

*На правах рукописи*

**ТАРАНЕНКО  
ЛЮДМИЛА АНДРЕЕВНА**

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГИГИЕНИЧЕСКОГО И  
КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА  
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ ХИМИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ НА  
ОРГАНИЗМ РАБОТАЮЩИХ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ**

**14.02.01 – гигиена  
14.02.04 – медицина труда**

**Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук**

**Пермь – 2014**

**Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Федеральный Научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»**

**Научные консультанты:**

Академик РАН, заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

Зайцева Нина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой медицины труда  
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России

Гребеньков Сергей Васильевич

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой железнодорожной гигиены Первого  
московского государственного медицинского  
университета им. И.М. Сеченова, чл.-корр. РАМН

Капцов Валерий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор.  
Руководитель Управления Федеральной  
службы по надзору в сфере защиты  
прав потребителей и благополучия человека  
по Свердловской области

Кузьмин Сергей Владимирович

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «16» октября 2014 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.067.04 при ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайтах [www.vak.ed.gor.ru](http://www.vak.ed.gor.ru) [www.psma.ru](http://www.psma.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Сандакова Елена Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** В соответствии с Концепцией социально-экономического развития России до 2020г. одной из главных стратегических угроз национальной безопасности является прогрессирующая трудонедостаточность. В течение последнего десятилетия концептуальная задача увеличения продолжительности жизни не в полной мере отвечает сложившейся медико-демографической ситуации. Снижение численности трудоспособного населения превышает депопуляцию всего населения по России в 2,5 раза и эта тенденция сохранится в ближайшие 10-15 лет. Смертность населения трудоспособного возраста в РФ превышает аналогичные показатели по Евросоюзу в 4,5 раза. Согласно прогнозу Росстата за период с 2006г. по 2015г. потери трудоспособного населения могут составить 10 млн. человек (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., 2013; Атьков О.Ю., 2013; Зайцева Н.В., 2013; Лахман О.Л., 2013; Малютина Н.Н., 2013; Рукавишников В.С., 2013; Семенихин В.А., 2013; Трумель В.В., 2013; Шпагина Л.А., 2013; Уйба В.В., 2013).

Проблема профессиональных заболеваний в России остается весьма актуальной (Бабанов С.А., 2012; Гарипова Р.В., 2013; Измерова Н.И., 2013; Коневская Л.А., 2011; Кузьмина Л.П., 2011; Малышев В.В., 2011; Потеряева Е.Л., 2010; Плюхнин А.Е., 2012; Рослая Н.А., 2012; Рукавишников В.С., 2012; Шпагина Л.А.; Цфасман А.З., 2013). Заболевания, связанные с работой изучаются в меньшей степени, однако, в настоящее время, приобретают особую значимость. За последние годы в России отмечен рост общесоматической заболеваемости, около 70% трудового населения страны за 10 лет до пенсионного возраста имеют выраженную патологию (Измеров Н.Ф., 2013).

По данным официальной статистики численность населения трудоспособного возраста в 2013г. составила 66,5 млн. человек, из них 60% заняты в условиях повышенного профессионального риска, при этом 50% составляют женщины. Это способствует развитию профессиональных заболеваний и прогрессированию общесоматической патологии (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., 2013; Горчакова Т.Ю., 2013; Зайцева Н.В., Малютина Н.Н., 2013; Рукавишников В.С., 2013; Семенихин В.А., 2013; Тихонова Г.И., 2013).

Политропность производственных факторов и сложный характер их воздействия на организм приводит к усугублению имеющейся патологии, что увеличивает риск развития болезней, связанных с работой (Белоус Т.В., 2012; Бесько В.А., 2012; Долгих О.В., 2013; Любченко П.Н., 2012; Максимов С.А., 2013; Потеряева Е.Л., 2011; Устинова О.Ю., 2013; Фоменко Д.В., 2011). Особую актуальность приобретают наименее изученные проблемы

развития соматической патологии в условиях воздействия производственных факторов химической природы (Зайцева Н.В., 2013; Долгих О.В., 2012; Карамова Л.М., 2012; Кривошеев А.Б., 2012; Момот Т.В., 2012; Першин А.И., 2010; Потеряева Е.Л., 2012; Потмыткина Т.Е., 2010; Уланова Т.С., 2013).

Химическая отрасль промышленности в РФ является одним из ключевых направлений развития современной экономики. Достаточно эффективным и востребованным считается производство метанола, как продукта органического синтеза (Грунвальд А.В, 2007; Караханов Э.А., 2008; Bromberga L., 2010). В течение последнего десятилетия страна расширила свои производственные мощности по выпуску метилового спирта на две трети и становится четвертой в мире по величине производителем метанола. Вещества и изделия, получаемые в данном виде производства, находят широкое применение во многих отраслях промышленности (Грунвальд А.В, 2007).

Вместе с тем, в доступной литературе имеется ограниченное число исследований, посвященных отдельным вопросам условий труда. Влияние метанола и синтезируемого из него формальдегида на организм изучается, как правило, *in vitro*, *in vivo* или по механизмам воздействия на определенные органы и системы организма человека (Громова Е.Н., 2007; Караханов Э.А., 2008; Линг Луис Дж, 2006; Петренко Э. П, 2007; Cikmaz et al. 2010; Ichiro M., 2008; Koppel C., 1990; Kum et al. 2007; Min-Ho Lee, 2008; Ruiz F. X. 2009; Songur et al., 2010). Комплексные исследования состояния здоровья работников предприятий описывают уже состоявшиеся патологические изменения в организме (Collins et al., 2001; Xu S.Y. et al., 2007; Bosetti C., 2008; Xiaojing T. et al., 2009; D.M. Whitacre, 2010). Анализ доклинических патогенетических механизмов формирования нарушений здоровья, выявление ранних диагностических маркеров в профессиональной группе работников производства метанола и формальдегида в научной литературе не описано.

Ограниченное число лабораторных исследований, регламентируемые современными приказами при проведении периодических медицинских осмотров, не всегда позволяет провести раннюю диагностику нарушений здоровья и определить степень выраженности уже имеющейся патологии, выявить причинно-следственные связи влияния факторов рабочей среды на формирование нарушений здоровья работника. Необходимо проведение фундаментальных и прикладных исследований, основанных на расчете рисков развития нарушений здоровья, лежащих в основе хронической интоксикации с определением реперных уровней для метанола и формальдегида. В дальнейшем это позволит выделить

биомаркеры ранней диагностики заболеваний, связанных с работой, оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

Изложенные выше позиции послужили основанием для определения цели и задач исследования.

**Цель работы:** разработать научно-методические основы гигиенического и клинического анализа влияния химических факторов на организм работающих в условиях производства метанола и формальдегида для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

**Задачи:**

1. Дать гигиеническую характеристику и оценку условий труда работников на всех этапах технологического процесса в производстве метанола и формальдегида с установлением вредных производственных факторов.
2. Выполнить гигиеническую оценку условий экспозиции работников химического производства метанола и формальдегида.
3. Изучить особенности и риски формирования общесоматической и онкологической заболеваемости, врожденных пороков развития у детей экспонированных работников.
4. Выявить особенности качества жизни, состояние психологических, когнитивных, адаптационных нарушений у работников химического производства под влиянием факторов производственной среды.
5. Установить характер и спектр комплекса синдромов, обусловленных воздействием исследуемых соединений на функции критических органов и систем, обосновать биомаркеры негативных ответов в виде ассоциированных иммунных реакций и полиморфизма гена детоксикации.
6. Научно обосновать гигиенические критерии (реперные уровни) содержания метанола и формальдегида в биологических средах (крови и моче) и методологию выбора дифференцированных комплексов информативных биомаркеров для мониторинга профессиональной нагрузки и ранней диагностики нарушений здоровья.
7. Оценить клинико-лабораторную эффективность комплексной терапии и оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия в соответствии с особенностями формирования выявленных патогенетических нарушений у работников под влиянием производственной среды.

## **Научная новизна**

1. Впервые для данной отрасли промышленности дана гигиеническая характеристика условий труда работающих в производстве метанола и формальдегида с установлением класса условий труда по гигиеническим критериям вредности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса.
2. Установлено наличие тесной связи уровня производственной экспозиции химических веществ (формальдегида и метанола) и их содержанием в биологических средах работающих (кровь, моча), существенно превышающих контрольные (фоновые) уровни и являющимися репрезентативными маркерами воздействия.
3. Получены данные о формировании высокого риска развития патологии сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной систем, ЛОР органов, глаз и гинекологических заболеваний, также преимущественно гормонозависимых онкозаболеваний у женщин и врожденных пороков развития у детей стажированных работников химического производства метанола и формальдегида.
4. У экспонированных работников определен комплекс биомаркеров ранней диагностики, представленный повышением ГГТП, альфа-2 глобулинов, IgE и выявлены нарушения адаптационных механизмов, позволяющих на доклиническом уровне выявлять нарушения здоровья, связанные с работой.
5. Впервые определены интегральные диагностические критерии иммунодефицита по показателям клеточного иммунитета и внутриклеточным маркерам апоптоза, позволяющие оценить степень неблагоприятного воздействия на организм формальдегида и метанола у экспонированных работников химического производства.
6. Впервые установлена модель патогенетических синдромов нарушений здоровья в виде гематологического, холестатического, иммуно-воспалительного печеночного, метаболического синдромов, оксидативного стресса, нефропатии и доказана высокая связь с работой формирования мембранопатии, дислипидемии, нефропатии и ринопатии у работников, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом на рабочем месте.
7. Научно обоснован алгоритм комплексной терапии и тактического ведения работников химического производства с разной степенью поражения висцеральных органов, позволяющий предотвратить развитие заболеваний при воздействии химических веществ. Рекомендована научно обоснованная программа улучшения условий труда работающих.

## **Практическая значимость**

Углубленное изучение условий труда в производстве метанола и формальдегида позволило установить неблагоприятные производственные факторы, что дает возможность определять приоритетные мероприятия по улучшению условий труда.

Результаты исследования по определению концентрации метанола и формальдегида в биологических жидкостях организма (кровь и моча) рекомендуются к использованию при специальной оценке условий труда.

Полученный комплекс маркеров ранней диагностики позволит при углубленном обследовании на периодических медицинских осмотрах выявлять преморбидные нарушения здоровья, связанные с работой. Выделенные реперные уровни метанола и формальдегида в биологических жидкостях могут быть использованы для выявления нарушений здоровья на донозологической стадии у работников при влиянии факторов производственной среды.

Разработанный алгоритм мониторинга профессиональной нагрузки работников химического производства может использоваться в проведении лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от степени поражения внутренних органов.

Предлагаемые лечебные мероприятия экспонированным работникам, доказавшие свою эффективность, могут быть использованы в программах реабилитации в виде коротких и продленных схем два раза в год.

Результаты исследования дают возможность отделам охраны труда предприятий данной отрасли обоснованно предъявлять требования по усилению их контрольно-распорядительных функций.

С участием автора разработан способ диагностики нарушений клеточного иммунитета у работников химических производств при воздействии формальдегида (решение о выдаче патента от 31 января 2014г. по заявке № 2014103124); способ диагностики нарушений микроциркуляции при остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения (решение о выдаче патента от 23 сентября 2013г. по заявке №2012148076/15); способ оценки влияния метанола на иммунный статус работников химического производства (заявка отправлена в Роспатент 11.03.2014, исх. номер 234/16-26).

Результаты проведенного научного исследования используется в учебном процессе кафедры общей гигиены и экологии человека ГБОУ ВПО «Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России» в учебном

процессе кафедры при изучении темы по токсико-гигиенической оценке промышленных ядов, профилактике промышленных интоксикаций (акт внедрения от 19.03.2014г.); профессиональных болезней и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России» в учебном процессе при разработке методических рекомендаций, лекций для студентов, врачей ординаторов, слушателей циклов ФПК и ППС (акт внедрения от 25.03.2014г.); Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю при осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора на промышленных объектах региона, специализирующихся на выпуске химических продуктов (акт внедрения от 20.03.2014г.); ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» при разработке программ производственного контроля за соблюдением санитарных правил на предприятиях Пермского края, специализирующихся на выпуске химических продуктов (акт внедрения от 20.03.2014г.); ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в диагностике нарушений иммунитета (акт внедрения от 27.03.2014г.) и при разработке схем комплексной терапии экспонированных к формальдегиду работников (акт внедрения от 27.03.2014г.); центром профпатологии и отделением терапии «НУЗ ОКБ на станции Пермь-2 ОАО «РЖД» в диагностике эндотелиальной дисфункции (акт внедрения от 25.03.2014г.) и нарушений адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы как преморбидных нарушений (акт внедрения от 25.03.2014г.); ООО «Медконсультант» в диагностике когнитивных нарушений, тревоги и депрессии (акт внедрения от 31.03.2014г.) и при разработке алгоритма лечебно-профилактических мероприятий для работников химического производства (акт внедрения 31.03.2014г.); клиникой «Философии красоты и здоровья» в разработке программ реабилитации по сохранению здоровья работающих женщин в условиях химического производства (акт внедрения от 10.09.2012г.), по снижению общетоксического влияния химических веществ на состояние здоровья экспонированных работников (акт внедрения от 10.09.2012г.), по снижению рисков развития патологии желудочно-кишечного тракта у работников химического производства (акт внедрения от 10.09.2012г.).

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Санитарно-гигиенические условия труда в производстве метанола и формальдегида соответствуют 3 классу опасности, степень вредности 2. Производственные экспозиции формируют повышенные концентрации метанола и формальдегида в биологических



средах работников. Факторами риска являются превышения среднесменной ПДК в воздухе рабочей зоны и стаж работы в этих условиях.

2. В условиях производственной экспозиции у работников дополнительно формируется общесоматическая заболеваемость сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной систем, ЛОР органов, глаз и гинекологические заболевания. У стажированных работников возрастает риск гормонозависимой онкопатологии и ВПР у их детей, снижается качество жизни, развиваются психические, когнитивные и адаптационные нарушения. Негативные эффекты проявляются также в виде комплекса синдромов: гематологического, холестатического, иммуно-воспалительного печеночного, метаболического синдромов, оксидативного стресса, нефропатии. Высокую связь с работой имеют процессы формирования и развития мембранопатии, дислипидемии, нефропатии и ринопатии.

3. Установленные реперные уровни метанола и формальдегида в биологических средах (кровь и моча), являются критерием мониторинга профессиональной нагрузки, доказательности развития патогенетических синдромов нарушений здоровья: развитие в дебюте мембранопатии (повышение ГГТП), сенсibilизации (увеличение IgE), вялотекущего воспаления (увеличение альфа-2 глобулинов) с последующим формированием висцеропатий.

4. Разработанный алгоритм мониторинга профессиональной нагрузки работников и лечебно-профилактические мероприятия позволяют предотвратить развитие заболеваний при воздействии химических веществ. Комплексная терапия обеспечивает снижение токсикантной нагрузки химических веществ в биологических средах с положительной динамикой клинико-лабораторных проявлений.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на IX Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» и IV Всероссийском съезде врачей-профпатологов (Москва, 2010), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Связь заболевания с профессией с позиции доказательной медицины» (Казань, 2011), Первом съезде терапевтов Приволжского Федерального округа Российской Федерации (Пермь, 2011), X Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Москва, 2011), Второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения» (Пермь, 2011), Научно-практической конференции молодых ученых в рамках 17-й международной выставки «Медицина и здоровье» (Пермь, 2012), Научной сессии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России» (Пермь, 2012), XI Всероссийском конгрессе «Профессия

и здоровье» (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической интернет-конференции «Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене» (Пермь, 2012), XII Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» и V Всероссийском съезде врачей-профпатологов (Москва, 2013), Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» (Пермь, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью», (Пермь, 2013), региональной конференции «Актуальные вопросы сохранения профессионального долголетия в медицине труда» (Пермь, 2014).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 43 работы, из них 16 статей в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ, получено 3 решения о выдаче патента на изобретение.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют пункту 3 паспорта по специальности 14.02.01 – гигиена и пунктам 1, 10, 11 паспорта по специальности 14.02.04 – медицина труда.

