

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Тимашева Г.В., Валеева Э.Т., Масыгутова Л.М., Каримова Л.К., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф.

РАННИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия

Производство синтетических материалов – стекловолокна и резиновых изделий, продукция на основе отходов нефтепереработки, продолжает возрастать. Характерной особенностью условий труда данных предприятий является содержание химических веществ 1-4 класса опасности, которые могут являться потенциально опасными для работников. Представляется актуальным обоснование донозологических лабораторных критериев нарушения здоровья у работников производств. Представлены результаты изучения гематологических, биохимических, иммунологических и цитохимических показателей крови у работающих данных производств. У значительной доли обследованных работников обнаружены выраженные изменения в процессах окислительного метаболизма, липидного обмена, нарушения в иммунном статусе, в активности внутриклеточных ферментов. Изменения выявлялись у работников даже при небольшом стаже работы (5 лет) и молодом возрасте (20-30 лет). С увеличением стажа работы на производствах частота этих нарушений возрастала. На основании полученных результатов обоснованы ранние диагностические и прогностические критерии нарушения здоровья у работников различных химических производств. Для работников производства резиновых изделий: повышение уровня малонового диальдегида, понижение активности каталазы; гиперферментемия (AST, ALT, ГТТ), диспротеинемия, эритропения, снижение уровня гемоглобина, ретикулоцитоз, повышение CD3+, CD4+, CD16+, понижение CD19+, ФАЛ, повышение IgM, понижение IgA. Для работников производства стекловолокна: показатели окислительно-антиоксидантной системы, гемограммы – лимфоцитоз, эритроцитоз, лейкоцитоз понижение CD3+, повышение CD4+, CD16+, CD20+, ФАЛ, IgG, повышение общего белка, гиперферментемия (ГТТ, АЛТ), изменение активности внутриклеточных ферментов – кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов, понижение миелопероксидазы, повышение уровня гликогена. Для работников производства оксидов олефинов – это гиперферментемия (ALT, ЩФ), изменения белкового обмена, повышение эритроцитов, ретикулоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, тромбоцитов, лейкопения, понижение ФАЛ, дисиммуноглобулинемия (повышение IgM, понижение IgA, IgG), изменения внутриклеточного метаболизма – снижение миелопероксидазы, повышение кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов.

Ключевые слова: химические производства; лабораторные исследования; показатели окислительного метаболизма; маркеры ранних нарушений.

Для цитирования: Тимашева Г.В., Валеева Э.Т., Масыгутова Л.М., Каримова Л.К., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Ранние диагностические и прогностические критерии нарушения здоровья у работников химического комплекса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(12): 750-756. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-750-756>

Timasheva G.V., Valeeva E.T., Karimova L.K., Masyagutova L.M., Bakirov A. B. Repina E.F.

EARLY DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC CRITERIA FOR HEALTH DISORDERS IN CHEMICAL WORKERS

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, Russia

The production of synthetic materials – fiberglass and rubber-technical products, as well as products derived from oil refining wastes continues to grow. A characteristic feature of the working conditions of these enterprises is the content of chemicals of hazard class 1-4, which may be potentially hazardous to workers. It is imperative to justify prenosological laboratory criteria for health problems of manufacturing workers. The results of the hematological, biochemical, immunological and cytochemical parameters among manufacturing workers are presented. Significant changes in the processes of oxidative metabolism, lipid metabolism, impaired immune status, and intracellular enzyme activity were found in a significant proportion of the workers. Changes were detected in workers even with a short work experience (5 years) and of young age (20-30 years). With an increase in the occupational length of service, the frequency of these disorders increased. Based on the results obtained, early diagnostic and prognostic criteria for health disorders in workers of diverse chemical industries are substantiated. Based on the results obtained, early diagnostic and prognostic criteria for health disorders in workers of diverse chemical industries are substantiated.

For rubber manufacturing workers: increased malonic dialdehyde, reduced catalase activity, the activity of catalase is lowering; increased enzymes activity (AST, ALT, GGT), protein abnormalities, erythropenia, decreased hemoglobin levels, increased reticulocyte. For fiber glass manufacturing workers: indicators of the oxidative antioxidant system, hemograms – increased lymphocytes, erythrocytosis, leukocytosis, increased CD3 +, increased CD4 +, CD16+, CD20 +, FAL, IgG, increased total protein, hyperfermentemia (GGT, ALT), changes in the intracellular enzymes activity – acid phosphatase of neutrophils and lymphocytes, decreased myeloperoxidase, increased glycogen levels. For olefin oxides manufacturing workers – this is hyperfermentemia (ALT, alkaline phosphatase), protein metabolism changes, increased red blood cells, reticulocytes, neutrophils, lymphocytes, eosinophils, platelets, leucopenia, decreased FAL, increased IgM, decreased IgA, IgG, changes in the intracellular enzymes activity – decrease myeloperoxidase, increase acid phosphatase of neutrophils and lymphocytes.

