



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2017 г.  
УДК [616.34-02:613.63/.65]:546.18-099

**А. В. Фомичев<sup>1\*</sup>, В. В. Мирошникова<sup>2</sup>, Ю. Ш. Халимов<sup>1</sup>, В. Ю. Голофеевский<sup>1</sup>,  
А. В. Язенок<sup>1</sup>, В. Г. Кузьмич<sup>1</sup>, К. В. Музуров<sup>1</sup>, Е. В. Малышева<sup>1</sup>, С. Н. Пчелина<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## «ЭСТЕРАЗНЫЙ СТАТУС» У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ХРАНЕНИЮ И УТИЛИЗАЦИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ИМЕЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

### Резюме

Ряд исследований показал, что у лиц с длительным контактом с фосфорорганическими соединениями (ФОС) наблюдается увеличение частоты заболеваемости желудочно-кишечного тракта. С целью оценки влияния дисфункций системы детоксикации на развитие патологий желудочно-кишечного тракта нами исследован «эстеразный статус» (активность ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и параоксоназы-1 (PON1)) работников предприятий по утилизации ФОС. Было отмечено повышение ферментативной активности PON1 у лиц, имевших длительный контакт с ФОС. Выявлено, что из всех заболеваний органов пищеварения у обследуемого контингента повышение активности PON1 наблюдалось среди лиц с хроническим эзофагитом и хроническим гастритом, по сравнению как с работниками предприятий по утилизации ФОС с отсутствием патологий желудочно-кишечного тракта ( $p < 0,05$ ), так и с лицами с наличием патологий желудочно-кишечного тракта, но не имевшими контакта с ФОС ( $p < 0,05$ ). Изменение активности PON1 может вносить вклад в развитие патологии желудочно-кишечного тракта у лиц, имеющих непосредственный контакт с ФОС.

**Ключевые слова:** фосфорорганические соединения, заболевания желудочно-кишечного тракта, параоксоназа-1, эстеразы

Фомичев А. В., Мирошникова В. В., Халимов Ю. Ш., Голофеевский В. Ю., Язенок А. В., Кузьмич В. Г., Музуров К. В., Малышева Е. В., Пчелина С. Н. «Эстеразный статус» у работников предприятий по хранению и утилизации фосфорорганических веществ, имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24(1):52–57. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-52-57.

\* Автор для связи: Алексей Вячеславович Фомичев. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: fomichoff74@mail.ru

© Composite authors, 2017  
UDK [616.34-02:613.63/.65]:546.18-099

**A. V. Fomichev<sup>1\*</sup>, V. V. Miroshnikova<sup>2</sup>, U. S. Chalimov<sup>1</sup>, V. U. Golofeevskiy<sup>1</sup>,  
A. V. Yazenok<sup>1</sup>, V. G. Kuzmich<sup>1</sup>, K. V. Muzurov<sup>1</sup>, E. V. Malysheva<sup>1</sup>, S. N. Pchelina<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, National Research Centre «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

## ESTERASE ACTIVITY AMONG PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL DISEASES WORKING AT THE PLANTS PROVIDING STORAGE AND DISPOSAL OF ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS

### Abstract

Studies have shown that exposure to organophosphates (OPs) is associated with increased frequency of gastrointestinal diseases. In order to evaluate the effect of dysfunction of detoxification system on the development of gastrointestinal pathology, we studied «esterase status» (activity of acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and paraoxonase 1 (PON1)) among workers at the plants providing storage and disposal of OPs. The enzymatic activity of PON1 was significantly increased in individuals who had prolonged direct contact with the OPs. It was shown that among all gastrointestinal diseases included in this study PON1 activity was increased in patients with chronic esophagitis and chronic gastritis as compared to workers without gastrointestinal diseases ( $p < 0.05$ ), so and with diseased workers who had no direct contact with OPs ( $p < 0.05$ ). Thus, changes in PON1 activity may contribute to development of the gastrointestinal pathology among persons having direct contact with OPs.

