

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Шаяхметов С.Ф., Журба О.М., Алексеенко А.Н., Меринов А.В.

Применение хромато-масс-спектрометрических методов определения маркеров экспозиции в биомониторинговых исследованиях у работников производств поливинилхлорида и алюминия

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

Введение. Присутствие высокотоксичных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в условиях производства алюминия и хлорорганических соединений (ХОС) при получении поливинилхлорида (ПВХ) создаёт серьёзную угрозу для здоровья рабочих, обуславливает необходимость проведения биологического мониторинга токсикантов и их метаболитов в биосредах для оценки риска здоровью на основе современных методов химического анализа.

Материал и методы. Выполнены биомониторинговые исследования содержания маркерного метаболита ХОС – тиодиацетической кислоты (TDUK) в моче у 65 работников производства ПВХ и метаболита ПАУ – 1-гидроксипирена (1-ОHPyр) у 144 работников алюминиевого завода с использованием разработанных собственных методик хромато-масс-спектрометрического (ГХ-МС) анализа. Анализ проб осуществляли на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5979. **Результаты.** Рассмотрены предложенные методические приёмы и параметры ГХ-МС измерения TDUK и 1-ОHPyр в моче, обеспечившие высокую селективность и чувствительность анализа проб. Установлены достоверные различия уровней содержания маркерных метаболитов среди групп основных и вспомогательных профессий и лиц контрольных групп, их зависимость от степени воздействия ПАУ и ХОС. Наибольшие концентрации TDUK в моче отмечены у аппаратчиков цеха получения винилхлорида, 1-ОHPyр – у анодчиков алюминиевого производства.

Заключение. Результаты апробации разработанных на базе метода ГХ-МС высокочувствительных и селективных методик определения TDUK и 1-ОHPyр в пробах мочи демонстрируют возможность их применения в биомониторинговых исследованиях у работников производств и населения для адекватной оценки экспозиции высокотоксичных ПАУ и ХОС.

К л ю ч е в ы е с л о в а : производства поливинилхлорида и алюминия; хлорорганические соединения; полициклические ароматические углеводороды; биомаркеры экспозиции в биосредах

Для цитирования: Шаяхметов С.Ф., Журба О.М., Алексеенко А.Н., Меринов А.В. Применение хромато-масс-спектрометрических методов определения маркеров экспозиции в биомониторинговых исследованиях у работников производств поливинилхлорида и алюминия. Гигиена и санитария. 2020; 99 (10): 1159-1164. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1159-1164>

Для корреспонденции: Шаяхметов Салим Файзыевич, доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: salimf53@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – Шаяхметов С.Ф.; концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – Журба О.М.; сбор материала, проведение аналитических исследований, статистическая обработка – Алексеенко А.Н.; сбор материала, проведение аналитических исследований, статистическая обработка – Меринов А.В.

Поступила 10.07.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 30.11.2020

Salim F. Shayakhmetov, Olga M. Zhurba, Anton N. Alekseenko, Alexey V. Merinov

Application of chromato-mass-spectrometric methods of determination of exposure markers in biomonitoring researches in workers of productions of polyvinyl chloride and aluminum

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

Introduction. The presence of highly toxic polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the production of aluminum and organochlorine compounds (OCC) in the production of polyvinyl chloride (PVC) poses a serious threat to the health of workers, necessitates biological monitoring of toxicants and their metabolites in biological media to assess health risks on basis of modern methods chemical analysis.

Material and methods. Biomonitoring studies of the content of marker metabolite OCC – thiodiacetic acid (TDAA) in urine were performed in 65 workers of PVC production and PAHs metabolite – 1-hydroxypyrene (1-OHPyр) in 144 workers of the aluminum smelter using developed own methods of gas-chromato-mass-spectrometric (GC-MS) analysis. Sample analysis was performed on an Agilent 7890A gas chromatograph with an Agilent 5979 mass selective detector.

Results. Methodological methods and parameters of GC-MS measurement of TDAA and 1-OHPyр in urine, which provided high selectivity and sensitivity of the analysis of samples, were examined and considered. Reliable differences in the levels of marker metabolites among the groups of main and auxiliary occupations and persons in the control groups, their dependence on the degree of exposure to PAHs, and OCC were established. The highest concentrations of TDAA in urine were observed in unit operators of PVC workshop and 1-OHPyр – in anode workers of aluminum production.

Discussion. The revealed reliable intergroup and interindividual differences in the contents of TDAA and 1-OHPyр in the urine of workers indicate the reliability and informativeness of the results of the analysis of biological media. The results are consistent with data from foreign studies, confirm the occupational - production nature of the exposure of toxicants among workers in the main professions of enterprises.