Key words: chemical production; laboratory studies; indicators of oxidative metabolism; markers of early disorders.

Для корреспонденции: Тимашева Гульнара Вильевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных; e-mail: gulnara-vt60@yandex.ru

For citation: Timasheva G.V., Valeeva E.T., Masyagutova L.M., Karimova L.K., Bakirov A. B., Repina E.F. Early diagnostic and prognostic criteria for health disorders in chemical workers. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65(12): 750-756 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-750-756>

For correspondence: *Timasheva G.V.*, Sci. Biol, Lead Researcher of the Department of Toxicology and Genetic with an experimental clinic of laboratory animals; e-mail: gulnara-vt60@yandex.ru

Information about author:

Timasheva G.V., <http://orcid.org/0000-0003-2435-6939>;
Valeeva E.T., <https://orcid.org/0000-0002-9146-5625>;
Masyagutova L.M., <https://orcid.org/0000-0003-0195-8862>;
Karimova L.K., <http://orcid.org/0000-0003-2435-6939>;
Bakirov A. B., <https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>;
Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>.

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 22.05.2020
Accepted 04.07.2020

Введение. Химический комплекс включает как производство синтетических материалов (стекловолокно и резино-техническая продукция), так и выпуск продукции, получаемой на основе отходов нефтепереработки и попутного газа, что отражено в общероссийском классификаторе видов экономической деятельности (ОКВЭД). Характерной особенностью условий труда всех предприятий химического комплекса является содержание большого разнообразия веществ 1-4 класса опасности, используемых в технологии производства. Зачастую, полученные конечные и промежуточные продукты производства могут являться потенциально опасными для работников изученных производств [1–6].

Несомненно, развитие отрасли сопряжено с увеличением рабочих мест и, соответственно, работников, подверженных воздействию неблагоприятных факторов производства, что настоятельно требует разработки алгоритмов ранней донозологической диагностики нарушений как профессионального, так и общего здоровья [7–12].

Каждое из изученных производств имеет свою, присущую лишь ему специфическую, технологическую обусловленную особенность. В производстве резинотехнических изделий наиболее значительному воздействию неблагоприятных факторов подвержены работники основных профессий, которые испытывают интермиттирующее, комбинированное воздействие бензина, хлорорганических углеводородов (дихлорметан и дихлорэтан), с многократным превышением гигиенических нормативов «пиковых» концентраций, в соответствии этого условия труда аппаратчиков соответствуют классу 3.3 [2, 13].

Наиболее опасными химическими соединениями рабочей зоны производства стекловолокна являются пыль стекла и стекловолокна, фенол-формальдегидные смолы, эпоксидные смолы, метилоксиран, эпихлоргидрин, триэтанолламин, входящие в состав замазливателей. Проведенная ранее гигиеническая оценка условий труда в производстве стекловолокна относит рабочие места операторов по химическому фактору к классу 3.2; по интенсивности воздействия производственного шума (с превышением предельно допустимых уровней на 3-10 дБА) – к классу 3.1 – 3.2. Таким образом, общая гигиеническая оценка условий труда данной группы работников соответствует третьей степени вредного класса – 3.3. [3, 6, 14].

На рабочих местах операторов синтеза оксидов олефинов присутствуют этилен, пропилен, окись этилена

и пропилен, условия труда операторов соответствовали вредному классу третьей степени – 3.3 [12,15].

Понимание механизмов формирования и динамики патологического процесса, формирующегося при воздействии комплекса неблагоприятных факторов производства, способствует переходу к донозологическому подходу оценки здоровья, т.е. выявлению начальных, еще обратимых изменений в организме [1,2,16]. Диагностические критерии должны быть обоснованы изучением ранних метаболических нарушений, характерных для развития заболеваний, в том числе, обусловленных профессиональными факторами [16 – 19].

Цель работы: обоснование комплекса диагностических мероприятий и прогностических критериев на основе оценки ранних метаболических сдвигов в целях своевременной разработки профилактических мероприятий для работников различных химических производств.

Материал и методы. Для оценки метаболических нарушений были сформированы следующие группы:

1. Работники производства стекловолокна – 257 человек. Операторы производства стекловолокна составили основную группу – 137 лиц, среди которых стаж 0-5 лет имели 16,8%, 6-10 лет – 37,9%, 11-15 лет – 15,3%, более 15 лет – 13,9% лиц; в возрасте 20-29 лет были 17,8%, 30-39 лет – 24,2%, 40-49 лет – 34,9% и 50 лет и старше – 23,1% лиц. Группа контроля – 120 работников предприятия: контролеры, транспортировщики, слесари, не имеющие контакта с профессиональными вредностями.

