ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ»

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

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты: академик РАН, д.м.н., проф. Заслуженный деятель науки РФ Н.В. Зайцева

д.м.н., профессор, Н.Н. Малютина

Пермь – 2014 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	5	
Глава 1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		
Глава 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35	
	2.1. Объекты и объемы исследования	35	
	2.2. Гигиенические методы исследования	41	
	2.3. Психологические, клинико-функциональные и		
	лабораторно-инструментальные методы исследования	48	
	2.4. Методы статистической обработки	59	
Глава 3	САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ		
	ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА		
	ОБСЛЕДУЕМОГО КОНТИНГЕНТА	60	
	3.1. Гигиеническая характеристика условий труда	60	
	3.2. Определение содержания метанола и формальдегида в		
	биологических жидкостях (кровь и моча) у работников		
	химического производства	76	
Глава 4	АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ		
	ИЗУЧАЕМОГО ХИМИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ		
	МЕТАНОЛА	80	
	4.1. Анализ общесоматической заболеваемости работников		
	химического производства	80	
	4.2. Оценка связи онкологической заболеваемости		
	работников химического производства с работой	87	
	4.3. Изучение взаимосвязи показателей детской		
	заболеваемости врожденными пороками развития и		
	факторов рабочей среды, влияющих на их родителей	89	
Глава 5	комплексное изучение качества жизни,		
	ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И СОСТОЯНИЯ		
	АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ СЕРДЕЧНО-		

	СОСУДИСТОИ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ	
	ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА	95
	5.1. Оценка качества жизни и состояния психического	
	здоровья обследуемых работников	95
	5.2. Анализ адаптационных нарушений и механизмов	
	функционирования системы кровообращения	103
Глава 6	изучение особенностей состояния	
	ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У РАБОТНИКОВ	
	ПРОИЗВОДСТВА МЕТАНОЛА И ФОРМАЛЬДЕГИДА	109
	6.1. Сравнительный анализ содержания метанола и	
	формальдегида в биосредах (кровь и моча) обследуемых	
	работников	109
	6.2. Характеристика изменений общеклинических и	
	биохимических показателей у работающих на химическом	
	производстве	113
	6.3. Оценка нарушений иммунитета у работников	
	химического производства, экспонированных к метанолу и	
	формальдегиду	133
	6.4. Изучение генетических нарушений у работников	
	химического производства	140
	6.5. Исследование изменений показателей	
	инструментальных методов диагностики	141
Глава 7	МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ	
	ИНФОРМАТИВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ	
	БИОМАРКЕРОВ КАК КРИТЕРИЯ МОНИТОРИНГА	
	ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ	155
	7.1.Обоснование выбора комплекса биомаркеров нарушений	
	клинико-биохимических показателей крови при	
	неблагоприятном воздействии метанола и формальдегида на	

основании установленных корреляционных связей и			
реперных уровней	155		
7.2. Обоснование выбора комплекса биомаркеров			
нарушений иммунитета при неблагоприятном воздействии			
метанола и формальдегида на основании установленных			
корреляционных связей и реперных уровней	170		
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	179		
выводы	211		
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	214		
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ			
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ			
ПРИЛОЖЕНИЕ			
АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ	248		

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В соответствие 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).

По данным литературы 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 работника. формирование нарушений здоровья 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) с их содержанием в биологических средах работающих (кровь, моча), существенно превышающих

контрольные (фоновые) уровни и являющихся репрезентативными маркерами возлействия.

- 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 токсикогигиенической 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 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 осуществлении краю при государственного санитарноэпидемиологического 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 27.03.2014Γ.); формальдегиду работников (акт внедрения ОТ центром профпатологии и отделением терапии «НУЗ ОКБ на станции Пермь-2 ОАО «РЖД» эндотелиальной дисфункции (акт диагностике внедрения 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 лечебнопрофилактических 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), сенсибилизации (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, Федерального 2011), Первом съезде терапевтов Приволжского Российской Федерации (Пермь, 2011), X Всероссийском конгрессе «Профессия и (Москва, 2011), Второй Всероссийской научно-практической здоровье» международным конференции участием «Гигиенические c медикопрофилактические технологии управления рисками здоровью населения» (Пермь, 2011), Научно-практической конференции молодых ученых в рамках 17й международной выставки «Медицина и здоровье» (Пермь, 2012), Научной сессия 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 международным участием «Актуальные направления развития социальногигиенического 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 паспорту специальности 14.02.01 – гигиена (пункт 3) и 14.02.04 – медицина труда (пункты 1, 10, 11).

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.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К приоритетным проблемам гигиены и медицины труда относится изучение влияния факторов производственной среды на здоровье работников в условиях современных предприятий [90].

В настоящее время активно изучается химическая безопасность как проблема эпидемиологической науки неинфекционных заболеваний, решаются актуальные проблемы по химической безопасности в системе государственного регулирования [70, 122].

Гигиенической оценке организации труда в различных направлениях химической отрасли промышленности посвящены как отечественные [7, 37, 66, 75, 101, 113, 119, 123] так и зарубежные источники [159, 174, 179, 228], в которых описывается работа в условиях как с превышением ПДК и ПДУ химических веществ на рабочем месте, так и без превышения, однако с выделяением нарушений здоровья у обследованных работников.

Большое внимание в современной науке по гигиене и медицине труда отводится оценке профессионального риска нарушений здоровья при определенных условиях труда, в том числе в условиях химических производств [13, 32, 38, 48, 64, 121]. Предложенная методика, вероятно, является наиболее оптимальной для прогнозирования развития заболеваемости в определенных условиях труда.

Однако, несмотря на имеющийся арсенал гигиенических исследований и проводимую работу специалистами данной отрасли науки проблема профессионального здоровья и безопасности в ближайшем будущем остается весьма актуальной.

Широко представленная химическая промышленность в России активно исследуется специалистами гигиены и медицины труда, но, несмотря на это по отдельным отраслям остается еще малоизученной.

Химическая отрасль промышленности в РФ является одним из ключевых направлений развития современной экономики и занимает исключительное положение, поскольку она представляет научно-производственную базу для очень многих областей промышленного производства: черной и цветной металлургии, нефтехимической, коксохимической, целлюлозно-бумажной, пищевой промышленности, промышленности строительных материалов и ряда других [22].

эффективным, востребованным Достаточно считают производство метанола, как продукта органического синтеза. В течение последнего десятилетия страна расширила свои производственные мощности по выпуску метилового спирта на две трети. В настоящее время Россия является четвертым по величине в мире производителем метанола. До 2020 года запланировано строительство новых метанольных заводов. На внутреннем рынке также широко используется метиловый спирт, его отраслевая структура потребления составляет: 53,6% – производство формальдегида, 20,3% – производство катализаторов, 26,1% – другие продукты [72].

Метанол является одним из важнейших по значению и масштабу продуктов органического производства. Впервые он был обнаружен в 1661 году в древесном спирте и только в 1834 году выделен путем сухой перегонки древесины [52; 71].

В настоящее время известны различные способы получения метанола: сухая перегонка древесины, термическое разложение формиатов, омыление метилхлорида, гидрирование метилформиата, каталитическое неполное окисление метана, каталитическое гидрирование окиси и двуокиси углерода. Современный промышленный синтез метилового спирта состоит из трех основных стадий: первая — получение смеси окиси углерода и водорода (синтезгаз); вторая — получение метилового спирта-сырца; третья — выделение и очистка метилового спирта [71].

Самым крупным потребителем метанола в РФ является газодобывающая отрасль – до 40%. Объем потребления метанола в газовой промышленности России к 2030г. составит более 1 млн. тонн в год, что в 3 раза больше, чем в 2010г. Метанол распространённым является самым ингибитором гидратообразования и обладает лучшим соотношением цена – технологическая эффективность. Используется метанол в газовой промышленности в виде метанол-сырца при добыче и транспортировке природного и попутного газов, при испытании скважин и частично для осушки природного газа. В настоящее время проводятся исследования новых промышленных процессов в синтезе органических соединений и жидкого топлива, альтернативного нефти, где ключевая роль в решении проблемы отводится метанолу [36; 74; 141]. В нефтехимической промышленности ОН используется как основа производстве изопрена через формальдегид и изобутилен, также метилтретбутилового В нефтедобывающей производстве эфира. промышленности метанол используется очень мало, поскольку добыча природного газа осуществляется в больших объемах, чем добыча нефтяного попутного газа. В химической промышленности метанол используется в качестве полупродукта для многих промышленных синтезов [22; 111]. Основной расход приходится на производство формальдегида (27%); метил хлорида, метилен хлорида (13%); метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), трет-амилметилового эфира (ТАМЭ) – 15% и в других отраслях промышленности [22]. Производство метанола в Пермском крае одно из самых динамично развивающихся химического производства, представляет собой видов крупнейшего поставщика производимых продуктов России, объем производства которого составляет до 80% [72].

Формальдегид является промышленным и бытовым загрязнителем. Используется в производстве удобрений, клеев, бумаги, фанеры, и мебельном производствеввиде карбамидо-формальдегидных смол. Применяется с целью химической инактивации (умерщвление вирусов и бактерий) в так называемых

«убитых» вакцинах — в одной вакцине содержится 500 мкг/мл формальдегида. Кроме этого в биологии и медицине используется 10 % водный раствор формалина для фиксации трупных тканей в анатомических и гистологических целях. В сельском хозяйстве применяется в качестве гербицида и фунгицида. Также встречается в косметике, средствах личной и домашней гигиены. Содержится в некоторых пищевых продуктах (копченых рыбных продуктах, колбасах, сыре, зерне) как консервант. Городской смог, табачные изделия, сигаретный дым, открытые камины, являются источниками формальдегида [52]. Общее поступление с пищей в сутки у человека составляет около 1,5 — 14,0 мг, с питьевой водой около 0,2 мг, с воздухом 1,0 — 5,0 мг [153].

Работники, контактирующие с метанолом и формальдегидом в условиях производственного процесса, подвергаются воздействию данных химических веществ на организм, что подробно описано в параграфах 1.2 и 1.3, где отражены нарушения здоровья при превышении ПДК и ПДУ на рабочих местах.

Физико-химические свойства метанола и формальдегида, отрасли применения, пути поступления в организм

Метанол (метиловый спирт, древесный спирт, СН₃ОН) — простейший представитель предельных спиртов, одноатомный спирт жирного ряда. Представляет собой бесцветную, прозрачную, легко летучую, огнеопасную жидкость с характерным запахом, напоминающим этиловый спирт. Смешивается с водой в любых соотношениях, с эфиром, спиртами и органическими растворителями. Температура кипения +65°C. Плотность — 0,81 г/см³. Молекулярный вес 32,04.

Получают метанол из оксида углерода и водорода под давлением с обязательным участием катализаторов, при сухой перегонке дерева. При окислении метанола образуется формальдегид [40; 52].