**Личный вклад автора.** Автор является разработчиком концепции, цели и задач научного исследования, исполнителем работы в сборе первичной документации, формировании базы данных, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов при написании и оформлении рукописи.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 260 страниц и состоит из введения, семи глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 247 наименований работ, в том числе 129 отечественных и 118 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 77 рисунками и 3 схемами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 3528 работников. Основную группу составили работники химического производства метанола и формальдегида, которая была подразделена на 1 группу – работающие в экспозиции метанола и формальдегида (n=538) и 2 группу – работающие без экспозиции метанола и формальдегида (n=1346). Группу сравнения составили работники, трудовая деятельность которых не связана с вредными и опасными условиями труда (n=1644). Средний возраст обследованных работников в 1 группе – 40,63±8,21 лет, во 2 группе – 43,41±7,34 лет, в группе сравнения – 43,36±8,61 лет. Средний стаж в 1 группе – 17,12±7,38 лет, во 2 группе

– 21,3±8,21 лет, в группе сравнения – 19,8±6,71 лет. Группы были сопоставимы по степени тяжести трудового процесса, стажу, полу, возрасту. Все работники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проходило в два этапа. На первом этапе проведено изучение условий труда работников химического производства (метанола и формальдегида) и состояния здоровья работников предприятия по результатам периодического медицинского осмотра в соответствии с приказом Минздрава РФ № 302н от 12.04.2011. На втором этапе проводилось дообследование и комплексная терапия, включающая адсорбенты, содержащие лигнин гидролизный; нейропротектор и антигипоксикант на основе этилметилгидроксипиридина сукцината, а также растворы-регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия с целью детоксикационной терапии и восполнения дефицита энергетических субстратов в организме, в течение 14 дней, на базе центра «Медицины труда» ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Гигиеническая характеристика условий труда, вредных и опасных факторов, основывается на данных лабораторно-инструментальных исследований производственной среды, проведенных совместно с санитарной лабораторией предприятия в 2008-2012гг. по утвержденным методам измерения и оценки производственных факторов. Оценка условий труда включала все имеющиеся на рабочем месте вредные производственные факторы: загрязнение воздуха рабочей зоны вредными химическими веществами (метанол, формальдегид, аммиак, оксид углерода, алифатические углеводороды, серная кислота и едкие щелочи), параметры микроклимата, шума, электромагнитного поля, освещения, тяжесть и напряженность труда рабочих основных профессиональных групп. Общая оценка условий труда проводилась в соответствии с Р 2.2.2006-05 «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». Уровень метанола и формальдегида в воздухе рабочей зоны изучали на основании Гигиенического норматива 2.2.5.1313-03 «Химические факторы производственной среды. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Определяли среднесменную и максимальную разовую концентрации химических веществ.

Всего проведено и использовано при гигиенической оценке условий труда 6910 измерений химических и физических факторов производственной среды, в том числе 2620 анализов воздуха рабочей зоны на содержание химических веществ, 325 измерений производственного шума, 80 измерений вибрации, 1030 параметров микроклимата, 1835 –

освещенности рабочих мест, составлено 1350 протоколов тяжести и напряженности труда.

Анализ распространенности общесоматической заболеваемости работников предприятия проводился на основании данных периодических медицинских осмотров. Онкологическая заболеваемость лиц, работающих на исследуемом предприятии (показатели за 5 лет), изучена на основании данных Пермского краевого онкологического диспансера. Заболеваемость врожденными пороками развития детей, родители которых работают, либо работали на исследуемом предприятии (показатели за 5 лет) – по данным Территориального органа Федеральной государственной статистики по Пермскому краю.

Проведено анкетирование по изучению образа жизни, психологическое тестирование с использованием шкалы SF-36 по изучению качества жизни, тест Спилберга на определение тревоги и тест Готланда на определение депрессии. Исследовали когнитивные функции у работников по Монреальской шкале (Мока-тест, 2005). Степень адаптации и типы саморегуляции сердечно-сосудистой системы определяли по методике Р.М. Баевского и соавт., 1987.

Изучение содержание метанола и формальдегида в биосредах работников (кровь и моча) проводили после рабочей смены в течение первых 12 часов (до лечения) и после комплексного лечения. Использовался метод анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» с использованием капиллярной колонки с неподвижной жидкой фазой SGE – BP21 длиной 50м диаметром 0,32мм, толщиной пленки 0,50μм и детектором ионизации в пламени. Анализ проведен специалистами лаборатории методов газовой хроматографии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Общеклиническое исследование крови: эритроциты ( $10^{12}/\text{дм}^3$ ), гемоглобин ( $\text{г}/\text{дм}^3$ ), тромбоциты ( $10^9/\text{дм}^3$ ), лейкоциты ( $10^9/\text{дм}^3$ ), лейкоцитарная формула, СОЭ (мм/ч); биохимическое исследование крови – определение в сыворотке крови общего холестерина (ОХС, ммоль/ $\text{дм}^3$ ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП, ммоль/ $\text{дм}^3$ ), триглицеридов (ТГ, ммоль/ $\text{дм}^3$ ), индекса атерогенности (ИА), креатинина (мкмоль/ $\text{дм}^3$ ), мочевины (ммоль/ $\text{дм}^3$ ), глюкозы (ммоль/ $\text{дм}^3$ ), общего билирубина (ОБР, мкмоль/ $\text{дм}^3$ ), трансаминаз (АСТ и АЛТ, Ед/ $\text{дм}^3$ ), гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТП, Ед/ $\text{дм}^3$ ), холинэстеразы (ХЭС, ммоль/ $\text{дм}^3$ ), щелочной фосфатазы (ЩФ, Ед/ $\text{дм}^3$ ), общего белка ( $\text{г}/\text{дм}^3$ ), белковых фракций: альбумины (%), альфа1-глобулины (%), альфа2-глобулины (%), бета-глобулины (%), гамма-глобулины (%); тиреотропного гормона (ТТГ), инсулина (мкЕД/ $\text{дм}^3$ ), выполнено унифицированными методами. Индекс НОМА

рассчитывали по формуле = (концентрация глюкозы крови в ммоль/дм<sup>3</sup>)х (концентрация инсулина крови в мкЕД/дм<sup>3</sup>)/22.5, нормальные значения индекса составляют менее 2,7. Индекс массы тела (ИМТ) = вес в кг/рост, м<sup>2</sup>. Маркеры поражения сосудистой стенки: фактор Виллебранда (ФВ, Е/см<sup>3</sup>); васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФР, пг/см<sup>3</sup>) выполнены в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование оксидантной и антиоксидантной систем: гидроперекиси липидов, моль/дм<sup>3</sup>; малоновый диальдегид (МДА, мкмоль/дм<sup>3</sup>) и антиоксидантная активность (АОА,%) – выполнено в сыворотке крови спектрофотометрическим методом.

Иммунологическое исследование: определяли Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>), Т-лимфоциты-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), Т-лимфоциты цитотоксические (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), Т активированные лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), Т-лимфоциты, экспрессирующие CD95 (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>), Т-регуляторные клетки (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>); низкодифференцированные Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>); В-лимфоциты (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>), натуральные киллеры (NK) – (CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>). Фенотипирование лимфоцитов проведено методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACSCalibur с использованием программы CellQuest-Pro («BectonDickinson», США). Изучение популяции лимфоцитов проводили с использованием панелей меченых моноклональных антител (МКАТ) к мембранным CD-рецепторам («BectonDickinson», США), содержание белка p53 - основного внутриклеточного маркера апоптоза, экспрессируемого только в апоптотирующих клетках – методом проточной цитометрии при использовании МКАТ против белка p53 согласно методике производителя («BectonDickinson», США). В сыворотке крови определяли содержание общего IgE, IgG, IgM, IgA методом ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «Elx808IU» (США), анализ содержания специфического IgE методом модифицированного конкурентного ИФА согласно МР 111-14/55-04-02. Показатели фагоцитарной активности рассчитывали с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана (Дуглас, 1983). Определяли цитокины сыворотки крови: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерферон-гамма (ИНФ-γ), интерлейкины 8 и 10 (ИЛ-8, ИЛ-10), моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP1). Для изучения уровня экспрессии рецептора к ФНОα (TNFRI – tumor necrosis factor receptor I) использовали цитофлюориметрический метод, основанный на взаимодействии соответствующих МКАТ с TNFRI на лимфоцитах. Регистрацию апоптоза лимфоцитов проводили методом, основанным на определении экспрессии фосфатидилсерина с помощью аннексина V, конъюгированного с FITC (annexin V-FITC, «BectonDickinson», США). Исследование некроза лимфоцитов проводили на основе специфичности 7-AAD (7-

aminoactinomycin D) к гуанин-цитозиновым основаниям ДНК («BectonDickinson», США), внутриклеточный транскрипционный фактор p53 – цитофлуориметрическим методом с помощью соответствующих МКАТ, конъюгированных с PE и FITC («BectonDickinson», США, «DakoCytomation», Дания). Определяли полиморфизм гена цитохрома P-450 и гена фактора некроза опухоли. Генотип человека исследовали методом аллельной дискриминации, когда различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров.

**Инструментальные методы.** Проведены исследования – ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза; электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ), рентгенография, спирография (СПГ), фиброгастроскопия (ФГС), маммография или УЗИ молочных желез, риноцитограмма (РЦГ) общепринятыми методами.

**Методы статистической обработки материалов исследования.** Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы «Statistica-6.0» и «StatPlus 2009 Professional 5.8.4». Достоверность различий оценивалась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях критерий Крускала-Уоллиса. Эффективность комплексной терапии изучали при помощи парного критерия Уилкоксона. Нулевая гипотеза отклонялась, и различия между выборками считали статистически достоверными при значении альфа-ошибки менее 0,05 (С. Гланц, 1998). Для определения степени связи между двумя переменными использовали корреляционный анализ по Спирмену, рассчитывали коэффициент детерминации ( $R^2$ ). При анализе данных рассчитывали отношение шансов (OR), доверительный интервал (95%CI), относительный риск (RR) и этиологическую долю (EF, %). Степень связи нарушений здоровья с работой оценивали по шкале Денисова Э.И., 2003 г. с помощью интерактивного справочника «Профессиональный риск». Определялся реперный (пороговый) уровень (ВМС) – статистическая нижняя доверительная граница экспозиции метанола и формальдегида, вызывающая негативный эффект. При этом уровне экспозиции предполагается 10% превышение риска среди индивидуумов, находящихся ниже 2-го или выше 98-го персентиля, в случае нормального распределения ответов со стороны здоровья.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда обследуемых работников производства метанола и формальдегида представлена в таблице 1. По данным санитарно-гигиенического производственного контроля среди работников, участвующих в процессе производства метанола и формальдегида работают с превышением ПДК по данным химическим веществам 438 человек (65%) из 538 работников, представленных в первой группе. Профессии, работники которых трудятся в условиях превышения гигиенических нормативов по метанолу и формальдегиду (1 группа): аппаратчики подготовки сырья, отпуска полуфабрикатов и продукции, аппаратчики сжигания, аппаратчики кристаллизации, аппаратчики перегонки, аппаратчики синтеза, промывальщики-пропарщики внутренней очистки цистерн из-под химических веществ.

Таблица 1.

Оценка условий труда на рабочих местах у работников 1 группы

| Код, наименование и единицы измерения производственного фактора                  | Фактический уровень фактора | ПДК, ПДУ    | Класс условий труда |
|--|-----------------------------|-------------|---------------------|
| Метанол среднесменная, мг/м <sup>3</sup>   | 7,64±0,28                   | 5           | 3.2                 |
| Метанол максимальная разовая, мг/м <sup>3</sup>                                  | 50,66±0,4                   | 15          | 3.2                 |
| Формальдегид среднесменная, мг/м <sup>3</sup>                                    | 0,90±0,23                   | 0,5         | 3.1                 |
| Аммиак, мг/м <sup>3</sup>  | 0,8±0,02                    | 20          | 2                   |
| Углерода оксид, мг/м <sup>3</sup>  | 0,9±0,03                    | 20          | 2                   |
| Углеводороды алифатические предельные С1-С10 (перерасчет на С) мг/м <sup>3</sup> | 78,36±2,36<br>/ 23,45±2,31  | 900/300     | 2                   |
| Шум (эквивалентный уровень), дБА   | 77,38±4,15                  | 80          | 2                   |
| Электромагнитные поля:<br>Диапазон 5Гц-2 кГц, В/м                                | 4,87±0,43                   | 25 В/м      | 2                   |
| Диапазон 2кГц-400 кГц, В/м   | 0,14±0,03                   | 2,5 В/м     | 2                   |
| Диапазон 5Гц-2 кГц, нТл  | 106,3±4,4                   | 250 нТл     | 2                   |
| Диапазон 2кГц-400 кГц, нТл   | 2,24±0,52                   | 25 нТл      | 2                   |
| Напряженность электростатического поля, кВ/м                                     | 0,86±0,002                  | 15кВ/м      | 2                   |
| Микроклимат:   |                             |             |                     |
| Температура воздуха, С <sup>0</sup>  | 20,02±0,4                   | 20-28       | 2                   |
| относительная влажность, %   | 36,79±1,78                  | 15-75       | 2                   |
| скорость движения, м/с   | 0,032±0,009                 | Менее 0,3   | 2                   |
| Искусственная освещенность:  |                             |             |                     |
| Освещенность, лк   | 257,77±57,77                | До 300      | 2                   |
| Коэффициент пульсации, %   | 14,75±4,0                   | До 5        | 3.1                 |
| Яркость кд/м <sup>3</sup>  | 80,92±20,1                  | Менее 200   | 2                   |
| Отраженная и прямая блескость  | отсутствует                 | отсутствует | 2                   |
| Освещенная поверхность экрана ВДТ, лк  | 192,27±21,1                 | Менее 300   | 2                   |
| Неравномерность распределения яркости в поле зрения пользователя ПЭВМ            | Менее 5:1                   | Менее 5:1   | 2                   |

Тяжесть и напряженность труда соответствует вредным условиям труда 3 классу, 1 степени вредности – 3.1. Общая оценка условий труда для перечисленных профессий 1 группы представлена 3 классом опасности, 2 степенью вредности (класс.3.2).

Определена достоверная корреляционная связь между среднесменной концентрацией формальдегида в воздухе рабочей зоны с уровнем формальдегида в моче ( $R^2=0,46$ ,  $p<0,05$ ).

Среди других специальностей, представленных на предприятии и в группе сравнения, общая оценка условий труда представлена 2 классом опасности - «допустимый».

Диагностирована высокая **общесоматическая заболеваемость** работников изучаемого производства, преимущественно по системам потенциального поражения метанола и формальдегида, рис.1.