**Key words:** organophosphates, gastrointestinal pathology, paraoxonase-1, esterase state

Fomichev A. V., Miroshnikova V. V., Chalimov U. S., Golofeevskiy V. U., Yazenok A. V., Kuzmich V. G., Muzurov K. V., Malysheva E. V., Pchelina S. N. Esterase activity among patients with gastrointestinal diseases working at the plants providing storage and disposal of organophosphorus compounds. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(1):52–57. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-52-57.

\* **Corresponding author:** Alexey V. Fomichev. Military medical academy naimd Kirov S. M., Ac. Lebedeva str. 6, Saint-Petersburg, Russia. E-mail: fomichoff74@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время целый ряд фосфорорганических соединений (ФОС) нашел широкое применение в ряде отраслей науки и техники и производится крупнотоннажно. Это пестициды, антипирены, присадки к смазочным маслам, высокоэффективные комплексоны, лиганды для получения металлокомплексных катализаторов, материалы для микроэлектроники, когерентной и нелинейной оптики, экстрагенты редкоземельных и трансурановых элементов, фотореагенты, эмульгаторы, лекарственные препараты [1]. Актуальным также является аспект уничтожения химического оружия в рамках Международной Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении, к которой Российская Федерация, имевшая самые крупные запасы химоружия в мире, присоединилась и стала полноправным участником Конвенции 5 декабря 1997 г.

Учитывая широкую распространенность ФОС, вопросы воздействия данных соединений на организм человека при их производстве, хранении и утилизации представляют актуальную проблему в профилактической и клинической медицине. Ряд исследований показал, что у лиц, имеющих длительный контакт с ФОС, может происходить увеличение частоты развития патологий сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта [2–4]. Статистические показатели уровня первичной и общей заболеваемости персонала, занятого на работах с ФОС, демонстрируют, что болезни органов пищеварения занимают 2-е ранговое место в структуре заболеваемости, уступая лишь болезням органов дыхания, значительно превышая аналогичные показатели по РФ (133,43 против 42 %) в аналогичных возрастных группах [3].

В организме человека существует ряд ферментов, защищающих его от токсичного действия ФОС и объединенных в понятие «эстеразный статус». Среди них следует отметить ацетилхолинэстеразу (АХЭ), бутирилхолинэстеразу (БХЭ), нейротоксичную эстеразу (НТЭ), карбоксилэстеразу (КЭ), а также параоксоназу (PON), которая может гидролизировать и детоксицировать фосфорорганические соединения и действовать как каталитический скэвенджер непосредственно уже при попадании ксенобиотика в кровь [5, 6].

Параоксоназы относятся к классу А-эстераз. Фосфорорганические вещества не ингибируют данные ферменты, а, напротив, являются для них субстратами, в отличие от В-эстераз (АХЭ, БХЭ, КЭ, НТЭ), которые являются мишенями ФОС. Параоксоназы человека разделены на три подсемейства (PON1, PON2 и PON3), однако высокой активностью гидролиза ФОС обладает только параоксоназа-1 (PON1) [6–10].

Ацетилхолинэстераза, являясь одним из ключевых ферментов, регулирующих работу нервной системы, подвергает гидролизу ацетилхолин в холинэргических синапсах центральной нервной системы и нервно-мышечных синапсах.

Бутирилхолинэстераза обладает более широкой субстратной специфичностью по сравнению с АХЭ. БХЭ гидролизует эфиры холина, тиохолина, ароматические и другие органические эфиры. Наиболее высокие концентрации БХЭ обнаружены в плазме крови, печени, коже, легких, тонком кишечнике, что свидетельствует о защитной роли фермента, его участии в детоксикации ксенобиотиков, поступающих в организм с пищей и воздухом.

Нейротоксичная эстераза (НТЭ) — фермент нервной ткани теплокровных, который является мишенью нейропатичных ФОС, способных ее необратимо ингибировать с последующим быстрым старением фосфорилированного фермента и инициировать тем самым развитие опасного синдрома «отставленной нейротоксичности, вызываемой ФОС» [5, 6].