2. Работники производства резиновых изделий – 370 человек: 210 человек (56,8%) женщины, по профессии клейщики, и 160 мужчин по профессии шпринг-машинисты, распределение по стажу: у 17,8% – стаж 6-10 лет, у 59,5% – стаж 11-15 лет, у 22,7% – стаж более 15 лет и более; в возрасте 40-49 лет находилась почти половина работающих 47,0%, 30-39 лет – 22,0%, 50 лет и старше – 20,9% и 20-29 лет – 10,1% лиц. В группу контроля входили 130 контролеров отдела технического контроля (ОТК).

3. Работники производства олефинов – 365 человек. Основной профессиональной группой являлись аппаратчики. Контингент распределился по стажу и возрасту следующим образом: стаж 0-5 лет имели 18,5%, 6-10 лет – 20,0%, 11-15 лет – 23,4% и более 15 лет – 38,1%; в возрасте 20-29 лет находилось 17,8%, 30-39 лет – 24,9%, 40-49 лет – 35,0% и 50 лет и старше – 23,1% лиц. В группу сравнения входили слесари КИПиА.

Группы сравнения в каждом производстве были сопоставимы по возрасту и стажу с лицами основных производственных.

Комплекс лабораторных исследований:

– Оценка параметров ферментативного звена антиоксидантной системы проведена по уровню активности каталазы, процессов перекисного окисления липидов по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови;

– Анализ липидного профиля по содержанию общего холестерина (ОХ); триглицеридов (ТГ); холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови, а также расчет индекса атерогенности (ИА);

– Изучение функционального состояния печени проведено по активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), содержанию билирубина и его фракций щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ). Оценка иммунного статуса проведена по уровню содержания популяций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+), их фагоцитарной активности, содержанию иммуноглобулинов мажорных групп (Ig A, M, G) в сыворотке крови;

– Анализ функционального состояния клеточных органелл проведен по уровню кислой и щелочной фосфатазы и миелопероксидазы в нейтрофилах, а также гликогена в нейтрофилах и лимфоцитах крови.

Все использованные методики лабораторной диагностики стандартизированы, унифицированы, проведены с использованием коммерческих тест-систем и наборов. [20-22].

Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows»; для определения лабораторных маркеров ранних нарушений обмена у обследованных работников рассчитаны средние величины показателей, достоверность (t) и уровень значимости (p) при сравнении показателей между профессиональными группами, определены уровень и частота отклонений лабораторных показателей от нормативных.

Результаты и обсуждение. Изучение показателей гомеостаза у работников различных производств химического комплекса выявило значительные изменения со стороны гематологических, биохимических, иммунологических, цитохимических показателей.

Анализ частоты отклонений гематологических показателей у работников в производстве оксидов олефинов выявил, что чаще всего определялось повышение среднего числа эритроцитов (32,5–24,6–26,5%), лейкоцитов (20,1–16,8–7,8%), моноцитов (22,3–16,7–23,4%), тромбоцитов (16,4–23,1–18,7%), соответственно в группах аппаратчиков, слесарей-ремонтников и слесарей КИПиА. При этом, только у аппаратчиков выявлено достоверное увеличение числа лиц с эритроцитозом в зависимости от стажа работы (0-5 лет – 37,28±6,29% и 11-15 лет – 23,0±3,95%, соответственно, $p<0,05$), что можно объяснить развитием адаптационно-компенсаторных реакций кровяной системы в ответ на воздействие комплекса токсических веществ на начальном этапе работы на производстве.

В производстве резино-технических изделий у работников выявлялись признаки анемии, статистически значимые по сравнению с группой контроля (у 11,9%-эритропения, $p<0,05$; у 11,2% – понижение уровня ге-

моглобина; $p<0,01$; лейкопения у 5,2% работников; $p<0,05$), что вероятно вызвано нарушением процессов гемопоэза как результат воздействия бензола на процессы кроветворения с последующим развитием депрессии. Оценка регенераторной активности костного мозга на фоне воздействия токсичных продуктов производства по количеству ретикулоцитов свидетельствует о повышении данного показателя у 3,85% обследованных работников в стажевой группе от 6 до 10 лет и в 5,4% случаев в стажевой группе более 15 лет.

У работников основной группы производства стекловолокна выявлено статистически достоверное ($p<0,05$, относительно работников группы сравнения) снижение содержания гемоглобина – у 30,8%; у 12,8±2,4% лиц наблюдалось повышение уровня лейкоцитов, в 8,2±1,9% случаев отмечено повышение СОЭ, число нейтрофилов было увеличено у 24,1±3,1%, лимфоцитов в 16,4±2,7% и эритроцитов у 9,2±2,1% обследованных. Следует отметить, что различия в частоте отклонений были статистически значимыми относительно группы сравнения ($p<0,05$). С увеличением длительности контакта с вредными производственными химическими факторами возрастает и доля работников с повышенным количеством эритроцитов и пониженным содержанием гемоглобина, что свидетельствует о возможном избирательном специфическом характере воздействия токсических веществ, циркулирующих в производственном цикле.

