

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА РАБОЧИХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВА ХИМИИ И НЕФТЕХИМИИ

Регина Игоревна Сабитова*, Екатерина Дмитриевна Кравец,
Эльвира Фанузовна Галиуллина, Дамир Фаизович Шакиров, Феликс Хусаинович Камиллов,
Раис Тимергалеевич Буляков, Вячеслав Михайлович Самсонов, Дамир Ахметович Еникеев

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Поступила 05.11.2015; принята в печать 13.05.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-784

Цель. Изучение процессов свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты, энергетического метаболизма, электролитного обмена и системы цитокинов, отражающих состояние неспецифической защиты организма у рабочих, подвергающихся в условиях производства воздействию комплекса токсичных веществ, с обоснованием значимости показателей донозологической диагностики риска развития патологии.

Методы. В исследование включены 90 рабочих ЗАО «Опытный завод Нефтехим», 95 рабочих ЗАО «Каустик» и 101 рабочий ОАО «Уфимский завод эластомерных материалов, изделий и конструкций». Материалами для исследований служили кровь, смешанная слюна, десневая жидкость и моча. Проведены лабораторные исследования для оценки процессов свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты, энергетического метаболизма, электролитного обмена и системы цитокинов. С учётом специфики производственных факторов, особенности их действия на организм работающих, путей поступления токсичных веществ через органы дыхания, ротовую полость и кожу рук были сформированы три профессиональные группы (А, Б, В). В группу А включили работников, имеющих постоянный контакт с хлорорганическими соединениями. В группу Б вошли лица, имеющие постоянный контакт с высшим и нижним рядами ароматических углеводородов. Группу В составили работники, имеющие постоянный контакт со смесью химических веществ: резиновая смесь, содержащая канцерогены — бенз(а)пирен, нитрозодиметиламин, нитрозодиэтиламин; сажа белая, резиновая пыль, тальк, аминсоединения, диоксид серы, оксид углерода. Контрольную группу составили работники административно-управленческого аппарата.

Результаты. В результате исследования выявлено, что один из ведущих механизмов патогенетического действия вредных и опасных факторов химического и нефтехимического производства — активация процессов свободнорадикального окисления.

Вывод. В механизмах влияния химических загрязнителей производственной среды ведущую роль играют интенсификация процессов свободнорадикального окисления, недостаточность и/или ингибирование компонентов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, нефтехимическая промышленность, гигиена труда.

ASSESSMENT OF THE BODY'S NONSPECIFIC DEFENSE IN WORKERS EXPOSED TO NOXIOUS FACTORS OF CHEMICAL AND PETROCHEMICAL INDUSTRY

R.I. Sabitova, E.D. Kravets, E.F. Galiullina, D.F. Shakirov, F.Kh. Kamilov, R.T. Buliakov, V.M. Samsonov, D.A. Enikeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Aim. To study the processes of free-radical oxidation, antioxidant defense, energy metabolism, electrolyte metabolism, and cytokine system reflecting the state of the non-specific defense of the body in workers exposed to complex of toxic substances under the conditions of manufacturing, substantiating the importance of indicators of preclinical diagnosis of disease development risk.

Methods. The study included 90 workers of JSC «Experimental Plant Neftekhim», 95 workers of JSC «Kaustik» and 101 workers of JSC «Ufa plant of elastomeric materials, products and structures». Materials for the study were blood, mixed saliva, gingival fluid and urine. The laboratory studies were performed to evaluate the free radical oxidation processes, antioxidant defense, energy metabolism, electrolyte metabolism, and cytokine system. Taking into account the features of industrial factors, particularly their effects on the workers bodies, routes of toxic compounds entry by inhalation, oral cavity and skin of the hands, three professional groups were formed (A, B, C). Group A included employees having constant contact with chlororganic compounds. The group B included persons who have constant contact with the higher and lower aromatic hydrocarbons. A group C consisted of employees who have constant contact with a mixture of chemicals: rubber compound containing carcinogens — benzo(a)pyrene, NDMA, nitrosodiethylamine; white carbon black, rubber dust, talc, amine compounds, sulfur dioxide, carbon monoxide. The control group consisted of employees of administrative and managerial staff.

Results. The study revealed that one of the major pathogenetic mechanisms of action of chemical and petrochemical industry hazards is activation of free radical oxidation.

Conclusion. Among the mechanisms of the influence of chemical contaminants of working environment a leading role play intensification of free radical oxidation processes, failure and/or inhibition of the antioxidant defense components.

Keywords: free-radical oxidation, antioxidant protection, petrochemical industry, occupational hygiene.

В последние десятилетия XX столетия изучение аспектов вредного и опасного воздействия на организм различных технологических процессов химической и нефтехимической промышленности, способных запускать патогенетические механизмы развития заболеваний, получило довольно широкое признание с точки зрения доказательной медицины.

В условиях производства чаще приходится иметь дело с одновременным действием целого ряда патогенных факторов. При воздействии токсических веществ особенностью нарушения гомеостаза бывает непосредственное повреждающее действие на различные механизмы гомеостаза [1]. Сложность патогенетических механизмов и многогранность путей их регуляции до настоящего времени не позволяют составить целостное восприятие ключевых факторов, определяющих развитие тех или иных патологических состояний при химических воздействиях.

