

© Галимова Р.Р., Тимашева Г.В., Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., 2018

УДК 616-071:577.12:66:547.53

ОЦЕНКА РАННИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТНИКОВ СОВРЕМЕННОГО НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Р.Р. Галимова, Г.В. Тимашева, Э.Т. Валеева, А.Б. Бакиров

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»,
ул. Степана Кувыкина, 94, г. Уфа, 450106, Республика Башкортостан, Россия

При изучении метаболических процессов у работников нефтехимического производства выявлена гиперактивация процессов перекисного окисления липидов, угнетение антиокислительной системы, обнаружена высокая распространенность дислипидемий и гиперферментемии сывороточных ферментов. Выявлена стажевая детерминированность метаболических изменений у работников основных профессий, что подтверждает значимость лабораторных исследований в диагностике развития патологических процессов у работников производства гептила.

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

R.R. Galimova, G.V. Timasheva, E.T. Valeeva, A.B. Bakirov □ **ASSESSMENT OF EARLY METABOLIC DISORDERS IN PETROCHEMICAL PRODUCTION WORKERS** □ Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94, Stepana Kuvykina str., Ufa, 450106, Republic of Bashkortostan, Russia.

The study of metabolic processes in petrochemical workers has revealed hyperactivation of lipid peroxidation processes, antioxidant system suppression, high prevalence of dyslipidemia and hyperfermentemia of serum enzymes. Length of service determinancy of metabolic changes in workers of basic occupations has been found. This confirms the significance of laboratory studies in the diagnostics of pathological processes development in petrochemical production workers.

Key words: petrochemical production, laboratory studies, indicators of oxidant metabolism, lipidogram, markers of early disorders.

Одной из важнейших задач медицины труда является выявление специфических реакций организма на действие вредных факторов производства. Под воздействием различных химических факторов производственной среды, как позволяют заключить данные многочисленных исследований, происходят нарушения метаболических процессов, одним из проявлений которых является усиление свободнорадикальных реакций и связанная с этим перекисидация липидов, нарушение конформации липопротеиновых и белковых комплексов и биохимического статуса организма в целом [4, 5]. Важно подчеркнуть, что изменение показателей биохимического метаболизма обычно предшествует появлению клинических симптомов при различных заболеваниях [1–3], что важно для ранней диагностики некоторых патологических состояний, особенно у лиц, связанных с воздействием химических факторов на производстве.

Нефтехимическая отрасль в Республике Башкортостан является базовой отраслью промышленности, в состав которой входит и нефтехимическое производство ракетного топлива гептила. Аттестация рабочих мест производства гептила, проведенная сотрудниками отдела гигиены и физиологии труда¹, показала, что химический фактор является потенциально опасным в изученном производстве. В воздухе рабочей зоны присутствовали химические вещества нитрозодиметиламин и диметилгидрозин, диметиламин, относящиеся к веществам 1-го и 2-го класса опасности соответственно, а также аммиак, амины, метан, этан и другие вещества, которые оказывают вредное действие на нервную систему, вызывают поражение печени, обладают мутагенными свойствами.

Цель исследования – оценка состояния метаболических процессов и обоснование лабораторных маркеров ранних нарушений состояния здоровья у работников нефтехимического производства гептила.

Материалы и методы. Были выполнены комплексные лабораторные исследования у 340 работников производства гептила в ходе углубленного медицинского осмотра, проведенного сотрудниками института. Большинство обследуемых было представлено аппаратчиками – 41,5%; слесари-ремонтники и машинисты КУ составили 28,8%; группа контроля – слесари КИПиА – 29,7%. По стажу и возрасту работники распределились следующим образом: стаж 6–10 лет имели 37,0% (126 чел.), 11–15 лет – 50,5% (171 чел.), 15 и более лет – 12,5% (43 чел.); в возрасте 20–29 лет находилось 15,7%, 30–39 лет – 30,3%, 40–49 лет – 39,5%, 50 лет и старше – 14,5%.

В работе использовали комплекс биохимических методов, которые включали оценку состояния сердечно-сосудистой системы (содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекс атерогенности (ИА) и функционального состояния печени (активность ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержание билирубина); определялись показатели окислительно-восстановительного статуса – малоновый диальдегид (МДА), активность каталазы, содержание ретинола и α -токоферола. Лабораторные исследования проводились согласно общепринятым методикам [3].