Воздействие комплекса вредных веществ на организм клейщиков резиновых изделий и операторов стекловолокна характеризуется нарушением баланса между интенсивностью свободно-радикальных процессов и активностью антиоксидантной системы. Так, по нашим данным, повышенное содержание малонового диальдегида установлено у 63,6±6,5% клейщиков и 41,3±6,5% шпринг-машинистов. В контрольной группе данный показатель демонстрировал превышение в 19,9±5,3% у обследованных лиц ($p<0,001$).

Одновременно определялись нарушения ферментативного звена: снижение уровня каталазы обнаружено у 87,2±4,5% клейщиков, 43,1±6,5% – шпринг-машинистов, что также достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы – 17,5±5,0% ($p<0,001$). Проведенный анализ позволил установить наличие прямой корреляционной связи между стажем работы на производстве и содержанием малонового диальдегида и ($r>0,7$, $p=0,005$) у работников данных профессиональных групп.

Аналогичные изменения определялись у работников производства стекловолокна. Выявлено увеличение содержания продуктов ПОЛ у 76,6%±3,6% операторов непрерывного стекловолокна, начиная с ранних этапов воздействия производственных факторов – до 5 лет (45,5%±3,8%; $p<0,001$), наряду со снижением активности каталазы у 35,0%±4,0% обследованных основных профессиональных групп. Обнаруженные изменения могут служить показателями формирования латентной эндогенной интоксикации и развиваться в результате дисбаланса в системе «оксиданты-антиоксиданты».

При изучении функционального состояния печени установлены изменения активности индикаторных ферментов (ГГТ, ЛДГ, АлАТ, ЩФ), особенно выраженные у работников производства резино-технических изделий (табл. 1). Так, наиболее часто изученные показатели демонстрировали тенденцию к превышению в профессиональной группе клейщиков и шпринг-машинистов по

сравнению с группой контроля ($p < 0,05$): у 31,3% – повышена активность ЛДГ; у 20,2% – АСТ и 16,9% – ГГТ. Частота гиперферментемии у клейщиков нарастала и при стаже 11-15 лет обнаруживалась у 42,2% лиц. Следует отметить, что дискинезия желчевыводящей системы диагностирована у 33,3% клейщиков и 30% шпрединг-машинистов (в группе сравнения – 18,4%, $p < 0,01$)

Аналогичные изменения выявлены у операторов производства стекловолнока – гиперферментемия обнаружена от 6,9 до 22% (табл. 1). Повышение активности индикаторных ферментов, характеризующее цитолитический синдром, свидетельствует об обтурационных и воспалительных явлениях в печени. Отклонения в функциональном состоянии печени не сопровождалась клинической симптоматикой болезней гепатобилиарной системы у значительной части обследованных работников и возможно, обусловлены неблагоприятным воздействием факторов производственной среды на функциональное состояние печени.

Оценка показателей, характеризующих белково-синтетическую функцию печени, свидетельствует об умеренном снижении и преимущественно токсическом генезе нарушений белкового обмена у обследованных работников. В профессиональных группах клейщиков (8,1%) производства резиновых изделий выявлено повышение общего белка, что отразилось и на содержании белковых фракций: гипоальбуминемия обнаружена у 5,6% лиц, α -1-, α -2- γ -глобулиновые фракции превышали физиологические нормы у 4,2; 5,6% соответственно, определялось снижение альбумино-глобулинового коэффициента (табл. 1).

Нарушения со стороны липидного обмена у большинства работников всех изученных производств проявлялись значительно повышенными концентрациями

липидов так называемого «атерогенного профиля»: холестерина липопротеинов низкой плотности (28,5-58,6%), триглицеридов (21,1-23,4%), общего холестерина (33,1-62,7%), индекса атерогенности в 1,1-1,5 раза на фоне выраженного понижения содержания «неатерогенных» фракций: холестерина липопротеинов высокой плотности (26,7-40,6%). Достоверно чаще изменения липидного профиля диагностировались у работников основных профессий ($p < 0,001$).

Установлено, что частота изменений липидного спектра у работников производства непрерывного стекловолнока нарастала в зависимости от стажа работы. Даже несмотря на молодой возраст и незначительный стаж работы, у каждого второго оператора производства (0-5 лет) обнаружено повышение уровня общего холестерина (52,1%), у 39,1% понижение уровня α -холестерина. При стаже более 15 лет 81% лиц имели пограничные и повышенные значения общего холестерина, у 51,1% обнаружен пониженный уровень холестерина ЛПВП.