Опубликованные в последние годы в современной научной литературе данные доказывают роль свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, нарушений электролитного и энергетического метаболизма, нейроэндокринных взаимоотношений, иммунной системы, липидного обмена, реологических свойств крови, перекисного гемолиза эритроцитов, функциональной активности нейтрофилов как патогенетических механизмов развития патологии отдельных органов и систем при химических воздействиях.

Цель исследования — изучение процессов свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты, энергетического метаболизма, электролитного обмена и системы цитокинов, отражающих состояние неспецифической защиты организма, у рабочих, подвергающихся в условиях производства воздействию комплекса токсичных веществ, с обоснованием значимости показателей донозологической диагностики риска развития патологии.

Базой исследования были выбраны ЗАО «Каустик» и ЗАО «Опытный завод Нефтехим», относящиеся к крупнейшим производственным комплексам современной динамично развивающейся отрасли нефтехимической промышленности в Республике Башкортостан, а также ОАО «Уфимский завод эластомерных материалов, изделий и конструкций» (УЗЭМиК), служащий одной из крупнейших сырьевых баз для производства эластомерных материалов, формовых изделий, крупных инженерных конструкций.

Объектом исследования стали 95 работников ЗАО «Каустик» — 59 (62,1%) мужчин и 36 (37,9%) женщин, средний возраст $44,7 \pm 1,4$ года; 90 работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» — 52 (57,8%) мужчины и 38 (42,2%) женщин, средний возраст $42,8 \pm 1,2$ года; 101 работник ОАО «УЗЭМиК» — 34 (33,7%) мужчины и 67 (66,3%) женщин, средний возраст $46,4 \pm 1,6$ года.

Работники данных предприятий относятся

к специфической группе риска, испытывающей двойную нагрузку: внешние неблагоприятные факторы в условиях среды обитания и в процессе трудовой деятельности.

Учитывая специфику производства, включающую токсичные стадии различных технологических процессов, особенность действия факторов среды преимущественно химической природы, отличающихся по характеру воздействия, механизму и степени неблагоприятного влияния на организм работающих, а также пути поступления через органы дыхания, слизистые оболочки полости рта и кожу рук, нами соответственно были сформированы профессиональные группы (А, Б и В), в каждой из которых были выделены по две подгруппы.

В группу А (ЗАО «Каустик») вошли работники, принимающие активное участие в основном технологическом процессе, — аппаратчики перегонки, пиролиза, синтеза, сжигания и хлорирования; аппаратчики адсорбции, подготовки сырья и отпуска продукции, операторы технологических линий; электромонтёры по обслуживанию установок по производству перхлорированных углеводородов, подвергающихся действию хлорорганических соединений (таких, как 1,2-дихлорэтан, хлористый метилен, тетрахлорметан, трихлорэтилен, тетрахлорэтилен, перхлорэтилен):

– подгруппа 1А — 43 рабочих с повышенным риском развития профессионального заболевания, имеющих постоянный контакт с потенциально опасными химическими загрязнителями в течение 5 лет;

– подгруппа 2А — 52 рабочих с подозрением на хроническую профессиональную интоксикацию, имеющих постоянный контакт с теми же загрязнителями в течение 10 лет и более.

В группу Б вошли наиболее многочисленные профессии ЗАО «Опытный завод Нефтехим» (аппаратчики, операторы, машинисты, слесари, контролёры), имеющие постоянный контакт с высшим и низшим рядами ароматических углеводородов. Среди этих соединений приоритетное значение имеют бензол, толуол, ксилол, стирол, 1,2,4-триметилбензол, 1,2,4,5-тетраметилбензол, которые, проникая в организм, способны изменять структурно-функциональные свойства клеточных мембран:

– подгруппа 1Б — 42 рабочих со стажем работы до 5 лет (группа риска);

– подгруппа 2Б — 48 работников со стажем работы 10 лет и более (с подозрением на хроническую профессиональную интоксикацию).

Группу В составили ведущие профессии ОАО «УЗЭМиК» (клеящицы, закройщицы, дублировщицы, косячицы, аппаратчики вулканизации, клееприготовления и клееразведения, вальцовщики, грануляторщики, засыпщики химикатов), имеющие постоянный контакт с химическими веществами I–IV класса опасности [резиновая смесь, содержащая канцерогены — бенз(а)пирен, нитрозодиметиламин, нитрозоди-

этиламин; сажа белая, резиновая пыль и др.]:

– подгруппа 1В — 47 рабочих со стажем работы до 5 лет (группа риска);

– подгруппа 2В — 54 работника со стажем работы 10 лет и более (с подозрением на хроническую профессиональную интоксикацию).

Контрольную группу составили 98 работников (22 работника ОАО «УЗЭМиК», 44 работника ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и 32 работника ЗАО «Каустик») административно-управленческого аппарата, трудовой процесс которых исключает воздействие факторов производственной среды.

Контрольная и исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($F=2,355$; $p=0,094$) и полу ($\chi^2=2,133$; $p=0,344$).

