

community-acquired pneumonia suspected of Covid-19 coronavirus infection".

7. Приказ Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) № 01-07/437 от 8 апреля 2020 г. «О дистанционных консультативных центрах анестезиологии и реаниматологии по вопросам диагностики и лечения инфекционного заболевания, вызванного коронавирусом штамма COVID-19, и пневмоний».

Order of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) No. 01-07/437 dated April 8, 2020 "On remote advisory centers of anesthesiology and intensive care for the diagnosis and treatment of infectious diseases caused by the COVID-19 strain coronavirus and pneumonia".

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2020 г. N 327н «Случаи и условия, при которых физические лица могут быть допущены к осуществлению медицинской деятельности и (или) фармацевтической деятельности без сертификата специалиста или свидетельства об аккредитации специалиста и (или) по специальностям, не предусмотренным сертификатом специалиста или свидетельством об аккредитации специалиста». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73801854/>

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 327n dated April 14, 2020 "Cases and conditions under which individuals can be admitted to medical activities and (or) pharmaceutical activities without a specialist certificate or a certificate of accreditation of a specialist and (or) in specialties not provided for by a specialist certificate or a certificate of accreditation of a specialist".

9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации МЗ РФ, версия 15 (22.02.2022). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf.

Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 15 (02/22/2022).

10. Слепцова С.С. Опыт работы инфекционной службы Республики Саха (Якутия) в период пандемии новой коронавирусной инфекции / С.С. Слепцова, Е.А. Борисова, В.Е. Тарасова, Е.Ю. Малинников // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. -2020. - 9(3) - 30-35 с. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-30-35>.

Слепцова С.С. Опыт работы инфекционной службы Республики Саха (Якутия) в период пандемии новой коронавирусной инфекции / С.С. Слепцова, Е.А. Борисова, В.Е. Тарасова, Е.Ю. Малинников // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. -2020. - 9(3) - 30-35 с. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-30-35>.

11. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* - 47, 2021. p 60-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>.

12. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID - 19 wave : the global UNITE - COVID study / M. Greco, T. De Corte, A. Ercole [et al.] // *Intensive Care Med*. 2022 Jun; 48(6): 690-705. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06705-1>.

13. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / Wu C. et al. // *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

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

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНДИКАТОРА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАУ 1-ГИДРОКСИПИРЕНА В МОЧЕ У РАБОТНИКОВ АЛЮМИНИЕВОГО ЗАВОДА В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.13

УДК 612.461:[547.6:66-05]

Представлены результаты исследований содержания маркерного метаболита ПАУ 1-гидроксипирена (1-ОНПyr) в моче у работников основных и вспомогательных профессий современного алюминиевого производства. Наибольшие уровни 1-ОНПyr, характеризующие внутренние нагрузки ПАУ, и связанный с ними высокий риск нарушений здоровья установлены у анодчиков при традиционной технологии получения алюминия с самообжигающимися анодами.

Ключевые слова: полициклические ароматические углеводороды, 1-гидроксипирен, производство алюминия, рабочие.

The results of studies of the content of the PAH marker metabolite 1-hydroxypyrene (1-ОНPyr) in the urine of workers of the main and auxiliary professions of modern aluminum production are presented. The highest levels of 1-ОНPyr, which characterize the internal loads of PAHs and the associated high risk of health problems, were found at anode operators at the traditional technology of aluminum production with self-baking anodes.

Keywords: polycyclic aromatic hydrocarbons, 1-hydroxypyrene, aluminum production, workers.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск: **ШАЯХМЕТОВ Салим Файзыевич** – д.м.н., проф., в.н.с., salimf53@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8740-3133>, **АЛЕКСЕЕНКО Антон Николаевич** – к.х.н., с.н.с., alexeenko85@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4980-5304>, **МЕРИНОВ Алексей Владимирович** – к.б.н., м.н.с., alek-merinov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7848-6432>, **ЖУРБА Ольга Михайловна** – к.б.н., с.н.с., зав. лаб., zhurba99@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9961-6408>.

Введение. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) относятся к группе стойких токсических веществ, которые способны накапливаться в окружающей среде и организме, обладают высокой токсичностью, канцерогенной и мутагенной активностью, оказывают вредное воздействие на здоровье человека и его потомство [7, 9]. Повышенное содержание ПАУ и онкологические заболевания отмечаются на таких канцерогенноопасных производствах, как выплавка алюминия, чугуна и стали, газификация угля,

получение кокса, битума и асфальтирование дорог и др. Воздействие ПАУ на работников данных производств обычно обусловлено различной химической смесью ПАУ. В их состав входят известные (группа 1), вероятные (группа 2a) и возможные (группа 2B) канцерогенные соединения: бенз(а)пирен, дибенз(аh)антрацен, бенз(а)антрацен, хризен, бенз(х)флуорантен и др. Поступая в организм, химические соединения ПАУ биотрансформируются преимущественно монооксигеназной ферментной системой печени,

образуя специфические индикативные гидроксилированные метаболиты [13].