Карбоксилэстеразы млекопитающих (КЭ) представляют собой мультигенное семейство ферментов, относящихся к классу сериновых  $\alpha/\beta$ -гидролаз. КЭ человека представлена множественными изоформами. Наиболее распространены и хорошо изучены семейства КЭ1 и КЭ2, которые экспрессируются в печени, почках, тонком кишечнике [6].

Учитывая, что НТЭ и КЭ являются «тканевыми» эстеразами и прижизненное определение их у человека требует травматичного забора биопсийного материала для исследования «эстеразного статуса», в нашей работе мы ограничились определением активности АХЭ, БХЭ и PON1.

Исходя из актуальности, обусловленной распространенностью ФОС в промышленности, хозяйстве, быту и малой изученности влияния контакта с данным классом химических соединений на развитие заболеваний пищеварительной системы, нами было проведено исследование, которое заключалось

в обследовании лиц, работающих на предприятиях хранения и утилизации токсичных химикатов фосфорорганической природы.

Таким образом, **цель** исследования заключалась в изучении «эстеразного статуса» у работников предприятий по хранению и утилизации фосфорорганических веществ, имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Были обследованы 135 пациентов мужского пола. Характеристика обследованных групп приведена в табл. 1.

В 1-ю группу были включены 69 мужчин (возраст —  $38,48 \pm 5,52$  года), непосредственно работающих с ФОС в средствах защиты. 2-ю группу составили лица, занимающиеся обеспечением деятельности объекта (водители транспорта на территории объектов, службы обеспечения охраны, сотрудники пожарной службы и др.), — 28 человек (возраст —  $39,6 \pm 4,38$  года). В 3-ю группу (контрольную) при плановом медицинском обследовании были отобраны 38 мужчин ( $38,17 \pm 7,36$  года), не имевших в анамнезе контакта с ФОС, по характеру патологии желудочно-кишечного тракта сопоставимых с выявленной у пациентов 1-й и 2-й групп.

Все обследованные лица проходили стационарное обследование с вынесением окончательного диагноза и последующего экспертного заключения.

При анализе патологии ЖКТ, выявленной в ходе стационарного обследования (табл. 2), следует отметить, что заболевания носили, как правило, сочетанный характер. Изолированно встречались только случаи хронического гастрита, наличие которого в 1-й группе составило 9 случаев, во 2-й группе — 6 и в 3-й группе — 8 случаев. При анализе качественных признаков, который производился с использованием критерия значимости  $\chi^2$ , достоверных различий в обследуемых группах выявлено не было.

Была исследована активность АХЭ, БХЭ и PON1. Уровень АХЭ и БХЭ в цельной крови определяли методом Элмана с 1 мМ ацетилтиохолином и с бутирилтиохолином в качестве субстрата соответственно. Активность PON1 в сыворотке крови измеряли кинетическим методом с параоксоном в качестве субстрата на спектрофотометре Smart Spec-Plus (BioRad, США). Активность PON1 выражали в единицах активности: за 1 единицу активности принимали 1 нмоль р-нитрофенола, образующегося в 1 мин на 1 мл сыворотки крови [11].

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 [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Анализ качественных признаков производился с использованием критерия значимости  $\chi^2$  Пирсона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашей работы была исследована активность ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и PON1 (табл. 3).

Сравнительный анализ активности АХЭ и БХЭ в исследуемых группах проводился по методу Манна — Уитни. Также оценивалась частота превышения активности этих ферментов выше нормативных значений по методу  $\chi^2$  Пирсона. Достоверных различий в обследуемых группах не выявлено.

Анализ уровня активности PON1 выявил достоверные различия в группах. Так, у лиц, работающих с ФОС, активность PON1 составила  $61,43 [27,96; 99,41]$  нмоль/мин·мл, в то время как в группе контроля —  $31,96 [25,00; 70,66]$  нмоль/мин·мл,  $p = 0,024$ .