Формальдегид (муравьиный альдегид, метаналь, $\mathrm{CH_2O}$) — первый член ряда альдегидов, является наиболее реакционно способным среди органических соединений. Содержит карбонильную группу, связанную с двумя водородными

атомами, что обеспечивает стабильность карбонильной группе и не подвергается изменениям, вызываемым присутствием других радикалов [52; 116]. Внешний вид — бесцветный газ с резким неприятным удушливым запахом. Молекулярная масса 30,03. Плотность 0,8153 (-20°C, г/см³). Водный раствор формальдегида (35-40%) называется формалином. Хорошо растворим в воде и полярных растворителях. В мягких условиях формальдегид окисляется до муравьиной кислоты, а в жестких до двуокиси углерода и воды. При восстановлении превращается в метанол [52; 116].

Влияние метанола и формальдегида на организм

Поступление метанола в организм человека возможно ингаляционным, пероральным и накожным путями, о чем свидетельствуют случаи профессиональных отравлений [81]. Преимущественно отравление происходит при приеме метанола внутрь. Чрезкожное и ингаляционное поступление связано с особыми условиями (например, длительное пребывание в атмосфере, содержащей химическое вещество или облив поверхности тела без дегазации) [11; 208].

При поступлении через желудочно-кишечный тракт метанол быстро всасывается, при поступлении в дозах 71-84 мг/кг уже через 3 часа уровень его достигает 4,7-7,6 мг/100 мл [11].

При ингаляционном воздействии в течение 3-4 часов метанол определяется в концентрации 1-3 мг/100 мл. У здоровых добровольцев после 8 часовой ингаляции 50-300 мг/м³, максимальное выделение с мочой завершалось через 12 часов. Задержка в легких составляла в среднем 58% [11]. При перкутанном поступлении максимальная адсорбция наблюдается в течение 35 минут, затем постепенно снижается.

Выделяется метанол с выдыхаемым воздухом до 5-70%, с мочой в неизменном виде и в виде глюкуронида в 1-10% случаев [136]. Муравьиная кислота, как метаболит метанола, выводится с мочой в 5-9% от поступившей дозы [55].

Метанол, который не выделился с выдыхаемым воздухом и мочой в неизменном виде, медленно метаболизируется и распределяется между органами и тканями, наибольшее количество его накапливается в печени, почках, меньше в мышцах, жире и головном мозге [14]. Установлено, что часть поступившего в организм метанола, через несколько суток выделяется слизистой оболочкой в просвет желудка и затем снова всасывается. Наибольшее накопление и метаболизм метанола протекает в печени. Окисление метанола происходит при действии алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомальной системы печени и каталазно-пероксидазной системы [14]. Среди АДГ выделяют 4 класса: I, II, III, IV. АДГ I и IV имеют невысокую способность к окислению метанола, в то время как АДГ II и III не обладают такой активностью вовсе [4].

При окислении образуется токсичное вещество — формальдегид. Часть формальдегида связывается с белками крови, но большая его часть очень быстро (несколько минут) превращается в муравьиную кислоту, которая затем метаболизируется очень медленно. Дальнейший обмен метанола осуществляется в лимоннокислом цикле Кребса до его конечных продуктов окисления — СО₂ и H₂O. За счет образования формальдегида и муравьиной кислоты, а также медленного распада метанола обеспечивается тяжесть интоксикации [11; 14].

Формальдегид поступает в организм ингаляционным, пероральным и накожным путем. При поступлении ингаляционно формальдегид адсорбируется в верхних дыхательных путях, около 70-80% окисляется до формиат-иона и СО₂, и выводится с выдыхаемым воздухом [55; 118; 197]. После проникновения в кровяное русло быстро концентрируется в тканях. Распределение по органам и тканям происходит неравномерно. Максимальный уровень выявляется в тканях с интенсивным клеточным делением: в кроветворных органах, лимфоидной ткани, слизистой оболочке кишечника, а также в органах с высокой скоростью синтеза белка – слюнных железах и поджелудочной железе. При пероральном поступлении 12 наибольшее через часов количество формальдегида обнаруживается в костном мозге [81]. Доказано, что при содержании в плазме крови $1,07 \pm 0,25$ мг/л формальдегида, в печени обнаруживается $1,7 \pm 0,87$ мг/кг. Метаболизм формальдегида всех млекопитающих аналогичен [174].

Формальдегид является активным метаболитом для ряда метилированных соединений. Он образуется в печени при действии микросомальной диметилазы, при биотрансформации дигалоидпроизводных метана и метилметакрилата [14]. Ряд авторов считает, что формальдегид является естественным компонентом человеческого организма, используемый для синтеза тимидиновых, пуриновых и других кислот, образуется при разрушении серина и в меньшей степени других аминокислот. При попадании в кровь через ряд ферментативных превращений в печени окисляется до муравьиной кислоты, одновременно в печени образуется метиловый спирт (реакция дисмутации). Далее муравьиная кислота метаболизируется под действием формиатдегидрогеназы до СО2 или вовлекается в систему тетрагидрофолиевой кислоты в обмен одноуглеродных остатков [174; 194]. Формальдегид легко взаимодействует с белками, аминами, амидами, нуклеопротеидами, нуклеиновыми кислотами. Часть формальдегида, которая не подвергается биотрансформации, быстро проникает в органы и ткани. Основные превращения метанола проходят в печени [14; 118].

Метанол является сильным нейрососудистым и протоплазматическим ядом, нарушает окислительное фосфорилирование в системе цитохромоксидазы, вызывая дефицит АТФ особенно в головном мозге и сетчатке глаз, способствует демиелинизации и последующей атрофии зрительного нерва, а из-за блокирующего влияния метанола и муравьиной кислоты на клеточные дыхательные ферменты способствует развитию метаболического ацидоза [11; 56; 79; 132]. Обладает сильным раздражающем действием на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз. При этом, пороговая концентрация метанола, действующего на головной мозг составляет 0,00146 мг/л, что ниже, чем пороговый уровень обонятельных ощущений – 0,014-0,011 мг/л [115].

Формальдегид – раздражающий газ, является ядом с общетоксическим действием на организм. Поражает нервную систему, дыхательные пути, печень,

почки, органы зрения. Инактивирует ряд ферментов, угнетает синтез C. кислот, нарушает обмен витамина Обладает нуклеиновых сенсибилизирующим, канцерогенным, тератогенным, эмбриотоксическим и мутагенным действием [11; 73; 88; 114; 132].

Поражение нервной системы метанолом и формальдегидом доказано экспериментальным путем [11; 132; 220]. Установлено, что при воздействии формальдегида развиваются повреждения мембраны нейронов [149], происходит нарушение синаптической передачи за счет изменение функции белков, участвующих в антероградном аксональном транспорте [180]. Показано обратимое уменьшение объема полушарий и количества гранулированных клеток зубчатой извилины лимбической системы, ответственной за память, формирование обучение новых программ поведения [11: 211]. Нейротоксичность формальдегида также объясняется активацией перекисного окисления [167; 242].

Проявления сердечно-сосудистой недостаточности и коллапс описаны в литературе у пациентов при употреблении формальдегида с целью умышленного отравления в дозе 517 мг/кг, отмечена гипотензия и тахикардия. У экспериментальных животных после 90 дневного воздействия 150 мг/кг/день отмечалось развития миокардиодистрофии [227].

Преднамеренное проглатывание формальдегида приводит к развитию атрофии, кровоизлияний и некроза слизистой оболочки желудка, гепатомегалии и развитию желтухи [183]. Рядом авторов доказано развитие токсических гепатитов и панкреатитов у экспериментальных животных [145; 170].

У экспериментальных животных после 90 дневного воздействия 150 мг/кг/день формальдегида отмечалось развитие множественных глубоких язв желудка, гепатита и снижение альбумина в плазме крови, в другом исследовании при добавлении в питьевую воду 300 мг/кг/сут в течение 12 месяцев у крыс наблюдалось увеличение случаев развития железистой и плоскоклеточной гиперплазии желудка [227].

Формальдегид и метанол способствуют развитию дегенеративных повреждений печени: десквамацию эндотелиальных вызывают клеток, пролиферацию звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, зернистую дистрофию, способствуют уменьшению количества гликогена и нарушают распределение [81]. Клинически кислых мукополисахаридов проявляется признаками поражения печени c увеличением биохимических печеночных проб неспецифического характера [53; 105].

Развитие у человека острой почечной недостаточности со смертельным исходом в течение 24 часов описывают авторы после преднамеренного проглатывания формальдегида [183]. В эксперименте на крысах, после воздействия формальдегида в дозе 82 мг/кг/сутки в питьевой воде наблюдается папиллярный некроз, а при увеличении дозы до 109 мг/кг/сутки присоединяется снижение количества мочи, увеличение ее плотности и появление выщелоченных эритроцитов [224].

Рядом авторов описывается поражение глаз при влиянии метанола на организм, развитие демиелинизации и последующей атрофии зрительного нерва [11]. Думброа Н.Е с соавт. в эксперименте на взрослых крысах выявили наибольшую чувствительность к метанолу пигментного эпителия сетчатки, ганглиозных клеток и отростков мюллеровских клеток. Реакция пигментного эпителия заключалась в активации его функционирования, затем развивались нарушения, которые восстанавливались внутриклеточные за счет белковосинтетической и энергообразующей функций клеток. Ганлиозные клетки мюллеровских изменялись однонаправленно, И отростки нарастали деструктивные изменения ультраструктур [25].

Ряд исследователей в эксперименте показали, что при воздействии формальдегида происходит активация перекисного окисления липидов в крови, печени, почках и яичках взрослых крыс [185; 200; 218; 245; 246]. Zhou et al. в своем исследовании доказали, что при введении витамина Е крысам после 12 часовой ингаляции формальдегида (8 ppm) в течение 2 недель отмечено

снижение тестикулярной токсичности [246], однако значимых положительных результатов защиты от окислительного повреждения по плазме крови, печени и мозгу крыс получено не было [165; 166].

Формальдегид обладает раздражающим действием на верхние дыхательные пути. Из-за высокой растворимости в воде, при вдыхании формальдегида, он быстро распадается, связывается с белками и другими макромолекулами, часть поступает в кровоток [53; 65; 105]. Описывают пороговые концентрации, вызывающие ощущение запаха формальдегида — 0,07 мг/м3 [118].Отмечено в результате 6 недельного эксперимента при вдыхании крысами концентраций 6, 10 или 15 ррт формальдегида в течение 6 часов в день увеличение пролиферации клеток полости носа и в дальнейшем развитие плоскоклеточного рака полости носа [192].

