

УДК 616-071:577.12:66:547.53

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Г.В. Тимашева, А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева, Э.Ф. Репина

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

Представлены результаты комплексных лабораторных обследований работников производства стекловолокна. Установлены наиболее выраженные и ранние изменения в процессах окислительного метаболизма и уровнях показателей липидного обмена сыворотки крови. Определены коэффициенты диагностической чувствительности изученных лабораторных тестов. На основании полученных результатов обоснованы лабораторные маркеры, применение которых целесообразно использовать для диагностики доклинических нарушений у работников производства стекловолокна.

Ключевые слова: производство стекловолокна, лабораторные исследования, показатели окислительного метаболизма, липидограмма, маркеры ранних нарушений.

G.V. Timasheva, A.B. Bakirov, E.T. Valeyeva, E.F. Repina □ **LABORATORY BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF WORKERS HEALTH OF EXPOSED TO CHEMICAL FACTORS** □ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

The results of complex laboratory examinations among of fiber glass manufacturing are presented. The most pronounced and early changes in oxidative metabolism processes and rates of blood serum lipid metabolism indicators have been determined. The examination has revealed diagnostic sensitivity factors of the laboratory tests conducted. Based on the data obtained, we have developed laboratory markers that are suitable for diagnosing early preclinical disorders among fiber glass manufacturing workers.

Key words: fiber glass manufacturing, laboratory studies, oxidative metabolism indicators, lipidogram, markers of early disorders.

В настоящее время большое значение уделяется поиску лабораторных критериев и алгоритмов, позволяющих диагностировать ранние доклинические изменения в организме при воздействии факторов производственной среды и прогнозировать развитие заболеваний, связанных с условиями труда [4].

В Республике Башкортостан находится целый ряд производств химической отрасли и важнейшим предприятием является завод «Стеклолит», продукция которого — стекловолокно — находит широкое применение в строительстве и нефтедобывающей отрасли. Оценка условий труда, проведенная работниками отдела гигиены и физиологии труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», установила, что потенциально опасным в изученном производстве является химический фактор [3].

Среди вредных веществ, загрязняющих воздух рабочей зоны в производстве стекловолокна, наиболее опасными являются химические соединения второго—четвертого классов опасности: стекловолокно и пыль стекла, сложные эфиры, ароматические углеводороды (бензол и его производные), канцерогены (толуол, ксилол, стирол, формальдегид), соединения кремния.

В результате проведенных санитарно-гигиенических исследований установлено, что на работников данного химического производства воздействовал комплекс факторов рабочей среды и трудового процесса (химический фактор, шум, тяжесть и напряженность трудового процесса,

неблагоприятный микроклимат). В целом условия труда работников соответствовали вредному классу — 3.3 [3].

Длительное воздействие химических факторов вызывает цепь изменений в организме, которые могут приводить к развитию патологических процессов. В процессе формирования компенсаторных реакций и начальных метаболических нарушений значительные отклонения от референтных значений могут не выявляться. В то же время изменение метаболических процессов предшествует развитию различных заболеваний, в том числе обусловленных профессиональными факторами. Прогнозы донозологического состояния, поиск ранних изменений в организме являются эффективным путем снижения риска развития профессиональных заболеваний [1].

Проведенные исследования по изучению состояния здоровья работников различных нефтехимических производств (гептила, этилбензола, стирола и др.) позволили установить доклинические метаболические нарушения и разработать критерии донозологической диагностики заболеваний, связанных с условиями труда, у работников нефтехимических производств [5, 6].

Цель исследования — дать обоснование лабораторных биомаркеров для диагностики ранних изменений в организме работающих, подвергающихся воздействию факторов производственной среды при изготовлении стекловолокна.