Аналогичная зависимость от стажа работы нарушений липидного обмена определялась у клейщиков резино-технических изделий, аппаратчиков производства оксидов олефинов. Число работников-клейщиков с нарушениями липидного обмена возрастало с увеличением стажа работы. При стаже до 5 лет у 25% лиц был выявлен повышенный уровень ОХ и пониженный уровень ХС ЛПВП, у 16,7% лиц – повышенные значения ТГ, у 36,4% увеличено содержание ХС ЛПНП, у 44,5% повышен ИА. При стаже более 15 лет: уровень ОХ повышен у 74,2%, ХС ЛПНП – у 76,7%; ТГ- у 25,5%, ИА у 75%, ХС ЛПВП понижен у 48,5%.

Связь нарушений липидного спектра в зависимости от стажа работы и профессии свидетельствует о возможной «атерогенной» перестройке крови, ослаблении

Таблица 1

Отклонения биохимических показателей у работников различных производств (M±m)

Показатели	Производства, профессия					
	Резиновые изделия		Непрерывное стекловолноко		Оксиды олефинов	
	Клейщики	Группа сравнения	Операторы	Группа сравнения	Аппаратчики	Группа сравнения
ОХ, ммоль/л	62,7±4,5*	34,6±4,1	58,3±4,2*	27,3±4,0	33,1 ± 1,5*	18,70± 4,87
ХС ЛПВП, ммоль/л	40,6±5,8*	24,0±3,8	38,6±4,1*	24,0±3,8	26,7 ± 2,4*	14,0 ± 4,87
ТГ, ммоль/л	21,5±3,7*	14,5±3,2	21,1±3,5*	14,5±3,2	23,4 ± 2,7*	1,4 ± 0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	58,63±5,9*	28,9±3,9	58,2 ± 3,5*	27,3±4,0	28,5±3,9*	13,4±2,7
ИА, ед.	79,0 ± 2,7*	40,0±4,3	46,2 ± 4,7*	18,9±3,2	43,4 ± 2,7*	16,0 ± 4,9
Билирубин общий, ммоль/л	1,5±1,0*	0	9,3±2,48	4,2±1,83	8,5±1,5	7,80±3,4
АлАТ, ед/л	20,2±3,7*	4,6±1,8	11,3±3,0*	2,1±1,30	9,40±1,5*	3,2±2,2
АсАТ, ед/л	37,1±4,1*	3,8±1,7	6,9±2,2	2,1±1,30	14,1±1,8	6,3±1,3
ГГТ, ед/л	16,9±4,0*	5,4±2,0	22,1±3,5*	10,6±2,81	7,6±1,4	0
ЩФ, ед/л	4,4±0,8	4,2±0,8	10,2±2,5	8,5±2,54	31,1±2,5*	8,5±2,5
ЛДГ, ед/л	31,3±5,7*	4,5±1,8	3,3±1,5	4,2±1,83	-	-
Белок общий, г/л	8,1±1,5	4,2±1,8	17,4±3,2*	4,2±1,83	13,1±1,8	4,2±1,8
Альбумины,%	5,6±3,1	3,3 ± 1,4	-	-	13,1±1,8	3,3 ± 1,4
α -глобулины, %	4,2±2,4	4,6 ± 1,7	-	-	18,2±2,0	4,6 ± 1,7
α -2-глобулины,%	5,6±2,7	8,0 ± 2,2	-	-	10,8±1,6	8,0 ± 2,2
β -глобулины,%	13,7±0,2	5,3 ± 1,8	-	-	10,8±1,6	5,3 ± 1,8
γ -глобулины,%	5,6±2,7	4,6 ± 1,7	-	-	10,8±1,6	4,6 ± 1,7
Отношение А/Г	3,5±6,0	3,3 ± 1,4	-	-	13,1±1,8	3,3 ± 1,4

Примечание. * $p < 0,05$ – разница достоверна по сравнению с контрольными группами соответствующих производств.

компенсаторных «антиатерогенных» механизмов, что является фактором повышенного риска развития болезней органов кровообращения у работников.

Анализ полученных иммунологических показателей свидетельствует о формировании дефицита как клеточного, так и гуморального звена неспецифической резистентности. В профессиональной группе клейщиков (на производстве резиновых изделий) наблюдалась гиперпродукция относительного количества CD4 позитивных клеток, активация выработки CD16+ клеток. У операторов производства стекловолна выражен дефицит супрессивных функций в связи с активацией CD3+, CD4+, что впоследствии может реализоваться развитием предраковых и раковых заболеваний кожи (табл. 2).