Conclusion. The results of approbation of highly sensitive and selective methods for the determination of TDAA and 1-OHPyr in urine samples developed on the base of GC-MS method demonstrate the possibility of their use in biomonitoring studies of workers of productions and the population to adequately assess the exposure of highly toxic PAHs and OCC.

К e y w o r d s : productions of polyvinyl chloride and aluminum; organochlorine compounds; polycyclic aromatic hydrocarbons; biomarkers of exposure in biological media

For citation: Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M., Alekseenko A.N., Merinov A.V. Application of chromato-mass-spectrometric methods of determination of exposure markers in biomonitoring researches in workers of productions of polyvinyl chloride and aluminum. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (10): 1159-1164. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1159-1164> (In Russ.)

For correspondence: Salim F. Shayakhmetov, MD, Ph.D., DSci., professor, leading researcher of the Laboratory of analytical ecotoxicology and biomonitoring of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: salimf53@mail.ru

Information about the authors:

Shayakhmetov S.F., <https://orcid.org/0000-0001-8740-3133>; Zhurba O.M., <https://orcid.org/0000-0002-9961-6408>

Alekseenko A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4980-5304>; Merinov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-7848-6432>

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

Acknowledgment. The work was performed within the funds allocated for the implementation of the state task East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Contribution: Shayakhmetov S.F. – concept and design of the study, writing a text. Zhurba O.M. – concept and design of the study, editing. Alekseenko A.N. – a collection of material, analytical studies, statistical processing; Merinov A.V. – a collection of material, analytical studies, statistical processing. All coauthors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: July 10, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: November 30, 2020

Введение

Проблема сохранения здоровья населения в связи с воздействием негативных факторов окружающей и производственной сред является одной из наиболее актуальных и важных для развития общества и обеспечения национальной безопасности. Особое значение эти вопросы приобретают в промышленно развитых территориях нашей страны, где сосредоточены крупнейшие предприятия металлургической и химической промышленности с большим контингентом работающих лиц. Лидирующие позиции среди предприятий занимают производства первичного алюминия и суспензионного поливинилхлорида (ПВХ) в связи с широким использованием их в различных отраслях промышленности.

Работники современных предприятий по производству алюминия и ПВХ подвергаются продолжительному воздействию комплекса химических веществ, особо значимыми среди которых являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – бенз(а)пирен, пирен, бенз(а)антрацен и др.; а также хлорорганические соединения (ХОС) – винилхлорид (ВХ) и 1,2-дихлорэтан (ДХЭ) [1, 2]. Указанные поллютанты являются политропными токсикантами, оказывающими канцерогенное, мутагенное, гепатотропное, психотропное и раздражающее действие на организм [3–6]. Поступая в организм, токсиканты биотрансформируются преимущественно монооксигеназной ферментативной системой печени, образуя специфические индикативные метаболиты [7]. В связи с этим особое значение имеют идентификация и анализ содержания токсикантов и их метаболитов в биологических субстратах организма (кровь, моча) для определения величины экспозиции и оценки риска здоровью [8, 9].

Данные литературы показывают, что в качестве биомаркера экспозиции для оценки воздействия ПАУ при проведении биомониторинговых исследований у работников может использоваться метаболит пирена – 1-гидроксипирен (1-ОНПур) в моче [10, 11], а при экспозиции ВХ и 1,2-ДХЭ – тиодиксусная кислота (ТДУК) [12]. В имеющихся зарубежных публикациях приводятся сведения, касающиеся анализа содержания 1-ОНПур в моче у работников алюминиевых заводов ряда стран [6, 13, 14] и ТДУК в моче у работающих в производстве ПВХ в Тайване [15, 16], однако в отечественной литературе эти вопросы не получили должного отражения.

При проведении биологического мониторинга важен выбор надёжного и точного высокочувствительного мето-

да измерения биомаркеров в биосредах. В мировой лабораторной практике для определения 1-ОНПур и ТДУК в моче используют разработанные методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим и масс-селективным детектированием [6, 15–17]. Другим альтернативным и надёжным методом определения этих биомаркеров в присутствии других сложных химических соединений может явиться газовая хроматография с масс-селективным детектированием (ГХ-МС), а усовершенствование и внедрение его в лабораторную практику позволит повысить достоверность и информативность биомониторинговых исследований.