Гигиеническая оценка рабочих мест на производствах ЗАО «Опытный завод Нефтехим», ЗАО «Каустик» и ОАО «УЗЭМиК», выполненная сотрудниками аккредитованной лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» (Испытательный лабораторный центр №РОСС RU.0001.510408 от 22.07.2013), показала, что химический фактор является вредным и потенциально опасным в производственных цехах предприятий. В воздухе рабочей зоны присутствуют химические вещества I–IV класса опасности, которые оказывают токсическое действие на нервную, сердечно-сосудистую и костную системы, органы кроветворения, вызывают поражение печени, обладают мутагенными свойствами. С учётом максимальных разовых концентраций и коэффициента суммации вредных веществ одностороннего действия условия труда ведущих профессий на данных предприятиях соответствуют классу 3.1–3.4.

В работе применялась общенаучная методология, основанная на системном подходе с использованием формально-логических, общенаучных и специфических методов.

Материалами для исследований служили кровь, смешанная слюна, десневая жидкость и моча, взятые у работников, подвергшихся в производственных условиях действию химических загрязнителей.

Взятие 1,5–2,0 мл смешанной нестимулированной слюны осуществляли путём сплёвывания в пластиковые пробирки после предварительного полоскания рта тёплой кипячёной водой, зубодесневую жидкость — с помощью шприц-тюбика с зашлифованной иглой. Полученные субстраты помещали в эппендорфы и хранили при температуре (-20°C).

Затем смешанную слюну и десневую жидкость, разведённые равным количеством 0,9% раствором натрия хлорида, центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин. Для исследований использовали надосадочную жидкость.

Кровь из вены и мочу в количестве 10 мл отбирали утром натощак. Цельную кровь, стабилизированную гепарином, центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об./мин и температуре

$+2^{\circ}\text{C}$. Плазму хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ не более 8 ч. Осадок эритроцитов трижды отмывали холодным изотоническим раствором натрия хлорида.

Отмытые эритроциты гемолизировали в 5,0 мМ ТРИС-НСИ буфере с $\text{pH}=7,6$ в соотношении 1:9 в течение 30 мин при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Гемолизат использовали в качестве источника ферментов — каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, гексокиназы, пируваткиназы, фосфофруктокиназы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, Na^+, K^+ - и $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -зависимых аденозинтрифосфатаз (АТФаз), плазму — для определения содержания витаминов Е и С, уровня сульфгидрильных и дисульфидных групп, количества восстановленного глутатиона.

Об интенсивности процессов свободнорадикального окисления судили по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в присутствии трихлоруксусной кислоты и по показателям хемилюминесценции [6].

Ферментативное звено антиоксидантной защиты, позволяющее судить об интенсивности и направленности внутриклеточного обмена на различных этапах функциональных и структурных изменений, изучали путём определения активности каталазы методом Н. Aebi (1974), пероксидазы [4], супероксиддисмутазы — К. Fried (1975), глутатионпероксидазы — D.E. Paglia и W.N. Valentine (1967), глутатионредуктазы — D.M. Goldberg и R.J. Spooner (1983), глутатион-S-трансферазы — методом W.H. Habig и соавт. (1974), а неферментативное — по содержанию восстановленного глутатиона методом G. Bellomo и соавт. (1990), дисульфидных и сульфгидрильных групп — G.L. Ellman (1959), α -токоферола — E. Niki (1996), аскорбиновой кислоты с помощью стандартного тест-набор фирмы «Boehringer Mannheim».

Содержание аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ) в эритроцитах определяли с помощью стандартных наборов «Test combination АТР» и «Test combination АДФ/АМФ» фирмы «Boehringer Mannheim». Оценивали также активность ферментов энергетического метаболизма: гексокиназы, пируваткиназы, фосфофруктокиназы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, Na^+, K^+ - и $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -зависимых АТФаз [4, 8, 9].

Перенос ионов через мембраны оценивали по изменению их содержания в среде потенциометрическим методом с помощью селективных стеклянных электродов. Состав среды — 100 мМ ТРИС-фосфатный буфер, содержащий 0,4 мМ MgSO_4 , 1 мМ NaCl и различные концентрации KCl .