В исследовании Kyong H.A., 2010 определили важный биомаркер метаплазии респираторного эпителия – увеличение экспрессии белка альдо-кето редуктазы IB 10 семейства на культурах клеток бронхов крыс, экспонированных к формальдегиду [177]. Получены сведения об участии альдо-кето редуктазы IB 10 семейства в метаболическом пути ретиноевой кислоты, регулирующей дифференцировку и супрессию роста трансформированных клеток [77; 207].

Wang et al. при обследовании работников фабрик, контактирующих с формальдегидом в концентрации $3,07\pm5,83$ мг/м 3 , отмечает снижение вентиляционной функции легких [233], а Hong et al. при небольших превышениях формальдегида в воздухе рабочей зоны не описывает снижение вентиляционных функций [173].

Mendell et al. выявили усиление чувствительности к воздействию формальдегида у лиц имеющих аллергические реакции и заболевания верхних дыхательных путей, отмечают их более частые обострения [175; 190]. Доказано усиление аллергии на домашнюю пыль под влиянием формальедгида [143], а в проведенном исследовании Ezratty et al. в 2007г. – усиление аллергии на пыльцу трав не доказано [155]. Еще в 1999г. Sakamoto et al. описывает сенсибилизацию к

формальдегиду и образование общего IgE. Другими авторами определен специфический IgE к формальдегиду в группах людей, подвергшихся его воздействию [150; 152; 165; 181]. Однако, случаи бронхиальной астмы описаны только в небольшом количестве случаев, а механизмы ее развития авторами не раскрыты [133; 181].

Xu et al., 2002 отмечают развитие реакции кожной сенсибилизации у животных подопытных И связывает ЭТОТ процесс c vвеличением провоспалительных цитокинов. Другими авторами, также описывается участие провоспалительных цитокинов в смывах из верхних дыхательных путей при контакте с формальдегидом [178]. Доказано, что формальдегид вызывает аллергический контактный дерматит, который часто переходит в хроническую форму [217]. Формалин вызывает заболевания ногтей, крапивницу, уменьшение потоотделение контактировавших участков кожи. Отмечается зуд, гиперемия, инфильтрация, иногда развивается мокнущая экзема [52; 118].

Рядом авторов отмечена гематотоксичность формальдегида. В эксперименте in vitro снижение устойчивости выявлено эритроцитов, увеличивался их гемолиз при обработке формальдегидом в концентрации выше 1,33Ч10-7 моль/л. [26]. В экспериментах по клеточному составу крови в литературе имеются некоторые расхождения. В исследовании Feng et.el. 1996 не выявили различий в уровне эритроцитов и гемоглобина у работников, экспонированных к формальдегиду. В то время как Tong et. al., 2007 и Yuan et.al., 2007 показывают снижение гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у стажированных работников.

Доказано влияние метанола и формальдегида на иммунные механизмы. При проведении обследования жителей, проживающих в комбинированной химической нагрузке фенолом и формальдегидом в сроке более 10 лет, зарегистрировано снижение содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических, иммуноглобулина класса А и достоверно более низкой фагоцитарной активностью [21]. У авторов Ye et al., 2005 в исследовании

выявлено увеличение В-лимфоцитов, снижение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, при этом Т-супрессоры остались неизменными [238].

При остром отравлении крыс метанолом доказано развитие супрессии иммунных реакций Th1-лимфоцитов и Th2-лимфоцитов. Под влиянием метанола в дозе 0,75 DL50 в периферической крови концентрация ИЛ-4 (продуцируется Th2-лимфоцитами) снижалась в большей степени, чем ИЛ-2 (продуцируется Th1-лимфоцитами) [27].

Увеличение селезенки и лимфоузлов у человека описывают авторы при употреблении формальдегида внутрь, однако этот эффект был вероятно вторичным, на фоне обширных некрозов и кровоизлияний в желудочно-кишечном тракте [183]. При проведении эксперимента на крысах Vargova et al., 1993 доказали, что при добавлении в питьевую воду в течение 4 недель 20, 40 или 90 мг/кг/ сут. формальдегида увеличение лимфоузлов наблюдалось на дозе 40 мг/кг/сут., селезенка увеличивалась при увеличении дозы до 90 мг/кг/сут., также у них отмечалось снижение уровня IgG и IgM [229]. В исследованиях на крысах доказано развитие морфологических изменений белого вещества селезенки после экспозиции формальдегидом [161].

Описывают нарушения репродуктивной функции при контакте формальдегидом: нарушения менструального цикла, самопроизвольные аборты у работниц электронной и полупроводниковой промышленности; альгоменоррея, заболевания гиперменструальный синдром, шейки матки, придатков влагалища у женщин швейной и текстильной промышленности [5]. исследовании Xu S.Y.et al., 2007 показали развитие нарушений менструальной функции у 70 % работниц фабрики пищевых добавок при вдыхании формальдегида на рабочем месте от 0,82 до 5,96 мг/м³ [237]. Мета анализ неблагоприятных исходов беременности, проведенный в 2001г Collins et al. показал некоторые доказательства повышенного риска работниц. экспонированных к формальдегиду (OR1,4, 95%CI 0,9-2,1). В ретроспективном

исследовании случай-контроль выявлена ассоциация между самопроизвольными абортами и воздействием формальдегида (OR 3,5, 95% CI 1,1-11,2) [146].

В эксперименте на крысах показано эмбриотоксическое действие формальдегида — беременным крысам в питьевой воде давали формальдегид в дозах 0,74. 148 и 185 мг/кг на 6-15 дни гестации, на 18 день выявлено у 1/3 плодов пороки развития внутренних органов, недостаток в массе плода. Беременные крысы получавшие 60 мг/кг метанола, погибали на 18 день беременности (из 34 особей погибло 2/3 испытуемых), а из 12 выживших, беременными остались только 8 особей, у которых наблюдалось снижение массы плода [227]. Были отмечены изменения в морфологии сперматозоидов у крыс, при добавлении формальдегида в питьевую воду в дозе 200 мг/кг/сут. в течение 11 дней, отмечено увеличение аномальных сперматозоидов более чем на 5% [144], а также морфологические изменения в эпителии семенных каналов [164; 198].

Известно, что формальдегид обладает канцерогенной активностью. В приказе Минздрава РФ №302 н от 12.04.2011г. [83] формальдегид указан как канцероген для человека, однако на основании проведенных эпидемиологических исследований он относится ко II-а группе — вероятный канцероген для человека и доказанный канцероген для животных.

Смулевич В.Б., длительно занимавшийся вопросами профессионального рака, описывает у работников, экспонированных к формальдегиду, повышенный риск развития рака кожи (дезинфекторы, бальзамировщики), опухоли верхних дыхательных путей - носовой полости, околоносовых пазух и носоглотки (мебельное производство), полости рта, глотки, желудка, толстого кишечника, предстательной железы, легких, лейкозов (производство формальдегида) [104]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях профессиональных групп работников промышленных предприятий, населения оценена связь между воздействием формальдегида Наиболее И риском развития рака. информативными исследованиями являются следующее [158]. Рак носоглотки является наиболее редкой формой рака, ежегодно заболеваемость составляет менее 1 на 100 000 человек в мире. В эпидемиологических исследованиях случай-контроль при изучении профессиональных групп доказано, что формальдегид вызывает рак носоглотки у лиц длительно экспонированных к формальдегиду (более 10 лет стаж) и имеющих превышения ПДК на рабочих местах. Доказано, что риск рака носоглотки увеличивается с дозой экспозиции и длительности воздействия. При малых концентрациях ОR 1,6 (95% CI 1,0-2,8), при высоком уровне экспозиции ОR составляет 13,3 (95%CI 2,5 -70) [134; 172; 206; 230; 234].

В исследованиях показано увеличение рисков развития лимфопролиферативных заболеваний — болезни Ходжкина и множественной миеломы [135; 244], миелолейкоза [135; 194; 201; 243]. Воѕеtti С. et al., 2008 вывили риск развития лейкоза на профессиональных группах, но не у промышленных рабочих [138].

На экспериментальных животных доказано развитие рака пазух носа [191], опухоли желудка, кишечника и легких [173; 193].

Несмотря на определенную изученность канцерогенности формальдегида, механизмы его участия в канцерогенезе остаются не совсем ясными. Предполагается, что мутации гена происходят опосредованно, при развитии оксидативного стресса, на фоне цитотоксической пролиферации клеток [194].

Формальдегид оказывает мутагенное действие. Генотоксичность его доказана на бактериях, дрожжах, грибах, растениях, насекомых и клетках млекопитающих *in vitro* [118; 130; 194]. Формальдегид является химическим веществом с высокой реакционной способностью, быстро реагирует с моноаминами и амидами, а также способен ковалентно связываться с белками и ДНК [191; 209; 222].

Рядом авторов в эксперименте доказано увеличение экспрессии онкогена MDM 2 в ответ на воздействие формальдегида [142; 148; 191]. В литературе описывают эффекты формальдегида, вызывающие изменения генов,

ответственных за апоптоз, ряд иммунологических эффектов и обмен веществ, а также сингальную трансдукцию. В результате чего формируется высокий риск развития заболеваний, связанных с этими нарушениями [171; 186]. Доказано развитие нарушений ДНК периферических лимфоцитов у работников, контактирующих с формальдегидом [176; 225]. В исследовании случай – контроль доказано увеличение частоты выявления микроядер в лимфоцитах крови и появление в них хроматидных изменений [235; 238]. При действии формальдегида в течение нескольких лет в концентрациях 30,5 130 и 317 мкг/м3 выявлялось аберрантные клетки [147; 235].

Клинические проявления отравления метанолом и формальдегидом

Отравления метиловым спиртом встречается при употреблении его внутрь при случайном заглатывании либо с целью опьянения или суицида. Отравление возможно уже при приеме 7-10 мл метанола, при приеме 30 мл и более развиваются тяжелые интоксикации. Смертельная доза метилового спирта считается в среднем 100 мл. Однако, определенную роль в клинической картине играет индивидуальная чувствительность человека к метанолу. Иногда встречаются лица, у которых прием небольших доз метанола не вызывает никаких субъективных изменений. При групповых отравлениях летальность в среднем составляет 30-40% [11].

Метанол начинает циркулировать В крови через ОДИН И обнаруживается в ней в течение 3 - 4 дней. Наиболее долго определяется в спиномозговой жидкости – до 45 суток. Тяжесть отравления зависит от индивидуальной чувствительности и дозы поступившего вещества. Выделяют три стадии отравления. Первая – наркотическая, проявляющаяся своеобразной эйфорией, тяжелой головной болью, вялостью, нарушением координации движений. Это состояние быстро сменяется тяжелым сном, после пробуждения пациенты отмечают потерю зрения, переходящую в слепоту. Вторая стадия – ацидотическая, сопровождается затрудненным дыханием, тахикардией, поверхностным аритмией, миокардиодистрофией, пульсом, токсическим

поражением почек. Третья стадия – поражение центральной нервной системы, проявляется токсической энцефалопатией, слепотой, общим беспокойством, страхом смерти. Если не оказать своевременно медицинскую помощь, смерть наступает на третьи сутки, лишь у 10 % после 3 суток [11; 52; 53; 56; 79].