Цель работы – оценить возможность применения новых разработанных ГХ-МС методик определения ТДУК и 1-ОНПур в моче у работников предприятий и населения для установления степени экспозиции высокотоксичных ХОС и ПАУ на примере производств ПВХ и алюминия.

Материал и методы

Исследования выполняли на крупнейших предприятиях Восточной Сибири по производству ПВХ и первичного алюминия. Объектом исследований являлась биологическая среда (моча) работников цехов производства ВХ, ПВХ и электролитического получения алюминия.

Биомониторинговые исследования маркеров экспозиции летучих ХОС и ПАУ включали ГХ-МС определение метаболита пирена – 1-ОНПур и основного метаболита ВХ и ДХЭ – ТДУК у работников данных предприятий.

Методы ГХ-МС анализа. Разработку методик и количественное определение ТДУК и 1-ОНПур в моче осуществляли с использованием газового хроматографа Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975 с автосамплером (Agilent Technologies, USA), управляемым с помощью программы Agilent ChemStation. При разработке и обосновании методик определения исследуемых биомаркеров экспозиции в моче методом ГХ-МС отработаны методические приёмы, параметры и режимы газовой хроматографии.

Для определения ТДУК в моче применены новые условия пробоподготовки путём использования реакции этерификации (метилирования) с применением раствора трифторида бора в метаноле ($\text{CH}_3\text{OH}\cdot\text{BF}_3$) в производное диметилэфир ТДУК с последующей жидкостно-жидкостной микроэкстракции данного производного этилацетатом [18].

Для измерения 1-ОНПур в моче использовали оптимизированные способы ферментативного гидролиза конь-

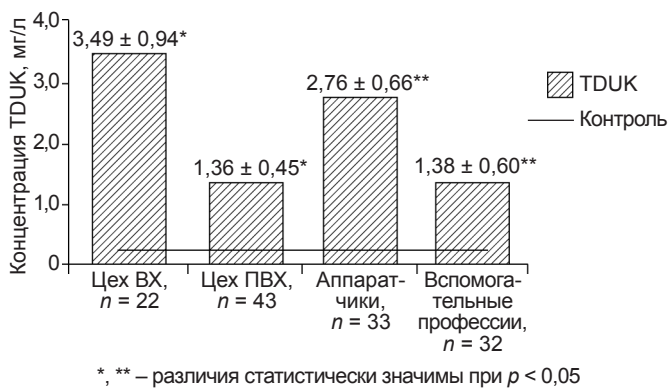


Рис. 1. Содержание TDUK в моче работников цехов получения ВХ и ПВХ.

югированной формы метаболита β-глюкоронидазой при 55 °С в течение 60 мин, двойной жидкостно-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) анализа гексаном с упариванием в токе инертного газа, дериватизации растворённого сухого остатка в силилирующем растворе N,О-бис(триметилсилил) трифторацетамида (БСТФА) в триметилсилиловый эфир при комнатной температуре, хроматографирования в режиме мониторинга выбранных ионов (SIM) с m/z 290, 275, 299, 284 [19]. Количественное, высокоточное определение 1-ОНРуг достигалось за счёт использования внутреннего стандарта 1-ОНРуг-d9.

Обследуемые группы работников. Для получения адекватной сравнительной оценки результатов ГХ-МС анализа содержания TDUK и 1-ОНРуг в моче все участвующие в исследовании работники классифицированы по группам воздействия. В экспонированные группы входили работники разных цехов, отделений и профессий, в контрольные – не работающие на данных предприятиях и не подвергавшиеся воздействию токсических веществ. Формирование групп рабочих проводили с учётом характеристик профессиональной деятельности и данных условий труда работников.

В биомониторинговом исследовании содержания TDUK у работников производства ПВХ приняли участие 65 рабочих основных (аппаратчики) и вспомогательных (слесари-ремонтники, слесари КИПиА, мастера и др.) профессий; средний возраст 45,1 ± 1,2 года, стаж 18,7 ± 0,8 года. Группу контроля составили 34 человека. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и стажу. Сбор проб мочи у подвергающихся воздействию ХОС работников проводили при разных по длительности межсменных выходных (от 15 до 64 ч). В когорту для изучения содержания 1-ОНРуг в моче работников алюминиевого завода вошли 144 человека. Группа работников основных профессий (116 человек), занятых обслуживанием электролизеров с самообжигающимися анодами, состояла из электролизников, анодчиков, машинистов крана (средний возраст 37,5 ± 0,8 года, средний стаж 9 ± 0,5 года). В группу вспомогательных профессий (28 человек) входили работники отделения по производству фтористых солей (9 человек, средний возраст 43,4 ± 3 года, средний стаж 11,9 ± 3,6 года) и участка выливки, контактного и ковшевого хозяйства (19 человек, средний возраст 39,7 ± 2,1 года, средний стаж 5,8 ± 1,4 года). Контрольную группу составили 14 человек. Образцы мочи у работников собирали в период медицинского обследования в поликлинике завода.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 Stat_Soft® Inc с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони и без неё. Проверку на нормальность распределения выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка.