На основании большого количества проведенных исследований было показано, что уровень метаболитов ПАУ в моче может быть использован в качестве биологического показателя неблагоприятного воздействия ПАУ. Особенно предпочтительным параметром для оценки воздействия ПАУ среди ряда метаболитов признан 1-гидроксипирен (1-ОНПуг), поскольку пирен является основным компонентом в смесях ПАУ, а его метаболит хорошо коррелирует с общим содержанием ПАУ в воздухе и повреждением ДНК у лиц, экспонированных бенз(а)пиреном [5, 10, 11, 16]. В имеющихся зарубежных публикациях приводятся отдельные сведения об уровнях экскреции 1-ОНПуг с мочой и риске нарушений здоровья у рабочих алюминиевых заводов ряда стран [8, 11, 14], однако в России подобные исследования до настоящего времени не получили должного отражения в литературе.

В связи с этим **целью** работы явилось изучение содержания биомаркера экспозиции ПАУ – 1-ОНПуг в моче у работников современного производства алюминия в Восточной Сибири.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие 159 работников электролизных цехов, использующих традиционную технологию получения алюминия с самообжигающимися анодами (ТТСА) и модернизированную технологию – с предварительно обожженными анодами (МТОА). Все участвующие в исследовании работники классифицированы по группам профессиональной деятельности: I группу составили основные профессии, занятые обслуживанием электролизеров, анодов и

грузоподъемных кранов (средний возраст 37,4–37,5 года и средний стаж 6,7–9,0 лет), во II группу включены вспомогательные профессии, работающие в участке выливки металла и ковшевого хозяйства (средний возраст 40,3 года, средний стаж 5,8 года). Контрольную группу составили 14 чел., не имеющих профессиональный контакт с ПАУ. Лица, включенные в исследование, получили информацию о целях обследования и подписали информированное согласие, выданное в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.).

Образцы мочи у работников собирали во время медицинского обследования в поликлинике завода в пропиленовые контейнеры, которые хранились при температуре -20 °С до проведения анализов. Определение концентраций 1-ОНПуг в моче проводили методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975 с использованием усовершенствованного способа пробоподготовки аналита [2]. Результаты измерений 1-ОНПуг в моче работников сравнивали с медианным уровнем контрольной группы (0,17 мкг/л) и установленным Американской ассоциацией государственных промышленных гигиенистов (AGGIH) предельным значением биологического индекса экспозиции (BEI) в моче, который составляет 2,5 мкг/л [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1, непараметрического критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони и без нее. Проверку нормальности распределения количественных пока-

зателей выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Результаты проведенных исследований представлены в виде медианы, межквартильного размаха и интервала концентраций, мкг/л.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов проведенных исследований показал, что медианные концентрации 1-ОНПуг в моче у рабочих основных профессий цехов с ТТСА варьировали в широком диапазоне от 3,6 до 75,2 мкг/л и были выше ($p < 0,05$) уровня контрольной группы и предельного значения BEI (AGGIH, 2020) в 21,2–442,3 и 1,4–30,1 раза соответственно (таблица). При этом наибольшие медианные уровни содержания 1-ОНПуг в моче, превышающие предельный параметр BEI (2,5 мкг/л), отмечались у анодчиков (30,1 раза) и машинистов крана (4,7 раза), в то время как у электролизников он был самым низким – 3,6 мкг/л.

Совсем другие уровни экскреции 1-ОНПуг с мочой наблюдались у рабочих в цехах с МТОА. Медианные значения 1-ОНПуг в моче у операторов автоматизированного процесса обслуживания современных электролизных ванн составляли 2,2–6,8 мкг/л, превышая предельное значение BEI в 1,4–2,7 раза только у операторов-электролизников и операторов-крановщиков. В целом наблюдаемый уровень содержания 1-ОНПуг в моче у всей когорты операторов цехов с МТОА оказался в 3,1 раза ниже, чем у работников цехов с ТТСА ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о более высоких уровнях экспозиции ПАУ у работников цехов, использующих ТТСА.