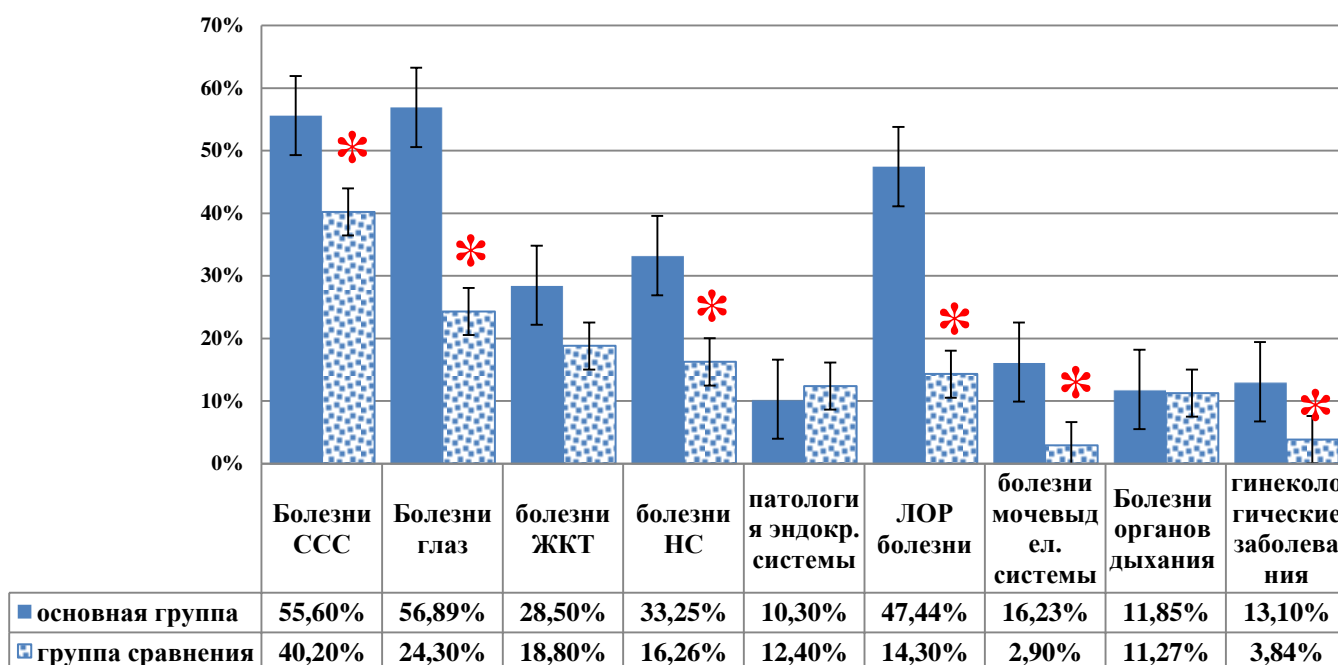


Рисунок 1. Общесоматическая заболеваемость: основная группа – работники производства метанола и формальдегида и группа сравнения, %. \* - достоверные различия между изучаемыми группами ( $t \geq 2$ ).

При расчёте шансов и рисков развития патологии общесоматической заболеваемости установлена высокая степень связи с работой у экспонированных работников. По сердечно-сосудистой системе OR = 2,84 (95% CI 2,33 – 3,44); RR = 2,05 (95% CI 1,79 – 2,34), расчетная величина  $\chi^2 = 111,3$  (табличная 3,8), EF = 51,3 %. Для патологии глаз OR = 4,11 (95% CI 3,42 – 4,95); RR = 2,34 (95% CI 2,1 – 2,6), расчетная величина  $\chi^2 = 224,7$  (табличная 3,8), EF = 57,3 %; ЛОР заболеваний - у мужчин OR = 5,39 (95% CI 4,37 – 6,63); RR = 3,31 (95% CI 2,85 – 3,83), расчетная величина  $\chi^2 = 253$  (табличная 3,8), EF = 69,7 %; у женщин OR = 4,66 (95% CI 3,66 – 5,93); RR = 2,87 (95% CI 2,43 – 3,39), расчетная величина  $\chi^2 =$



155,7 (табличная 3,8), EF = 65,2 %; для неврологической заболеваемости OR = 5,17 (95% CI 4,05 – 6,61); RR = 3,13 (95% CI 2,6 – 3,7), расчетная величина  $\chi^2 = 172,7$  (табличная 3,8), EF = 68,1% и гинекологических заболеваний OR = 1,9 (95% CI 1,3 – 2,7); RR = 1,77 (95% CI 1,3 – 2,4), расчетная величина  $\chi^2 = 12,6$  (табличная 3,8), EF = 43,7 %.

**Анализ онкологической заболеваемости работников химического производства.** За последние 5 лет на изучаемом производстве выявлено 62 онкологических заболевания (41 заболевание у женщин и 21 заболевание у мужчин), что составляет 7,56% от всех онкологических заболеваний, выявленных в данном регионе. Стаж работы на предприятии на момент установления онкозаболевания у всех исследуемых составил более 15-20 лет, т.е. все лица отработали «вредный стаж» с соответствии со списком №1 (7,5 лет для женщин и 10 лет для мужчин) и продолжали трудовую деятельность на том же предприятии. Средний возраст на момент установления заболевания составил  $57,17 \pm 5,44$  лет (для женщин  $55,78 \pm 5,51$  лет, для мужчин  $60,38 \pm 4,55$  лет). Нозологические формы определены разнообразные, однако особенностью выявленной онкопатологии явились гормонозависимые заболевания у женщин, находящихся в периоде перименопаузы (48,7 %), что создает необходимость для выделения таких работниц в определенную группу риска по развитию рака и требует более углубленного изучения данного контингента работниц. При расчете шансов и рисков развития онкопатологии определена связь с работой: OR 4,21 (95% CI= 2,4 – 7,3), RR =3,84 (95% CI= 2,29 – 6,43), EF= 74% (расчётное значение  $\chi^2=26,2$ , табличное 3,8).

Мутагенное действие формальдегида изучали по взаимосвязи показателей детской заболеваемости **врожденными пороками развития (ВПР)** и воздействия метанола и формальдегида на организм родителей в процессе трудовой деятельности.

Таблица 2.

Стажевые особенности формирования врожденных пороков развития у потомства,  $M \pm m$

| Показатели                                       | 1 группа,<br>n=37       | 2 группа,<br>n=25      | Группа<br>сравнения,<br>n=18 |
|--|-------------------------|------------------------|------------------------------|
|  | 1                       | 2                      | 3                            |
| Средний возраст родителей в настоящее время, лет | $38,18 \pm 7,05$        | $38,72 \pm 8,00$       | $38,57 \pm 6,98$             |
| Возраст на момент зачатия ребенка, лет           | $29,83 \pm 7,25$        | $32,16 \pm 8,41$       | $33,10 \pm 8,11$             |
| Стаж в настоящее время, лет                      | $17,00 \pm 5,29$        | $15,64 \pm 6,16$       | $18,81 \pm 6,78$             |
| Стаж на момент зачатия ребенка, лет              | $8,52 \pm 4,41$<br>2,3* | $13,48 \pm 5,37$<br>1* | $13,78 \pm 3,52$<br>1*       |

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

Непосредственная связь с работой на предприятии родителей и родственников второго поколения (дедушки и бабушки) обнаружена у 77 человек (8,47 % от всех

выявленных ВПР): у 58 детей (6,38 % от всех выявленных ВПР) с родителями и у 19 детей (2,09 % от всех выявленных ВПР) с родственниками второго поколения. Развиваются ВПР у детей работников химического производства в 1,8 раз раньше (табл.2), чем в группе сравнения, а нозологические формы представлены в основном патологией пищеварительной системы (среди всех ВПР составляют 74,35%). Определена высокая связь развития ВПР с профессией (RR = 5,6; 95% CI 7,10 – 9,94;  $\chi^2 = 3,54$ , p = 0,00001, EF = 95%). Отмечена прямая положительная корреляция между стажем работы и возрастом (по Спирмену  $r = 0,81$ ;  $R^2 = 0,65$ ).

**Оценка состояния качества жизни и психического здоровья обследуемых работников.** При психологическом тестировании на определение качества жизни по шкале SF-36 получены данные теста о преимущественном снижении «психического компонента» над «физическим компонентом». Из максимального количества баллов (100 баллов) достоверно низкие значения в 1 группе отмечены по шкалам: социального функционирования (45,62±0,68 баллов) – эмоциональная и физическая способность к общению с другими людьми и психического здоровья (65,12±4,04 баллов) – субъективная оценка эмоционального состояния, рис. 2.

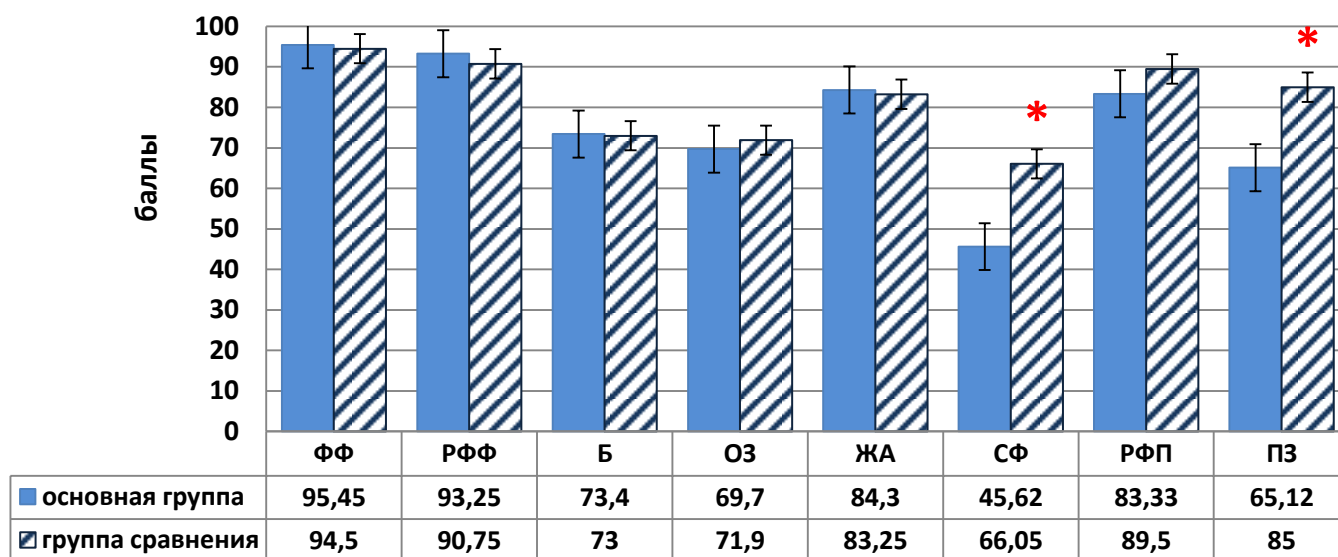


Рисунок 2. Качество жизни работников, согласно опроснику SF-36, баллы. \* - достоверные различия между группами.

Наличие предпосылок к депрессии по шкале Готланда определено у 38,1 % работающих основной группы, табл. 3.

Таблица 3.

| Психическое состояние здоровья работников в зависимости от стажа, М±m |                            |                            |                             |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Показатель  | Стаж до 10 лет<br>(n=78)   | Стаж 10-20 лет<br>(n=38)   | Стаж более 20 лет<br>(n=44) |
|   | 1                          | 2                          | 3                           |
| Шкала Готланда<br>(депрессия)   | 4,3±2,87<br>p1/3 <0,00001  | 5,27±3,04<br>p2/3 =0,0002  | 7,72±1,90                   |
| Шкала Спилберга;<br>Реактивная тревога                                | 34,23±4,90<br>p1/3 =0,0003 | 35,26±4,39<br>p2/3 =0,031  | 38,65±5,23                  |
| Шкала Спилберга;<br>Личностная тревога                                | 35,44±5,02<br>p1/3=0,00002 | 37,10±2,09<br>p2/3 =0,0012 | 41,20±5,50                  |

Примечание: p – достоверность различий между столбцами (1,2,3).

Несмотря на то, что средние показатели по изучаемым группам находятся в пределах референтных значений, отмечается достоверный рост вероятности развития депрессии с увеличением стажа работы (депрессия диагностируется при достижении 8 баллов и более). По шкале Спилберга выявлены признаки умеренной степени тревоги, как личностной так и реактивной, у работников химического производства всех возрастных групп. Показатели достоверно отличаются у лиц со стажем до 10 лет с работниками, стаж которых превышает 20 лет.

При изучении когнитивных нарушений по МоСа – тесту среди всех обследованных работников основной группы (128 чел.) у 34,4% (44 чел.) выявлены признаки умеренных когнитивных нарушений, из них стажированные составили 28,9% (37 чел.), рис. 3.

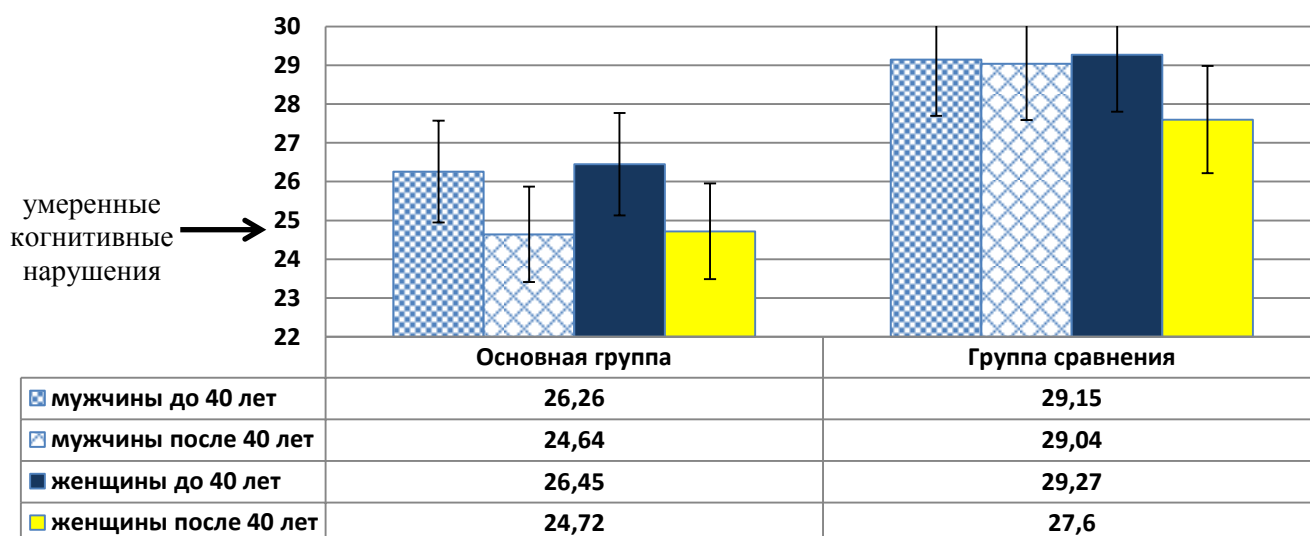


Рисунок 3. Результаты Мока-теста в исследуемых группах, баллы.