Систему цитокинов оценивали по уровню провоспалительных (интерлейкины — ИЛ-1 β ,

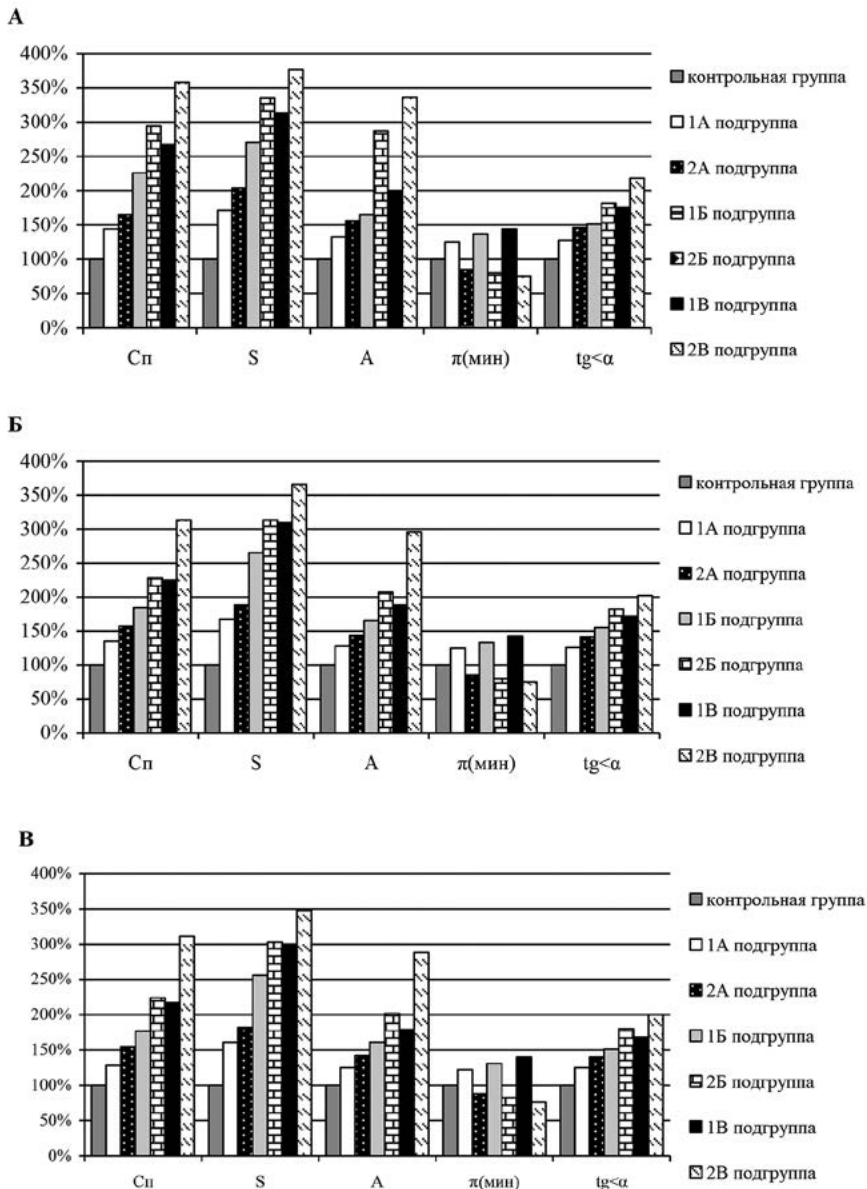


Рис. 1. Изменение характера хемилюминесценции плазмы крови (А), слюны (Б) и десневой жидкости (В) у работников ЗАО «Каустик», ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и ОАО «УЗЭМиК», подвергнутых действию химических загрязнителей (% по отношению к контролю). Sp — спонтанная светимость; S — светосумма; А — амплитуда быстрой вспышки; л — латентный период; tg α — амплитуда медленной вспышки

ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста _{β -1} — ТФР _{β -1}) цитокинов иммуноферментным методом с использованием коммерческих диагностических наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), ТФР _{β -1} — с применением «Quintikin» (США).

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, с получением письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью при-

кладной программы Statistica 5.0. Результаты представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартной ошибки среднего (m). Определение статистической значимости различий двух несвязанных групп проводили по критерию Манна–Уитни (для данных, распределение которых отличалось от нормального) и величине t-критерия Стьюдента (для данных из совокупностей с распределением, близким к нормальному). Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 . Влияние одного или нескольких независимых факторов на зависимую переменную определяли при по-

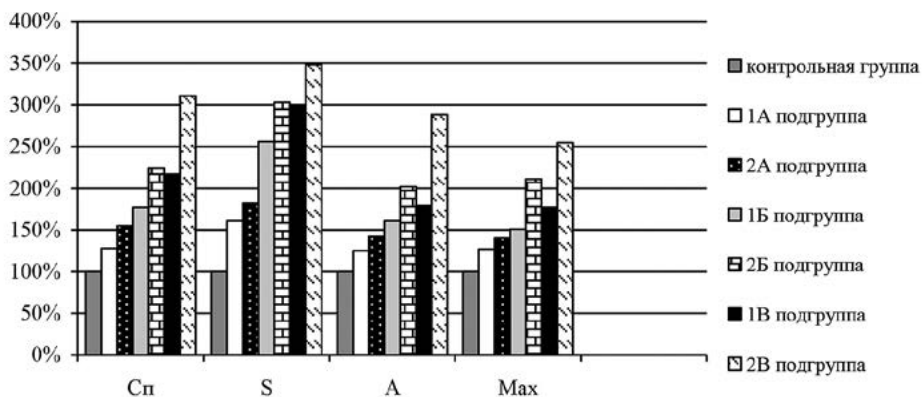


Рис. 2. Изменение характера хемилуминесценции мочи у работников ЗАО «Каустик», ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и ОАО «УЗЭМиК», подвергнутых действию химических загрязнителей (% по отношению к контролю). Сп — спонтанная светимость; S — светосумма; А — амплитуда быстрой вспышки; Мах — максимальная светимость

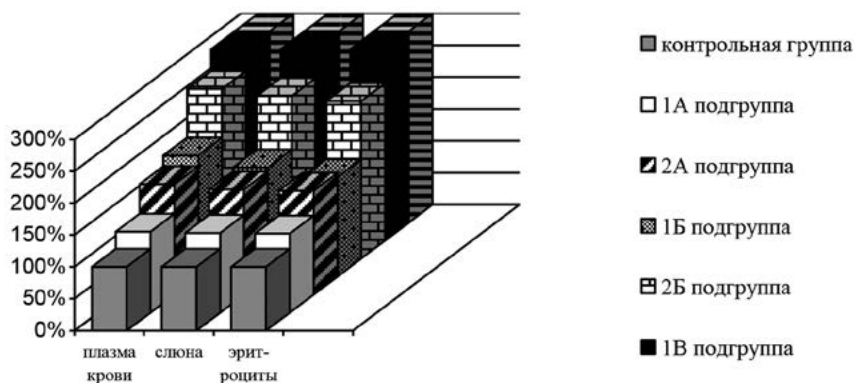


Рис. 3. Содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в плазме крови, эритроцитах и слюне у работников ЗАО «Каустик», ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и ОАО «УЗЭМиК», подвергнутых действию химических загрязнителей (% по отношению к контролю)