Среди работников вспомогательных профессий отмечены примерно такие же параметры содержания 1-ОНПуг в

Концентрации 1-гидроксипирена в моче работников электролитического производства алюминия

Тип технологии, профессия	n	Me (Q_{25} – Q_{75}), мкг/л	Min–Max, мкг/л
ТТСА. Все работники	112	11,0 (2,3–39,5)*.**	0,17–267,0
Электролизник	49	3,6 (1,5–13,3)▲	0,17–98,0
Анодчик	26	75,2 (15,0–138,6)▲.▲.♦	0,87–267,0
Машинист крана	37	11,8 (2,7–30,0)■	0,18–57,7
МТОА. Все работники	30	3,5 (1,4–7,3)*	0,61–14,7
Оператор-электролизник	16	3,5 (1,2–8,0)	0,61–14,7
Оператор-рамщик	6	2,2 (1,4–3,7)♦	1,1–7,3
Оператор-крановщик	8	6,8 (1,9–8,4)	0,81–10,9
Участок выливки металла и ковшевого хозяйства. Все работники	17	6,7 (0,96–9,1)**	0,21–29,8
Выливщик-заливщик металла:			
бригада выливки	10	7,6 (4,9–14,5)♦	0,96–29,8
бригада чистки	7	0,48 (0,37–4,8)♦	0,21–9,1
Контрольная группа	14	0,17 (0,10–0,30)	0,08–0,9

Примечание. *, **, ♦ – различия сравниваемых показателей статистически значимы при $p < 0,05$; ▲, ■ – различия сравниваемых показателей статистически значимы при $p < 0,017$.

моче (по медиане 0,48–7,6 мкг/л), что и у рабочих основных профессий новых цехов с МТОА. Превышение медианных концентраций 1-ОНРуг в моче относительно предельного уровня BEI наблюдалось только у выливщиков-наливщиков металла (бригада выливки) (в 3,0 раза).

Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, выполненных на алюминиевых заводах Швеции, Франции и Словении [8, 12, 14], указывающих на наличие высоких экспозиций ПАУ и уровней содержания 1-ОНРуг в моче у работающих около электролизеров и вблизи анодов. Некоторые авторы предположили, что воздействие ПАУ на уровне 1-ОНРуг в моче 4,4 мкг/л может соответствовать относительному риску развития рака легких приблизительно на уровне 1,3, а содержание 1-ОНРуг в моче свыше 7,7 мкг/л должно оцениваться как более высокий риск карциномы легких для рабочих [3, 6]. Однако следует учитывать, что вредное воздействие ПАУ на организм существенно зависит от химической структуры самого углеводорода и канцерогенных свойств. После абсорбции в организме многие ПАУ метаболизируются до разных видов реакционных соединений, способных связываться с ДНК и инициировать канцерогенный процесс. Канцерогенные метаболиты действуют по принципу ковалентного связывания с ДНК, вызывают ошибку репликации, изменения транскрипции и последующую мутацию, что приводит к подавлению апоптоза, началу малигнизации клеток и росту раковой опухоли [4, 13].

Как показали наши исследования, у анодчиков цехов с ТТСА, обслуживающих угольные аноды в электролизерах, уровни 1-ОНРуг в моче были самыми высокими, значительно превышающими предел BEI и параметры 1-ОНРуг у рабочих других групп профессий, что в сочетании с повышенным содержанием ПАУ, в т.ч. бенз(а)пирена в воздухе этих цехов [1] свидетельствует о серьезной угрозе для их здоровья. В то же время наиболее низкие концентрации 1-ОНРуг были отмечены среди работников новых электролизных цехов с МТОА. Таким образом, обнаруженные высокие уровни содержания 1-ОНРуг и существенное их превышение величины BEI в моче у работников алюминиевого производства могут указывать на наличие повышенного профессионального канцерогенного риска нарушения их здоровья. Выполненное пилотное исследование подтверждает целесообразность определения

биомаркера ПАУ 1-ОНРуг в моче для оценки вредного воздействия ПАУ на организм и связанных с ним основных видов нарушения здоровья у рабочих алюминиевых заводов.

Заключение. Результаты проведенных исследований показали, что особую проблему в современном производстве алюминия представляет продолжающееся воздействие на работников вредных химических соединений ПАУ. Наибольшие уровни 1-ОНРуг в моче, характеризующие внутренние нагрузки ПАУ, и связанный с ними высокий риск нарушения здоровья установлены у анодчиков в цехах с ТТСА. Необходимо продолжение исследований по биомониторингу 1-ОНРуг в моче работников алюминиевого производства при проведении профилактических медосмотров для предупреждения производственно обусловленных заболеваний.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по фрагменту лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ ВСИМЭИ «Выявление риска отдаленных экологических и социально обусловленных нарушений здоровья населения в зонах накопленной техногенной нагрузки (на примере Восточной Сибири)», № государственной регистрации АААА-А17-117021750013-2.