При этом сочетание умеренных когнитивных нарушений с сердечно-сосудистой патологией (гипертонической болезнью или вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу) выявлено у 30,4% (24 чел.) в возрасте старше 40 лет и у 4 человек до 40 лет. У пациентов без патологии сердечно-сосудистой системы умеренные когнитивные нарушения определяли, как правило, в возрасте старше 50 лет. В группе

стажированных работников, старше 40 лет, установлены признаки умеренных когнитивных нарушений, как среди мужчин, так и у женщин, что достоверно ниже, чем в группе сравнения и у лиц химического производства моложе 40 лет. В группе сравнения (n=89) не определены признаки умеренных когнитивных нарушений. Однако, у них отмечено снижение результата Мока-теста в возрасте старше 40 лет у лиц, имеющих сердечно-сосудистую патологию, но уровня умеренных когнитивных нарушений не достигал. Наиболее затронуты были следующие когнитивные функции: память, концентрация внимания, зрительно-пространственная функция, абстрактное мышление. Полученные данные свидетельствуют о сочетании амнестического с дизрегуляторным (лобным) типом умеренных когнитивных нарушений. Известно, что при их прогрессировании увеличивается риск развития возрастной сосудистой патологии головного мозга и болезни Альцгеймера (Левин О.С., 2011). Важным является сохранение способности к компенсации когнитивных дефектов (при предоставлении подсказок работники способны улучшить результат выполнения теста). В основной группе установлена высокая степень связи развития умеренных когнитивных нарушений с работой: OR=59,6 (95%CI = 22,6 – 156,6), RR = 25,7 (95%CI = 11,9 – 55,4), EF = 96,1% (расчётное значение  $\chi^2 = 68,8$ , табличное 3,8).

У работников химического производства выявлены признаки напряжения механизмов адаптации: как в группе работников, имеющих контакт с метанолом и формальдегидом, так и в группе без контакта, достоверно отличающиеся от группы сравнения, табл.4.

Таблица 4.

Уровень функционального состояния адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы работников обследуемых групп

| Показатели      | 1 группа,<br>n=492 | 2 группа,<br>n=101 | Группа сравнения<br>n=100 |
|-----------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
|                 | 1                  | 2                  | 3                         |
| САД, мм.рт.ст.  | 145,4±2,73 *2,3    | 135,3±2,81         | 130,2±4,21                |
| ДАД, мм.рт.ст.  | 95,2±2,64 *2,3     | 90,1±2,34          | 85,4±2,91                 |
| ПД, мм.рт.ст.   | 50,1±2,11 *2,3     | 45,2±2,57          | 45,6±3,21                 |
| ЧД, в мин.      | 21,67±1,20         | 21,39±2,01         | 20,04±1,24                |
| СДД, мм.рт.ст.  | 111,6±2,64 *2,3    | 105,3±2,11         | 100,2±3,01                |
| Индекс Кердо, % | -18%               | -11                | -6                        |
| КРИ, усл.ед.    | 3,7±0,28 *2,3      | 3,8±0,12 *1,3      | 4,01±0,11                 |
| Пр. Генча, сек. | 28,21±2,11 *1,2    | 32,50±3,14 *1      | 45,11±2,61                |
| АП, усл.ед      | 2,81±0,12 *2,3     | 2,63±0,06 *1,3     | 2,51±0,15                 |
| УФС, усл.ед     | 0,452±0,02 *2,3    | 0,569±0,02 *1,3    | 0,658±0,21                |

Примечание: \* - достоверность различий (p<0,01) между группами.

В 1 группе работников у большинства показатели гемодинамики в покое (САД, ДАД, ПД, СДД) превышали физиологическую норму, что свидетельствует о неустойчивости механизмов регуляции кровообращения. Превышение СДД рассматривается как проявление патологических изменений в прекапиллярном русле (Витрук С.К., 1990). Полученные результаты оценивали как ранние преморбидные нарушения периферического кровотока, свидетельствующие о расстройстве механизмов регуляции кровообращения.

По показателям кардиореспираторного индекса (КРИ) и пробы Генча (функциональные резервы кардиореспираторной системы) доказано развитие дисбаланса работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем, напряжение механизмов адаптации и снижение функции кислородобеспечения у работников в 1 группе, достоверно отличающееся от показателей у работников 2 группы и группы сравнения.

При изучении степени влияния вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую систему по индексу Кердо определено преобладание парасимпатической составляющей нервной системы в группах экспонированных и не экспонированных работников химического производства. Основная роль парасимпатического отдела ВНС состоит в обеспечении динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций. Активация работы парасимпатического отдела направлена на стабилизацию гомеостаза на фоне имеющегося срыва адаптации по результатам изучения АП – адаптационный механизм. Во всех изучаемых группах выявлены повышенные значения АП, что свидетельствует о нарушении адаптации. Наиболее оптимальные уровни определены в группе сравнения, полученные показатели укладываются в рамки удовлетворительной адаптации, минимальные изменения которых могут компенсироваться дополнительным отдыхом. В 1 и 2 группах работников химического производства выявлены признаки напряжения механизмов адаптации. Уровень функционального состояния адаптационных возможностей работающих в контакте с метанолом и формальдегидом был снижен, что свидетельствует о более неблагоприятном функциональном состоянии системы адаптации и более негативном прогнозе, чем у лиц, работающих без экспозиции к химическим веществам и в группе сравнения. При расчете шансов и рисков развития нарушения механизмов адаптации у работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, установлена высокая степень связи с профессией. Так для депрессии АП  $OR = 3,5$  (95% CI 2,1 – 5,8);  $RR = 2,34$  (95% CI 1,6 – 3,3), расчетная величина  $\chi^2 = 23,2$  (табличная 3,8),  $EF = 57,2$  %. Для УФС  $OR$

= 10,47 (95%CI 6,6– 16,6); RR 3,5 (95%CI 2,73 – 4,48), расчетная величина  $\chi^2 = 98,3$  (табличная 3,8), EF= 71 %.

**Характеристика содержания метанола и формальдегида в биосредах у работников химического производства.** Сравнительная оценка содержания метанола и формальдегида в биосредах работников химического производства основной группы позволила установить превышение содержания метанола и формальдегида в крови и моче выше уровней группы сравнения у 100% работников химического производства, табл. 5.

Установлено, что с увеличением стажа повышается частота регистрации проб с концентрацией метанола и формальдегида: при стаже до 20 лет составляет 50% и 75% проб, стаж более 20 лет – 73% и 90% проб.

В результате проведенной комплексной терапии, в 1 группе наблюдалось снижение содержания метанола и формальдегида в крови, формальдегида в моче. Уровень метилового спирта в моче увеличился, что свидетельствует об эффекте элиминации его из организма.

Таблица 5.  
Концентрация метанола и формальдегида в крови и моче в изучаемых группах, М±m

| Показатель                               | 1 группа (n=26)                                |  | 2 группа (n=26)                                |                                  | Группа сравнения (n=26) |
|--|--|--|--|----------------------------------|-------------------------|
|  | До лечения                                     | После лечения                                  | До лечения                                     | После лечения                    |                         |
|  | 1  | 2  | 3  | 4                                |                         |
| Формальдегид в крови, мг/дм <sup>3</sup> | 0,0094±<br>0,002<br>P1/2=0,0479<br>P1/5=0,0001 | 0,0064±<br>0,0011<br>P2/4=0,480<br>P2/5=0,0001 | 0,0078±<br>0,004<br>P3,4/5=0,0001              | 0,0076±<br>0,0014<br>P4/5=0,0001 | 0,0037±<br>0,0011       |
| Формальдегид в моче, мг/дм <sup>3</sup>  | 0,0152±<br>0,002<br>P1/5=0,0001                | 0,0132±<br>0,0017<br>P2/5=0,0001               | 0,0136±<br>0,0014<br>P3/5=0,0001               | 0,0117±<br>0,0017<br>P3/5=0,0001 | 0,0021±<br>0,0002       |
| Метанол в крови, мг/дм <sup>3</sup>      | 0,681±<br>0,056<br>P1/2=0,0063<br>P1/5=0,00001 | 0,469±<br>0,40<br>P2/5=0,0005                  | 0,523±<br>0,0636<br>P3/4=0,0026<br>P3/5=0,0001 | 0,395±<br>0,077                  | 0,344±<br>0,031         |
| Метанол в моче, мг/дм <sup>3</sup>       | 1,308±<br>0,119                                | 2,420±<br>0,535<br>P2/4=0,04                   | 1,119±<br>0,008<br>P3/4=0,0027<br>P3/5=0,011   | 0,828±<br>0,138                  | 0,93±<br>0,12           |

Примечание: P – достоверные различия между столбцами (1,2,3,4,5).

Количество пациентов с повышенным уровнем метилового спирта и формальдегида в крови после лечения уменьшилось с 100% до 67%. Так в 1 группе – по метиловому спирту и формальдегиду в крови уровни снизились на 32%; в моче по формальдегиду на 14 %.

Для 2 группы эффективность составила: по метиловому спирту уровень в крови снизился на 52,6 %.

Выявленная положительная динамика выведения метилового спирта и формальдегида из крови работников свидетельствует об эффективности комплексной терапии и необходимости ее продолжения в амбулаторных условиях.

В клиническом анализе крови у работников химического производства отмечена стимуляция «красного» ростка крови, проявляющееся в повышении уровня гемоглобина и эритроцитов, а также появление признаков анизоцитоза и макроцитоза, табл. 6.

Лейкоцитоз крови выше  $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$  был определен у 1/3 лиц, контактирующих с метанолом и формальдегидом. Уровень тромбоцитов крови сохранялся в пределах нижней границы нормы, тем не менее, был достоверно ниже, чем в группе сравнения. Диагностированный гематологический синдром может быть результатом развития гипоксии тканей и эндотоксикоза, формирующегося в результате длительного поступления метанола и формальдегида в организм. Лейкоцитоз, вероятно, является результатом развития хронического латентного воспаления, возникающего в организме под влиянием химических веществ. Достоверно отличающийся уровень эозинофилов в 1 группе свидетельствует о сенсibilизации данной категории работников.

Таблица 6.

| Общий анализ крови в изучаемых группах, $M \pm m$ |             |              |                  |  |
|---|-------------|--------------|------------------|--|
| Показатель  | 1 группа    | 2 группа     | Группа сравнения | Достоверность различий                   |
|   | 1           | 2            | 3                |  |
| Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$                 | 5,06±0,38   | 4,94±0,37    | 4,76±0,06        |  |
| Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>                     | 151,9±2,18  | 142,36±2,96  | 139,12±2,6       | P1/2=0,02<br>P1/3=0,001                  |
| MCV, фл.  | 95,00±1,16  | 91,08±1,33   | 83,12±0,82       | P1/2=0,036<br>P1/3=0,0001<br>P2/3=0,0001 |
| RDWc, %   | 14,88±0,379 | 14,87±0,38↑  | 12,8±0,13        | P1/3=0,0001<br>P2/3=0,0001               |
| Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$                     | 8,11±0,39   | 6,59±0,48    | 6,45±0,76        | P1/2=0,02                                |
| Тромбоциты, $10^9/\text{дм}^3$                    | 216,32±9,8  | 212,00±8,4   | 266,44±9,12      | P1/3=0,0012<br>P2/3=0,0002               |
| Эозинофилы, абс. число                            | 280,84±38,4 | 197,08±24,33 | 208,88±18,64     | P1/3<0,005                               |

Примечание: P – достоверные различия между столбцами (1,2,3).

При изучении биохимического анализа крови наиболее показательным маркером поражения определена сывороточная ГГТП, рис.4. Высокая чувствительность ГГТП при изучении токсического влияния химических веществ, связана с ее локализацией, ГГТП

находится не только в цитоплазме, но и в мембране гепатоцитов и мельчайших желчных канальцев.

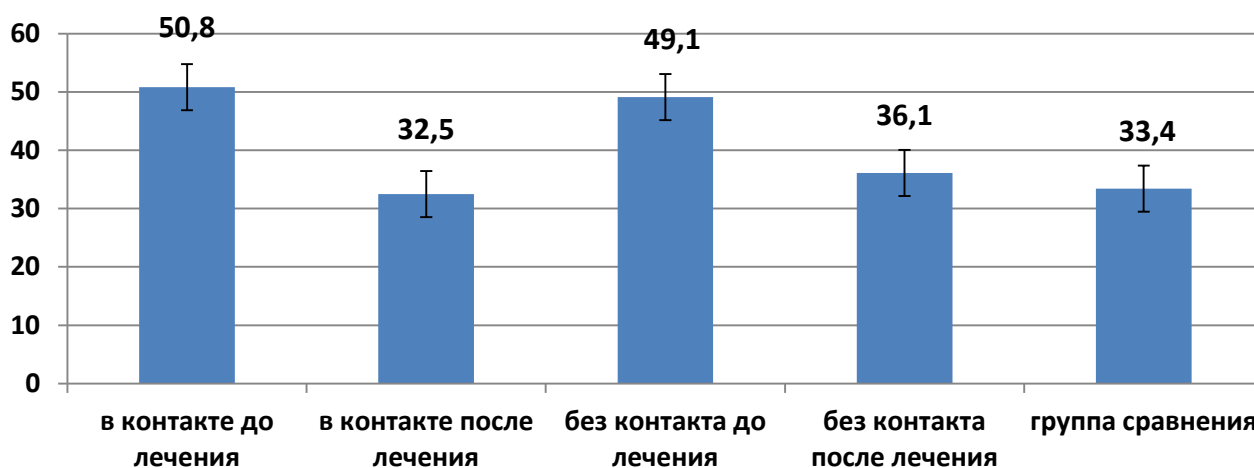


Рисунок 4. Уровень ГГТ в исследуемых группах до и после лечения, Ед/дм<sup>3</sup>.

Установлена высокая связь изменений активности ГГТ с содержанием метанола и формальдегида в крови: OR = 36,4 (95%CI 24,3 – 54,6),  $\chi^2 = 305,1$ ; RR = 2,76, (95%CI 2,5 – 3,1), EF=64%. После проведенного комплексного лечения отмечалось достоверное снижение ГГТ у работников химического предприятия до физиологического уровня, рис. 4.

При изучении белковых фракций сыворотки крови выявлены превышения бетта-глобулинов (1 гр. -  $10,821 \pm 0,923$  г/куб.дм.; 2 гр. -  $10,592 \pm 0,639$  г/куб.дм.; гр. сравнения -  $8,79 \pm 0,32$  г/куб.дм.) и гамма-глобулинов (1 гр. -  $13,367 \pm 1,149$  г/куб.дм.; 2 гр. -  $14,112 \pm 1,209$  г/куб.дм.; гр. сравнения -  $10,73 \pm 0,70$  г/куб.дм.) в изучаемых группах работников. Показатели общего белка, альбумина и альфа-глобулинов во всех исследуемых группах находились в пределах референтных цифр и достоверно не различались. У обследованных работников увеличение ГГТ и повышение бетта- и гамма-глобулинов сыворотки крови свидетельствует о проявлении холестатического и иммуно-воспалительного печеночных синдромов.

По УЗИ печени доказано увеличение частоты выявления диффузных изменений со стажем у работников химического производства. Так, у лиц со стажем до 5 лет определяются диффузные изменения печени в единичных случаях. При стаже работы 5-15 лет диффузные изменения встречаются у 10% обследуемых, при стаже более 15 лет в 25% случаев. Определена высокая связь диффузных изменений в печени с профессией: OR = 7,2 (95%CI 2,54 – 20,21);  $\chi^2 = 13,87$  (табличная 3,8); RR = 5,75 (95%CI 2,29 – 14,4); EF=82%.



