.V., Kiselev D.B. The main indicators of public health and dynamics of labor losses in Vx workers before 1987. Abstracts of the II Scientific and practical conference "Scientific and technical aspects of security in the destruction, storage and transportation of chemical weapons", Moscow, 6-7 Oct., 2004. M; 2004: 151-153.