мощи F-критерия однофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Нарастающий дисбаланс в системе оксидантно-антиоксидантной регуляции под влиянием неблагоприятных факторов производства способствует развитию компенсированной, а затем декомпенсированной недостаточности, которая является основой патологических состояний [2]. Именно поэтому в большинстве случаев для оценки различных негативных воздействий на организм человека используют показатели оксидантно-антиоксидантной системы, которые позволяют выявить нарушения в то время, когда другими методами обнаружить их ещё не удаётся. Это обусловлено наличием множественных коррелятивных связей между отдельными компонентами системы, при которых изменение в одном звене может отражаться на функционировании оксидантно-антиоксидантной системы в целом. В то же время знание характера и степени нарушения гомеостаза организма вследствие постепенного рассогласования и повреждения совокупности метаболических, нейрогуморальных, иммун-

ных, генетических и других механизмов, обеспечивающих предупреждение и минимизацию вызываемых химическими воздействиями изменений равновесия внутренней среды, позволяет определить уровень дезадаптационных реакций. [2].

Как показали результаты наших исследований, у работников, подвергшихся в процессе профессиональной деятельности воздействию неблагоприятных факторов среды, в плазме крови, эритроцитах, смешанной слюне, десневой жидкости и моче обнаруживаются сдвиги в изучаемых показателях.

Так, в плазме крови, слюне и десневой жидкости у лиц 1А, 1Б и 1В подгрупп, а особенно в подгруппах 2А, 2Б и 2В установлено повышение уровня показателей хемилуминесценции, отражающих течение процессов свободнорадикального окисления:

- спонтанной светимости (Сп), указывающей на интенсивность образования радикалов;
- амплитуды быстрой вспышки (А), возникающей в момент добавления инициатора окисления, характеризующей уровень инициированного образования радикалов;

Показатели антиоксидантных ферментов в эритроцитах

Группы	Каталаза	Супероксиддисмутаза	Пероксидаза	Глутатион-редуктаза	Глутатион-пероксидаза	Глутатион-S-трансфераза
	усл.ед.	усл.ед./мг белка	ммоль/мг белка/мин			
К	25,5±1,2	1,52±0,06	33,1±3,3	8,85±0,44	18,4±0,65	10,1±0,52
1А	30,1±2,1*	1,86±0,12*	40,7±3,5*	11,7±1,01*	24,6±1,22**	13,5±0,85*
2А	19,2±1,6***	1,04±0,09***	26,5±1,8***	7,4±0,40***	13,5±0,56***	8,55±0,45**
1Б	30,3±2,4*	1,88±0,15*	41,1±3,7*	12,4±1,12***	25,1±1,51**	13,2±0,80**
2Б	18,4±1,5***	1,01±0,07***	25,2±1,5***	7,33±0,37***	13,1±0,52***	8,50±0,40***
1В	29,9±1,8*	1,91±0,16*	41,4±3,7*	12,1±1,10***	25,5±1,54**	13,1±0,78**
2В	17,8±1,2***	0,96±0,05***	24,8±1,3***	7,44±0,42***	13,3±0,55***	8,48±0,42***

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 в сравнении с контрольной группой (К).

Таблица 2

Показатели антиоксидантных ферментов в слюне

Группы	Каталаза	Пероксидаза	Супероксиддисмутаза
	усл.ед.	ммоль/мг белка/мин	усл.ед./мг белка
К	12,5±0,55	18,2±0,80	0,655±0,056
1А	16,4±0,96*	23,84±2,28*	0,882±0,042*
2А	8,96±0,82***	12,68±1,15***	0,464±0,084***
1Б	16,1±0,93*	24,36±2,42*	0,911±0,046*
2Б	9,12±0,91***	13,03±1,21***	0,455±0,082***
1В	15,9±0,82*	23,63±2,16*	0,890±0,040*
2В	9,44±0,78***	12,96±1,24***	0,440±0,080***

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 в сравнении с контрольной группой (К).

– максимальной светимости ($tg < \alpha$);
– амплитуды медленной вспышки, характеризующей иницирование свободнорадикального окисления;

– светосуммы (S), определяющей способность течения свободнорадикальных процессов в биологическом субстрате.

Латентный период (π), определяющий антиокислительные резервы биологического материала, существенно превышает исходное значение в подгруппах 1А, 1Б, 1В, а у лиц из подгрупп 2А, 2Б и 2В, напротив, отмечается падение уровня антиокислительных свойств плазмы крови, слюнной и десневой жидкостей (рис. 1).

Однако при исследовании мочи было обнаружено, что интенсивность хемилюминесценции у обследованных в подгруппах 2А, 2Б и 2В статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой (рис. 2).