Выявлено увеличение активности ХЭС у работников 1 группы ( $11107,16 \pm 1130,9$  Е/л), причем, у работников старше 55 лет она оказалась повышенной ( $12100,0 \pm 1030,9$  Е/л) в сравнении с показателями в возрасте до 40 лет ( $7571,31 \pm 1004,21$  Е/л) и от 40 до 55 лет ( $10500,0 \pm 1015,67$  Е/л). ХЭС – фермент, синтезируемый печенью, выполняет защитные функции, в частности, препятствует инактивации ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолинэстераза играет ключевую роль в процессах нейрогуморальной и синаптической передачи, при ее инактивации передача нервных импульсов блокируется на уровне нейротрансмиттер – постсинаптическая мембрана, вызывая дезорганизацию многих процессов в организме (Старостина В.К, 2008). Предположительно увеличение ХЭС связано в первую очередь с токсическим поражением нервной системы метанолом. Стимулирование синтеза ХЭС свидетельствует о защитной реакции на хроническую интоксикацию у стажированных работников.

При изучении углеводного обмена диагностированы изменения только в группе женщин перименопаузального периода, работающих в контакте с метанолом и формальдегидом. Рассчитанный индекс НОМА свидетельствует о развитии у данной категории работающих женщин инсулинорезистентности. При изучении липидограммы в группе женщин перименопаузального периода установлено превышение уровня холестерина, снижение показателя ЛПВП и увеличение ИА.

Таблица 7.

Показатели углеводного и липидного обменов у работающих женщин,  $M \pm m$

| Показатель                        | 1 группа,<br>n=234 |                           | 2 группа,<br>n=361 |             | Группа сравнения<br>n=779 |             |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|-------------|---------------------------|-------------|
|                                   | 1a<br>n=101        | 1b<br>n=133               | 2a<br>n=185        | 2b<br>n=176 | 3a<br>n=366               | 3b<br>n=413 |
| Глюкоза,<br>ммоль/дм <sup>3</sup> | 5,43±0,7           | 5,93±0,78<br>*1b/3b       | 5,43±0,65          | 5,48±0,62   | 4,96±0,68                 | 4,92±0,66   |
| Инсулин,<br>мкЕд/мл               | 6,02±1,29          | 10,81±2,16<br>*1b/2b и 3b | 6,0±1,27           | 6,5±1,09    | 4,99±0,64                 | 5,05±0,70   |
| Индекс<br>НОМА, у.е.              | 1,44±0,32          | 2,84±1,03<br>*1b/2b и 3b  | 1,45±0,34          | 1,58±0,29   | 1,19±0,26                 | 1,47±0,46   |
| ОХС<br>ммоль/ дм <sup>3</sup>     | 4,78±0,50          | 5,61±0,8                  | 4,73±0,67          | 5,03±0,86   | 4,82±0,71                 | 4,89±0,7    |
| ЛПНП,<br>ммоль/ дм <sup>3</sup>   | 1,8±0,52           | 2,15±0,72                 | 3,32±0,78          | 3,12±0,51   | 3,3±0,7                   | 3,12±0,4    |
| ЛПВП,<br>ммоль/ дм <sup>3</sup>   | 0,71±0,24          | 0,60±0,17<br>*1b/2b       | 1,59±0,74          | 1,18±0,50   | 1,29±0,52                 | 1,1±0,33    |
| ТГ,<br>ммоль/<br>дм <sup>3</sup>  | 1,02±0,34          | 0,95±0,38                 | 0,92±0,28          | 1,14±0,41   | 1,4±0,8                   | 1,01±0,1    |
| ИА                                | 3,8±0,48           | 4,54±0,76<br>*1b/3b       | 3,71±0,67          | 3,98±0,9    | 2,73±0,71                 | 3,4±0,62    |

Примечание: а – женщины репродуктивного возраста, b – женщины периода перименопаузы; \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах работниц химического производства, в сравнении с группой без контакта с метанолом и формальдегидом (2а и 2б), рассчитан повышенный ИА, уровень которого в большей степени обеспечен снижением ЛПВП, табл. 7. При расчете рисков развития патологии углеводного и липидного обменов установлено: в 1б группе для индекса НОМА OR = 65,06 (95%CI 35,16 – 120,4);  $\chi^2 = 176,8$  (табличная 3,8); RR = 36,6 (95%CI 21,5 – 62,3); EF=97%. В 1а группе по ИА OR = 43,44 (95%CI 25,5 – 73,8);  $\chi^2 = 194,8$  (табличная 3,8); RR = 21,4 (95%CI 13,9 – 32,9); EF=95,3%, что в обоих случаях оценивается как высокая степень профессиональной обусловленности. В группе женщин репродуктивного возраста, работающих в контакте с химическими веществами (1а), так же установлен повышенный риск развития атеросклероза по ИА – OR = 38,8 (95%CI 23,03 – 65,34);  $\chi^2 = 189,1$  (табличная 3,8); RR = 15,21 (95%CI 10,3 – 22,4); EF=93%.

Клинические проявления метаболического синдрома у экспонированных женщин развивались раньше и чаще, чем у не экспонированных к метанолу и формальдегиду. Так, у лиц репродуктивного возраста проблемы с избыточным весом и ожирением встречаются примерно в одинаковых соотношениях во всех изучаемых группах, тогда как у женщин перименопаузального возраста, работающих на химическом предприятии метанола и формальдегида в сравнении с 3б группой имеются достоверные отличия. В два раза чаще встречается избыточная масса тела, на 4-7% чаще отмечено ожирение 1 степени. Однако достоверных отличий по ИМТ между группами выявлено не было, табл. 8.

Таблица 8.

Избыточная массы тела и ожирение в изучаемых группах работниц, %

| Показатель            | 1 группа<br>n=234 |                 | 2 группа<br>n=361 |                 | Группа сравнения<br>n=779 |             |
|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------------------|-------------|
|                       | 1а<br>n=101       | 1б<br>n=133     | 2а<br>n=185       | 2б<br>n=176     | 3а<br>n=366               | 3б<br>n=413 |
| ИМТ                   | 25,24±2,9         | 28,53±2,9       | 26,01±4,0         | 28,94±2,9       | 25,54±4,4↑                | 26,18±1,0   |
| Ожирение 3ст.         | 0                 | 4,5             | 8,74              | 5,68            | 6,01                      | 6,77        |
| Ожирение 2ст.         | 6,9               | 19,5            | 10,38             | 19,88           | 8,74                      | 12,83       |
| Ожирение 1ст.         | 13,86             | 22,55           | 10,9              | 19,31           | 14,2                      | 15,01       |
| Избыточная масса тела | 13,86             | 30,07<br>*1б/3б | 12,56             | 32,38<br>*2б/3б | 15,02                     | 15,01       |
| Нормальный вес        | 66                | 24,06<br>*1б/3б | 58                | 22,15<br>*2б/3б | 56,83                     | 51          |

Примечание: а – женщины репродуктивного возраста, б – женщины периода перименопаузы; \* – различия достоверны ( $t \geq 2$ ).

Вероятно, более ранние проявления метаболического синдрома, у стажированных работниц 1 группы, связаны как токсическим поражением печени, так и со снижением уровня эстрогенов и прогестерона, которые осуществляют регуляцию липидного (снижают уровень общего холестерина, ЛПНП, повышают уровень ЛПВП), углеводного

(контролируют выработку инсулина) и жирового обменов (определяют дифференцировку адипоцитов).

У мужчин 1 группы после 40 лет определено превышение общего холестерина ( $5,72 \pm 1,73$  ммоль/л) и ИА ( $3,54 \pm 0,94$ ), однако достоверных различий между группами не выявили. По индексу НОМА нами не были получены достоверные различия, хотя в группе работающих мужчин в контакте с метанолом и формальдегидом имелась тенденция к увеличению глюкозы крови ( $5,84 \pm 3,47$  ммоль/л).

Доказана активация перекисного окисления липидов. Отмечено повышение МДА и гидроперекисей липидов, а так же снижение АОА сыворотки крови у работников 1 и 2 групп. На фоне проводимой комплексной терапии в течение 14 дней уровень АОА нарастал в обеих группах: 1 группа до 33,6 %, однако уровня референтных цифр (36,2 – 38,6%) не достиг в отличие от 2 группы, где АОА составила 36,3%. Показатели МДА оставались повышенными, а гидроперекисей липидов достигли физиологических значений, табл. 9.

Таблица 9.

Показатели перекисного окисления липидов до и после лечения, М±m

| Показатель                                  | 1 группа (n=26)                     |                    | 2 группа (n=26)                     |                   |
|---|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------|
|   | До лечения                          | После лечения      | До лечения                          | После лечения     |
|   | 1                                   | 2                  | 3                                   | 4                 |
| АОА, %                                      | $32,04 \pm 2,725$                   | $33,61 \pm 2,081$  | $34,35 \pm 2,938$                   | $36,27 \pm 2,63$  |
| МДА, мкмоль/ дм <sup>3</sup>                | $3,52 \pm 0,236$                    | $3,22 \pm 0,259$   | $3,55 \pm 0,286$                    | $3,39 \pm 0,26$   |
| Гидроперекиси липидов, моль/дм <sup>3</sup> | $528,90 \pm 108,2$<br>P1/2 = 0,0010 | $318,24 \pm 60,01$ | $497,09 \pm 123,5$<br>P3/4 = 0,0025 | $285,54 \pm 59,2$ |

Примечание: P – достоверные различия между столбцами (1,2,3,4)

Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимой терапии, однако, недостаточной для подавления оксидативного стресса и определяют необходимость дальнейшего лечения пациентов в амбулаторных условиях с применением антиоксидантных препаратов.

При изучении маркеров поражения сосудистой стенки отмечено снижение ФВ у работников химического производства в 1 группе ( $0,375 \pm 0,036$  Е/мл), достоверно отличающееся от 2 группы ( $0,70 \pm 0,06$  Е/мл). При изучении ВЭФР у работников химического производства, определяется повышение его содержания у лиц, непосредственно экспонированных к химическим веществам (ВЭФР=  $692,338 \pm 82,588$  пг/мл), в сравнении с не экспонированными (ВЭФР =  $120,422 \pm 21,828$  пг/мл). При снижении ФВ можно говорить о неполноценности функциональной активности эндотелия, повышение в 1 группе ВЭФР и свидетельствует об активации регенераторной функции

(адаптационный механизм) на гипоксию. Однако VEGF является признаком эндотелиальной дисфункции – усиливает проницаемость, пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, а также участвует в ремоделировании сосудов. Кроме этого, учитывая канцерогенные свойства формальдегида и способность ВЭФР стимулировать рост сосудов при развитии злокачественных образованиях (Thornton A.D., 2006; Прозоровский В., 2006), рассматриваемый данный признак развития эндотелиальной дисфункции оценивали как крайне неблагоприятный, требующий дальнейшего наблюдения.

Впервые определено превышение показателя ВЭФР у женщин, работающих с физическим перенапряжением (n=48). Доказано, что при превышении показателя ВЭФР 80 пг/мл и более диагностируется эндотелиальная дисфункция при остеоартрозе, происходит усугубление клинической симптоматики.

При изучении уровня креатинина в сыворотке крови выявлено, что в 1 группе показатель составляет  $83,2 \pm 2,745$  мкмоль/дм<sup>3</sup>, во 2 группе –  $74,5 \pm 8,85$  мкмоль/ дм<sup>3</sup> и достоверно не отличаются от группы сравнения –  $78,64 \pm 1,67$  мкмоль/ дм<sup>3</sup>. Однако, при расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта доказано достоверное ее снижение у женщин, работающих в непосредственном контакте с метанолом и формальдегидом ( $89,78 \pm 1,60$  мл/мин), рис.5.

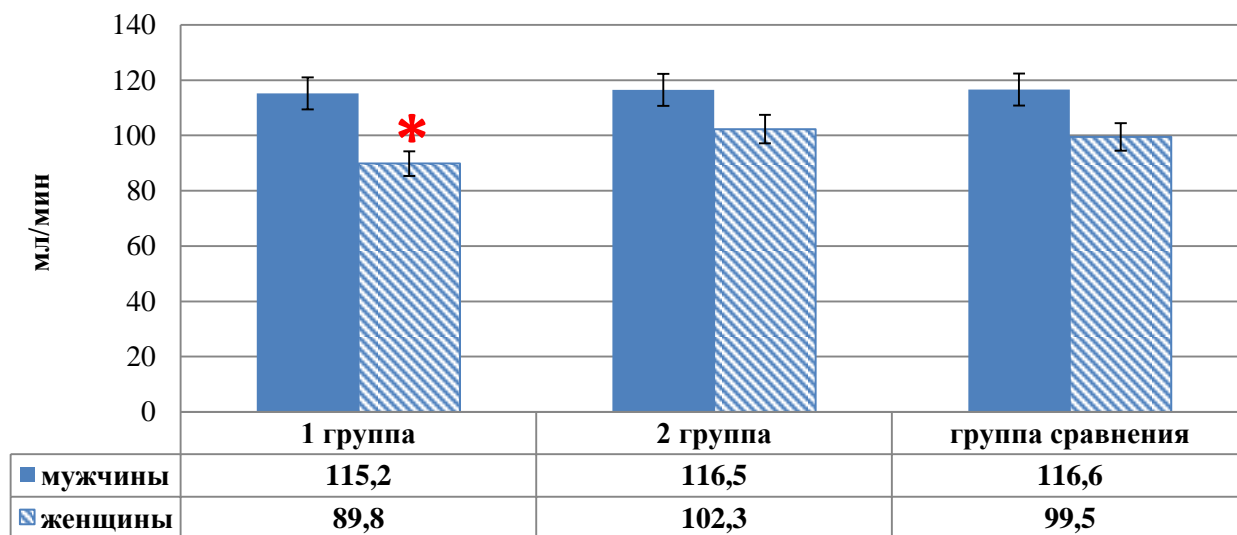


Рисунок 5. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта в изучаемых группах, мл/мин; \* - достоверность различий в 1 группе (p<0,05).

При этом отмечено, что умеренное повреждение почек с незначительно сниженной СКФ определено у 41 % работниц, а умеренное снижение СКФ у 9 % работниц химического производства. У работниц химического производства доказана связь снижение СКФ с работой: OR = 3,9 (95%CI 2,7 – 5,6)  $\chi^2 = 53,1$ , RR = 2,7 (95%CI 2,1 – 3,5) EF = 62,8%.

**Особенности нарушений иммунного и генетического статусов у работников химического производства, экспонированных к метанолу и формальдегиду.** При исследовании показателей клеточного иммунитета в 1 и 2 группах диагностировано снижение относительного количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup> – лимфоцитов), на фоне повышения как относительного, так и абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup> – лимфоцитов). У работников, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом, достоверно повышена экспрессия активационного маркера CD25<sup>+</sup>, а также CD95<sup>+</sup> (Fas/APO-1) на CD3<sup>+</sup>-лимфоцитах, как в относительном, так и в абсолютном выражении. Можно полагать, что хроническое воздействие химических веществ увеличивает потенциал Т-клеток для вступления в апоптоз, табл. 10.

Таблица 10.