Учитывая полученные данные по активности эстераз, следующим этапом работы стало исследование активности PON1 у обследуемого контингента в зависимости от наличия у них хронических заболеваний ЖКТ (табл. 4).

Анализ активности PON1 выявил отсутствие достоверных различий в подгруппах «клинически здоровых» лиц во всех обследованных группах.

Таблица 1  
Краткая характеристика обследованных групп  
Table 1  
A brief description of the groups examined

Группа	Численность групп (n)	Средний возраст, лет (M±m)
1-я	69	$38,48 \pm 5,52$
2-я	28	$39,61 \pm 4,38$
3-я (контрольная)	38	$38,17 \pm 7,36$

Таблица 2  
Заболевания желудочно-кишечного тракта, выявленные в обследуемых группах  
Table 2  
Diseases of the gastrointestinal tract identified in the groups surveyed

Патология ЖКТ	Группы обследованных		
	1-я (n=69)	2-я (n=28)	3-я (n=38)
Эзофагит	11	6	6
Хронический гастрит	36	15	20
Язвенная болезнь	22	8	9
Жировая дегенерация печени	19	11	5
Хронический панкреатит	3	3	1
Хронический холецистит	2	4	1
Отсутствие заболевания ЖКТ	14	6	14

В то же время у лиц, имеющих хронические заболевания ЖКТ, 1-й группы активность PON1 составила 65,8 [27,98; 100,42] нмоль/мин·мл, что достоверно превышало аналогичный показатель в группе контроля – 27,1 [21,24; 74,78] нмоль/мин·мл,  $p = 0,007$ .

В целях уточнения взаимосвязи конкретного гастроэнтерологического заболевания с повышенной активностью PON1 нами была проанализирована активность PON1 между обследованными группами сравнительно по каждой нозологической форме (табл. 5).

При анализе активности PON1 в группах обследованных в зависимости от имеющихся у пациентов хронических заболеваний ЖКТ были выявлены следующие особенности:

– уровень активности PON1 среди пациентов 1-й группы, страдающих хроническим гастритом, статистически значимо превышал этот показатель в контрольной группе ( $p = 0,0004$ );

– больные хроническим гастритом, входящие во 2-ю группу, имели более высокую активность PON1 по сравнению с аналогичными пациентами 3-й группы (83,46 [39,56; 169,71] нмоль/мин·мл и 27,11 [22,09; 37,09] нмоль/мин·мл) ( $p = 0,014$ );

– среди пациентов с хроническим эзофагитом в 1-й группе уровень PON1 составил 88,37 [68,90; 101,47] нмоль/мин·мл, в то время как во 2-й группе активность PON1 отмечалась на уровне 20,54 [15,09; 111,64] нмоль/мин·мл ( $p = 0,027$ ).

Учитывая разные условия трудовой деятельности пациентов обследованных групп, нами было проведено сравнение активности PON1 внутри каждой группы, взяв за объединяющий признак наличие наиболее актуальных нозологических форм патологии ЖКТ.

В результате проведенного анализа были выявлены следующие особенности (рисунок):

– среди пациентов с хроническим эзофагитом в 1-й группе уровень PON1 составил 88,37 [68,90; 101,47] нмоль/мин·мл, в то время как у лиц, не имеющих заболеваний ЖКТ и относящихся к 1-й группе, активность PON1 отмечалась на уровне 36,38 [24,91; 75,74] нмоль/мин·мл,  $p = 0,025$ ;

– уровень активности PON1 среди пациентов 1-й группы, страдающих хроническим гастритом, составил 96,40 [65,45; 127,95] нмоль/мин·мл, что превышает этот показатель у лиц, не имеющих заболевания ЖКТ, – 36,38 [24,91; 75,74] нмоль/мин·мл,  $p = 0,031$ .

Анализ активности PON1 у пациентов, имеющих заболевания системы пищеварения, и обследуемых, не имеющих патологию ЖКТ, не выявил достоверных различий внутри 2-й и 3-й (контрольной) групп.