Материалы и методы. Были выполнены комплексные лабораторные обследования 347 работников производства стекловолна ОАО «Стеклолит» в ходе периодического медицинского осмотра, проведенного работниками отдела охраны здоровья населения. Средний возраст работников основной группы составил $38,9 \pm 0,59$ лет при стаже работы $13,7 \pm 1,6$ лет. По профессиональной принадлежности обследованные работники распределились следующим образом: операторы получения непрерывного стекловолна (30,5 %), размотчики (21,3 %), вязальщики (19,3 %), ткачи (17,8 %) и эмульсовары (10,2 %). Группу сравнения составили 114 работников ООО «Медстальконструкция», не имеющих контакта с химическими факторами на производстве, средний возраст которых составил $41,6 \pm 0,86$ лет при стаже работы $14,6 \pm 0,7$ лет.

В работе использован комплекс биохимических и гематологических методов. Определялись показатели окислительного метаболизма (перекисное окисление липидов по уровню малонового диальдегида (ПОЛ), активность каталазы) и эндогенной интоксикации (уровень средних молекул (СМ)), показатели липидного спектра сыворотки крови (содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекс атерогенности (ИА) и энзимодиагностика для оценки функционального состояния печени (активность аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)) и содержание билирубина, проводился анализ периферической крови с лейкоцитарной формулой. Лабораторные исследования проводились согласно общепринятым методикам [2].

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ статистического анализа Statistica for Windows с определением средних величин, показателя достоверности по коэффициенту Стьюдента (t) и уровня значимости (p).

Стажевая детерминированность нарушений здоровья определена с помощью коэффициента корреляции (r). Для определения лабораторных маркеров ранних метаболических нарушений при воздействии химических факторов производства было проведено изучение изменений уровней и частоты отклонений от норм лабораторных показателей у обследованных работников в зависимости от стажа работы. Далее было проведено ранжирование процента отклонений от нормы по пятиступенчатой шкале, что позволило определить информативные биомаркеры ранних метаболических нарушений у работников.

Результаты исследования. Исследование активности окислительных и антиокислительных процессов у работников установило значительные изменения по всем изучаемым показателям. Установлено статистически значимое повышение среднегрупповых значений уровня ПОЛ, снижение активности каталазы у работников основной группы относительно уровня данных показателей у обследованных группы сравнения (табл.1).

Выявлено увеличение продуктов ПОЛ у 45,5 % всех обследованных. У работников производства обнаружены повышенные значения уровней перекисного окисления липидов уже при стаже до пяти лет по сравнению с данными группы сравнения ($p < 0,001$), которые по мере увеличения контакта с вредными факторами производства оставались стабильно высокими.

Изучение антиоксидантных процессов по активности каталазы показало снижение активности фермента у 26,7 % всех работников. Интересен характер изменений активности каталазы: если при стаже до пяти лет снижение установлено у каждого пятого работника, то при стаже более 15 лет — у половины обследованных. Наряду со снижением функции антиоксидантной системы организма активация процессов свободнорадикального окисления липидов у работников, наиболее вероятно, является одним из факторов производственной обусловленности обнаруженных изменений.

Характеризуя показатели эндогенной интоксикации, следует подчеркнуть, что уровень среднегрупповых значений и частота встречаемости повышенных уровней среднемолекулярных пептидов весьма высоки относительно уровня данных показателей у обследованной группы сравнения ($p < 0,05$). Высокие значения среднемолекулярных пептидов характеризуют наличие эндогенной интоксикации у работников данного производства.

Исследование функционального состояния печени по активности ферментов выявило статистически значимое повышение ГГТ у 22,1 % работников, АЛТ и АСТ — у 11,3 и 6,9 % обследованных соответственно, что достоверно чаще по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,05$). Обнаружено повышение активности ЩФ у 10,2 %. Необходимо отметить высокую встречаемость гиперферментемии ГГТ у 32,9 %, АЛТ — у 17,6 %, АСТ — у 16,2 % и ЩФ — у 9,6 % обследованных со стажем до пяти лет, что, скорее всего, обусловлено воздействием вредных веществ на функциональное состояние печени.

Установлены выраженные изменения со стороны липидного обмена: повышение общего холестерина у 58,0 % и понижение фракции холестерина высокой плотности у 32,2 % обследованных. Нами выявлено, что частота нарушений липидного спектра повышается в зависимости от стажа работы: 51,7 % обследованных производства стекловолна со стажем до пяти лет и 81,0 % — со стажем более 15 лет имели пограничные и повышенные значения общего холестерина.