Определение содержания вторичных продуктов липопероксидации — соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, — в эритроцитах, плазме крови, слюне и десневой жидкости (рис. 3) подтверждает результаты хемилюминесценции, характеризуя развитие оксидативного стресса.

Характерно, что с усилением свободнорадикальных процессов в биологических субстратах параллельно в эритроцитах и слюнной жидкости у работников из подгрупп 1А, 1Б и

1В происходит активация ферментов антиоксидантной защиты, а в подгруппах 2А, 2Б и 2В выявляется ингибирование состояния физиологической антиокислительной защиты как ферментативного, так и неферментативного звеньев (табл. 1 и 2). Следовательно, химические загрязнители производственной среды, вероятно, оказывают двоякое действие на оксидантно-антиокислительный статус. Одни токсические вещества иницируют свободнорадикальные процессы и повышают интенсивность образования радикалов, другие преимущественно действуют на состояние антиоксидантной защиты, ингибируя компоненты неферментативного и ферментативного звеньев.

Окислительный стресс, вызываемый химическими соединениями, приводит к усилению пероксидации липидов биологических мембран со снижением функции контроля селективной проницаемости для различных ионов и метаболитов. При окислительном стрессе стимулируется выход Ca^{2+} через ионные каналы, дезорганизуется внутриклеточный гомеостаз с изменением активности Ca^{2+} - и Mg^{2+} -содержащих ферментов, нарушаются функции митохондрий и других субклеточных структур, энергетический обмен, активируются фосфолипазы, протениназы, гликозидазы и другие лизосомальные ферменты. И действительно в эритроцитах у обследуемых выявляют умень-

Уровни АТФ, АДФ, АМФ и активность АТФаз в эритроцитах

Группы	АТФ	АДФ	АМФ	Na ⁺ ,K ⁺ -АТФаза	Ca ²⁺ ,Mg ²⁺ -АТФаза
	мкМ/г белка			нмоль/мг белка/с	
К	7,25±0,48	1,10±0,10	0,56±0,05	0,65±0,06	0,92±0,09
1А	6,46±0,42*	1,33±0,21*	1,10±0,10***	0,78±0,08*	1,07±0,11*
2А	5,52±0,35***	2,05±0,31***	2,00±0,20***	0,92±0,10***	0,76±0,06**
1Б	6,33±0,38*	1,38±0,26*	1,12±0,15***	0,81±0,08*	1,12±0,12*
2Б	5,36±0,33***	2,11±0,34***	2,04±0,22***	0,94±0,11***	0,72±0,05**
1В	6,16±0,36**	1,41±0,29**	1,14±0,18***	0,77±0,07*	1,09±0,11*
2В	5,22±0,25***	2,16±0,36***	2,07±0,25***	0,96±0,12***	0,73±0,05***

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 в сравнении с контрольной группой (К).

Таблица 4

Активность ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути в эритроцитах

Группы	Г-6-ФДГ	ГАФДГ	ГК	ФФК	ПК
	нмоль/мг белка/с				
К	8,44±0,42	10,25±0,85	28,80±5,10	25,50±4,50	20,65±2,62
1А	9,95±0,65*	12,40±0,92*	24,50±2,25*	22,44±2,77*	17,77±3,36*
2А	11,21±0,84**	13,96±1,18***	21,65±2,12***	19,68±1,82***	15,68±1,33***
1Б	10,33±0,73*	12,74±0,96*	23,94±2,02*	21,36±2,44*	16,93±2,15*
2Б	12,60±1,16***	15,56±1,26***	21,10±1,90***	18,87±1,58***	14,89±1,21***
1В	10,55±0,76*	12,82±0,98*	24,11±2,06*	21,60±2,48*	17,56±3,23*
2В	12,20±1,02***	15,90±1,30***	21,33±1,93***	19,12±1,65***	15,10±1,50***

Примечания: Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; ГАФДГ — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; ГК — гексокиназа; ФФК — фосфофруктокиназа; ПК — пируваткиназа; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 в сравнении с контрольной группой (К).

шение содержания основного макроэрга, максимально выраженное в подгруппах 2А, 2Б и 2В (табл. 3).

В то же время в эритроцитах у обследуемых обнаруживаются определённые сдвиги в активности транспортных АТФаз, ключевых ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути. Эти изменения носят разнонаправленный характер. Если активность Na⁺,K⁺-АТФазы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы повышается, то активность Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазы, гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы, напротив, снижается (табл. 4).

Свидетельством интенсивного синтеза макроэргов в эритроцитах служит гиперфосфатемия. Этот синтез направлен на активацию процесса, катализируемого глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназами, в результате которого образуется 1,3-дифосфоглицерат. Накопление данного продукта приводит к ускорению синтеза макроэргов в ходе фосфоглицераткиназной реакции гликолиза, подтверждением которого в известной мере могут служить данные, полученные Ф.Х. Камилловым и Д.Ф. Шакировым [2], показывающие, что один из пусковых механизмов усиления указанной реакции — активация Na⁺,K⁺-АТФазы.

В эритроцитах у обследованных выявляют уменьшение содержания катионов K⁺, Mg²⁺,

Ca²⁺ и повышение концентрации ионов натрия и фосфора, в плазме крови и слюне, напротив, содержание ионов натрия и кальция снижается, а ионов калия, магния и фосфора — повышается (рис. 4).