Хронические интоксикации метанолом проявляются раздражением слизистых оболочек, общей слабостью, головными болями, треморе, диспептических проявлениях, увеличение печеночных проб в биохимическом анализе крови, тромбоцитопения. Поражение глаз характеризуется сужением границ цветного зрения, бледность сосков зрительного нерва и их отек, ослабление реакции зрачков на свет. Возникшая на ранних стадиях ретинальная дистрофия обратима, но развитие нейропатии зрительного нерва предотвращается [170].

Острое отравление формальдегидом развивается при ингаляционном поступлении паров и при заглатывании через рот. При поступлении через дыхательные пути развивается клиника острых конъюнктивитов, ринитов, ларингитов, трахеитов, бронхитов, вплоть до отека легких. Постепенно нарастает клиника поражения нервной системы (головокружение, судороги, страх, шаткая походка). При пероральном поступлении развивается ожог слизистых оболочек пищеварительного тракта с развитием кровавой рвоты и поноса, развивается острый нефрит, анурия, нарушения дыхания.

Хроническое отравление сопровождается симптомами поражения нервной системы (головные боли, нарушения сна, зрения, атаксия, энцефалопатия). Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки. Формальдегид вызывает поражение ногтей, боли в концах пальцев, развитие дерматитов, экзем аллергического характера, крапивницы по всему телу, расстройства потоотделения, температурные нарушения. Описано развитие таламического синдрома, диспептических расстройств.

При изучении профессиональных групп доказано, что сочетанное действие формальдегида и ионизирующего излучения резко усиливает токсическое

действие формальдегида [98]. При сочетании действия вибрации и формальдегида — токсичность увеличивается в 2-3 раза [126]. При воздействии формальдегида в условиях электрического поля напряженностью 150 D/см — усиливаются тормозные процессы и увеличивается латентный период [78].

Морфологическая картина на аутопсии при отравлении высокими дозами метанола представлена резким нарастанием патоморфологических изменений в центральной нервной системе и легких. Гистологические исследования подтверждают развитие полнокровия во всех органах и тканях. При этом, чем больше принятая доза метанола, тем сильнее выражено нарушение сосудистой проницаемости. При отравлении смертельными дозами метанола нарушения в нервной системе проявляются изменением формы и величины нервных клеток, нейрофибриллярная сеть у них становится разряжена, отмечается накопление значительного количества липофусцина, что свидетельствует о тканевой гипоксии на фоне обмена веществ. Наряду с тяжелыми дистрофическими изменениями наблюдается некробиоз и распад клеток. Наибольшее поражение отмечается в нервных клетках солнечного, ауэрбаховского и мейснеровского сплетений. В зрительном нерве обнаруживается набухание и дистрофические изменения в нервных клетках ганглиозного слоя сетчатки - тигролиз, вакуолизация цитоплазмы, сморщивание клеточных ядер [156]. Перечисленные изменения равномерно распределяются в сетчатке. Выявляется восходящая дегенерация зрительного нерва – венозное полнокровие, кровоизлияние, отек, распад нервных волокон. Тяжелые дистрофические и атрофические изменения описывают в слуховом нерве [81; 160]. Сосудистые расстройства в коре имеют диффузный характер [81; 154]. В легких развивается сладж – синдром в сосудах, кровоизлияния, слущивание бронхиального И альвеолярного эпителия, проявления острой альвеолярной эмфиземы, ателектазов и дистелектазов, разрыхление лимфоидной ткани [117]. Выявляются в почках неравномерное кровенаполнение клубочков, зернистая дистрофия проксимальных канальцев, ишемия коры почек. В печени также кровоизлияния, жировая и ацидофильная дегенерация в центре долек. В сердце при сублетальных дозах — зернистая дистрофия кардиомиоцитов, уменьшение гликогена и увеличение количества мукополисахаридов в местах отека. При летальных дозах — к перечисленному добавляется фрагментация кардиомиоцитов и кровоизлияния [81].

В настоящее время активно изучается, а также ведется разработка и совершенствование новых методов контроля химической нагрузки на организм человека [89; 107; 109; 110]. В литературе известно, что с 60-х годов ХХ века начинают описывать различные методы определения метанола в биологических средах, например, колориметрические и хроматографические способы определения [17; 47; 62; 125; 127]. Колориметрический метод определения метанола и формальдегида основан на определении формальдегида с хромотроповой кислотой из одной порции и формальдегида с метанолом, который был окислен до формальдегида в другой порции. По разности результатов определяют количества метанола. Однако, колориметрический анализ менее пригоден, т.к. при использовании данного метода определяется сумма соединений одного класса, а не определенное соединение.

Наиболее широкие аналитические возможности дает газохроматографический анализ, который обладает высокой эффективностью и чувствительностью, универсальностью, селективностью [60; 61].

Ряд авторов предлагают газохромотографический метод определения формальдегида в моче с дериватизацией о-гидроксиламином при использовании парофазного пробоотборника и детектора по захвату электронов. Предел обнаружения, установленный на здоровых добровольцах, составил 1,08 мкг/дм³ [245]. Кроме этого, данный метод нашел свое подтверждение в другом исследовании по обнаружению эндогенного формальдегида в пробах мочи пациентов с деменцией, гипертонией, сахарным диабетом [240]. В работе Н.В. Зайцевой с соавторами разработан и внедрен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющий определять формальдегид в

диапазоне от 0,001 до 2,000 мг/дм 3 при относительной погрешности 22% [29; 30; 31].

Определение формальдегида и метанола в биосредах более актуально, чем отбор проб и определение химических веществ в атмосферном воздухе, поскольку разовая непродолжительная проба в зоне дыхания может неадекватно отражать общее воздействие химических веществ на организм [110].

На основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что нарушения условий труда в производстве метанола и формальдегида представлены в клинических статьях и изучены не в полной мере, только как констатация состоявшегося факта. В основном изучены области применения метанола и формальдегида, распространенность в быту и окружающей среде, определены пути поступления, метаболизм и элиминация из организма, клинические проявления острых и хронических отравлений. В работах описывается воздействие данных химических веществ на организм профессиональных группах с различными уровнями превышения ПДК и ПДУ на все системы гомеостаза организма с развитием висцеропатий, мембранопатий и цитотоксических проявлений в виде мутагенного и канцерогенного действия. Вместе с тем, выявленные нарушения здоровья в профессиональных группах и на экспериментальных животных, по литературным данным, в большинстве случаев направлены на изучение определенной системы организма, а при комплексном изучении состояния здоровья работников предприятий, описывают уже состоявшиеся патологические изменения.

Складывается необходимость в систематизации условий труда профессиональной группы работников крупного химического предприятия (производство метанола и формальдегида) с целью их оптимизации.

Кроме этого, возникает необходимость поиска биомаркеров ранних нарушений здоровья от воздействия вредных факторов производства, что является целью нашего исследования. Для определения раннего негативного действия комплекса факторов рабочей среды в условиях современного

химического производства метанола и формальдегида представляется важным и необходимым изучение роли участия этих продуктов в метаболизме организма работника с целью выявления биомаркеров ранней диагностики, создание моделей и стандартов, на основании которых будет систематизирована и оптимизирована реабилитация, лечение и профилактика работников предприятия.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Гигиенические методы исследования

В соответствие с поставленными задачами использовались следующие методы исследования: гигиенические, эпидемиологические, клиниколабораторные, инструментальные, статистические, математические.

В качестве объекта исследования выбрано специализированное, крупное предприятие Пермского края по производству метанола и формальдегида.

Исследование проводилось в несколько этапов с 2009 по 2013гг.

На первом этапе проведено изучение условий труда работников химического производства (метанола и формальдегида) и состояния здоровья работников предприятия на периодическом медицинском осмотре в соответствие с приказом Минздрава РФ № 302н от 12.04.2011 [83].

На втором этапе проводили обследование и лечение работников изучаемого производства в условиях терапевтического отделения центра «Медицины труда» ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Определяли метанол и формальдегид в биосредах работников (кровь и моча), проводили изучение показателей общеклинического, биохимического анализов крови, перекисного окисления липидов сыворотки крови, до и после лечения, также иммунологические, генетические и инструментальные методы диагностики. Лечение проводилось всем работникам, проводили элиминационную, детоксикационную и органопротекторную терапию в течение 14 дней.

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, вибрации, электромагнитного поля, освещение, тяжесть и напряженность труда рабочих основных профессиональных групп.

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.

Измерения и оценка факторов производственной среды и трудового процесса проведены в соответствии с действующими нормативными и методическими актами (таблица 2.1).

Таблица 2.1 Перечень нормативных и методических документов для контроля за вредными факторами рабочей среды и трудового процесса, использованных в исследовании.

№	Статус документа	Наименование документа				
	Химические вещества					
	Нормативные документы					
1	ГН 2.2.5.1313-03	Предельно допустимые концентрации				
		(ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей				
		зоны				
Методические документы						
2	МУК 4.1.1300-03	Газохроматографическое измерение				
	МУК 4.1.1272-03	массовых концентраций метанола, н-				
		бутанола и п-ксилола в воздухе рабочей				
		30ны.				
		Измерение массовой концентрации				
		формальдегида флуориметрическим				
		методом в воздухе рабочей зоны и				
		атмосферном воздухе населенных мест.				
		Методические указания по сорбционно-				

	МУК 4.1.172-96	люминесцентному измерению			
	W13 K 1.1.1/2)0	концентраций формальдегида в воздухе			
		рабочей зоны.			
		Шум			
	Норм	ативные документы			
3	CH 2.2.4/2.1.8.562-	Шум на рабочих местах, в помещениях			
	96	жилых, общественных зданий и на			
		территории жилой застройки			
4	МУ 1844-78	Методические указания по проведению			
	1,10	измерений и гигиенической оценки			
		шумов на рабочих местах			
		Микроклимат			
	Норм	ативные документы			
7	СанПиН 2.2.4.548-96	Гигиенические требования к микроклимату			
		производственных помещений			
	Метод	дические документы			
8	МУК 4.3.1896-04	Оценка теплового состояния человека с			
		целью обоснования гигиенических			
		требований к микроклимату рабочих мест и			
		мерам профилактики охлаждения и			
		перегревания			
	Электро	омагнитное излучение			
		е (методические) документы			
9	СанПиН	Гигиенические требования к			
	2.2.2/2.4.1340-03	персональным электронно-			
		вычислительным машинам и			
		организации работы			
		Световая среда			
10	СНиП 23-05-95	Строительные нормы и правила РФ			
		Естественное и искусственное освещение			
	Метод	цические документы			
11	МУ утв. Минтрудом	Оценка освещения рабочих мест			
	PΦ № OT PM 01-98				
	и Главным				
	государственным				
	санитарным врачом				
	РФ № 2.2.4.706-98				
	Тяжесть и напряженность труда				
13	1	ебнадзора РФ Р 2.2.2006 – 05 «Руководство			

	по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового		
	процесса. Критерии и классификация условий труда».		
14	Методические указания по применению на предприятиях и в организациях железнодорожного транспорта «Руководство по		
	гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового		
	процесса. Критерии и классификация условий труда: руководство.		
	P 2.2.2006 – 05», 2009.		