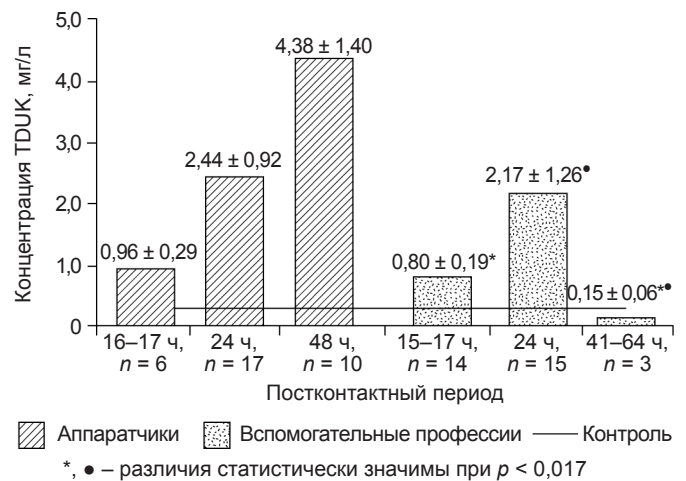


Рис. 2. Содержание TDUK в моче работников основных и вспомогательных профессий производств ВХ и ПВХ в зависимости от времени постконтактного периода.

Результаты

Ранее проведённые авторами гигиенические исследования показали, что работники цеха производства ВХ подвергались одновременному интенсивному воздействию концентраций ВХ в пределах от 3 до 14,6 мг/м³ (ПДК 5 мг/м³) и ДХЭ в пределах от 15 до 87,2 мг/м³ (ПДК 30 мг/м³), а работники цеха производства ПВХ испытывали воздействие только ВХ в пределах от 1,1 до 10,7 мг/м³ при концентрациях ДХЭ до 0,5 ПДК [20]. На алюминиевых заводах наибольшие концентрации летучих компонентов возгонов каменноугольных смол и бенз(а)пирена отмечали в воздухе рабочей зоны электролизников, анодчиков и крановщиков – от 0,16 до 0,36 мг/м³ (ПДК 0,2 мг/м³) и от 0,95 до 3,9 мкг/м³ (ПДК 0,15 мкг/м³) соответственно [2, 21].

Анализ результатов ГХ-МС исследований маркерного метаболита ХОС в разных группах наблюдения выявил более высокие уровни содержания TDUK в моче у работников цехов получения ВХ и ПВХ по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Так, средние концентрации TDUK в моче экспонированных работников цехов в производстве ВХ и ПВХ были выше контрольного уровня (0,27 ± 0,02 мг/л) в 12,9 и 5,04 раза соответственно ($p < 0,05$). При этом среднее содержание TDUK в моче работников цеха получения ВХ было в 2,6 раза выше, чем в моче у работников цеха ПВХ ($p < 0,05$).

Оценка значений экскреции TDUK в разных профессиональных группах рабочих показала, что превышение содержания данного метаболита в моче у работников основных и вспомогательных профессий относительно уровня контрольной группы составляло в среднем 5,1–10,2 раза. Следует отметить, что средние концентрации TDUK в моче основной группы профессий – аппаратчиков были в 2 раза выше, чем у работников группы вспомогательных профессий ($p < 0,05$). Кроме этого, средний уровень содержания TDUK в моче у аппаратчиков цеха получения ВХ (3,79 ± 1 мг/л) был в 3,2 раза выше, чем у аналогичной группы профессий (1,2 ± 0,28 мг/л), работающих в цехе производства ПВХ ($p < 0,05$).

Исследование уровней содержания TDUK в моче работников в зависимости от длительности межсменных периодов отдыха показало, что с увеличением времени постконтактного периода у рабочих наблюдалось нарастающее повышение экскреции метаболита с мочой в среднем с 0,8 ± 0,19 до 4,38 ± 1,4 мг/л (рис. 2). Наибольшие уровни TDUK регистрировали у аппаратчиков через 24–48 ч, а в группе вспомогательных профессий – через 24 ч отдыха после окончания смены.