Аналогичная тенденция установлена для уровня α -холестерина: у 40,0 % обследованных со стажем до пяти лет и у 50,0 % — со стажем более 15 лет обнаружен пониженный уровень α -холестерина. Уровень ТГ был повышен у каждого пятого (21,5 %) работника данного производства.

Проведенный нами анализ возрастных изменений показателей липидного спектра не выявил четкой зависимости повышения частоты отклонений уровня холестерина и ТГ от нормы в зависимости от возраста, что позволяет предположить неблагоприятное действие производственных факторов, и прежде всего химических

Таблица 1. Показатели состояния свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности организма у работников производства стекловолокна в зависимости от стажа

Показатели, референтные значения	Статистические параметры	Стаж работы			
		до 5 лет	6—10 лет	11—15 лет	16 и более лет
Средние молекулы $\lambda 254$ 0,226—0,266	$M \pm m$ отклонение от нормы, $P \pm p$	$0,29 \pm 0,009^{***}$ 77,0 $\pm$ 14,7	$0,28 \pm 0,08^{**}$ 65,2 $\pm$ 10,15	$0,34 \pm 0,01^{***}$ 100 $\pm$ 13,5	$0,28 \pm 0,01^{**}$ 86,2 $\pm$ 14,6
Средние молекулы $\lambda 280$ 0,276—0,316	$M \pm m$ отклонение от нормы, $P \pm p$	$0,35 \pm 0,03$ 67,2 $\pm$ 6,14	$0,34 \pm 0,026$ 73,9 $\pm$ 9,36	$0,31 \pm 0,016$ 50,0 $\pm$ 8,34	$0,31 \pm 0,083$ 97,5 $\pm$ 15,6
Каталаза 10,6—23,0 мкат/л	$M \pm m$ отклонение от нормы, $P \pm p$	$16,10 \pm 1,16^{***}$ 20,1 $\pm$ 2,23	$14,86 \pm 0,91^{***}$ 23,2 $\pm$ 3,45	$16,22 \pm 2,71^*$ 20,1 $\pm$ 3,45	$15,7 \pm 3,64^*$ 50,0 $\pm$ 5,67
ПОЛ 1,47—4,31 мкмоль/л	$M \pm m$ отклонение от нормы, $P \pm p$	$4,90 \pm 0,51^{***}$ 40,4 $\pm$ 3,45	$4,57 \pm 0,23^{***}$ 42,1 $\pm$ 1,23	$3,58 \pm 0,35^*$ 33,0 $\pm$ 4,34	$4,7 \pm 1,14^*$ 50,0 $\pm$ 6,23
* Достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$). ** Достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,01$). *** Достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,001$)					

веществ, на липидный метаболизм работников стекловолокна.

Нарушения липидного обмена, обнаруженные у работников уже при стаже работы до пяти лет, являются высоким риском развития атеросклеротических процессов. Полученные результаты подтверждают значимость исследований метаболизма липидов в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение уровня мочевины установило повышение ее у 6,1 % обследованных по сравнению с группой сравнения, что характеризует нарушение функционального состояния почек как важнейшего органа детоксикации.

При сравнении частоты отклонения гематологических показателей от нормы были установлены наибольшие отклонения у работников основной группы: снижение уровня гемоглобина

Таблица 2. Коэффициенты диагностической чувствительности лабораторных показателей у работников производства стекловолокна

Показатели	Значения у работников производства
Каталаза	4,1
ПОЛ	4,4
Средние молекулы $\lambda 254$	4,8
Средние молекулы $\lambda 280$	4,9
Аспаратаминотрансфераза	3,76
Аланинаминотрансфераза	3,9
Щелочная фосфатаза	3,6
Гамма-глутамилтрансфераза	4,03
Холестерин	4,4
ХС ЛПВП	4,1
Триглицериды	3,7
Индекс атерогенности	4,59
ХС ЛПНП	4,31
Гемоглобин	2,6
Эритроциты	1,4
Лейкоциты	2,2

у 30,8 %, лейкоцитоз — у $12,8 \pm 2,4$ %, повышение СОЭ — у $8,2 \pm 1,9$ %, нейтрофилез — у $24,1 \pm 3,1$ %, лимфоцитоз — у $16,4 \pm 2,7$ % и эритроцитоз — у $9,2 \pm 2,1$ % обследованных.