¹ Л.К. Каримова, Т.М. Зотова, Л. М. Маврина

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 было проведено изучение изменений уровней и частоты отклонений от норм лабораторных показателей у обследованных работников в зависимости от стажа работы.

Результаты исследования. Изучение биохимических показателей у работников выявило их значительные изменения. Практически у каждого третьего-четвертого аппаратчика производства гептила наблюдалось повышение активности АЛТ, ГГТ, ЩФ, содержания общего билирубина. Активность индикаторных ферментов возрастала с увеличением стажа работы. В большей степени у аппаратчиков изменялась активность АСТ (25%), что предполагает более глубокие структурные изменения, чем повышение АЛТ, которая является цитоплазматическим ферментом. Активность АСТ была повышена у $44,4 \pm 1,8\%$ работников со стажем 6–10 лет и у $52,6 \pm 2,3\%$ лиц со стажем 11 и более лет. Повышенные значения ЩФ при стаже 6–10 лет наблюдались у $21,4 \pm 5,7\%$ лиц, а при стаже более 15 лет – у $72,2 \pm 10,5\%$ ($p < 0,001$). У 17,4% работников наблюдалось изолированное повышение активности ЩФ, что может свидетельствовать о застое в желчных путях и начальных признаках холестаза. Такая же зависимость от стажа выявлена среди аппаратчиков по среднегрупповой активности ГГТ: при стаже работы 6–10 лет – у $41,3 \pm 6,8\%$, 11–15 лет – $61,9 \pm 7,0\%$ и при стаже более 15 лет – у $77,7 \pm 9,8\%$ лиц наблюдалась ее повышенная активность ($p < 0,001$). Сопоставление изучения активности ферментов с клиническими данными показало, что 78,9% всех лиц с повышенной активностью ферментов имели субъективные или объективные признаки поражения гепатобилиарной системы. Наблюдалась и выраженная диспротеинемия у аппаратчиков и слесарей-ремонтников: гипоальбуминемия – у $27,10 \pm 3,74\%$ и $12,20 \pm 3,30\%$ лиц, гипер- α_1 -глобулинемия – у $21,30 \pm 3,44\%$ и $28,50 \pm 4,55\%$, α_2 -глобулинемия – у $18,30 \pm$

$3,25\%$ и $7,10 \pm 2,59\%$ лиц соответственно. В группах слесарей КИПиА вышеперечисленные изменения встречались достоверно реже ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Диспротеинемия и возрастание активности ферментов по мере увеличения стажа работы у работников производства гептила свидетельствуют о нарушении белковосинтетической, антитоксической функции печени вследствие токсического воздействия гепатотоксичных веществ на организм.

Изучение показателей липидного обмена выявило повышение значений общего холестерина и ТГ, уменьшение уровня α -холестерина среди аппаратчиков и слесарей-ремонтников достоверно чаще, чем в группе сравнения и контроля ($p < 0,005$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Значения индекса атерогенности превышали норму у большинства работников в 1,1–1,4 раза. С увеличением стажа работы и возраста отмечалось повышение доли лиц с выявленными нарушениями липидного обмена во всех профессиональных группах, однако значительно чаще среди аппаратчиков и слесарей-ремонтников.

Исследование активности окислительных и антиокислительных процессов у работников установило значительные изменения по всем изучаемым показателям. Установлено статистически значимое повышение среднегрупповых значений уровня МД, особенно в группах аппаратчиков – $5,6$ мкмоль/л и слесарей-ремонтников – $5,7$ мкмоль/л, что достоверно выше показателей слесарей КИПиА и группы лабораторного контроля (табл. 2). С увеличением стажа работы практически у 90% аппаратчиков и 73% слесарей-ремонтников наблюдалось повышение МД, что достоверно чаще по сравнению со слесарями КИПиА ($p < 0,001$), при этом показатель корреляции составил $r = 7,1$.

В состоянии антиокислительной системы установлено достоверное снижение уровня главного жирорастворимого антиоксиданта сыворотки крови – α -токоферола по сравнению с контрольной группой. Среднегрупповые значения α -токоферола у аппаратчиков и слесарей-ремонтников были значительно снижены по сравнению со слесарями КИПиА (табл. 2), дефицит витамина обнаружен у 64,5% аппаратчиков, 39,3% слесарей-ремонтников и 21,4% слесарей КИПиА. С увеличением стажа работы наблюдалась тенденция к снижению уровня α -токоферола у аппаратчиков и слесарей-ремонтников.