Содержание 1-гидроксипирена в моче работников алюминиевого производства

Профессия	Содержание 1-гидроксипирена в моче, мкг/л	
	<i>M ± m</i>	<i>Min–max</i>
<i>Корпуса с ТСА</i>		
Электролизник, <i>n</i> = 49	13,7 ± 3,2	0,17–98,0
Анодчик, <i>n</i> = 29	116,5 ± 19,6	0,87–371,6
Машинист крана, <i>n</i> = 38	18,4 ± 3,0	0,18–64,9
<i>Участок выливки, пуска, контактного и ковшевого хозяйства</i>		
Выливщик-заливщик металла (бригада выливки), <i>n</i> = 11	13,2 ± 3,3	0,96–31,4
Выливщик-заливщик металла (бригада чистки), <i>n</i> = 8	4,4 ± 2,0	0,21–15,4
<i>Отделение по производству фтористых солей</i>		
Аппаратчик в производстве фторсолей, <i>n</i> = 9	8,5 ± 1,9	1,0–19,6
Группа контроля, <i>n</i> = 14	0,28 ± 0,07	0,08–0,9

При определении содержания метаболита пирена 1-ОНРуг в моче работников алюминиевого завода выявлены следующие результаты (см. таблицу). Среднегрупповые уровни содержания 1-ОНРуг в моче у работников основной группы профессий – электролизников, анодчиков и машинистов крана – находились в пределах от 13,7 ± 3,2 до 116,5 ± 19,6 мкг/л и достоверно превышали значения контрольной группы в 48,9–416 раз. Наибольший уровень содержания 1-ОНРуг в моче, превышающий контрольный уровень, отмечали среди анодчиков.

В группе вспомогательных профессий – выливщиков-заливщиков металла участка выливки, пуска и ковшевого хозяйства и аппаратчиков по производству фторсолей – средние значения 1-ОНРуг в моче превышали уровень в контрольной группе в 15,7–47,1 раза. Среди работников группы вспомогательных профессий наибольшие уровни содержания 1-ОНРуг в моче отмечали у выливщиков-заливщиков, осуществляющих выливку алюминия из электролизеров в ковш с последующей заливкой в формы.

Сравнение уровней содержания 1-ОНРуг у экспонированных работников в зависимости от профессиональной принадлежности показало, что средние концентрации метаболита в моче у анодчиков были в 6,3–8,5 раза выше, чем у электролизников и машинистов кранов, и в 8,8–26,5 раза выше, чем в группе вспомогательных профессий (*p* < 0,05). У машинистов крана среднее содержание 1-ОНРуг в моче было в 4,1 раза выше, чем у выливщиков-заливщиков металла бригады чистки (*p* < 0,05), а у электролизников отмечали тенденцию к статистическому различию показателей.

Обсуждение

Проведение биомониторинговых исследований содержания токсикантов и их метаболитов у работников производств и населения требует создания и внедрения новых высокочувствительных, селективных и достоверных аналитических способов определения химических соединений в биосредах [8, 22, 23]. Именно таким современным требованиям физико-химического анализа определяемых контаминантов в присутствии других сложных химических соединений в наибольшей степени отвечает метод ГХ-МС. Вместе с тем следует отметить, что существующие ГХ-МС методы индикации TDUK и 1-ОНРуг в моче являются

недостаточно селективными и чувствительными, не соответствуют современным требованиям стандартизации и метрологической аттестации [24–26].

На основании проведенных исследований по определению TDUK и 1-ОНРуг в моче методом ГХ-МС выявлены некоторые методические особенности. Для методики определения TDUK в моче успешно испытана схема проведения всех стадий пробоподготовки в одном хроматографическом флаконе, а также параметры количественной дериватизации и экстракции, установлены низкие значения показателя внутрилабораторной прецизионности (2%).

Для технологии ГХ-МС измерения 1-ОНРуг в моче подобраны оптимальные условия и параметры пробоподготовки образцов, обеспечивающие значительное сокращение её времени за счёт уменьшения продолжительности ферментативного гидролиза β-глюкоронидазой, и дериватизации 1-ОНРуг силилирующим реагентом БСТФА. Достигнута высокая точность анализа за счёт использования внутреннего стандарта 1-ОНРуг-d9 и повышение чувствительности методики определения за счёт увеличения степени экстракции из биологической матрицы с помощью двухкратной ЖЖЭ н-гексаном.