Таблица 3  
Активность ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и параоксоназы-1 в обследуемых группах

Table 3  
The activity of acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and PON-1 in the groups surveyed

Группа	Активность АХЭ (мкмоль/с·л), Ме [Q1; Q3]	Активность БХЭ (ммоль/с·л), Ме [Q1; Q3]	Активность PON1 (нмоль/мин·мл), Ме [Q1; Q3]
1-я	160,0 [134,96; 196,41]	53,1 [44,50; 61,65]	61,43 [27,96; 99,41]*
2-я	159,0 [148,50; 189,00]	59,0 [50,25; 65,70]	58,95 [25,42; 133,35]
3-я (контроль)	164,0 [126,28; 204,74]	54,1 [48,20; 59,10]	31,96 [25,00; 70,66]

Примечание: \* – различия в 1-й и 3-й группах достоверны,  $p < 0,05$ .

При исследовании «эстеразного статуса» (ХЭ, БХЭ, PON1) было отмечено повышение ферментативной активности PON1 в группе пациентов, непосредственно работающих с ФОС, по сравнению с обследованными контрольной группы. При этом показатели активности ХЭ и БХЭ во всех исследуемых группах не имели достоверных различий. Это может быть обусловлено тем, что PON1 является эстеразой, активно гидролизующей ФОС, и умеренное повышение данного фермента может являться вариантом адаптации к вредным факторам работы персонала объектов хранения и утилизации ФОС [5, 12]. Так, зарубежные авторы показали сезонную активацию PON1 у работников

Таблица 4  
Активность параоксоназы-1 у обследуемого контингента в зависимости от наличия хронических заболеваний ЖКТ

Table 4  
The activity of PON1 from the local population depending on the presence of chronic diseases of the gastrointestinal tract

Патология ЖКТ	Активность PON1 (нмоль/мин·мл)		
	1-я группа, Ме [Q1; Q3]	2-я группа, Ме [Q1; Q3]	3-я группа, Ме [Q1; Q3]
Наличие хронического заболевания ЖКТ	65,80 [27,98; 100,42]*	47,65 [22,35; 65,15]	27,10 [21,24; 74,78]
Отсутствие хронического заболевания ЖКТ	36,38 [24,91; 75,74]	135,44 [29,48; 177,35]	38,49 [30,00; 71,91]

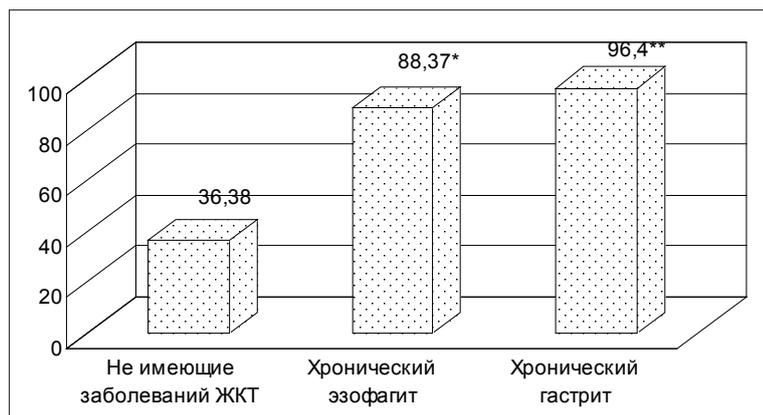
Примечание: \* – различия в 1-й и 3-й группах достоверны,  $p < 0,05$ .

Таблица 5  
Активность параоксоназы-1 у обследуемого контингента в зависимости от наличия актуальных нозологических форм патологии ЖКТ

Table 5  
The activity of PON1 from the local population depending on the availability of current nosological forms of pathology of gastrointestinal tract