Изменения в гуморальном звене иммунитета у клейщиков резиновых изделий проявились повышением среднего уровня IgM у 79,1%, снижение IgA у 82%. У операторов стекловолна выражен разнонаправленный дисбаланс всех типов иммуноглобулинов; при этом, наиболее значимые изменения характерны для IgG, превышение уровня которого характерно для 69% обследованных.

У аппаратчиков и слесарей-ремонтников производства оксидов олефинов наиболее выраженные нарушения иммунного статуса проявились в дисбалансе клеточного звена, способствующего формированию, частому обострению и хронизации воспалительных процессов респираторного тракта. В данном случае, речь идет о таких показателях, как фагоцитарная активность лейкоцитов, усиление лизоцимной активности, а также формирующаяся дисиммуноглобулинемия с повышением уровня IgM, на фоне снижения выработки IgG2 и IgA (см. табл. 2).

Проведенное исследование свидетельствует о возрастании как количества лиц с именованными показателями иммунной системы, так и о глубине этих изме-

нений, а также фазовом характере их развития. Так, первоначальный этап воздействия факторов производства характеризуется развитием адаптационных процессов, с выраженной активацией и напряжением. При этом, иммунокомпетентные клетки стремятся восстановить хрупкое равновесие в организме. В дальнейшем у работников наблюдается срыв адаптационных процессов, деятельность иммунной системы перестраивается, приводя к формированию вторичного иммунодефицита.

Цитохимические исследования функциональной активности ферментов лимфоцитов свидетельствовали о формировании разнонаправленных изменений лизосомальных и пероксидазных ферментных систем. Так, нами установлено, что для работников изученных производств степень активности кислот и щелочной фосфатазы в лейкоцитах периферической крови возрастала на фоне угнетения активности миелопероксидазы и стимуляции выработки гликогена. (табл. 3).

Выявлена достоверная положительная корреляция между изменениями показателей ферментного профиля нейтрофилов и длительностью контакта с неблагоприятными факторами производства более 10 лет для операторов непрерывного волокна ($r=0,92$). Увеличение среднего содержания гликогена в клетках может быть обусловлено активацией анаболических и катаболических процессов в организме у обследованных лиц. Подобное состояние характеризовало дезорганизацию ферментной регуляции клетки, и, как следствие, подавление метаболических процессов, обеспечивающих клетку энергией и пластическим материалом. Полученные цитохимические сдвиги свидетельствовали о наличии цитотоксических и мембраноповреждающих эффектов вредных факторов излучения производств.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у работников химического комплекса ($M \pm m$)

Показатель	Единица измерения	Производство, профессия			
		Резиновых изделий		Непрерывное стекловолно	
		Клейщики	Контроль	Операторы	Контроль
Лейкоциты	10 ⁹ /л	5,85±0,52	5,15±0,52	5,0±0,25	5,15±0,52
Лимфоциты	%	25,4±1,31*	34,4±3,38	30,12±2,18	34,4±3,38
CD3+	10 ⁹ /л	1,48±0,17	1,48±0,19	1,50±0,25	1,48±0,19
	%	55,7±1,82*	46,0±3,23	47,1±1,53*	61,8±2,72
CD4+	10 ⁹ /л	0,82±2,73*		4,10±0,40*	2,07±0,20
	%	40,6±1,94*	32,6±1,68	34,5±2,31*	33,9±2,24
CD8+	10 ⁹ /л	0,60±0,28		1,70±0,27*	0,60±0,05
	%	24,2±1,52*	25,5±1,79	22,2±1,52*	25,6±1,42
CD16+	10 ⁹ /л	0,35±0,05		1,40±0,60	0,47±0,14
	%	20,1±1,62*	9,15±1,65	18,9±1,08*	9,15±1,65
CD19+	10 ⁹ /л	0,29±0,13	0,19±0,13	1,10±0,10*	0,19±0,13
	%	10,6±1,41*	9,5±0,82	11,5±1,31	9,5±0,82
CD20+	10 ⁹ /л	0,15±0,15	0,16±0,04	0,17±0,04	0,16±0,04
	%			14,3±0,60	11,6±1,40
	10 ⁹ /л			1,20±0,10*	0,39±0,10*
IgM	0,79-1,57 г/л	3,68±0,66	1,63±0,23	1,7±0,07*	1,2±0,06
IgG	10,0-18,0 г/л	16,33±2,03*	11,89±1,25	18,8±1,05*	15,11±0,68
IgA	1,39-3,7 г/л	1,06±0,15	1,93±0,90	1,96±0,08*	2,63±0,22
IgE	до 100ме/мл	92,3±36,72*	52,41±21,4	89,6±16,72*-	52,41±21,42

Примечание. * $p < 0,05$ – разница достоверна по сравнению с контрольными группами соответствующих производств.