Уровень метанола и формальдегида в воздухе рабочей зоны изучали в соответствии с Руководством 2.2.2006-05 [93]. Определяли среднесменную и максимальную разовую концентрации химического вещества. Средняя сменная концентрация - это концентрация, усредненная за 8-часовую рабочую смену. Максимальная разовая концентрация – концентрация химического вещества при выполнении работы процесса), (или на этапах технологического сопровождающихся максимальным выделением вещества в воздух рабочей зоны, усредненная по результатам непрерывного или дискретного отбора проб воздуха за 15 мин. Отбор проб воздуха для контроля осуществляли на рабочих местах с учетом технологических операций. Среднесменную концентрацию химических веществ выявляли приборами индивидуального контроля при непрерывном или последовательном отборе проб в течение 75 % смены при охвате основных рабочих операций, либо в течение всей ее продолжительности. Предельно допустимая концентрация (ПДК) формальдегида (среднесменная) соответствует 0.5 мг/м^3 , ПДК метанола 5 мг/м^3 (среднесменная) и 15 мг/м^3 (максимальная разовая) [18].

Уровень шума измеряли в соответствии с действующими гигиеническими нормами (табл. 2.1.) с использованием шумомеров ОКТАВА – 110 А. Измерения шума проводили на постоянных рабочих местах в помещениях цехов; при непостоянных рабочих местах измерения производили не менее, чем в трех равномерно распределенных точках рабочей зоны. Точки измерения на рабочих местах (рабочих зонах) выбирали на удалении не более 20м друг от друга и на

расстоянии 2 м от стен здания; при различии уровней звука в двух смежных точках более 5 дБА выбирали промежуточную точку.

Изучали микроклимат на рабочих местах с помощью аппарата Метеометр МЭС-2. Определяли: температуру воздуха (С°), относительную влажность (%) и скорость движения воздуха (м/с). Измерения показателей микроклимата проводили не менее 3 раз в смену (в начале, середине и в конце) в холодный и теплый период года. Измерения параметров проводили строго на рабочих местах на нескольких высотах над уровнем пола (рабочей площадки) в зависимости от позы работника.

Электромагнитное излучение промышленной частоты изучали ПЗ-50 на каждой площадке не менее чем в трех независимых зонах измерений. За результат принимали среднее арифметическое значение этих измерений. Измерение уровней переменных электрических и магнитных полей на рабочем месте, оборудованном ПЭВМ, производили прибором В и Е метр АТ-002 на расстоянии 50 см от экрана на трех уровнях на высоте 0,5 м, 1,0 м и 1,5 м. Исследовали раздельно в каждом диапазоне частот: $5 \Gamma \mu - 2 \kappa \Gamma \mu$ (при ПДУ = 25 В/м), $2 \kappa \Gamma \mu - 400 \kappa \Gamma \mu$; плотность магнитного потока в диапазоне $5 \Gamma \mu - 2 \kappa \Gamma \mu$ нТл (при ПДУ = 250 нТл) и $2 \kappa \Gamma \mu - 400 \kappa \Gamma \mu$ (при ПДУ = 25 нТл).

Измерения освещенности от установок искусственного освещения (в том числе при работе в режиме совмещенного освещения) проводили в темное время суток (за исключением осветительных установок, расположенных в зданиях без естественного света) с помощью Люксметра-пульсметра Аргус-07. В начале и в измерений проводили контроль конце напряжения на щитках распределительных сетей освещения. Измерения производятся с использованием прибора Люпин (люксометр-пульсометр-яркометр). Освещенность рабочего места измеряли на рабочей поверхности. При наличии нескольких рабочих поверхностей освещенность измеряли на каждой из них. При наличии протяженных рабочих поверхностей на каждой из них должно быть выбирали несколько контрольных точек, позволяющих оценить различные условия

освещения. Яркость рабочей поверхности измеряли прибором Люпин (люксометр-пульсометр-яркометр). Для диффузно отражающих поверхностей яркость определяли расчетным путем по формуле: L = p x E / 3,14, где: L яркость поверхности, кд/кв. м; Е - освещенность, лк; р - коэффициент отражения рабочей поверхности. Измерения яркости производили в темное время суток при включенном рабочем освещении. Пульсацию освещенности проводили с Люпин использованием прибора (люксометр-пульсометр-яркометр), результате изменения во времени светового потока газоразрядных ламп оценивается коэффициентом пульсации освещенности.

Тяжесть и напряженность трудового процесса определяли с соответствии с Руководством Р 2.2.2006-05. Фактическое состояние условий труда оценивали на рабочих местах, где выполняются работы. Оценка фактического состояния условий труда производилась на основе данных аттестации рабочих мест. Определяли физическую динамическую нагрузку, массу поднимаемого и перемещаемого груза вручную (кг), стереотипные движения (количество за смену), статическую нагрузку, рабочую позу, наклоны корпуса, перемещения в пространстве, обусловленные технологическим процессом (км). Напряженность трудового процесса: определяли интеллектуальные, сенсорные и эмоциональные нагрузки, монотонность нагрузок, режим работы. Вначале устанавливали класс по каждому показателю, а окончательную оценку тяжести и напряженности труда выставляли по наиболее чувствительному показателю, получившему наибольшую степень тяжести.

Общую оценку условий труда устанавливали по наиболее высокому классу и степени вредности на основании фактических измеренных параметров факторов рабочей среды и трудового процесса.

2.2. Объекты и объемы исследования

Дизайн исследования определялся поставленной целью и задачами.

Дизайн исследования

Всего

в исследовании участвовали 3528 человек Средний возраст = 42,02±9,08 лет

Основная группа -

работники химического предприятия по производству метанола и формальдегида

1 группа

Работа в непосредственном контакте с метанолом и формальдегидом. n=538 (109 женщин) Средний возраст = 40,63±8,21

2 группа

Работа вне контакта с метанолом и формальдегидом. n=1346 (466 женщин) Средний возраст = 43,41±7,34

Группа сравнения

Работа не связана с вредными и опасными условиями труда n=1644 (770 женщин) Средний возраст = 43.36±8.61

Исследование проводилось в два этапа:

I этап – гигиенические исследования и состояние здоровья работников на ПМО в соответствие с приказом МЗ РФ № 302н от 12.04.2011 [73] II этап – по показаниям обследование и лечение в условиях стационара в центре «Медицины труда» ФБУН «ФНЦ медикопрофилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Основные направления, методы и объем исследований представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Основные направления, методы и объем исследований			
Направление исследования, методы исследований	Объем		
	исследований		
Санитарно-гигиеническая характеристику условий	17 640 измерений		
труда (по данным лабораторно-инструментальных			
измерений за 2009-2012гг.)			
Анализ соматической заболеваемости на основании	3528 человек		
данных периодического медицинского осмотра			
Анализ профессиональной заболеваемости на основании	Проанализировано		
данных краевого центра профпатологии Пермского края	1884 карт ПМО		
Анализ онкологической заболеваемости лиц,	Проанализировано		
работающих или работавших на исследуемом	820 амбулаторных		
предприятии (показатели за 5 лет по предприятию) на	карт		
основании данных Пермского краевого онкологического			
диспансера			
Анализ заболеваемости врожденными пороками	Проанализированы		
развития детей, родители которых работают или	2605		
работали на исследуемом предприятии (показатели за 5	амбулаторных карт		
лет по предприятию) на основании данных Пермского			
краевого статистического управления			
Анкетирование на изучение образа жизни работников,	500 человек		
оценки состояния здоровья работников, учета вредных			
привычек;			
Психологическое тестирование: использование шкалы	160 человек		
SF-36, тест Спилберга на определение тревоги и тест			
Готланда на определение депрессии;			
Изучение когнитивных функций по Монреальской	217 человек		
шкале (Мока-тест), 2005г.			
Изучение адаптационных резервов организма по	693 человек		
методике Баевского Р.М., 1987г.			
Осмотр специалистами: терапевтом, неврологом	3528 человек		
окулистом, хирургом, ЛОР врачом,			
дерматовенерологом, гинекологом, урологом,			
профпатологом; пульмонолог и кардиолог по			
показаниям;			
Определение метанола и формальдегида в биосредах	107 человек		
(кровь и моча) работников проводили в лаборатории			
методов газовой хроматографии специалистами ФБУН			
«ФНЦ медико-профилактических технологий			
управления рисками здоровью населения».			

Направление исследования, методы исследований	Объем
	исследований
Гематологические методы. ОАК, БАК: содержание	1884 человек
общего холестерина сыворотки крови, ЛПНП, ЛПВП,	из них
ТГ, ИА, креатинина, мочевой кислоты, общего	дополнительно
белка, форез белков, общего билирубина, трансаминаз	обследовались
(АСТ и АЛТ), ГГТП, ХЭС, ЩФ, альфа-амилазы, ТТГ.	107 чел. на II этапе
Содержание глюкозы крови, инсулина, расчет индекса НОМА.	1374 человек
Маркеры поражения сосудистой стенки: фактор	88 человек
Виллебранда, васкулоэндотелиальный фактор роста.	00 1 0 102 0 10
Исследование оксидантно антиоксидантной системы:	107 человек
малонового альдегида (МДА), гидроперекисей липидов,	
антиоксидантной активности сыворотки крови	
Иммунологическое исследование:	
1.Относительное и абсолютное содержание CD3 ⁺ -	107 человек
лимфоцитов, $CD3^{+}CD4^{+}$ - лимфоцитов, $CD3^{+}CD8^{+}$ -	
лимфоцитов, $CD19^+$ - лимфоцитов, $CD16^+56^+$ -	
лимфоцитов, CD3 ⁺ CD25 ⁺ - лимфоцитов, CD3 ⁺ CD95 ⁺ -	
лимфоцитов, $CD3^{+}CD25^{+}$ - лимфоцитов,	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ ; CD4 ⁺ CD8 ⁺ , p53%; содержание IgM,	
IgG, IgA, IgE общего и специфического к	
формальдегиду;	
2. Цитокины сыворотки крови: фактор некроза опухоли-	
альфа (ΦΗΟ-α), интерферон-гамма (ИНФ-γ),	88 человек
интерлейкины 8 и 10 (ИЛ-8, ИЛ-10),	
моноцитарный хемотаксический фактор-1(МСР1).	
Генетическое исследование:	107 человек
определяли полиморфизм гена цитохрома Р-450 и гена	
фактора некроза опухоли.	
Инструментальные методы исследования:	4.70
1.Риноцитограмма;	1. 450 человек
2.Спирография;	2. 350 человек
3.ЭКГ,	3. 1500 человек
4.9XO-KΓ;	4. 500 человек 5. 250
5.ΦΓC;	 5. 250 человек
6.УЗИ органов брюшной полости;	6. 500 человек

Критериями включения в когортное исследования были — работники химического предприятия, в соответствии с картами аттестации рабочих мест непосредственно контактирующие с метанолом и формальдегидом на всех этапах производственного процесса, информированное согласие на участие.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, работа вне контакта с вредными и опасными факторами, инфекционные заболевания на момент осмотра, температура тела выше 37°C.