Данные нарушения установлены у работников со стажем до пяти лет. Анализ результатов исследований, полученных при обследовании работников с различным стажем работы на производстве, выявил повышение доли лиц с эритроцитозом и пониженным уровнем гемоглобина в зависимости от стажа обследованных лиц. Повышение уровня лимфоцитов можно рассматривать как проявление неспецифической реакции организма рабочих в ответ на токсическое воздействие продуктов производства, что указывает, наиболее вероятно, на наличие сенсibiliзирующих свойств отдельных продуктов данного производства.

Выявленные гематологические отклонения свидетельствуют о формировании интоксикационно-воспалительного синдрома, формирующегося, так же вероятно, в ответ на воздействие вредных веществ, присутствующих в воздухе рабочей зоны производственных помещений.

На основании полученных результатов были рассчитаны коэффициенты диагностической чувствительности изученных лабораторных показателей и проведено ранжирование процента отклонений от нормы по пятиступенчатой шкале (табл. 2).

Из данной таблицы видно, что наиболее высокие значения коэффициентов диагностической чувствительности установлены для показателей, характеризующих свободнорадикальные процессы, антиоксидантную активность, эндогенную интоксикацию, а также для показателей липидного обмена.

Выводы. У работников производства стекловолокна наиболее значимые изменения диагностированы в процессах окислительного метаболизма, что проявлялось в повышении уровня ПОЛ, понижении активности каталазы, повышении уровня среднемолекулярных пептидов, что связано, очевидно, с реакцией организма на химические раздражители.

Вследствие этого наблюдаются отклонения от нормы по данным биохимическим показателям у работников производства уже в первые годы работы на предприятии.

Установлены значительные нарушения липидного обмена, выражающиеся в увеличении атерогенных фракций и снижении антиатерогенных фракций холестерина, частота изменений которых повышалась в зависимости от стажа работы на производстве у работников основной профессиональной группы.

Данные нарушения являются повышенным риском развития атерогенных процессов и сердечно-сосудистой патологии у работающих. Выявлены изменения гематологических показателей, таких как повышение числа эритроцитов, снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз.

На основании оценки и ранжирования метаболических изменений обоснованы наиболее значимые лабораторные маркеры, применение которых целесообразно использовать для диагностики ранних нарушений и степени их выраженности у работников производства стекловолокна.

ЛИТЕРАТУРА

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. С. 1—8.
2. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врача / Под ред. В.А. Яковлева. СПб.: Гиппократ, 1997. С. 127—134.
3. Красовский В.О. и др. Физиолого-гигиеническая диагностика безвредного стажа по условиям труда / В.О. Красовский, Г.Г. Максимов. Уфа, 2003. 236 с.
4. Павловская Н.А. и др. Биомаркеры для ранней диагностики последствий воздействия угольной пыли на организм шахтеров / Н.А. Павловская, О.П. Рушкевич // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 9. С. 36—42.
5. Тимашева Г.В. и др. Роль лабораторных исследований в диагностике ранних метаболических нарушений у работников нефтехимического производства / Г.В. Тимашева, Л.П. Кузьмина, Г.Г. Бадамшина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 3. С. 15—20.
6. Тимашева Г.В. и др. Особенности изменения биохимического статуса у работников, занятых в условиях химического комплекса / Г.В. Тимашева, А.Б. Бакиров, Г.Г. Бадамшина // Здоровье населения и среда обитания. 2013. № 7 (244). С. 9—13.

Контактная информация:

Тимашева Гульнара Вильевна,
тел.: +7 (347) 255-57-48,
e-mail: gulnara-vt@yandex.ru

Contact information:

Timasheva Gulnara,
phone: +7 (347) 255-57-48,
e-mail: gulnara-vt@yandex.ru