Ферментные системы клеточных органелл у работников химического комплекса (M±m)

Показатели, клетки	Производство, профессия		Контроль
	Оксиды олефинов	Непрерывное стекловолокно	
	Аппаратчики	Операторы	
Активность кислой фосфатазы:			
нейтрофилы	51,1±2,16*	53,0±1,4**	35,4±1,6
лимфоциты	52,2±1,16	73,0±2,3**	56,8±1,0
Активность щелочной фосфатазы: нейтрофилы	40,8±3,7	42,3±1,4**	31,6±1,7
Активность миелопероксидазы:			
нейтрофилы	1,91±0,01	2,09±0,03	2,03±0,04
Уровень гликогена:			
нейтрофилы	2,06±0,002	2,19±0,02***	1,92±0,003
лимфоциты	0,15±0,001	0,21±0,02**	0,11±0,001

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ разница достоверна по сравнению с контролем.

Заключение. Проведенные исследования позволили выделить наиболее ранние диагностические и прогностические критерии нарушения здоровья у работников химического комплекса. Для производства резиновых изделий – показатели окислительного стресса – повышение уровня малонового диальдегида, понижение активности каталазы; гиперферментемия (АлАТ, АсАТ, ГГТ), диспротеинемия, гематологические – эритропения, снижение уровня гемоглобина, ретикулоцитоз, иммунологические – повышение CD3+, CD4+, CD 16+, IgM, НСТ спонтанный, понижение CD19+, ФАЛ, IgA, понижение НСТ стимулированный. Для работников производства непрерывного стекловолокна – показатели оксидантно-антиоксидантной системы – повышение концентрации малонового диальдегида, понижение активности каталазы; иммунологические – понижение CD3+, повышение CD4+, CD 16+, CD20+, ФАЛ, IgG, гемограммы – лимфоцитоз, эритроцитоз, лейкоцитоз, биохимические – повышение общего белка, гиперферментемия (ГГТ, АлАТ), изменение активности внутриклеточных ферментов – кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов, понижение миелопероксидазы, повышение уровня гликогена. Для работников производства оксидов олефинов – тесты белкового обмена, гиперферментемия (АлАТ, ЩФ), в периферической крови – повышение эритроцитов, ретикулоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, тромбоцитов, а также лейкопения, иммунологические – понижение ФАЛ, дисиммуноглобулинемия (повышение IgM, понижение IgA, IgG), показатели внутриклеточного метаболизма – снижение миелопероксидазы, повышение кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов. Использование данных тестов целесообразно для ранней и донозологической диагностики нарушений здоровья на стадии «предболезни», а также оценки уровней индивидуального риска развития патологических состояний вследствие воздействия комплекса вредных производственных факторов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 5, 17-19 см. REFERENCES)

1. Измеров Н.Ф. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. («стратегия 2020») и сохранение здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология.* 2012; 3: 1-8.

2. Бакиров А.Б., Гимранова Г.Г. Приоритетные направления научных исследований в нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей, нефтехимической промышленности. *Медицина труда и экология человека.* 2016; 3: 5-10.

3. Валеева Э.Т., Каримова Л.К., Бакиров А.Б., Дистанова А.А., Мухаммадиева Г.Ф. Гигиеническая оценка условий труда и профессионального риска развития новообразований кожи у работников производства искусственных волокон. *Санитарный врач.* 2019; 7: 55-62.

4. Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б., Каримова Л.К., Каримов Д.О., Бейгул Н.А., Гимаева З.Ф. Факторы риска развития и особенности профессиональной патологии у работников, занятых производством искусственных минеральных волокон. *Медицина труда и промышленная экология.* 2018; 1: 19-23.

5. Павловская Н.А., Рушкевич О.П. Биомаркеры для ранней диагностики последствий воздействия угольной пыли на организм шахтеров. *Медицина труда и промышленная экология.* 2012; 9: 36-42.

6. Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Бурмистрова Т.Б. Патоморфоз современных форм профессиональных заболеваний. *Медицина труда и промышленная экология.* 2008; 6: 18-24.

7. Маринкин И.О., Потеряева Е.Л., Шпагина Л.А., Поляков А.Я. Патоморфоз и современная эволюция профессиональных и производственно обусловленных заболеваний. *Медицина труда и промышленная экология.* 2010; 8: 1-6.

8. Тимашева Г.В., Кузьмина Л.П., Бадамшина Г.Г., Каримова Л.К. Роль лабораторных исследований в диагностике ранних метаболических нарушений у работников нефтехимического производства. *Медицина труда и промышленная экология.* 2013; 3: 15-20.