Патология ЖКТ	Активность PON1 (нмоль/мин·мл)		
	1 группа, Ме [Q1; Q3]	2 группа, Ме [Q1; Q3]	3 группа, Ме [Q1; Q3]
Эзофагит	88,37 [68,90; 101,47]**	20,54 [15,09; 111,64]	48,34 [19,42; 69,81]
Хронический гастрит	96,40 [65,45; 127,95]*	83,46 [39,56; 169,71]**	27,11 [22,09; 37,09]
Язвенная болезнь	60,07 [22,86; 85,21]	49,96 [14,63; 104,36]	69,41 [22,19; 102,11]
Жировая дегенерация печени	65,80 [27,94; 118,60]	47,65 [22,35; 65,15]	52,02 [26,42; 71,19]

Примечания: \* – различия в 1-й и 3-й группах достоверны,  $p < 0,001$ ; \*\* – различия в 1-й и 2-й группах достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – различия во 2-й и 3-й группах достоверны,  $p < 0,05$ .



Сравнительная активность параоксоназы-1 у обследуемых 1-й группы в зависимости от наличия хронического эзофагита и хронического гастрита: \* — различия в 1-й группе между больными эзофагитом и лицами, не имеющими патологию ЖКТ, достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* — различия в 1-й группе между больными хроническим гастритом и лицами, не имеющими патологию ЖКТ, достоверны,  $p < 0,05$   
Comparative activity of PON 1 patient of the 1st group, depending on the presence of chronic esophagitis and chronic gastritis

фермерских хозяйств, распыляющих ФОС, содержащие пестициды [13]. В этом исследовании была показана активация фермента в период дождей, когда контакт с ФОС максимален. В этот же период фиксировался максимальный уровень метаболитов ФОС в моче. В то же время угнетение параоксоназы и (или) снижение активности ХЭ и БХЭ у отдельных лиц могло свидетельствовать о более интенсивном токсическом воздействии химических веществ фосфорорганической природы. Однако на настоящий момент процесс аллобиоза эстеразных ферментативных систем организма человека при воздействии ФОС в малых дозах является недостаточно изученным.

При дальнейшем анализе активности PON1 было выявлено, что у сотрудников предприятий, обеспечивающих хранение и утилизацию ФОС, формирование патологии желудочно-кишечного тракта ассоциировано с более высоким уровнем активности PON1 по сравнению с лицами, не имевшими контакта с данным классом соединений, но имевшими аналогичные заболевания желудочно-кишечного тракта. Данный факт послужил причиной дальнейшего исследования, в котором было выявлено, что из всех диагностированных у обследуемого контингента заболеваний органов пищеварения ассоциация с повышенным уровнем PON1 наблюдалась среди лиц с хроническим эзофагитом и хроническим гастритом.

Результаты исследования дают основание высказывать предположение, объясняющее результаты проводимого ранее анализа заболеваемости по классу «болезней органов пищеварения» и эндоскопического обследования персонала объектов хранения и утилизации ФОС, в которых было выявлено преобладание в структуре воспалительных изменения

слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ — хронических гастритов с эрозивными изменениями со стороны слизистой оболочки антрального отдела желудка [3]. Кроме того, известно, что окислительный стресс и перекисное окисление липидов также вовлечены в патогенез заболеваний желудочно-кишечного тракта [14]. В том числе, ранее было показано, что изменение активности PON1 — один из факторов, обуславливающих вариации уровня окисленных липидов при развитии воспалительных заболеваний кишечника [15].

Таким образом, у лиц, занятых на работах с ФОС, наличие патологии ЖКТ, в частности, хронического гастрита и эзофагита, ассоциировано с повышением активности PON1, что обуславливает целесообразность дальнейшего изучения условий формирования данных заболеваний органов пищеварения. Полученные данные делают также актуальным проведение исследований по сопоставлению частоты развития различных патологий среди лиц, длительно контактирующих с ФОС, в зависимости от генотипов полиморфных вариантов гена PON1, ассоциированных с изменением активности данного фермента.

## ВЫВОДЫ

1. У сотрудников предприятий, обеспечивающих хранение и утилизацию ФОС, наблюдается повышение активности PON1 по сравнению с лицами, не имеющими контакта с данным классом соединений.