Количественные изменения электролитного состава крови и слюны отражают сдвиги в межклеточной жидкости и тканях. Следовательно, несмотря на сложность и многообразие биохимических механизмов, многогранность путей их регуляции на самых различных уровнях, обобщение результатов позволяет констатировать, что ведущая роль принадлежит интенсификации процессов свободнорадикального окисления на фоне снижения активности компонентов антиоксидантной защиты. В последние годы присутствует повышенный интерес к изучению цитокинов в формировании и регуляции адапционно-приспособительных реакций организма.

Цитокины запускают комплекс защитных реакций, вовлекают все типы клеток-эффекторов в элиминацию патогена. Фазность цитокиновой регуляции проявляется закономерным компенсаторным увеличением синтеза противовоспалительных цитокинов, способствующих купированию воспалительных процессов [5]. Результаты исследований уровня провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР_β) цитокинов в крови, слюнной и десневой жидкостях у лиц контрольной и профес-

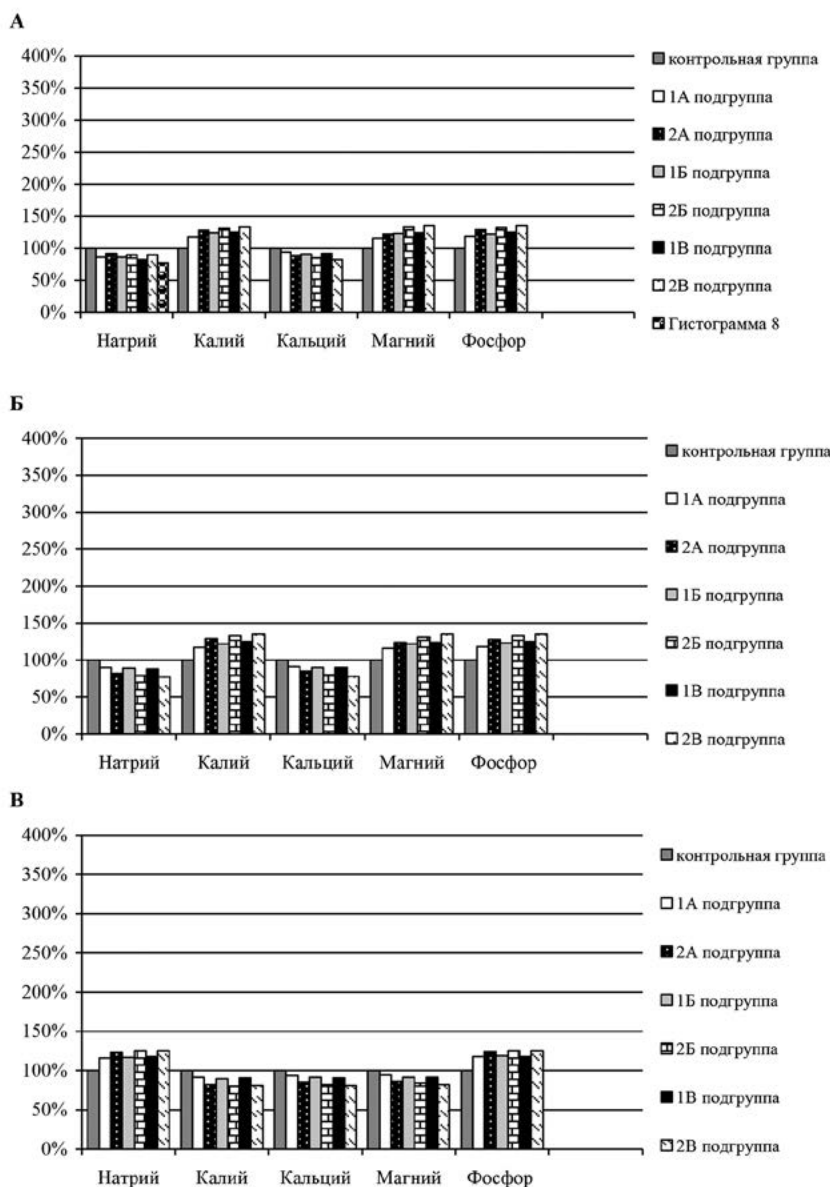


Рис. 4. Электролитный баланс в слюне (А), плазме крови (Б) и эритроцитах (В) у работников ЗАО «Каустик», ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и ОАО «УЗЭМиК», подвергнутых действию химических загрязнителей (% по отношению к контролю)

Таблица 5
Содержание цитокинов в сыворотке крови у работников ЗАО «Каустик»

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n=33)	Профессиональные подгруппы (n=95)	
		1А (n=43)	2А (n=52)
ИЛ-1β	6,5±3,5	7,1±3,6	16,4±5,4*
ИЛ-8	4,4±1,4	4,8±1,5	11,2±3,3*
ИЛ-10	3,1±1,3	2,7±1,2	1,3±0,6*
ТФР _{β-1}	12,2±8,2	11,3±8,1	9,4±4,4*

Примечание: ИЛ — интерлейкин; ТФР — трансформирующий фактор роста; *p < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

Таблица 6
Содержание цитокинов в десневой жидкости у работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим»