Важное значение для достоверного определения содержания метаболитов в биологических образцах при проведении химического анализа имеют показатели пределов обнаружения и количественного определения. Так, для TDUK в моче они составили соответственно 0,01 и 0,06 мкг/мл, а для 1-ОНРуг – 0,02 и 0,1 нг/мл, что значительно ниже пределов определения, установленных другими методами измерения метаболитов в моче (пределы обнаружения TDUK 0,5–1 мкг/мл и 1-ОНРуг 0,1–0,5 нг/мл) [15, 17, 24, 25]. Разработанные методики измерений TDUK и 1-ОНРуг в моче прошли метрологическую экспертизу на соответствие предъявляемым метрологическим требованиям (свидетельство о метрологической аттестации № 88-16207-066-01.00076-2014 и № 88-16207-001-RA.RU/310657-2019), получен патент на изобретение «Способ определения 1-ОНРуг в моче методом хромато-масс-спектрометрического анализа» (№ 26878 87 от 16.05.2019 г.).

Апробация разработанных селективных и чувствительных ГХ-МС методов измерения TDUK и 1-ОНРуг в моче позволила достоверно оценить содержание маркерных метаболитов у работников производства ПВХ и алюминия. Данное исследование показало, что экскреция TDUK с мочой у работников цехов получения ВХ и ПВХ была значительно выше, чем в контрольной группе, что обусловлено разными уровнями воздействия ХОС. У работников цеха ВХ и в основной группе профессий – аппаратчиков, испытывающих более высокие уровни экспозиции токсикантов, концентрации TDUK в моче достоверно выше, чем у работников цеха ПВХ и в группе вспомогательных профессий. Эти данные подтверждаются результатами других исследований [15, 16], которые показали, что в моче, собранной у работников в начале следующей смены, уровень TDUK достоверно выше у лиц с более высоким (операторы), чем у рабочих с умеренным и низким воздействием (мастера, работники очистных сооружений) ХОС. В предыдущем исследовании [27] авторы подтвердили ранее высказанное предположение о повышенном содержании TDUK перед началом смены и сделали вывод о том, что оптимальным временем для сбора проб мочи у рабочих производства ПВХ для биомониторинга экспозиции ВХ и 1,2-ДХЭ в процессе работы является время в начале следующей смены через 12 ч после окончания воздействия токсикантов.

При изучении динамики экскреции TDUK с мочой у работников во время длительного межсменного отдыха установлено, что наибольшие уровни метаболита обнаруживаются у основных профессий – аппаратчиков через 24–48 ч, а у вспомогательных профессий – через 24 ч после прекращения контакта с ХОС. Выявленные различия динамики экс-

креции TDUK с мочой могут быть связаны с особенностью биотрансформации данных токсикантов (короткий период полувыведения) и различными уровнями их воздействия на работников основных и вспомогательных профессий. Как видно из рис. 2, экскреция метаболита с мочой у работников вспомогательных профессий, подвергавшихся наименьшему воздействию токсикантов, происходит значительно быстрее, чем у работников основных профессий, достигая уровня контрольной группы. В исследованиях, проведенных на животных, отмечалось, что, чем большее количество ВХ поступает в организм, тем дольше его метаболиты находятся в тканях [28]. Таким образом, установленные временные характеристики повышенной экскреции TDUK могут быть использованы при биомониторинговых исследованиях во время работы и длительного межсменного отдыха работников для оценки риска воздействия ХОС.

Сравнительный анализ данных биомониторинговых исследований работников алюминиевого производства позволил установить достоверное превышение содержания 1-ОНРуг в моче рабочих основных профессий и группы вспомогательных профессий по отношению к группе контроля. Следует отметить, что у анодчиков, выполняющих операции по загрузке анодной массы и замене угольных анодов в электролизерах и подвергающихся воздействию ПАУ (в том числе бенз(а)пирена) в большей степени, чем работники других профессий, уровни содержания 1-ОНРуг в моче были самыми высокими, создающими серьезную угрозу для их здоровья. Установлено относительно низ-

кое содержание метаболита ПАУ в моче группы вспомогательных профессий – у выливщиков-заливщиков металла бригады чистки ковшей. Полученные результаты анализа содержания 1-ОНРуг у работников производства алюминия согласуются с данными зарубежных исследований, выполненных на заводах Швеции, Франции и Словакии [6, 13, 14], подтверждающих профессионально-производственный характер экспозиции ПАУ среди рабочих электролизных цехов. Таким образом, выявленные достоверные различия содержания 1-ОНРуг в моче среди работников алюминиевого производства свидетельствуют о надёжности и информативности разработанного ГХ-МС метода индикации маркерного метаболита ПАУ.