Таблица 1. Показатели липидного спектра у работников производства гептила, $M \pm m$, отклонение от нормы, %

Показатель, норма	Статистические параметры	Профессиональные группы			Лабораторный контроль
		аппаратчики n = 141	слесари-ремонтники n = 98	слесари КИПиА n = 60	
Холестерин, <5,2 ммоль/л	$M \pm m$ % отклонений	$5,00 \pm 0,05^*$ 44,4 ± 4,1	$5,30 \pm 0,90^{**}$ 52,0 ± 5,0	$4,80 \pm 0,90$ 31,5 ± 6,1	$4,60 \pm 2,20$
α – холестерин, <0,9 ммоль/л	$M \pm m$ % отклонений	$0,60 \pm 0,01^{***}$ 64,6 ± 4,19	$0,80 \pm 0,60^{***}$ 61,3 ± 4,91	$0,90 \pm 0,61$ 41,1 ± 6,3	$1,40 \pm 0,20$
Триглицериды, <2,0 ммоль/л	$M \pm m$ % отклонений	$1,80 \pm 0,04$ 29,7 ± 3,8	$1,90 \pm 0,80$ 42,1 ± 4,9	$1,80 \pm 0,90$ 33,3 ± 6,0	$1,40 \pm 0,30$
Индекс атерогенности, < 3,5	$M \pm m$ % отклонение	$6,40 \pm 0,20$ 70,0 ± 3,8	$6,30 \pm 1,90$ 74,3 ± 3,85	$4,60 \pm 2,50$ 30,0 ± 5,9	$3,40 \pm 2,00$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – показатели, статистически достоверно отличающиеся от группы контроля.

Таблица 2. Показатели состояния свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности организма у работников производства гептила в зависимости от стажа работы, М ± m

Профессиональные группы	Стаж, лет	Показатель			
		малоновый диальдегид	α -токоферол N=700–1200 мкг/дл	ретинол N=30–80 мкг/дл	каталаза N=10,6–23 мКат/л
аппаратчики	6–10	5,40 ± 0,14*	450,3 ± 72,5*	6,5 ± 0,9*	40,9 ± 3,1*
	11–15	5,80 ± 0,89*	403,3 ± 56,4*	5,9 ± 1,2*	60,2 ± 4,1*
	>15	5,80 ± 0,89*	320,2 ± 70,2*	7,3 ± 1,1*	79,4 ± 5,6*
итого		5,60 ± 0,40*	391,3 ± 76,2*	6,6 ± 0,9*	60,2 ± 4,0*
слесари-ремонтники	6–10	5,50 ± 0,81*	720,8 ± 73,4	15,9 ± 1,1*	36,2 ± 2,0*
	11–15	5,70 ± 0,79*	550,3 ± 68,3*	16,8 ± 2,0*	45,6 ± 2,6*
	>15	6,10 ± 0,20*	503,4 ± 71,2*	14,5 ± 1,8*	41,7 ± 3,6*
итого		5,70 ± 0,60*	591,5 ± 67,5*	15,7 ± 1,5*	41,1 ± 2,5*
слесари КИПиА	6–10	3,58 ± 0,36	1034,2 ± 56,6	26,9 ± 3,2	25,5 ± 1,4
	11–15	4,20 ± 1,20	1026,0 ± 83,9	25,3 ± 2,2	33,4 ± 1,9
	>15	4,30 ± 1,20	729,3 ± 24,3	19,9 ± 3,1*	36,2 ± 1,5*
итого		4,30 ± 0,80	928,8 ± 50,9*	24,0 ± 2,4*	31,7 ± 1,4*
контроль		4,10 ± 1,10	834,5 ± 39,8	54,4 ± 6,1	14,8 ± 1,5

Примечание: * $p < 0,05$ – показатели, статистически достоверно отличающиеся от группы контроля.

Среднегрупповые значения ретинола были снижены у 74,5 % аппаратчиков (6,6 ± 0,9 мкг/дл), у 49,7 % слесарей-ремонтников (15,7 ± 1,5 мкг/дл), что достоверно чаще по сравнению со слесарями КИПиА – 40,0 % (24,0 ± 2,4 мкг/дл, $p < 0,01$). Важно отметить, что у значительной доли относительно малостажированных работников (6–10 лет) определялся дефицит витамина А – у аппаратчиков и у слесарей-ремонтников, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 54,4 мкг/дл. Изучение каталазы как ферментного звена антиокислительной системы определило значительное повышение среднегрупповых значений ее активности у 92,7 % аппаратчиков (60,2 мКат/л) и 56,7 % слесарей-ремонтников (41,1 мКат/л) по сравнению со слесарями КИПиА – 18,4 % (24,0 мКат/л) ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о напряжении антиокислительной системы, обусловленном влиянием вредных факторов производственной среды.