Показатели клеточного иммунитета у обследованных работников

| Показатель                | 1 группа<br>(n=26) | 2 группа<br>(n=26) | Группа<br>сравнения<br>(n=26) | Достоверные<br>различия в<br>группах          |
|---------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|---|
|                           | 1                  | 2                  | 3                             |   |
| CD3+-лимфоциты, %.        | 70,28±1,17         | 67,06±2,3          | 74,12±1,00                    | P 1/3 =0,02<br>P 2/3=0,01                     |
| CD3+-лимфоциты, абс.      | 1,3±0,08           | 1,46±0,20          | 1,51±0,07                     |   |
| CD3+CD4+-лимфоциты, %     | 46,28±1,17         | 39,21±1,92         | 45,52±0,90                    | P1/2 =0,013<br>P 2/3=0,0058                   |
| CD3+CD4+-лимфоциты, абс.  | 1,05±0,05          | 0,96±0,05          | 0,92±0,044                    |   |
| CD3+CD8+-лимфоциты, %.    | 21,73±0,88         | 24,35±0,84         | 25,40±0,95                    | P 1/3 =0,012                                  |
| CD3+CD8+-лимфоциты, абс   | 0,51±0,04          | 0,57±0,03          | 0,52±0,03                     |   |
| CD19+-лимфоциты, %.       | 12,78±0,81         | 12,9±1,05          | 9,59±0,56                     | P 1/3 =0,0006<br>P 2/3=0,0051                 |
| CD19+-лимфоциты, абс.     | 0,28±0,022         | 0,30±0,02          | 0,19±0,012                    | P 1/2 =0,37<br>P 1/3 =0,0011<br>P 2/3= 0,0004 |
| CD16+56+-лимфоциты, %.    | 11,17±0,62         | 10,95±0,75         | 11,92±0,76                    |   |
| CD16+56+-лимфоциты, абс.  | 0,25±0,019         | 0,26±0,02          | 0,23±0,01                     |   |
| CD3+CD25+-лимфоциты, %.   | 12,33±1,00         | 8,83±1,10          | 7,75±0,36                     | P1/2 =0,042<br>P1/3=0,00001<br>P2/3=0,0348    |
| CD3+CD25+-лимфоциты, абс. | 0,23±0,02          | 0,16±0,02          | 0,16±0,017                    |   |
| CD3+CD95+-лимфоциты, %.   | 41,21±1,65         | 36,82±1,86         | 24,22±1,57                    | P 1/2 =0,033<br>P 1/3 = 0,0001                |
| CD3+CD95+-лимфоциты, абс. | 0,97±0,08          | 0,84±0,038         | 0,64±0,10                     |   |
| CD3+CD4+CD8+, %           | 2,63±0,31          | 1,88±0,32          | 1,92±0,09                     | P 1/2 =0,0182                                 |
| CD 4+CD 25+CD127-, %,.    | 2,08±0,3           | 1,10±0,17          | -                             | P 1/2 =0,0419                                 |
| CD 4+CD25+ CD127-,        | 0,084±0,03         | 0,02±0,0038        | -                             | P 1/2 =0,0309                                 |
| Белок p 53, %             | 0,84 ±0,11         | 1,27±0,25          | 1,55±0,16                     | P 1/2 =0,0243<br>P 1/3 = 0,0015               |

Примечание: P – достоверные различия между столбцами (1,2,3).

Впервые определен интегральный критерий, позволяющий оценить степень (пороговое значение) неблагоприятного воздействия формальдегида на организм человека, а именно на клеточный иммунитет - отношение установленного процента числа CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> - лимфоцитов к проценту числа CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> - лимфоцитов, и при значении этого интегрального показателя равного и более 40 диагностировали нарушение клеточного иммунитета у работников химических производств, при воздействии формальдегида.

При оценке содержания белка p53 показано снижение его экспрессии в 1 группе достоверно ниже, чем у работников 2 группы и группы сравнения.

Таким образом, воздействие химических веществ приводит к повышению экспрессии маркеров, характеризующих общий потенциал готовности Т-клеточного звена иммунитета к апоптозу, что важно для уничтожения измененных клеток в организме и, по-видимому, является защитным компенсаторным механизмом (Копнин Б.П., 2008). Однако снижение экспрессии белка p53, ограничивающего накопление аномальных клеток с различными изменениями генома, в том числе и тех, которые способны к неопластической трансформации, говорит о «несостоятельности» этого механизма.

У работников химического производства, как с экспозицией, так и без экспозиции к формальдегиду, содержание общего IgE в сыворотке крови было достоверно повышено относительно группы сравнения. Также определялся IgE специфический к формальдегиду, что свидетельствует о сенсибилизации работников 1 и 2 группы к формальдегиду, табл. 11.

Таблица 11.

Показатели гуморального иммунитета у обследованных работников

| Показатель                               | 1 группа (n=26) | 2 группа (n=26) | Группа сравнения (n=26) | Достоверность различий     |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|
|  | 1               | 2               | 3                       |                            |
| IgE общий, мкг/л                         | 182,37±39,89    | 145,14±38,31    | 46,82±4,83              | P1/3=0,0001<br>P2/3=0,0013 |
| IgE специфический к формальдегиду, мкг/л | 1,29±0,49       | 0,58±0,16       | 0                       | P 1/2 < 0,05               |
| IgG, г/л                                 | 10,64±0,57      | 9,93±0,47       | 12,14±1,77              | P1/3=0,0016<br>P2/3=0,0075 |
| IgM, г/л                                 | 1,38±0,3        | 1,3±0,21        | 1,3±0,17                |                            |
| IgA, г/л                                 | 2,14±0,45       | 2,22±0,36       | 2,06±0,46               |                            |

Примечание: P – достоверные различия между столбцами (1,2,3).

Несмотря на повышение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов у работников, занятых на химическом производстве, содержание общего IgG в группах, работающих на химическом производстве, было достоверно снижено. Выявленные особенности подтверждают высказанную гипотезу о том, что хроническое поступление метанола и формальдегида, в первую очередь, угнетает клеточные параметры иммунитета и функциональную активность иммунокомпетентных клеток.

В группах работников химического производства все показатели фагоцитарной активности были достоверно снижены, табл. 12.

Таблица 12.

Показатели фагоцитарной активности клеток у обследованных работников

| Показатель                                  | 1 группа<br>(n=26) | 2 группа<br>(n=26) | Группа<br>сравнения<br>(n=26) | Достоверность<br>различий      |
|---|--------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | 1                  | 2                  | 3                             |                                |
| Процент фагоцитоза, %                       | 44,14±2,32         | 46,61±1,77         | 55,48±1,64                    | P 1/3 =0,0003<br>P 2/3 =0,001  |
| Абсолютное количество фагоцитирующих клеток | 1,79±0,11          | 1,8±0,11           | 2,38±0,16                     | P 1/3 =0,033                   |
| Фагоцитарное число                          | 0,73±0,05          | 0,75±0,03          | 1,06±0,05                     | P 1/3 =0,0001<br>P 2/3 =0,0001 |
| Фагоцитарный индекс                         | 1,5±0,038          | 1,5±0,03           | 1,89±0,05                     | P 1/3 =0,0001<br>P 2/3 =0,0001 |

Примечание: P – достоверные различия между столбцами (1,2,3).

Выявлено угнетение процента фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, абсолютного числа фагоцитирующих клеток. Угнетение функциональной активности фагоцитирующих клеток, которые являются основными эффекторами неспецифической резистентности организма, уничтожающими чужеродные и собственные апоптотирующие и патологически трансформированные клетки, создает риск развития заболеваний.

При изучении содержания цитокинов в сыворотке крови установлено, что у работников химического производства, экспонированных к метанолу и формальдегиду, содержание провоспалительного цитокина ФНО-α и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно выше, чем в группе сравнения. ИЛ-4, а вместе с ним и ИЛ-10 являются основными цитокинами, направляющими дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов по Т-хелпер-2-типу (Th2), и способствующими развитию гуморального иммунного ответа, табл. 13.

Увеличение содержания ИЛ-4, а также ИЛ-10 в сыворотке крови у работников химического производства, очевидно, обусловлено преобладанием гуморального иммунного ответа аллергического типа вследствие угнетения клеточно-опосредованных

реакций при хроническом воздействии химических веществ. Данное предположение подтверждается положительной корреляционной связью между увеличением содержания формальдегида и повышением уровня ИЛ-4 ( $R^2=0,757$ ;  $P=0,006$ ).

Таблица 13.

Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови у работников

| Показатель            | 1 группа<br>(n=230) | 2 группа<br>(n=200) | Достоверность<br>различий |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| ИЛ-10, пг/мл          | 8,52±2,69           | 3,59±0,72           | $P_{1/2}=0,04$            |
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл | 9,73±1,38           | 3,25±0,25           | $P_{1/2}=0,0001$          |
| ИНФ- $\gamma$ , пг/мл | 0,21±0,11           | 0,21±0,11           |                           |
| ИЛ-4, пг/мл           | 13,21±1,32          | 3,9±0,35            | $P_{1/2}=0,0001$          |
| МСР-1, пг/мл          | 114,97±13,77        | 22,34±3,11          | $P_{1/2}=0,0001$          |

Примечание: P – достоверные различия между столбцами (1,2).

Повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, по-видимому, обусловлено недостаточностью клеточного звена иммунитета вследствие хронического поступления химических веществ, что не дает возможности развиться полноценному иммунному ответу на внедрение чужеродных агентов и приводит к вялотекущим провоспалительным процессам.

У работников 1 группы содержание МСР-1 в сыворотке крови значительно превышает значение этого параметра у работников 2 группы. Учитывая основные свойства данного цитокина: участие в стимуляции патологического ангиогенеза, значимую роль в патогенезе онкологических, аутоиммунных и др. сосудистых заболеваниях, инфаркте миокарда и облитерирующем бронхиолите, повышение его содержания у работников, экспонированных к метанолу и формальдегиду, является неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о высоком риске развития вышеуказанной патологии.

При проведении генетического исследования установлены негативные ассоциации полиморфизма гена детоксикации (CYP1A1), характеризующегося повышенной над группой контроля распространенностью гетерозиготного варианта гена CYP1A1 (9893A/G) (в 1,5 раза) с распространенностью минорного гомозиготного варианта гена TNFA G-308A, превышающей аналогичный уровень в группе контроля в 4 раза. Выявленные ассоциации указывают на наличие негативной генетической вариабельности с предрасположенностью к заболеваниям, в основе которых лежат нарушения программированной гибели клеток. Впервые определен информационный индекс клеточной гибели – при содержании метанола в крови выше фоновых концентраций рассчитывается соотношение внутриклеточных маркеров апоптоза bax/bcl 2. Если



показатель равен или превышает значение 6, состояние оценивается как иммунодефицитное.

Изучая патологию верхних дыхательных путей с помощью риноцитограмм, в группе работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, определены преимущественно признаки неспецифического воспаления (45,9%), защитных (24,6%) и дегенеративных (17,2%) изменений слизистой оболочки. Кроме этого, выявлены изменения в виде вазомоторных (6,8%), аллергических (3%) изменений и хронического воспаления (2,45%) в небольшом проценте. С развитием хронического воспаления и при воздействии изучаемых химических веществ, происходит преобразование эпителия слизистой оболочки, его метаплазия – постепенная трансформация клеток мерцательного эпителия в многослойный плоский, усиление десквамации эпителиальных клеток, дистрофия, потеря ресничек, рис. 6. Далее формируются дегенеративные изменения – разрушение клеток эпителия, что морфологически в риноцитограмме отражается появлением отдельно лежащих «голых» ядер, рис.7.

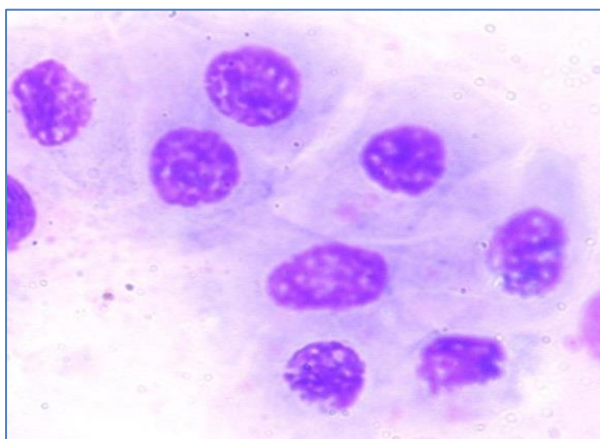


Рисунок 6. Защитные изменения клеток эпителия в РЦГ - метаплазированный эпителий.

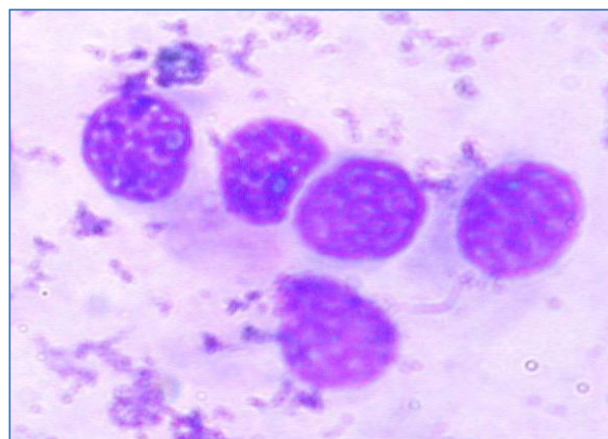


Рисунок 7. Дегенеративные изменения клеток эпителия в РЦГ – «голые» ядра.

Определена высокая степень связи нарушений слизистой оболочки верхних дыхательных путей с влиянием химических веществ, что рассматривается как развитие патологии, связанной с работой. Для защитных изменений  $OR = 2,71$  (95%CI 1,28 – 5,73);  $\chi^2 = 16,87$  (табличная 3,8);  $RR 2,29$  (95%CI 1,23 – 4,27);  $EF = 56,4$  %. Для дегенеративных изменений  $OR = 3,28$  (95%CI 1,25 – 8,57);  $\chi^2 = 5,9$  (табличная 3,8);  $RR 2,89$  (95%CI 1,22 – 6,8);  $EF = 65,4$  %.

Диагностирована миокардиодистрофия у работников химического производства, проявляющаяся по данным ЭКГ, в виде диффузных изменений у 21% работников химического производства, нарушения ритма сердца и проводимости встречались у

7,2% – представлены экстрасистолиями наджелудочковыми и желудочковыми, АВ-блокадами и фибрилляцией предсердий. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка определены у 35 % работников, страдающих гипертонической болезнью. По показателям ЭХО-КГ чаще встречаются признаки гипертонической болезни, чем в группе сравнения. Определены по ЭХО-КГ превышения показателей: межжелудочковой перегородки (МЖП) у 49,3 % работников, задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) у 63,6 %, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у 40,2 %, индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) у 42,8% работников. При расчете рисков развития патологии по данным ЭКГ и ЭХО-КГ нами получена вероятностная оценка характера нарушений здоровья, относящаяся к группе общих заболеваний. Только по показателю ЗСЛЖ получена связь с влиянием химических веществ: OR = 3,25 (95% CI 1,65 – 6,37);  $\chi^2 = 11,75$  (табличная 3,8); EF = 45 %.

При определении реперных уровней (ВМС) метанола и формальдегида в крови по изменениям клиничко-биохимических и иммунологических показателей доказано развитие мембранопатий, дезадаптационного, гематологического и мочевого синдрома, холестатического и иммуно-воспалительного печеночных синдромов, активации ПОЛ, нарушений иммунитета.