Литература

1. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия / С.Ф. Шаяхметов, Н.М. Мешакова, Л.Г. Лисецкая [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 899–904. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904.
2. Hygienic aspects of working conditions in the modern production of aluminum / S.F. Shakhmetov, N.M. Meshchakova, L.G. Lisetskaya [et al.] // Hygiene and sanitary. – 2018. – Vol. 97, № 10. – P. 899–904. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904
3. Хромато-масс-спектрометрическое определение 1-гидроксипирена в моче как биомаркера воздействия полициклических ароматических углеводородов / А.Н. Алексеенко, О.М. Журба, А.В. Меринов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 67–73. DOI: 10.31857/S0044450220010028
4. Determination of 1-hydroxypyrene as a biomarker for the effects of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by chromatography-mass spectrometry / A.N. Alekseenko, O.M. Zhurba, A.V. Merinov [et al.] // Journal of analytical chemistry. – 2020. – Vol. 75, No. 1. – P. 67–73. DOI: 10.31857/S0044450220010028
5. A contribution to the health risk assessment of exposure to exhaust gases in custom officers at border crossing / M. Tuček, V. Bencko, J. Volný [et al.] // Ceske Pracovní Lékarství. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 76–83.
6. Biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in European coke oven workers /

G. Talaska, J. Thoroman, B. Schuman [et al.] // Toxicology Letters. – 2014. – Vol. 231, № 2. – P. 213–216. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.025

5. Dietary and inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of monohydroxy metabolites - A controlled case study in Beijing, China / Y. Zhang, J. Ding, G. Shen [et al.] // Environmental Pollution. – 2014. – Vol. 184. – P. 515–522. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.10.005

6. Evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a coke production and a graphite electrode manufacturing plant: assessment of urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biological indicator of exposure / J.P. Buchet, J.P. Gennart, F. Mercado-Calderon [et al.] // British Journal of Industrial Medicine. – 1992. – Vol. 49, № 11. – P. 761–768. DOI: 10.1136/oem.49.11.761

7. Exposure to atmospheric particulate matter-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and their health effects: a review / L. Yang, H. Zhang, X. Zhang [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 2177. DOI: 10.3390/ijerph18042177

8. Genotoxic exposures of potroom workers / U. Carstensen, K. Yang, J.O. Levin [et al.] // Scandinavian Journal of Work, Environment and Health. – 1999. – Vol. 25, № 1. – P. 24–32. DOI: 10.5271/sjweh.379

9. Ifegwu O.C. Polycyclic aromatic hydrocarbons: part I. Exposure / O.C. Ifegwu, C. Anyakora // Advances in Clinical Chemistry. – 2015. – Vol. 72. – P. 277–304. DOI: 10.1016/bs.acc.2015.08.001

10. Internal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: A null result in brief / H.U. Kafferlein, B. Marczyński, P. Simon [et al.] // Archives of Toxicology. – 2021. – Vol. 86, № 8. – P. 1317–1321. DOI: 10.1007/s00204-012-0882-7

11. Jongeneelen F.J. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons / F.J. Jongeneelen // Annals of Occupational Hygiene. – 2001. – Vol. 45, № 1. – P. 3–13. DOI: 10.1093/annhyg/45.1.3

12. Relevance of urinary 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene to assess exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in metallurgy workers / D. Barbeau, R. Persoons, M. Marques [et al.] // Ann. Occup. Hyg. – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 579–590. DOI: 10.1093/annhyg/meu004

13. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Lyon, 2010. – 853 p.

14. The relations between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and 1-OHP levels as a biomarker of the exposure / Z. Klöšlová, M. Drmal, K. Balog [et al.] // Central European Journal of Public Health. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 302–307. DOI: 10.21101/cejph.a4179

15. TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIN. – Cincinnati, 2020. – 314 p.

16. Urinary 1-hydroxypyrene as a comprehensive carcinogenic biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a cross-sectional study of coke oven workers in China / Y. Yamano, K. Hara, M. Ichiba [et al.] // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2014. – Vol. 87, № 7. – P. 705–713. DOI: 10.1007/s00420-013-0913-6