Критерии включения в лекарственную часть исследования: работники исследуемого предприятия, химического имеющие соматическими заболеваниями в стадии компенсации или ремиссии, имеющие клинические проявления желудочной диспепсии, биохимических признаков холестатического синдрома; содержание метанола и формальдегида в биологических жидкостях информированное согласие организма (кровь И моча); на участие исследовании.

Критерии исключения: наличие противопоказаний ДЛЯ назначения комплексной терапии (непереносимость препаратов); участие другом исследовании, препятствующем соблюдению протокола данного исследования; заболевания некоррегированные эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, онкопатология, инфекционные заболевания; отказ от участия в исследовании; любое другое состояние, требующее дополнительной терапии, которая может противоречить целям настоящего исследования.

госпитализацию поступали пациенты, имеющие соматические заболевания в стадии компенсации, такие как: нейроциркуляторная дистония, гипертоническая болезнь I-II ст., ИБС Стенокардия I ФК, ХОБЛ, бронхиальная астма, язвенная болезнь; хронические бронхит, гастродуоденит, холецистит, панкреатит, фарингит, пиелонефрит. Общим для них всех являлось наличие жалоб клинических проявлений желудочно-кишечной диспепсии, биохимических признаков холестатического синдрома. Лечение, назначаемое по основным заболеваниям, не противоречило целям основной программы и не имело противопоказаний к проведению детоксикационной программы.

С целью снижения содержания метилового спирта и формальдегида в организме и улучшения общеклинического состояния работников проводилось

комплексное лечение с назначением органопротекторов, детоксикационной, антигипоксической и элиминационной терапии. Использовались адсорбенты, содержащие лигнин гидролизный; нейропротектор и антигипоксант 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.

Объекты исследования

Всего обследовано 1884 работников химического производства метанола и формальдегида, из них 1309 мужчин (69,48%) и 575 женщин (30,52%). Средний возраст обследованных работников исследуемого предприятия составляет $42,02\pm9,08$ лет, из них у мужчин $41,04\pm9,74$ лет, у женщин $44,2\pm7,13$ лет, табл. 2.2.

В непосредственном контакте с формальдегидом и метанолом (1 группа) работают 538 (28 %) работников: 109 женщин (19 %), 420 мужчин (32%).

По стажу работы в контакте с формальдегидом и метанолом работают:

- стаж до 5 лет: 99 мужчин (23,57%), 12 женщин (11%);
- стаж от 6 до 15 лет:108 мужчин (25,71%), 10 женщин (9,17%);
- стаж от 16 до 25 лет:121 мужчин (28,8%), 11 женщин (10,09%);
- стаж более 25 лет:103 мужчин (24,52%), 84 женщин (77,06%).

Средний стаж в основной профессии у лиц, работающих в контакте с метанолом и формальдегидом — $17,12\pm7,38$ лет.

Средний возраст работников, контактирующих с формальдегидом и метанолом $40,63\pm8,21$ лет, из них у мужчин $-36,11\pm6,27$ лет, у женщин $45,15\pm6,30$ лет (моложе 40 лет 42 женщины из 109).

Работающие лица вне контакта с формальдегидом и метанолом на том же предприятии (2 группа) составили 1346 (71,44%) человек: 466 женщин (81,04 %), 889 мужчин (67,91%). Средний возраст работников вне контакта с формальдегидом и метанолом составляет 43,41±7,34 лет, из них у мужчин –

45,97±6,37 лет, у женщин 43,25±7,13 лет. Средний стаж в основной профессии у лиц, работающих вне контакте с метанолом и формальдегидом 21,3±8,21 лет.

Таблица 2.2 Средний возраст участников исследования

	1 группа	2 группа	Группа
Показатель			сравнения
	n=538	n=1346	n=1644
Все работники	40,63±8,21	43,41±7,34	43,36±8,61
Мужчины	$36,11 \pm 9,27$	$45,97 \pm 6,37*$	42,77±9,08
Женщины	45,15±6,30	43,25±7,13	43,98±7,99

Примечание: * - группы 1 и 2 отличаются по возрасту, р<0,05.

Профессии, представленные во 2 группе: машинисты насосных установок, машинисты по стирке белья и машинисты компрессорных установок, уборщики, аппаратчики, операторы на аэротенках, операторы теплового пункта, кладовщики, уборщики производственных помещений, весовщики, рабочие по комплексному обслуживанию, диспетчера и др.

Группа сравнения представлена работниками, трудовая деятельность которых не связана с вредными и опасными условиями труда: всего 1644 человек, из них 851 мужчина и 770 женщин.

Средний возраст составляет $43,36\pm8,61$ лет, из них у мужчин $42,77\pm9,08$ лет, у женщин $43,98\pm7,99$ лет, средний стаж в основной профессии $-19,8\pm6,71$ лет.

Профессии группы сравнения: слесарь – ремонтник, подсобный рабочий, токарь, машинист, уборщик, грузчик, кладовщик, плотник, прессовщик, наладчик, резчик, сушильщик, укладчик-упаковщик, формовщик, резчик и др.

Несмотря на то, что возраст мужчин в 1 и 2 группах имеет достоверные отличия, в целом изучаемые группы сопоставимы по возрасту, полу и стажу работы.

Среди профессий у работающих в контакте с формальдегидом и метанолом представлены – аппаратчики: конверсии, выпаривания, кристаллизации, синтеза,

перегонки, центрифугирования, подготовки сырья и отпуска полуфабрикатов; промывальщики-пропарщики внутренней очистки цистерн из-под химических веществ, машинисты, технологи, инженеры, мастера, начальники смены и производства. Женщины работают в равных условиях с мужчинами.

Анализировали заболеваемость работников в соответствии с проводимым исследованием: общую соматическую, онкологическую и заболеваемость врожденными пороками развития детей, родители которых работают или работали последние 5 лет на изучаемом производстве.

При изучении и анализе заболеваемости учитывались следующие данные: место и продолжительность проживания, возраст больных на момент установления диагноза, профессиональный маршрут, санитарно-гигиенические характеристики условий труда (контакт с формальдегидом и метанолом), сочетание диагнозов заболеваний.

По данным Территориального органа Федеральной государственной статистики по Пермскому краю изучалась заболеваемость врожденными пороками детей, родители которых работают или работали на химическом предприятии по производству метанола и формальдегида.

При изучении медицинской И анализе документации краевого онкологического диспансера Γ. Перми, определялась онкологическая заболеваемость работников изучаемого предприятия. Учитывались следующие данные: возраст больных на момент установления диагноза онкологического заболевания, профессиональный маршрут, санитарно-гигиенические характеристики условий труда (контакт с метанолом и формальдегидом), диагноз онкологического заболевания, его морфологическая форма (при условии гистологический верификации), варианты выявления заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, причины смерти, если работник уже умер.

2.3. Психологические, клинико-функциональные и лабораторно-инструментальные методы исследования

Изучали влияние факторов образа жизни — использовалась анкета произвольной формы, в которой указывались основные вопросы по изучению образа жизни, собственной оценке состояния здоровья работников, учету вредных привычек, семейное положение, образование.

Проводили психологическое тестирование: использовали шкалу SF-36 (качество жизни), тест Спилберга на выявление тревоги и тест Готланда на определение депрессии.

Русифицированная версия опросника SF-36 состоит из 36 вопросов и включает 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), общее состояние здоровья (O3),ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность боли (Б), жизненная активность (ЖА), социальное функционирование $(C\Phi)$, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФП), психологическое здоровье (ПЗ). Ответы на вопросы выражали в баллах от 1 до 6. Полученные баллы перекодировали в соответствии с инструкцией по обработке результатов. Шкалы «физический разделены два основных показателя: компонент» «психологический компонент» здоровья. Максимальное количество баллов составляет 100 баллов. Чем больше баллов, по результатам тестирования, тем определяется более высокое качество жизни.

Шкала Готланда представляет собой систему 12 вопросов, отражающих признаки эмоционально-волевых расстройств, проявляющихся триадой симптомов: снижением настроения, замедлением мышления и снижением двигательной активности. Баллы суммировали и интерпретировали: 0-8 баллов – отсутствуют признаки депрессии, 9-14 баллов – формирование депрессии, 14 баллов и более – депрессия, требующая коррекции.

Тест Спилберга состоит из двух частей: оценивали реактивную тревогу (РТ) – первые 20 вопросов и личностную тревогу (ЛТ) – вопросы с 21 по 40. ЛТ – является свойством личности, устойчивая характеристика человека, она не связана с ситуацией. РТ вызывается конкретной жизненной ситуацией. Показатели РТ и ЛТ рассчитываются по формулам: $PT=\sum 1-\sum 2+50$, где $\sum 1-$ сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 3,4,6,7,9,13,14,18; $\sum 2-$ сумма зачеркнутых цифр по пунктам 1,2,5,8,10,11,19,20; $JT=\sum 1-\sum 2+35$; где $\sum 1-$ сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 22,23,24,25,28,29,31,32,34,35,37,38,40; $\sum 2-$ сумма зачеркнутых цифр по пунктам 21,26,27,30,33,36,39. При интерпретации результат оценивали следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность, 31 — 45 баллов – умеренная тревожность; 46 баллов и более — высокая тревожность.

Для оценки состояния когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу (Мока-тест) [48]. Данную шкалу рекомендуют большинство экспертов в области когнитивных нарушений для использования в клинической практике. Все работники прошли тесты на зрительно-пространственные навыки, память, речевые функции, внимание, абстрактное мышление, ориентацию во времени и пространстве. При суммировании баллов по каждому из пунктов определяли результат теста, максимальное количество баллов составляет 30 баллов – соответствует высоким когнитивным способностям. При сумме 25 и менее баллов констатировали умеренные когнитивные нарушения.