Доказано, что повышенное содержание **в моче формальдегида** способствует развитию гематологического синдрома: увеличению содержания количества эритроцитов в общеклиническом анализе мочи ( $R^2 = 0,526$ ,  $p = 0,002$ ), лейкоцитозу ( $R^2 = 0,498$ ,  $p = 0,001$ , ВМС = 0,009 мг/дм<sup>3</sup>), моноцитозу ( $R^2 = 0,452$ ,  $p = 0,0001$ ) и тромбоцитопении ( $R^2 = 0,497$ ,  $p = 0,002$ , ВМС = 0,012 мг/дм<sup>3</sup>). Выявлены прямые корреляционные связи увеличения концентрации формальдегида в моче с увеличением печеночных показателей: АЛАТ ( $R^2=0,520$ ,  $p=0,0001$ ) и альфа – 2 глобулинов ( $R^2=0,648$ ,  $p=0,000$ , ВМС = 0,005 мг/дм<sup>3</sup>) сыворотки крови. Также при увеличении концентрации формальдегида в моче повышается абсолютное содержание Т-активированных лимфоцитов CD3+CD25+ ( $R^2 = 0,704$ ,  $p = 0,005$ , ВМС = 0,006 мг/дм<sup>3</sup>).

Установлена прямая зависимость увеличения концентрации **формальдегида в крови** с развитием анизоцитоза – RDWc ( $R^2=0,616$ ,  $p<0,0001$ ), повышением СОЭ ( $R^2=0,699$ ,  $p < 0,0001$ ), развитием дислипидемии: повышением общего холестерина сыворотки крови ( $R^2=0,726$ ,  $p<0,0001$ ) и ИА ( $R^2=0,573$ ,  $p<0,0001$ ). Увеличение концентрации формальдегида в крови дает прямую корреляцию с повышением ГГТП сыворотки крови ( $R^2=0,731$ ,  $p=0,0001$ , ВМС=0,005 мг/дм<sup>3</sup>) и вероятностью понижения АОА ( $R^2=0,837$ ,  $p=0,0001$ ). Кроме этого снижает фагоцитарный индекс ( $R^2 = 0,789$ ,  $p <$

0,0001), фагоцитарное число ( $R^2 = 0,637$ ,  $p < 0,0001$ ), уровень IgG ( $R^2 = 0,757$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,011 мг/дм<sup>3</sup>) и IgM ( $R^2 = 0,743$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,011 мг/дм<sup>3</sup>) и увеличивает IgE ( $R^2 = 0,717$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,005 мг/дм<sup>3</sup>).

При повышении концентрации **метанола в крови** развивается лейкоцитоз ( $R^2 = 0,604$ ,  $p = 0,012$ , ВМС = 0,418 мг/дм<sup>3</sup>), увеличивается процент базофилов крови ( $R^2 = 0,510$ ,  $p = 0,02$ , ВМС = 0,162 мг/дм<sup>3</sup>), повышается уровень гамма-глобулинов ( $R^2 = 0,733$ ,  $p < 0,0001$ ), глюкозы сыворотки крови ( $R^2 = 0,392$ ,  $p = 0,041$ , ВМС = 0,472 мг/дм<sup>3</sup>).

При повышении уровня **метанола в моче** развивается гематологический синдром с положительной корреляцией содержания гемоглобина в эритроците – МСНС ( $R^2 = 0,889$ ,  $p = 0,0001$ ), увеличивается СОЭ ( $R^2 = 0,666$ ,  $p = 0,00001$ , ВМС = 0,632 мг/дм<sup>3</sup>), лейкоцитоз ( $R^2 = 0,588$ ,  $p = 0,00001$ , ВМС = 0,533 мг/дм<sup>3</sup>) и лимфоцитоз ( $R^2 = 0,706$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,882 мг/дм<sup>3</sup>), при этом вероятность понижения лимфоцитов при выделении метанола с мочой начинается при ВМС 1,203 мг/дм<sup>3</sup> ( $R^2 = 0,706$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,882 мг/дм<sup>3</sup>).

Наблюдается связь между увеличением концентрации метанола в моче и повышением уровня триглицеридов сыворотки крови ( $R^2 = 0,812$ ,  $p < 0,0001$ ). Увеличение концентрации метанола в моче способствует повышению печеночных показателей сыворотки крови: увеличивается уровень ЛДГ ( $R^2 = 0,882$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,785 мг/дм<sup>3</sup>), АСАТ ( $R^2 = 0,712$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,663 мг/дм<sup>3</sup>), ГГТП ( $R^2 = 0,342$ ,  $p < 0,0001$ ), общего билирубина ( $R^2 = 0,68$ ,  $p = 0,001$ ), также увеличиваются показатели других видов обменов: глюкозы крови ( $R^2 = 0,773$ ,  $p < 0,0001$ ), гидроперекисей липидов ( $R^2 = 0,615$ ,  $p < 0,0001$ ), мочевой кислоты ( $R^2 = 0,861$ ,  $p < 0,0001$ ), и приводит к снижению АОА ( $R^2 = 0,407$ ,  $p = 0,001$ , ВМС = 0,008 мг/дм<sup>3</sup>). Экскреция метанола с мочой способствует появлению мочевого синдрома: гематурии ( $R^2 = 0,850$ ,  $p = 0,00001$ , ВМС = 0,601 мг/дм<sup>3</sup>), цилиндрурии ( $R^2 = 0,623$ ,  $p = 0,00001$ , ВМС = 1,098 мг/дм<sup>3</sup>) и бактериурии ( $R^2 = 0,982$ ,  $p = 0,00001$ , ВМС = 3,264 мг/дм<sup>3</sup>).

Кроме этого, повышенный уровень метанола в моче имеет сильную корреляционную связь с показателями клеточного иммунитета, гуморальным иммунитетом и фагоцитозом: увеличивается экспрессия CD3+CD25+ ( $R^2 = 0,869$ ,  $p < 0,0001$ ) и CD3+CD95+ ( $R^2 = 0,904$ ,  $p < 0,0001$ ); снижается фагоцитарный индекс ( $R^2 = 0,755$ ,  $p < 0,0001$ ) и абсолютный фагоцитоз ( $R^2 = 0,607$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,691 мг/дм<sup>3</sup>) и снижается IgG ( $R^2 = 0,706$ ,  $p < 0,0001$ , ВМС = 0,501 мг/дм<sup>3</sup>).

Доказанные реперные уровни метанола и формальдегида в биологических жидкостях вызывают изменения маркеров лабораторных показателей разных звеньев

патогенеза в развитии хронической интоксикации. Это позволяет наиболее объективно оценить выраженность формирующихся нарушений здоровья, путем выделения рекомендуемых реперных уровней метанола и формальдегида наиболее чувствительных лабораторных показателей для мониторинга профессиональной нагрузки, табл. 14.

Таблица 14.

Рекомендуемые реперные уровни для мониторинга профессиональной нагрузки

| Маркерный показатель           |                   | Реперный уровень, мг/дм <sup>3</sup> |        |         |        |
|--------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------|---------|--------|
|                                |                   | формальдегид                         |        | метанол |        |
| Наименование                   | Единицы изменения | В крови                              | В моче | В крови | В моче |
| IgE общий                      | г/л               | 0,005                                |        |         |        |
| CD3+CD25+                      | Абс. число        |                                      | 0,006  |         |        |
| Альфа-2 глобулины              | г/куб.дм.         |                                      | 0,005  |         |        |
| ГГТП                           | Ед/л              | 0,005                                |        |         |        |
| Лейкоцитоз                     |                   |                                      |        | 0,418   |        |
| Базофилы крови                 | %                 |                                      |        | 0,162   |        |
| АОА                            | %                 |                                      |        |         | 0,008  |
| Рекомендуемый реперный уровень |                   | 0,005                                | 0,005  | 0,16    | 0,008  |

Часть лабораторных показателей начинают изменяться на доклиническом этапе, а некоторые из них, находятся ниже фоновых концентраций, это позволяет рассмотреть патогенетические механизмы развития интоксикации на донозологической ступени.

На основании проведенного исследования разработаны модель патогенетических механизмов формирования нарушений здоровья (рис. 8) и алгоритм тактического ведения работников химического производства для определения мониторинга профессиональной нагрузки и лечебно-профилактических мероприятий (рис. 9).

В проведенном исследовании при концентрации метанола и формальдегида в биологических жидкостях на уровне 0,005 мг/дм<sup>3</sup>, что ниже уровня фоновых концентраций, доказан дебют развития мембранопатий, вялотекущего воспаления и гуморальной реакции аллергического типа.

Наиболее чувствительными лабораторными показателями являются ГГТП; альфа-2 -, гамма глобулины и общий IgE. В данном случае необходимо выделить таких работников в группу риска наблюдения и проводить, по показаниям, индивидуальную посиндромную профилактическую терапию. При превышении уровня 0,005 мг/дм<sup>3</sup>, но еще в пределах референтных значений отмечаются признаки нарушений адаптационных механизмов в виде начальных проявлений цитопатического действия, гипоксии, гипоксемии, дистрофических изменений. Здесь уже необходимо проведение лечебных мероприятий, направленных на элиминацию химических веществ из

организма, а также рекомендуется посиндромная и витаминотерапии в амбулаторных условиях в течение 1-2 месяцев 2 раза в год.



Рисунок 8. Модель патогенетических механизмов развития нарушений здоровья у работников химического производства в зависимости от уровня формальдегида и метанола в биологических средах (кровь и моча).

В случае определения метанола и формальдегида в биологических жидкостях выше референтных цифр, с клиническими проявлениями токсической висцеропатии, что в нашем исследовании представлено гематологическим синдромом, нефропатией, гепатозом, активацией ПОЛ, дислипидемией, гипергликемией, нарушением во всех звеньях иммунитета, генетическими нарушениями, необходимо проведение комплексного лечения с включением элиминационной и посиндромной терапии в условиях стационара с дальнейшим долечиванием антиоксидантными препаратами в амбулаторных условиях в течение 2-3 месяцев 2 раза в год.

В основу разработки представленного алгоритма выбора диагностических биомаркеров включены: оценка условий труда у работников химического производства,

наличие химических веществ (метанола и формальдегида) в биологических средах (кровь и моча), клиничко-лабораторные признаки нарушений здоровья, рассчитанные корреляционные связи и реперные уровни химических веществ.



Рисунок 9. Алгоритм тактического наблюдения работников химического производства для определения мониторинга профессиональной нагрузки и лечебно-профилактических мероприятий.

Комплекс ранних биомаркеров лабораторный показателей, рассчитанный путем математического моделирования, позволяет научно обосновать методические подходы к выбору биомаркеров для ранней диагностики нарушений здоровья работников современного химического производства.

Разработанный алгоритм тактического наблюдения работников химического производства для определения мониторинга профессиональной нагрузки и разработки лечебно-профилактических мероприятий позволит улучшить состояние здоровья и продлит трудовое долголетие работников химического производства, рис. 9.

## ВЫВОДЫ

1. Условия труда в производстве метанола и формальдегида, в соответствии с Руководством Р 2.2.2006-05, являются «вредными» со степенью вредности – 3.2. Ведущими вредными факторами на данном производстве являются: метанол, с превышением максимальной разовой предельно допустимой концентрации до 3,37 раз, средней сменной предельно допустимой концентрации до 2 раз и формальдегид, с превышением средней сменной концентрации до 2 раз.
2. Производственная экспозиция формирует накопление у работников концентрации метанола и формальдегида с повышением в 1,97- 2,5 раза в крови и в 1,39 – 7,2 раза в моче относительно группы сравнения. Стажевая экспозиция дополнительно формирует неблагоприятную динамику нарастания уровня контаминантов в биосредах.
3. Для работников производства метанола и формальдегида характерно формирование общесоматической патологии с высокой степенью связи с работой заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, болезней глаз и ЛОР органов, гинекологической патологии. У детей экспонированных работников выявлены более высокие уровни формирования ВПР, что свидетельствует о высоких рисках, обусловленных санитарно-гигиеническими условиями труда. При стаже более 15 лет диагностированы риски онкопатологии у экспонированных женщин чаще в период перименопаузы. Риски нарушений здоровья, связанные с работой оценены как высокие ( $OR=1,9-5,39$ ;  $RR = 1,77-3,84$ ;  $EF = 47-74\%$ ).
4. Характерной особенностью нарушений состояния здоровья работников химического производства под влиянием факторов рабочей среды отнесены установленные доклинические дизрегуляторные изменения сердечно-сосудистой системы на уровне макро- и микрогемодинамики (превышение в покое САД, ДАД, ПД, СДД) наряду с дисбалансом кардиореспираторной системы (снижение показателя КРИ, увеличение параметров пробы Генча) и напряжением регуляторных систем по АП и УФС, что подтверждает неудовлетворительную адаптацию. Доказана высокая связь с работой развития адаптационных (по АП и УФС) и умеренных когнитивных нарушений. У стажированных работников качество жизни характеризуется снижением преимущественно «психического компонента» над «физическим компонентом» с признаками формирования личностной и реактивной тревоги с предпосылками к развитию депрессии.
5. Установлено формирование комплекса негативных эффектов в виде гематологического, холестатического и иммуно-воспалительного печеночных синдромов, метаболического синдрома, оксидативного стресса, нефропатии. Доказана высокая связь с работой формирования мембранопатии, дислипидемии, нефропатии и ринопатии.

Сенсибилизация организма к изучаемым химическим веществам снижает уровень клеточного, адаптивного иммунитета и неспецифической резистентности (фагоцитоза). Установлены негативные ассоциации полиморфизма гена детоксикации (CYP1A1), характеризующегося повышенной распространенностью гетерозиготного варианта гена CYP1A1 (9893A/G) (в 1,5 раза) с распространенностью минорного гомозиготного варианта гена TNFAG-308A, превышающего аналогичный уровень в группе контроля в 4 раза.

6. Научно обоснованы реперные уровни содержания метанола и формальдегида в крови и моче в качестве критериев для мониторинга профессиональной нагрузки и диагностики ранних негативных эффектов. При концентрации формальдегида в крови и моче выше значений группы сравнения развивается мембранопатия (по повышению ГГТП), сенсибилизация (увеличение IgE) и возникает вялотекущее воспаления (увеличение альфа-2 глобулинов), формируется дезадаптационный синдром как дебют цитопатического действия, гипоксии, гипоксемии и дистрофии. При концентрации метанола и формальдегида в крови и моче выше референтных цифр доказано развитие висцеропатий в виде гематологического синдрома, гепатоза, нефропатии, метаболического синдрома, оксидативного стресса и нарушений иммунитета.

7. Курсовая комплексная терапия позволила снизить токсикантную нагрузку химических веществ в биологических средах – содержание метанола и формальдегида в крови экспонированных работников снизилось в 1,5 раза, в моче в 1,2 раза при положительной динамике клинических проявлений, гематологических и биохимических (ГГТП, гидроперекисей липидов) показателей. Разработан алгоритм мониторинга профессиональной нагрузки и лечебно-профилактических мероприятий для работников химического производства на основании комплекса диагностических биомаркеров донозологических форм нарушений здоровья, основанных на расчете рисков, определении реперных уровней химических веществ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Администрации предприятия следует предусматривать ограничение срока работы в данном производстве всех работающих в экспозиции к изучаемым химическим веществам не более того, что дает право льготного выхода на пенсию в связи с вредными условиями труда – 7,5-10 лет для женщин и 10-12,5 лет для мужчин. Для создания безвредных и безопасных условий труда в производстве метанола и формальдегида следует организовать оборудование усиленной общеобменной и местной вентиляции. Для снижения коэффициента пульсации произвести расфазировку светильников или установить пускорегулирующую аппаратуру. С целью снижения тяжести и напряженности трудового процесса систематизировать режим



труда и отдыха при 12 часовой смене работы, также использовать средства индивидуальной защиты для кожи, глаз, ушей и верхних дыхательных путей.

2. Лицам, работающим как в экспозиции с метанолом и формальдегидом, так и без экспозиции, рекомендовано определение данных химических веществ в биологических жидкостях (кровь и моча) для выделения групп риска по интоксикации и своевременного проведения комплексной терапии.