9. Сабитова Р.И., Кравец Е.Д., Галиуллина Э.Ф., Шакиров Д.Ф., Камиллов Ф.Х., Буляков Р.Т., Самсонов В.М., Еникеев Д.А. Оценка состояния неспецифической защиты организма рабочих при воздействии токсических факторов производства химии и нефтехимии. *Казанский медицинский журнал.* 2016; 97(5): 784-92.

10. Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Шарапова Н.В., Сетко Н.П., Захаров А.А. Липидный и адипокиновый профиль у работников нефтеперерабатывающего предприятия. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015; 9 (184): 92-5.

11. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Капцов В.А., Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Галимова Р.Р. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса. *Анализ риска здоровью.* 2016; 3: 88-97.

12. Мухаммадиева Г.Ф., Гимранова Г.Г., Валеева Э.Т., Тихонова Т.П., Бадамшина Г.Г., Тимашева Г.В., Гимаева З.Ф. Оценка состояния здоровья работников производства непрерывного стекловолокна. В кн.: Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б., Серебряков П.В., Каримова Л.К., ред. Факторы риска и профилактика профессиональных новообразований кожи у работников производства стекловолокна. Уфа: Диалог; 2016.

13. Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Капцов В.А., Гизатуллина Д.Ф., Маврина Л.Н. Оценка риска здоровья работников при воздействии комплекса производственных факторов в условиях нефте-

GENERAL CLINICAL METHODS

- химических производств. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; 288(3): 30-5.
16. Измеров Н.Ф. Актуализация вопросов профессиональной заболеваемости. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; 2: 14-7.
20. Потапов А.И., ред. Клиническая лабораторная диагностика профессиональных заболеваний. Ярославль: Канцлер; 2013.
21. Кишкун А.А., ред. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
22. Кост Е. А., ред. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина; 1975.
-
11. Sabitova R.I., Kravec E.D., Galiullina E.F., Shakirov D.F., Kamilov F.H., Bulyakov R.T., Samsonov V.M., Enikeev D.A. Assessment of the condition of nonspecific protection of the body of workers when exposed to toxic factors in the production of chemistry and petrochemistry. *Kazanskiy meditsinskij zhurnal*. 2016; 97(5): 784-92. (in Russian)
12. Lebedeva E.N., Krasikov S.I., Sharapova N.V., Setko N.P., Zakharov A.A. Lipid and adipokine profile in refinery workers. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 9 (184): 92-5. (in Russian)
13. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Kaptsov V.A., Karimova L.K., Gimaeva Z.F., Galimova R.R. Occupational health risks for chemical workers. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016; 3: 88-97. (in Russian)
14. Mukhammadiyeva G.F., Gimranova G.G., Valeeva E.T., Tikhonova T.P., Badamshina G.G., Timasheva G.V., Gimaeva Z.F. Assessment of the health status of continuous fiberglass production workers. In the book: Mukhammadiyeva G.F., Bakirov A.B., Serebryakov P.V., Karimova L.K., eds. Risk factors and prevention of occupational skin tumors in fiberglass workers. [Faktory riska i profilaktika professional'nykh novoobrazovaniy kozhi u rabotnikov proizvodstva steklovolokna]. Ufa: Dialog; 2016: 55-74. (in Russian)
15. Karimova L.K., Gimaeva Z.F., Kaptsov V.A., Gizatullina D.F., Mavrina L.N. Assessment of the health risk of workers under the influence of a complex of production factors in the conditions of petrochemical production. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017; 288(3): 30-5. (in Russian)
16. Izmerov N.F. Actualization of occupational morbidity issues. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2013; 2: 14-7. (in Russian)
17. Kaukiainen A., Vehmas T., Rantala K., Nurminen M., Martikainen R., Taskinen H. Results of Common Laboratory Tests in Solvent-Exposed Workers. *Int. Arch. Occup Environ. Health*. 2004; 77(1): 39-46.
18. Schulte P. A., Hauser J.E. The Use of Biomarkers in Occupational Health Research, Practice, and Policy. *Toxicology Letters*. 2012; 213(1): 91-9.
19. Kasperczyk A., Dobrakowski M., Ostalowska A., Zalejska-Fiolka J., Birkner E. The Metabolism of Carbohydrates and Lipid Peroxidation in Lead-Exposed Workers. *Toxicol. and Health*. 2015; 31(12): 18-24.
20. Potapov A.I., ed. Clinical laboratory diagnostics of occupational diseases [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika professional'nykh zabolevaniy]. Yaroslavl': Kantsler; 2013. (in Russian)
21. Kishkun A.A., ed. Laboratory Diagnostic Guide [Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
22. Kost E. A., ed. Handbook of clinical laboratory research methods. [Spravochnik po klinicheskim laboratornym metodam issledovaniya]. Moscow: Meditsina; 1975. (in Russian)

Поступила 22.05.20
Принята к печати 04.07.20