2. У сотрудников предприятий, обеспечивающих хранение и утилизацию ФОС, имеющих патологию желудочно-кишечного тракта, выявлялся более высокий уровень активности PON1 по сравнению с лицами контрольной группы, имеющими аналогичную патологию ЖКТ, в то время как лица, не имевшие заболевания пищеварительной системы в этих группах, не различались по уровню активности PON1.

3. Наиболее выраженные различия активности PON1 наблюдались в группе обследованных, непосредственно работающих с ФОС и страдающих эзофагитом и/или хроническим гастритом, по сравнению с представителями этой группы, не имеющими заболеваний пищеварительного тракта, а также лицами группы сравнения, имеющими эту патологию.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кабачник М. И. Химия фосфорорганических соединений. Избранные труды. — М.: Наука, 2008. — 15 с.
2. Голофеевский В. Ю., Фомичев А. В., Халимов Ю. Ш. и др. Эндоскопические и морфологические особенности патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями // Medline.ru: биомед. журн. — № 15. — С. 605–619.
3. Снячкин Д. А., Goverdovskiy Ю. Б., Zagorodnikov Г. Г. и др. Анализ заболеваемости персонала, занятого на работах по хранению и уничтожению высокотоксичных химикатов // Medline.ru: биомед. журн. — 2013. — № 12. — С. 1127–1133.
4. Халимов Ю. Ш., Язенков А. В., Иванов М. Б. и др. Сердечно-сосудистая заболеваемость персонала химически опасных объектов // Вестник Росс. военно-мед. акад. — 2013. — № 4 (44). — С. 195–199.
5. Курдюков И. Д., Шмурак В. И., Негеев А. Д. и др. «Экстремальный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов // Токсиколог. вестн. — 2012. — № 6. — С. 6–13.
6. Рудакова Е. В. О-фосфорилированные этилтрифторлактаты и гексафторизопропанола как ингибиторы сериновых эстераз *in vitro* и *in vivo*: дис. ... канд. хим. наук. — Черноголовка, 2014. — 8 с.
7. Воронин М. В. Параоксаназа: биологическая активность и клиническое значение / М. В. Воронин, Т. А. Лисицына, А. Д. Дурнев, Е. Л. Насонов // Вестник Росс. Акад. мед. наук. — 2008. — № 9. — 47 с.
8. Ефимцева Э. А., Челпанова Т. И. Параоксаназа: молекулярно-генетические аспекты и клиническое значение // Успехи современной биологии. — 2012. — № 123 (3). — 283 с.
9. Mazur A. An enzyme in the animal organism capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates // Biol. Chem. — 1946. — № 164. — P. 271–289.
10. Menini T., Gugliucci A. Paraoxonase 1 in neurological disorders // Redox Rep. — 2014. — № 19 (2). — P. 49–58. Doi: 10.1179/1351000213Y.0000000071.
11. Пчелина С. Н., Дроздова А. С., Мирошникова В. И. и др. Влияние генотипов и активности параоксаназы 1 (PON1) на возраст начала LRRK2-ассоциированной болезни Паркинсона // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2011. — № 18 (3). — С. 31–34.
12. Бабаков В. Н., Гончаров Н. В., Радилов А. С. и др. Новые подходы к раннему выявлению хронической интоксикации фосфорорганическими веществами у работников объектов уничтожения химического оружия // Медицина труда и пром. экология. — 2009. — № 4. — С. 23–26.
13. Lacasana M., Lopez-Flores I., Rodriguez-Barranco M. et al. Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2010. — № 249 (1). — P. 16–24.
14. Pürez S., Talüns-Visconti R., Rius-Pürez S. et al. Redox signaling in the gastrointestinal tract // Free Radic. Biol. Med. — 2017. — № 104. — P. 75–103.
15. Boehm D., Krzystek-Korpacka M., Neubauer K. et al. Lipid peroxidation markers in Crohn's disease: the associations and diagnostic value // Clin. Chem. Lab. Med. — 2012. — № 50 (8). — P. 1359–1366. doi: 10.1515/cclm-2011-0817.