Заключение

В ходе апробации ГХ-МС методик определения маркерного метаболита ХОС – TDUK и ПАУ – 1-ОНРуг в моче у работников производств ПВХ и алюминия выявлены достоверные различия их содержания среди основных и вспомогательных профессий и лиц контрольных групп, зависимость от уровней воздействия токсикантов, что свидетельствует о надёжности и информативности данных методов исследования. Полученные результаты демонстрируют возможность применения предложенных ГХ-МС методик в биомониторинговых исследованиях у работников производств и населения для адекватной оценки риска воздействия высокотоксичных ПАУ и ХОС.

Литература

(п.п. 3–7, 10–17, 24–26 см. References)

1. Фомин М.В., Аликбаева Л.А., Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Петрова Н.Н. Гигиеническое обоснование безопасности эксплуатации предприятия по производству поливинилхлорида. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(4): 347–51. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-4-347-351>
2. Шаяхметов С.Ф., Мешакова Н.М., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В., Журба О.М., Алексеев А.Н. и соавт. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 899–904. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904>
3. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Чашин В.П., Гудков А.Б. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы). *Экология человека*. 2019; (9): 4–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14>
4. Шилов В.В., Маркова О.Л., Кузнецов А.В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров. Обзор литературы. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(6): 591–6. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596>
5. Журба О.М., Алексеев А.Н., Шаяхметов С.Ф. Хромато-масс-спектрометрическое определение тиодисульфидной кислоты в моче. *Аналитика и контроль*. 2013; 17(4): 445–51.
6. Алексеев А.Н., Журба О.М., Меринов А.В., Шаяхметов С.Ф. Хромато-масс-спектрометрическое определение 1-гидроксипирена в моче как биомаркера воздействия полициклических ароматических углеводородов. *Журнал аналитической химии*. 2020; 75(1): 67–73. <https://doi.org/10.31857/S0044450220010028>
7. Мешакова Н.М., Лемешевская Е.П., Шаяхметов С.Ф., Журба О.М. Гигиенический мониторинг основных неблагоприятных факторов в производствах винилхлорида и поливинилхлорида в Восточной Сибири. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; (10): 42–7.
8. Рослый О.Ф., Лихачева Е.И., ред. *Медицина труда при электролитическом получении алюминия*. Екатеринбург; 2011.
9. Малышева А.Г., Рахманин Ю.А. *Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды*. СПб.: Профессинал; 2014.
10. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Уланова Т.С. *Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах: Руководство*. Пермь: Книжный формат; 2011.
11. Журба О.М. Оценка содержания метаболита хлорорганических поллютантов в моче работников производства поливинилхлорида. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(1): 55–60. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-1-55-60>
12. Макаров И.А., Федотова И.В. Механизмы канцерогенного воздействия винилхлорида (обзор литературы). *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1983; (6): 42–5.

References

1. Fomin M.V., Alikbaeva L.A., Lukovnikova L.V., Sidorin G.I., Petrova N.N. Hygienic substantiation of the safety operation of the enterprise for the production of polyvinyl chloride. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(4): 347–51. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-4-347-351> (in Russian)
2. Shayakhmetov S.F., Meshchakova N.M., Lisetskaya L.G., Merinov A.V., Zhurba O.M., Alekseenko A.N., et al. Hygienic aspects of working conditions in the modern production of aluminum. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(10): 899–904. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904> (in Russian)
3. Sim M.R., Del Monaco A., Hoving J.L., Macfarlane E., McKenzie D., Benke G., et al. Mortality and cancer incidence in works in two Australian prebake aluminium smelters. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(7): 464–70. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.040964>
4. Jiy F., Wangy W., Xia Z.L., Zheng Y.J., Qiu Y.L., Wu F., et al. Prevalence and persistence of chromosomal damage and susceptible genotypes of metabolic and DNA repair genes in Chinese vinyl chloride-exposed workers. *Carcinogenesis*. 2010; 31(4): 648–53. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq015>
5. Brandt-Rauf P.W., Li Y., Long C., Monaco R., Kovvali G., Marion M.J. Plastics and carcinogenesis: the example of vinyl chloride. *J. Carcinog.* 2012; 11: 5. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.93700>
6. Klóšlová Z., Drímal M., Balog K., Koppová K., Dubajová J. The relations between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and 1-OHP levels as a biomarker of the exposure. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2016; 24(4): 302–7. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4179>
7. *LARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene*. Lyon: LARS Press; 2002.
8. Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Ekologiya cheloveka*. 2019; (9): 4–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14> (in Russian)
9. Shilov V.V., Markova O.L., Kuznetsov A.V. Biomonitoring of influence of harmful chemicals on the basis of the modern biomarkers. Literature review. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(6): 591–6. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596> (in Russian)