Методы диагностики адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы: Оценка первичных показателей: ЧСС; измерение АД – систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПД); среднединамического давления (СДД, которое является показателем согласованной регуляции сердечного выброса и периферического сопротивления, рассчитывается по формуле, СДД = ПД/3+ДАД) по формуле Н.С. Короткова; минутного объема крови (МО) по методике Н.Н. Савицкого, периферического сопротивления (ПС);

Адаптационные механизмы и типы саморегуляции сердечно-сосудистой системы определяли по методике Р.М. Баевского и соавт., 1987 [6]. Для оценки согласованности работы дыхательной системы и ССС определяли кардиореспираторный индекс (КРИ = ЧСС/ЧД), и проводили пробу Генча с произвольной задержкой дыхания на выдохе, которая позволила судить о резервах аппарата кислородообеспечения обменных потребностей организма.

Степень влияния вегетативной нервной системы на ССС оценивали по индексу Кердо (Индекс Кердо = 1-ДАД/ЧСС*100,%). Нормальные значения индекса Кердо представлены в пределах от -10 до +10%, при значении более +10% преобладает влияние симпатической нервной системы, при показателях менее -10% преобладает влияние парасимпатической нервной системы.

Для оценки уровня функционирования системы кровообращения и оценку ее адаптивных возможностей использовали интегративные показатели - уровень функционального состояния (УФС) и адаптационный потенциал (АП), которые рассчитывали по формулам. УФС = (700 - 3ЧСС - 2,5 (ДАД+0,33(САД-ДАД)) – 27 возраст + 0,28 масса тела в килограммах)/(350-2,6 возраст + 0,21 рост в метрах). Оценка результатов УФС: высокий уровень - 0,826 и более, выше среднего - 0,676 - 0,825, средний - 0,526 - 0,675, ниже среднего - 0,376 - 0,525, низкий - 0,225-0,375. АП = 0,0011(ЧСС) + 0.014(САД) + 0.008 (ДАД) + 0.009 (МТ) - 0.009 (Р) + 0.014 (В) - 0.27; где АП - адаптационный потенциал системы кровообращения в баллах, Р - рост (см); МТ - масса тела (кг); В - возраст (лет). Оценка результатов: ниже 2,6 - удовлетворительная адаптация; 2,6 - 3,9 - напряжение механизмов адаптации; 3,10 - 3,49 - неудовлетворительная адаптация; 3,5 и выше - срыв адаптации.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Определение метанола и формальдегида в биосредах (кровь и моча) проводили специалисты лаборатории методов газовой хроматографии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Изучение содержание метанола и формальдегида в биосредах работников (кровь и моча) проводили после рабочей смены в течение первых 12 часов.

Методика определения метанола в крови основана на предварительном концентрировании анализируемого соединения из биологического материала экстракцией бутилацетатом и последующим газохроматографическим анализе экстракта. Выполнение измерений массовой концентрации 2-хлорфенола выполняют методом газовой хромотографии с использованием детектора электронного захвата. Определению не мешают хлороформ, тетрахлорметан и другие хлорфенолы (температура кипения 3-хлорфенола 214 градусов) в количествах, не превышающих верхнюю границу измеряемой концентрации 2-хлорфенола. Длительность анализа одной пробы – 40 минут.

Исследование крови на содержание метилового спирта выполнялось до и после лечения методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» с использованием капиллярной колонки с неподвижной жидкой фазой SGE — ВР21 длиной 50м диаметром 0,32мм, толщиной пленки 0,50µм и детектором ионизации в пламени [97]

Методика определения формальдегида В крови: основана на предварительном переводе альдегидов ацетона в производные 2,4-И динитрофенилгидразина, затем проводят концентрирование продуктов дериватизации ИЗ биологического материала экстракцией гексаном, высушивании гексанового экстракта, растворение высушенного остатка в и анализмруют жидкостном хроматографе. ацетонитриле на Измерение концентрации формальдегида выполняют высокоэффективной методом жидкостной хроматографии с использованием УФ-детектора.

Методика определения формальдегида В моче: основана на 2,4предварительном переводе формальдегида В соответствующие динитрофенилгидразон производные, проводят затем концентрирование продуктов дериватизации из биологического материала экстракцией гексаном, высушивают гексановый экстракт, растворяют высушенный остаток

ацетонитриле. Измерение концентрации формальдегида выполняют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием УФдетектора.

Клинический анализ крови: определяли уровень гемоглобина (г/дм 3), эритроцитов (10^{12} / дм 3), лейкоцитов (10^9 / дм 3), тромбоцитов (10^9 / дм 3), лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) по общепринятым методикам.

Биохимическое исследование крови: изучали содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/дм³), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/дм 3), триглицеридов ($T\Gamma$, ммоль/дм 3), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/дм³), индекса атерогенности (ИА), креатинина (мкмоль/дм³),мочевины (ммоль/дм³), глюкозы (ммоль/дм³), общего билирубина (ОБР, MKMOЛь/дм³), $Eд/дм^3$). трансаминаз (ACT АЛТ, И гаммаглютаминтранспептидазы (ГГТП, Ед/дм³), холинэстеразы (ХЭС, ммоль/дм³), щелочной фосфатазы (ЩФ, Ед/дм³), общего белка (г/дм³), белковых фракций: альбумины (%), альфа1-глобулины (%), альфа2-глобулины (%), бета-глобулины (%), гамма-глобулины (%); тиреотропного гормона (ТТГ), инсулина (мкЕД/дм³), выполнено унифицированными методами.

Рассчитывался индекс НОМА = (концентрация глюкозы крови в ммоль/л) х (концентрация инсулина крови в мкЕД/л)/22.5, нормальные значения индекса составляют менее 2,7. Также рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) = вес в кг/рост в M^2 .

Исследование оксидантной и антиоксидантной систем: изучали гидроперекиси липидов, моль/дм³; малоновый диальдегид (МДА, мкмоль/дм³) и (AOA,%) антиоксидантную активность сыворотки крови спектрофотометрическим методом. Определение показателей проводилось в лаборатории биохимических цитогенетических методов диагностики специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Методика определения малонового диальдегида: кровь центрифугируют и получают сыворотку крови, затем к 300 мкл сыворотки добавляют 1,7 мл трисбуфера и осаждаютбелок добавлением 0,5 мл 34% раствора трихлоруксусной кислоты. Образуется осадок, который отделяется центрифугированием в течение 10 мин при 4000 g (при 3000 об/мин – 20 мин). Надосадочную жидкость переносят в пробирки по 2мл и добавляют по 1 мл 0,8% водного раствора 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК), затем помещают пробы на 10 мин в кипящую водяную баню. В качестве контроля используют пробы, содержащие трисбуфер-НС1. При развитии розовой окраски пробы охлаждают до комнатной температуры и измеряют оптическую плотность при 532 нм в кювете с длиной хода луча 1 см против контрольной пробы. Количество малонового диальдегида рассчитывают используя величину молярного коэффициента экстинкции (е = 1,56 • 10⁵ см⁻¹ • М⁻¹): Оптическая плотность (ОП) * 156 = мкмоль/мл.

Методика определения антиоксидантного статуса: основана на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце с определенным количеством перекиси Антиоксиданту, присутствующие образце, водорода. при взаимодействии элиминируют какое то количество вносимой H_2O_2 . Количество оставшейся перекиси водорода определяют фотометрическим методом, с помощью ферментативной реакции, в ходе которой образуется окрашенный продукт. Затем вносится стоп-раствор, ОП в лунках считывается при 450 нм с использованием микропланшетного ридера. Определяется количественно с помощью поставленных стандартов. Антиоксидантная способность – разница между внесенным и измеренным количеством перекиси за определенный период времени пропорциональная активности антиоксидантов присутствующих в образце. Поскольку скорость реакции отдельных антиоксидантов различна, то измеренная концентрация антиоксидантов эквивалентна реактивности, а не количеству антиоксидантов в образце – используются эквиваленты перекиси водорода в качестве единиц антиоксидантной способности.

Методика определения перекисей в плазме колориметрическим методом: концентрация перекиси определяется при использовании биологической перекиси с пероксидазой. После чего в ячейки вносится ферментативный раствор ТМБ. Затем добавляют стоп-раствор и после интенсивной окраски, измеряют фотометрически с помощью микропланшетного ридера при 450 нм. Калибратор используется для расчета концентрации биологической перекиси в образце.

Иммунологическое исследование проводили в лаборатории иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медикопрофилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Определяли T-лимфоциты ($CD3^+$), T-лимфоциты-хелперы ($CD3^+CD4^+$), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), активированные Т-лимфоциты $(CD3^+CD25^+)$, Т-лимфоциты, экспрессирующие $CD3^+CD95^+$, Т-регуляторные (CD4⁺CD25⁺CD127⁻); низкодифференцированные Т-лимфоциты клетки $(CD4^{+}CD8^{+});$ В-лимфоциты $(CD3^{-}CD19^{+}),$ натуральные киллеры (NK) – (CD16⁺56⁺). Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «BectonDickinson» («ВD», США) с использованием программы CellQuest-PrO («ВD», США). Определение популяции лимфоцитов проводили с использованием панелей меченых моноклональных антител (МКАТ) к мембранным CD-рецепторам («BD», США). Выполнено сотрудниками отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Пермь, Россия).

Рассчитывался интегральный показатель - отношение процента CD3—позитивных лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих молекулу CD95, к проценту Т-регуляторных клеток. Предлагаемый способ учитывает не только количественные (количество CD3-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток), но и функциональные параметры Т-клеточного звена иммунитета (экспрессия молекулы CD95 на Т-лимфоцитах, отражающая активационный статус клетки и

ее готовность вступить в апоптоз), а также предлагает удобный вариант "количественной" оценки степени воздействия формальдегида на клеточный иммунитет.

Содержание белка p53 — основного внутриклеточного маркера апоптоза, экспрессируемого только в апоптотирующих клетках, определяли методом проточной цитометрии при использовании МКАТ против белка p53 согласно методике производителя («BD», США).

В сыворотке крови определяли содержание общего IgE методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «Elx808IU» (США), анализ содержания специфического IgE методом модифицированного конкурентного иммуноферментного анализа согласно MP 111-14/55-04-02.

Показатели фагоцитарной активности рассчитывались с использованием в качестве объектов фагоцитоза формалинизированных эритроцитов барана (Дуглас, 1983).