На основании полученных результатов были рассчитаны коэффициенты диагностической чувствительности изученных лабораторных показателей. Было установлено, что наиболее высокие значения коэффициентов диагностической чувствительности установлены для показателей, характеризующих свободнорадикальные процессы, антиоксидантную активность, а также для показателей липидного обмена.

Заключение. У работников производства гептила выраженные и ранние изменения диагностированы в процессах окислительного метаболизма, что проявлялось в повышении уровня МД, повышении активности каталазы, значительном понижении уровня α -токоферола и ретинола, что связано, очевидно, с повышенной реакцией организма на химические раздражители.

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 основных профессий. Обнаруженные отклонения от нормы по биохимическим показателям наблюдались уже в первые годы работы у работников производства. На основании оценки и ранжирования метаболических изменений обозначены наиболее значимые лабораторные маркеры: малоновый диальдегид, активность каталазы, уровень ретинола и α -токоферола, энзи-

модиагностика функционального состояния печени, липидограмма, – применение которых целесообразно использовать для диагностики ранних метаболических нарушений состояния здоровья у работников производства гептила.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Каримова Л.К. Профессиональные заболевания и интоксикации, развивающиеся у работников нефтехимических производств в современных условиях // Экология человека. 2010. № 3. С. 19–23.
2. Измеров Н.Ф. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. («стратегия 2020») и сохранения здоровья работающего населения России // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 3. С. 1–8.
3. Клиническая лабораторная диагностика: справочник для врача / под ред. В.А. Яковлева. СПб: Гиппократ, 1997. С. 127–134.
4. Павловская Н.А., Рускевич О.П. Биомаркеры для ранней диагностики последствий воздействия угольной пыли на организм шахтеров // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 9. С. 36–42.
5. Тимашева Г.В., Кузьмина Л.П., Бадамшина Г.Г. и др. Роль лабораторных исследований в диагностике ранних метаболических нарушений у работников нефтехимического производства // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 3. С. 15–24.

REFERENCES

1. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Karimova L.K. Professional'nye zabolovaniya i intoksikatsii, razvivajushchiesja u rabotnikov neftekhimicheskikh proizvodstv v sovremennykh uslovijakh [Occupational diseases and intoxications in workers of petrochemical production in modern conditions]. *Ekologija cheloveka*, 2010, no. 3, pp. 19–23. (In Russ.)
2. Izmerov N.F. Kontseptsija dolgosrochnogo social'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2020 g. («strategija 2020») i sohraneniya zdorov'ja rabotajushchego naselenija Rossii [Concept of long-term social and economic development of the Russian Federation for the period up to 2020 («strategy 2020») and preservation of health of the working population of Russia]. *Meditsina truda i promyshlennaja ekologija*, 2012, no. 3, pp. 1–8. (In Russ.)
3. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika: spravochnik dlja vracha/pod red. V.A. Jakovleva [Clinical laboratory diagnostics: guide for physicians/edited by V. A. Yakovlev]. Saint Petersburg: Gipokrat Publ., 1997, pp. 127–134. (In Russ.)
4. Pavlovskaja N.A., Rushevech O.P. Biomarkery dlja rannej diagnostiki posledstvij vozdejstvija ugo'noj pyli na organizm shakhterov [Biomarkers for early diagnosis of the influence of coal dust on the organism of miners]. *Meditsina truda i promyshlennaja ekologija*, 2012, no. 9, pp. 36–42. (In Russ.)
5. Timasheva G.V., Kuz'mina L.P., Badamshina G.G., Karimova L.K. Rol' laboratornykh issledovanij v diagnostike rannikh metabolicheskikh narushenij u rabotnikov neftekhimicheskogo proizvodstva [Role of laboratory studies in the diagnosis of early metabolic disorders in petrochemical workers]. *Meditsina truda i promyshlennaja ekologija*, 2013, no. 3, pp. 15–24. (In Russ.)

Контактная информация:

Галимова Расима Расиховна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела охраны здоровья работающих ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»
тел.: +7 (347) 255-30-57, e-mail: rasima75@mail.ru

Contact information:

Galimova Rasima, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of health protection of working population of Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology
phone: +7 (347) 255-30-57, e-mail: rasima75@mail.ru