10. Jacob J., Seidel A. Biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002; 778(1-2): 31–47. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(01\)00467-4](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(01)00467-4)
11. Boogaard P.J. Urinary biomarkers in the risk assessment of PAHs. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65(4): 221–2. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.034157>
12. Chen C.W., Hsieh D., Sung F.C., Tsai S.P. Feasibility of using urinary TDGA as a biomarker for VCM exposures. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018; 97: 82–7. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.06.008>
13. Carstensen U., Yang K., Levin J.O., Ostman C., Nilsson T., Hemminki K., et al. Genotoxic exposures of potroom workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1999; 25(1): 24–32. <https://doi.org/10.5271/sjweh.379>
14. Barbeau D., Persoons R., Marques M., Hervé C., Laffitte-Rigaud G., Maitre A. Relevance of urinary 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene to assess exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in metallurgy workers. *Ann. Occup. Hyg.* 2014; 58(5): 579–90. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meu004>
15. Cheng T.J., Huang Y.F., Ma Y.C. Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer exposed polyvinyl chloride workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2001; 43(11): 934–8. <https://doi.org/10.1097/00043764-200111000-00002>
16. Lee C.C., Shen Y., Hsu C.W., Fong J.P., Uang S.N., Chang J.W. Reduced adiponectin:leptin ratio associated with inhalation exposure to vinyl chloride monomer. *Sci. Total Environ.* 2020; 703: 135488. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135488>
17. Jongeneelen F.J. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann. Occup. Hyg.* 2001; 45(1): 3–13. <https://doi.org/10.1093/annhyg/45.1.3>
18. Zhurba O.M., Алексеенко А.Н., Шаяхметов С.Ф. Chromatography-mass-spectrometry determination of thiodiacetic acid in urine. *Аналитика и контроль.* 2013; 17(4): 445–51. (in Russian)
19. Алексеенко А.Н., Zhurba O.M., Меринов А.В., Шаяхметов С.Ф. Determination of 1-hydroxypyrene as a biomarker for the effects of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by chromatography-mass spectrometry. *Zhurnal analiticheskoy khimii.* 2020; 75(1): 67–73. <https://doi.org/10.31857/S0044450220010028> (in Russian)
20. Meshchakova N.M., Lemeshevskaya E.P., Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M. Hygienic monitoring of the main unfavorable factors in the production of vinylchloride and polyvinylchloride in Eastern Siberia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2017; (10): 42–7. (in Russian)
21. Roslyy O.F., Likhacheva E.I., eds. *Medicine of Labor for Electrolytic Aluminum Production [Meditsina truda pri elektroliticheskom poluchenii alyuminiya]*. Ekaterinburg; 2011. (in Russian)
22. Malysheva A.G., Rakhmanin Yu.A. *Physical and Chemical Research and Methods of Substance Control in Environmental Hygiene [Fiziko-khimicheskie issledovaniya i metody kontrolya veshchestv v gigiene okruzhayushchey sredy]*. St. Petersburg: Professional; 2014. (in Russian)
23. Onishchenko G.G., Zaytseva N.V., Ulanova T.S. *Control of the Content of Chemical Compounds and Elements in Biological Media: a Guide [Kontrol' soderzhaniya khimicheskikh soedineniy i elementov v biologicheskikh sredakh: Rukovodstvo]*. Permian: Knizhnyy format; 2011. (in Russian)
24. Chen Z.Y., Gu X.R., Cui M.Z., Zhu X.X. Sensitive flame-photometric-detector analysis of thiodiglycolic acid in urine as a biological monitor of vinyl chloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1983; 52(3): 281–4. <https://doi.org/10.1007/BF00526527>
25. Campo L., Rossella F., Fustinoni S. Development of a gas chromatography/mass spectrometry method to quantify several urinary monohydroxy metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupationally exposed subjects. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2008; 875(2): 531–40. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.10.017>
26. Shin H.S., Lim H.H. Simultaneous determination of 2-naphtol and 1-hydroxypyrene in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011; 879(7–8): 489–94. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.01.009>
27. Zhurba O.M. Assessment of the metabolite of chlororganic pollutants content in urine of workers of polyvinylchloride production. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2019; 98(1): 55–60. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-1-55-60> (in Russian)
28. Makarov I.A., Fedotova I.V. Mechanisms of the carcinogenic effects of vinyl chloride (literature review). *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya.* 1983; (6): 42–5. (in Russian)