2. Golofeevskiy V. U., Fomichev A. V., Chalimov U. S., Yaze-nok A. V., Kuzmich V. G., Malysheva E. V. Endoscopic and morphological features of gastric and duodenal ulcer disease in persons engaged in work with organophosphate. On-line journal «Medline.ru». 2014;15:605-619. (In Russ.)
3. Sinyachkin D. A., Goverdovskiy U. B., Zagorodnikov G. G., Reznik V. M., Sangarevskiy V. A., Gorichniy V. A. Analysis of the incidence of personnel engaged in work on the storage and destruction of highly toxic chemicals. On-line journal «Medline.ru». 2013;12:1127-1133. (In Russ.)
4. Chalimov U. S., Yazenok A. V., Ivanov M. B., Los' S. P., Zagorodnikov G. G., Gorichniy V. A. Cardiovascular morbidity among personnel of chemically hazardous objects. Vestnik of Russian Military Medical Academy. 2013;4(44):195-199. (In Russ.)
5. Kurdukov I. D., Shmurak V. I., Nadeev A. D., Voitenko N. G., Prokof'eva D. S., Goncharov N. V. «Esterase state» of the body during exposure to toxic substances and pharmaceuticals. Toksikologicheskij Vestnik. 2012;6:6-13. (In Russ.)
6. Rudakova E. V. O-phosphorylated etiltriflorlaktone and hexafluoroisopropanol as inhibitors of serine esterases *in vitro* and *in vivo*: PhD thesis. - Chernogolovka, 2014.- P.8. (In Russ.)
7. Voronin M. V., Lisicyna T. A., Durnev A. D., Nasonov E. L. Paraoxonase: biological activity and clinical significance. Vestnik of Russian Academy of Sciences. 2008;9:P.47. (In Russ.)
8. Efimceva A. A., Chelpanova T. I. Paraoxonase: molecular-genetic aspects and clinical significance. Biology Bulletin Reviews. 2012;123(3):P.283. (In Russ.)
9. Mazur A. An enzyme in the animal organism capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. Biol Chem. 1946;164:271-289.
10. Menini T., Gugliucci A. Paraoxonase 1 in neurological disorders. Redox Rep. 2014;19(2):49-58. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000071.
11. Pchelina S. N., Drozdova A. S., Miroshnikova V. V., Rodygina T. I., Emelyanov A. K., Yakimovskiy A. F., Schwarz-man A. L. Effect of genotype and activity of paraoxonase 1 (PON1) in the age of onset of LRRK2-associated Parkinson's disease. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imemni akademika I. P. Pavlova. 2011;18(3):31-34. (In Russ.)
12. Babakov V. N., Goncharov N. V., Radilov A. S., Podolskaya E. P., Ermolaeva E. E., Shilov V. V., Prokof'eva D. S., Voitenko N. G., Egorov N. A. New approaches to the early detection of chronic intoxication by organophosphorus compounds in workers of chemical weapons destruction facilities. Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2009;4:23-26. (In Russ.)
13. Lacasana M., Lopez-Flores I., Rodriguez-Barranco M., Aguilar-Garduno C., Blanco-Munoz J., Perez-Mendez O. Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. Toxicol Appl Pharmacol. 2010; 249(1):16–24. doi: 10.1016/j.taap.2010.07.024
14. Perez S., Talens-Visconti R., Rius-Perez S., Finamor I., Sastre J. Redox signaling in the gastrointestinal tract. Free Radic Biol Med. 2017; 104:75-103.
15. Boehm D., Krzystek-Korpacka M., Neubauer K., Matusiewicz M., Paradowski L., Gamian A. Lipid peroxidation markers in Crohn's disease: the associations and diagnostic value. Clin Chem Lab Med. 2012;50(8):1359-66. doi: 10.1515/cclm-2011-0817.

## REFERENCES

1. Kabachnik M. I. Chemistry of organophosphorus compounds. Selected works. - M.: Nauka, 2008.- P.15. (In Russ.)

Дата поступления статьи 28.02.2017

Дата публикации статьи 27.03.2017