3. При проведении периодических медицинских осмотров работникам химического производства необходимо включить в комплекс обследования лабораторные биомаркеры токсического влияния метанола и формальдегида: ГГТП, бетта и гамма глобулины, IgE общего с целью диагностики ранних признаков интоксикации: мембранопатии, вялотекущего воспаления и сенсibilизации.

4. Высокий процент распространенности тревоги, умеренных когнитивных нарушений, показателей снижения качества жизни по «психическому» компоненту требует обязательной оценки психического состояния работников. Для снижения негативного прогноза по психическому компоненту, рекомендуется по показаниям консультация психотерапевта с целью обучения стрессоустойчивому поведению и назначением специфической терапии.

5. С целью исключения мутагенного действия в виде развития ВПР у потомства, родители которых проработали на химическом производстве, следует рекомендовать работникам не превышать стаж по списку №1, дающим право на досрочное назначение трудовой пенсии.

6. В соответствие с реперными уровнями метанола и формальдегида в биологических средах осуществлять мониторинг профессиональной нагрузки для своевременного выделения групп риска по развитию нарушений здоровья и проведению профилактических или лечебных мероприятий по разработанному алгоритму ведения работников химического.

7. Схема комплексной терапии, доказавшая свою эффективность, может использоваться в программах реабилитации два раза в год всем экспонированным работникам химического производства.

8. Специалистам, занимающихся вопросами сохранения и улучшения здоровья работающих, на аналогичных предприятиях рекомендуется использовать разработанные схемы по прогнозированию нарушений здоровья, связанных с воздействием метанола и формальдегида для определения групп повышенного риска

развития патологии, обоснования необходимости, объема и приоритетных мер первичной профилактики.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:**

- 1. Тараненко Л.А. Риски развития патологии печени у работников химического производства метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко Н.Н. Малютина Е.Н. Колтырина // Здоровье семьи – 21 век. – 2012. – 1(1). – Режим доступа: <http://www.fh-21.perm.ru/arhiv.php?num=11>**
- 2. Тараненко Л.А. Патология пищеварительной системы у работников химического производства метанола и формалина / Л.А. Тараненко // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №2. – С.34-37.**
- 3. Тараненко Л.А. Качество жизни работников химического производства метанола и формальдегида /Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Современные проблемы науки и образования – 2012. – №2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-6102>**
- 4. Тараненко Л.А. Врожденные пороки развития у детей, родители которых подвергались воздействию метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. –№12. – С.33-35.**
- 5. Малютина Н.Н. Некоторые показатели здоровья работающего населения Пермского края и задач и его укрепления на ближайшие годы / Н.Н. Малютина, Р.Б. Еремеев, Л.А. Тараненко, А.С. Толкач, В.Г. Костарев // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №12. – С.4-8.**
- 6. Малютина Н.Н. Необходимость формирования здоровьесберегающего поведения на промышленных предприятиях Пермского края / Н.Н. Малютина, Т.М. Лебедева, Т.Л. Лепихина, Ю.В. Карпович, Л.А. Тараненко, А.С. Толкач, А.В. Наумкин // «Здоровье семьи-21 век». – 2013. – №3 (3). – Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru/download/2013-03-08.pdf>**
- 7. Малютина Н.Н. Онкологическая заболеваемость в Пермском крае и профессиональные риски ее развития на химическом производстве / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко. О.А. Орлов // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – №4 (241). – С.45-47.**
- 8. Малютина Н.Н. Нарушения адаптационных резервов организма работников, занятых в производстве метанола и формальдегида / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – №11. – С.1-5.**

9. Тараненко Л.А. Особенности развития дислипидемии и инсулинорезистентности у женщин, работающих в условиях производств метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – №11. – С.5-8.
10. Долгих О.В. Иммуногенетические особенности апоптоза у работающих, занятых в производстве метанола / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова, Р.А. Предеина, Д.Г. Дианова, О.О. Сеницына, Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – №11. – С.9-12.
11. Зайцева Н.В. Оценка уровня содержания метанола в крови работников химического производства / Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова, Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко // Здоровье семьи – 21 век. – 2013. – №4(4). С.55-65. – Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru/download/2013-4-5.pdf>
12. Malyutina N.N. Cytological study of the mucous membranes of the upper respiratory tract in workers having direct contact with methanol and formaldehyde / N.N. Malyutina, L.A.Taranenko A.P. Shchekotova// World Applied Sciences Journal. – 2013. – № 24 (2). – P.163-167.
13. Зайцева Н.В. Особенности нарушений клеточного иммунитета и апоптоза у работников, экспонированных к метанолу и формальдегиду /Н.В. Зайцева, Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко/ Врач-Аспирант. – 2014. – №1.2(62). – С.273-279.
14. Малютина Н.Н. Когнитивные нарушения у работников химического производства /Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко// Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – №5. – С. 26-31.
15. Тараненко Л.А. Патологические и клинические аспекты воздействия метанола и формальдегида на организм человека / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина// Современные проблемы науки и образования – 2014. – № 2. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/116-12826>
16. Тараненко Л.А. Условия труда и риски развития общесоматической заболеваемости у работников производства метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – №2(2). Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru>

#### Патенты

17. Зайцева Н.В., Малютина Н.Н., Тараненко Л.А., Долгих О.В. Способ диагностики нарушений клеточного иммунитета у работников химических производств при

воздействии формальдегида // Решение о выдаче патента от 31 января 2014г. по заявке № 2014103124.

18. Малютина Н.Н., Невзорова М.С., Тараненко Л.А. Толкач А.С. Способ диагностики нарушений микроциркуляции при остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения // Патент России № 2512704. 2014. Бюл. № 10.

19. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Предеина Р.А., Лыхина Т.С., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Вдовина Н.А., Дианова Д.Г., Ланин Д.В., Тараненко Л.А., Горшкова К.Г., Пирогова Е.А., Варанкина А.В. Способ оценки влияния метанола на иммунный статус работников химического производства» // Заявка отправлена в Роспатент 11.03.2014, исх. номер 234/16-26.

#### Публикации в других изданиях

20. Тараненко Л.А. Изучение состояния здоровья женщин, занятых в химическом производстве / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – №10. – С. 88-89.

21. Малютина Н.Н. Синдром «здорового работника» или кто за это ответит? / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко // Материалы международной научно-практической конференции «Социальная безопасность и защита человека в условиях новой общественной реальности», Пермь 30 сентября, 6 октября 2010. – Пермь. – 2010. – С. 370-372.

22. Тараненко Л.А. Риск возникновения профессионально обусловленных онкологических заболеваний у работниц химического производства / Л.А. Тараненко Н.Н. Малютина // Материалы объединенного Пленума Научных советов РФ по экологии и гигиене окружающей среды и по медико-биологическим проблемам здоровья работающих «Научно-методические и законодательные основы обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды в целях сохранения здоровья человека, Москва 15-16 декабря. 2010. – Москва. – 2010. – С. 185-186.

23. Тараненко Л.А. Риск возникновения профессионально обусловленных онкологических заболеваний у работниц химического производства / Л.А. Тараненко Н.Н. Малютина // Материалы IX Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и IV Всероссийского съезда врачей-профпатологов, Москва, 24-26 ноября. 2010. – Москва. – 2010. – С. 508-509.

24. Тараненко Л.А. Изучение состояния здоровья работников занятых в химическом производстве / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Материалы IX Всероссийского

конгресса «Профессия и здоровье» и IV Всероссийского съезда врачей-профпатологов, Москва, 24-26 ноября, 2010. – Москва. – 2010. – С. 506-507.

25. Колтырина Е.Н. Заболеваемость работников, занятых в химическом производстве / Е.Н. Колтырина, Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Связь заболевания с профессией с позиций доказательной медицины». Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 19-20 мая 2011 года, Казань / Под ред. акад. РАМН Н.Х. Амирова. – Казань: КГМУ. – 2011. – С. 280-281.

26. Тараненко Л.А. Распространенность метаболического синдрома у женщин, работающих в химическом производстве, предварительные результаты / Л.А. Тараненко // Материалы съезда терапевтов Приволжского Федерального округа РФ, 20-21 октября 2011, – Пермь. – С. 75.

27. Малютина Н.Н. Основные направления модернизации профпатологической помощи в Пермском крае / Н.Н. Малютина, Р.Б. Еремеев, Л.А. Тараненко // Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 6-8 декабря, 2011 – Москва. – 2011. – С. 310-312.

28. Тараненко Л.А. Токсическое влияние бытовых и промышленных агентов на развитие заболеваемости у работников химической промышленности / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина, Е.Н. Колтырина // Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 6-8 декабря, 2011 – Москва. – 2011. – С. 477-479.

29. Тараненко Л.А. Влияние неблагоприятных условий труда химического производства метанола на состояние здоровья работающих / Л.А. Тараненко // Материалы 2-й всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения», Пермь, 5-6 октября, 2011. – Пермь. – 2011. – С. 263-266.

30. Тараненко Л.А. Формирование патологии внутренних органов у работающих в неблагоприятных условиях труда на примере химического производства метанола / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина, Е.Н. Колтырина // Материалы Научно-практической конференция «Инновационные технологии на службе здравоохранения Прикамья» в рамках 17-й международной выставки «Медицина и здоровье», Пермь, 2012. – Пермь. – 2012. – С. 77-79.

31. Тараненко Л.А. Изучение вероятности развития депрессии и тревоги у работников химического производства метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых

«Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 70-летию профессора А.А. Чумакова, Ярославль, 2012. – Ярославль. – 2012. – С. 320-321.

32. Тараненко Л.А. Изучение сердечно-сосудистой системы у работников с отягощенным анамнезом по артериальной гипертензии / Л.А. Тараненко, А.И. Бакланова, А.В. Морданова, А.В. Ужегова // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 70-летию профессора А.А. Чумакова, Ярославль, 2012. – Ярославль. – 2012. – С. 239.

33. Тараненко Л.А. Исследование риноцитограмм у лиц, работающих на производстве метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко, С.В. Артемчик, А.В. Калабушкина, М.О. Тарасова, В.С. Ялова // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 70-летию профессора А.А. Чумакова, Ярославль, 2012. – Ярославль. – 2012. – С. 272.

34. Тараненко Л.А. Токсическое влияние бытовых и промышленных агентов на развитие патологии углеводного и липидного обменов у женщин, работающих в химическом производстве / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина, О.Ю. Ненашева // Материалы Конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 27-29 ноября, 2012 – Москва. – 2012. – С. 451-452.

35. Тараненко Л.А. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у женщин, работающих в условиях химического производства / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Всероссийская научно-практическая интернет-конференция «Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене», Пермь, 01-05 октября, 2012. – Пермь. – 2012. Режим доступа: <http://fcrisk.ru/node/656>

36. Тараненко Л.А. Влияние химических факторов производства на состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем / Л.А. Тараненко, А.И. Бакланова, А.В. Морданова // Материалы научной сессии ПГМА, посвященной 90-летию проф. Я.С. Циммермана, Пермь, 2013. С.13.

37. Малютина Н.Н. Современные аспекты сохранения профессионального здоровья: заболеваемость и факторы здоровьесберегающего поведения / Н.Н. Малютина, Н.В. Зайцева, Т.М. Лебедева, Л.А. Тараненко // Материалы XII Всероссийского конгресса Конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов, Москва, 27-30 ноября, 2013 – Москва. – 2013. – С. 310-312.

38. Тараненко Л.А. Риски развития и особенности профессионально обусловленных нарушений здоровья у работников химического производства / Л.А. Тараненко, Н.В.

Зайцева, Н.Н. Малютина // Материалы XII Всероссийского конгресса Конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов, Москва, 27-30 ноября, 2013 – Москва. – 2013. – С. 444-446.

39. Тараненко Л.А. Анализ неинфекционной заболеваемости лиц, работающих на химическом производстве / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина, В.Б. Алексеев, Е.Н. Колтырина // Материалы XII Всероссийского конгресса Конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов, Москва, 27-30 ноября, 2013. – Москва. – 2013. – С. 446-447.

40. Тараненко Л.А. Клинический анализ риска развития патологии пищеварительной системы у работников химического производства / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференция молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения», Пермь, 07-11 октября, 2013. – Пермь. – 2013. – Режим доступа: <http://fcrisk.ru/node/767>

41. Тараненко Л.А. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у женщин, работающих в условиях химического производства / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференция молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения», Пермь, 07-11 октября, 2013. – Пермь. – 2013. – Режим доступа: <http://fcrisk.ru/forums/node/145>

42. Тараненко Л.А. Диагностика ранних нарушений клеточного иммунитета у работников от воздействия метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина, О.В. Долгих // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания», Пермь, 21-23 мая, 2014. – Пермь. – 2014. – С. 656 – 659.

43. Тараненко Л.А. Риски развития заболеваний, связанных с работой на химическом производстве метанола и формальдегида / Л.А. Тараненко, Н.Н. Малютина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье работающих: демографические, медицинские и социальные аспекты», Новосибирск, 09-10 июня, 2014. – Новосибирск. – 2014. – С. 91 – 92.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|               |   |
|---------------|---|
| АДГ           | алкогольдегидрогеназа                       |
| АЛТ           | аланиновая аминотрансфераза                 |
| АОА           | антиоксидантная активность                  |
| АП            | адаптационный потенциал                     |
| АСТ           | аспарагиновая аминотрансфераза              |
| ГГТП          | гамма-глутаминтранспептидаза                |
| ДАД           | диастолическое артериальное давление        |
| ИА            | индекс атерогенности                        |
| ИЛ-10         | интерлейкин 10                              |
| ИЛ-8          | интерлейкин 8                               |
| ИМТ           | индекс массы тела                           |
| ИНФ- $\gamma$ | интерферон-гамма                            |
| КН            | когнитивные нарушения                       |
| КРИ           | кардиореспираторный индекс                  |
| ЛПВП          | липопротеиды высокой плотности              |
| ЛПНП          | липопротеиды низкой плотности               |
| ЛТ            | личностная тревога                          |
| МДА           | малоновый диальдегид                        |
| МКАТ          | моноклональные антитела                     |
| МСР1          | моноцитарный хемотаксический фактор-1       |
| ОБР           | общий билирубин                             |
| ОХС           | общий холестерин                            |
| ПД            | пульсовое давление                          |
| ПДК           | предельно допустимые концентрации           |
| ПМО           | периодический медицинский осмотр            |
| ПОЛ           | перекисное окисление липидов                |
| РТ            | реактивная тревога                          |
| РЦГ           | риноцитограмма                              |
| САД           | систолическое артериальное давление         |
| СДД           | среднединамическое давление                 |
| СКФ           | скорость клубочковой фильтрации             |
| СМ-ЭКГ        | суточное мониторирование ЭКГ                |
| ССС           | сердечно-сосудистая система                 |
| ТГ            | триглицериды                                |
| ФВ            | фактор Виллебранда                          |
| ФНО- $\alpha$ | фактор некроза опухоли-альфа                |
| ХЭС           | холинэстераза                               |
| ЧД            | частота дыхательных движений                |
| ЩФ            | щелочная фосфатаза                          |
| ЭКГ           | электрокардиография                         |
| НК            | натуральные киллеры                         |
| TNFR1         | уровень экспрессии рецептора к ФНО $\alpha$ |
| VEGF          | васкуло-эндотелиальный фактор роста         |