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n=44)	Профессиональные подгруппы (n=90)	
		1Б (n=42)	2Б (n=48)
ИЛ-1β	26,2±8,3	30,0±9,0	80,6±25,4*
ИЛ-8	8,1±1,6	8,8±1,7	25,2±8,5*
ИЛ-10	1,1±0,4	1,0±0,4	0,4±0,2*
ТФР _{β-1}	93,3±28,9	89,9±28,6	46,5±16,4*

Примечание: ИЛ — интерлейкин; ТФР — трансформирующий фактор роста; *p < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

Таблица 7

Содержание цитокинов в слюнной жидкости у работников ОАО «УЗЭМиК»

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n=21)	Профессиональные подгруппы (n=101)	
		1В (n=47)	2В (n=54)
ИЛ-1β	140,0±20,0	161,2±21,6	357,3±25,4*
ИЛ-8	18,9±4,4	21,8±4,7	48,2±18,3*
ИЛ-10	6,8±2,2	5,9±1,8	2,7±0,9*
ТФР _{β-1}	21,1±10,2	20,2±8,1	14,4±12,4*

Примечание: ИЛ — интерлейкин; ТФР — трансформирующий фактор роста; *p < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

сиональной групп представлены табл. 5–7.

Как видно, в крови, слюнной и десневой жидкостях в подгруппах 1А, 1В и 1В выявляется незначительное присутствие провоспалительных цитокинов, в то время как их уровень в биологических жидкостях организма в подгруппах 2А, 2В и 2В закономерно возрастает, а концентрация противовоспалительных цитокинов, напротив, уменьшается.

Динамические закономерности параметров содержания цитокинов как провоспалительной, так и противовоспалительной групп в слюнной и десневой жидкостях, а также в крови были однотипными, что подтверждает синергичность их эффектов в организме. Следовательно, выявленная динамика содержания цитокинов отражает развитие воспалительного процесса в ротовой полости, что вполне закономерно согласуется с литературными данными о воспалительных заболеваниях пародонта [7]. Высвобождение провоспалительных цитокинов, с одной стороны, усиливает воспалительный процесс в зоне воспаления [3], с другой — служит весьма важным диагностическим и прогностическим показателем тяжести воспалительного процесса [5].

ВЫВОДЫ

1. В механизмах влияния химических загрязнителей производственной среды ведущую роль играют интенсификация процессов свободнорадикального окисления, недостаточность и/или ингибирование компонентов антиоксидантной защиты.

2. Полученные результаты могут служить основой для организации профилактики нарушений состояния здоровья и работников не только нефтехимического производства, но и других отраслей промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камиллов Р.Ф., Самсонов В.М., Шакирова Э.Д., Шакиров Д.Ф. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности рабочих основных профессий нефтехимической промышленности. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и уст. мед.* 2010; (4): 11–14. [Kamilov R.F., Samsonov V.M., Shakirova E.D., Shakirov D.F. The morbidity with temporary disability among workers of petrochemical industry. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2010; (4): 11–14. (In Russ.)]
2. Камиллов Ф.Х., Шакиров Д.Ф. Состояние метаболических процессов в организме у рабочих, занятых в химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности. *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* 2008; 2 (2): 679–680. [Kamilov F.Kh., Shakirov D.F. Status of metabolic processes in the body of the workers employed in the chemical, petrochemical and refining industries. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2008; 2 (2): 679–680. (In Russ.)]
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины.* СПб. 2008; 550 с. [Ketlinskiy S.A., Simbircev A.S. *Tsitokiny.* (Cytokines). St. Petersburg. 2008; 50 p. (In Russ.)]
4. *Лабораторные методы исследования в клинике.* Под ред. В.В. Меньшикова. М. 1987; 455 с. [*Laboratornyye metody issledovaniya v klinike.* (Laboratory methods in clinic.) Ed. by V.V. Men'shikov. Moscow. 1987; 455 p. (In Russ.)]
5. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1, 2). *Сибир. мед. ж.* 2008; 6 (8): 5–8. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (part 1, 2). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 6 (8): 5–8. (In Russ.)]
6. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. *Хемилуминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине.* Уфа: Из-во БГМИ, 1995; 90 с. [Farkhutdinov R.R., Likhovskikh V.A. *Khemilyuminestsentnye metody issledovaniya svobodnoradikal'nogo okisleniya v biologii i meditsine.* (Chemiluminescent methods of research of free radical oxidation in biology and medicine.) Ufa: Publisher Bashkir State Medical Institute. 1995; 90 p. (In Russ.)]
7. Цыбиков Н.Н., Баранов С.В., Кузник Б.И. и др. Уровень белка теплового шока-70, цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкости при пародонтите. *Стоматология.* 2014; 1: 16–18. [Tsybikov N.N., Baranov S.V., Kuznik B.I. et al. Serum, oral and gingival fluid levels of heat shock protein-70, cytokines and their autoantibodies by periodontal disease. *Stomatologiya.* 2014; 1: 16–18. (In Russ.)]
8. Glock G., McLean P. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphatdehydrogenase and 6-phosphogluconatedehydrogenase of rate liver. *J. Biochem.* 1953; 55 (3): 400–408.
9. Whittam B., Ager M. Vectorial aspects of adenosinetriphosphatasae activity in erythrocyte membranes. *J. Biochem.* 1964; 93 (2): 337–340.