Также определяли цитокины сыворотки крови: фактор некроза опухолиальфа (ФНО-α), интерферон-гамма (ИНФ-γ), интерлейкины 8 и 10 (ИЛ-8, ИЛ-10), моноцитарный хемотаксический фактор-1(МСР1). Для определения уровня экспрессии рецептора к ФНОα (TNFRI – tumornecrosis 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 (аппехіпV-FITC, «ВС», США). Определение некроза лимфоцитов проводили на основе специфичности 7-ААD (7-aminoactinomycinD) к гуанин-цитозиновым основаниям ДНК («ВС», США). Внутриклеточный транскрипционный фактор р53 определяли цитофлуориметрическим методом с помощью соответствующих МКАТ, конъюгированных с РЕ и FITC («ВD», США, «DakoCytomation», Дания). Для анализа использовали суспензию мононуклеарных клеток периферической

крови, выделенных путем центрифугирования в градиенте плотности фикол-верографина. Затем клетки, дважды отмытые в фосфатно-солевом буфере, ресуспендировали в буфере для разведения клеток CellWash до концентрации 1×10^6 клеток/мл и окрашивали МКАТ согласно протоколу фирмыпроизводителя.

Методика: при изучении цитокинов сыворотки крови (ФНО- α, МСР1, ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-10) использовался «сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных и поликлональных антител к ФНО- α, МСР1, ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-10. На первой стадии образцы инкубируются в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющиеся в образцах цитокины (ФНО-α, МСР1, ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-10) связываются с иммобилизованными антителами. Связавшийся ФНО- α, МСР1, ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-10 взаимодействуют при инкубации с коньюгатом №1. Затем, связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгат определяет цветную реакцию с использованием субтрата пероксидазы хрена — перекиси водорода и хромогена — тетраметилбензидина. Интенсивность окрашивания в желтый цвет пропорциональна концентрации содержащегося в образце ФНО- α, МСР1, ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-10.

Маркеры поражения сосудистой стенки: фактор Виллебранда (ΦB , E/cm^3); васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF, $\pi r/cm^3$), выполнено в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ΨA).

Методика: при изучении в сыворотке крови ФВ и VEGF использовался «сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных и поликлональных антител к ФВ и VEGF. На первой стадии образцы инкубируются в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющиеся в образцах ФВ и VEGF связываются с иммобилизованными антителами. Связавшийся ФВ и VEGF взаимодействуют при инкубации с коньюгатом №1. Затем, связавшийся коньюгат №1

взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Связавщийся конъюгат определяет цветную реакцию с использованием субтрата пероксидазы хрена — перекиси водорода и хромогена — тетраметилбензидина. Интенсивность окрашивания в желтый цвет пропорциональна концентрации содержащегося в образце ФВ и VEGF.

Генетическое исследование проводили в лаборатории иммуногенетики специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Определяли полиморфизм гена цитохрома Р-450 и гена фактора некроза опухоли. Методика: для определения уровня экспрессии рецептора к фактору некроза опухоли- α 1-го типа (Φ HO α , TNFRI - tumor necrosis factor receptor I) использовали цитофлюориметрический метод, основанный на взаимодействии соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранным рецептором к TNF α на лимфоцитах. Клетки (1х 10^6 клеток/мл) отмывали фосфатно-солевым буфером (pH=7,2) (PBS) и окрашивали стандартными МКАТ к рецептору TNFRI, меченными PE (Phycoerythrin) согласно протоколу фирмы-производителя «BecmanCoulter» («BC», США). Содержание лимфоцитов, флюоресцирующих на (568 590 FL2-канале нм), анализировали помощью проточного c цитофлюориметра FACSCalibur («BD», США).

Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику ПЦР, в основе которой лежит реакция амплификации и детекция продуктов этой реакции в режиме реального времени с помощью флюоресцентных меток, которыми предварительно помечают для реакции амплификации праймеры. Для одновременной детекции нескольких продуктов реакции применяют разные флюоресцентные метки и зонды (мультиплексная ПЦР). В качестве праймеров использовали участок ДНК генов СҮР1А1, TNF-альфа. Генотип человека определяли методом аллельной дискриминации, когда различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов

устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров.

Инструментальные методы исследования проводили работникам на ПМО в соответствие с приказом №302н от 12.04.2011г.: УЗИ щитовидной железы, сердца, органов брюшной полости, органов малого таза; электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ), рентгенографию, спирографию (СПГ), фиброгастроскопия (ФГС), маммография или УЗИ молочных желез – общепринятыми методами.

метанол и Известно, что формальдегид обладают раздражающим действием на слизистые оболочки. Изучали ее патологию с помощью риноцитограммы (РЦГ). Взятие мазков со слизистой среднего носового хода проводилось стерильным тампоном. Высушенный цитологический препарат окрашивали красителем-фиксатором Мая-Грюнвальда в течение 3 минут, далее краской Романовского-Гимзе 30 минут. Подсчет стеклопрепарата проводился на микроскопе Micros MC50 с масляной иммерсией при увеличении 100*10. Микроскопия проводилась на микроскопе Micros MC50 с масляной иммерсией при увеличении 100*10 на 100 клеток, предварительно проводился просмотр преперата под малым увеличением для общей оценки клеточности мазка и морфологической картины в целом. Подсчет проводился в тонких местах препарата в среднем в 5-10 полях зрения. Оценивались клетки крови: эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, а так же различные виды эпителия (метаплазированный, цилиндрический, голые ядра), его расположение (группы, пласты, одиночные), наличие слизи и микрофлоры [86; 94].

Фото РЦГ обследованных работников проведено цитологами кафедры гистологии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.вагнера Минздрава России».

2.4. Методы статистической обработки

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 Крускалла-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 Спирмену, анализ ПО рассчитывали коэффициент детерминации (R^2) . При анализе данных рассчитывали отношение шансов (OR), доверительный интервал (95%CI), относительный риск (RR) и этиологическую долю (ЕГ, %). Степень связи нарушений здоровья с работой оценивали по шкале Э.И. Денисова [33] c помощью интерактивного справочника «Профессиональный риск» [35]. 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 [60].

Выбранные нами методы считаем достаточными для проведения комплексного обследования работников с целью определения связи нарушений здоровья с профессией.

ГЛАВА 3. САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА ОБСЛЕДУЕМОГО КОНТИНГЕНТА

3.1. Гигиеническая характеристика условий труда

На изучаемом предприятии производятся следующие виды продукции: метанол, формальдегид, технический моноэтиламин, диэтиламин, уротропин, пентаэритрит, карбамидоформальдегидные смолы (КФК), технологический кислород, полиамид 6-блочный — капролон В. Однако, ведущим является производство метанола, которое составляет 65,2 % от всей производимой продукции (1031 тыс. тонн в год), а также формальдегида — 20 % производимой продукции (308 тыс. тонн в год), на КФК приходится 12%, другая продукция — 2,8%.

Выделяют несколько этапов в процессе производства метанола.

Первый этап — очистка газа от серы (процесс гидродесульфуризации), затем поглощение выделившегося сероводорода цинковыми поглотителями. Этот этап очень важен и необходим, поскольку сера является ядом для никелевых катализаторов конверсии.

Второй этап характеризуется осуществлением конверсии природного газа в синтез-газ — паровая или парауглекислотная конверсия. По окончании этапа газ компримируют в результате охлаждения и конденсации водяных паров.

Третий этап — каталитический синтез метанола, в результате получают метанол-сырец, который содержит также воду, этанол, пропанол, бутиловые и амиловые спирты и другие продукты. Далее метанол-сырец подвергают ратификации в два этапа: сначала отделяют легколетучие фракции, затем очищают от воды и высококипящих элементов. В результате получают товарный продукт, называемый метанол-ратификат (марки A), который применительно к условиям РФ должен соответствовать нормам ГОСТ 2222-95 «Метанол технический».

Производство формальдегида основано на абсорбции формальдегид содержащих реакционных газов. Образуются эти газы в результате взаимодействия метанола с кислородом, в присутствии паров воды, в контактном аппарате, в слое катализатора. Окисление метанола в формальдегид происходит при использовании серебряного катализатора под давлением и при температуре 650 °C.

Процесс производства формалина (40% формальдегид) представлен следующими этапами: подготовка спиртовоздушной смеси, которая проводится в испарителе метанола, затем осуществляется каталитическое превращение метанола в формальдегид в слое катализатора (на контактном аппарате при температуре 650 °C). После чего формальдегид поглощается водой, которую проводят в абсорбционной колонке. В результате получают готовый продукт, абсорбционные газы утилизируют.

Профессиональные группы, участвующие в процессе производства метанола и формальдегида: аппаратчики конверсии, выпаривания, кристаллизации, синтеза, перегонки, центрифугирования, подготовки сырья и отпуска полуфабрикатов; промывальщики-пропарщики внутренней очистки цистерн из-под химических веществ, а так же инженеры, мастера, начальники смены и производства.

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.

Аппаратчик подготовки сырья, отпуска полуфабрикатов и продукции — 4 разряда. На предприятии работает по данной специальности 56 человек, среди них 10 женщин. Ведут технологический процесс подготовки сырья, полуфабрикатов и продукции, осуществляют прием сырья, разогрев в цистернах и перекачку его в резервуары. Проводят подготовку сырья к подаче в производство: доведение влажности до требуемых значений, подогрев жидкого

сырья, создание гомогенности среды в резервуаре. Участвуют в затаривание готовой продукции в цистерны в соответствии с техническими условиями, контролируют их исправность и чистоту. Осуществляют погрузку и выгрузку продукции в бочко-тару, контейнеры. Регулируют количества продукта, разливаемого в бочки и цистерны по показаниям контрольно-измерительных приборов. Контролируют температурные режимы, аварийную остановку оборудования, осуществляют отбор проб для проведения анализов. Устранение работе обслуживаемого оборудования. неисправностей условиях превышения ПДК по метанолу и формальдегиду аппаратчики подготовки, отпуска полуфабрикатов и продукции 4 разряда проводят всего 25 % рабочего времени. Из них на открытой площадке – 15%, где осуществляется налив в железнодорожные цистерны; в насосной – 10 %. Превышения ПДК на открытой площадке по метанолу: максимальная разовая концентрация превышает в 3,4 раза $(50,65\pm0,42 \text{ мг/м}^3)$, среднесменная в 1,5 раз $(7,68\pm0,46 \text{ мг/м}^3)$. Превышения ПДК по формальдегиду в насосной на $0,19~{\rm Mг/m}^3~(0,68\pm0,01~{\rm Mг/m}^3)$. Уровень шума на рабочих местах аппаратчика подготовки сырья, отпуска полуфабрикатов и продукции – 4 разряда составляет 76,25±4,68 дБА. При измерении параметров электромагнитных полей на рабочих местах по напряженности электрического поля составляет в диапазоне 5 Гц – 2 кГц (при плотность магнитного потока в диапазоне $5\Gamma_{\rm U} - 2~{\rm k}\Gamma_{\rm U}$ нТл (при ПДУ = 250 нТл) составила 70,23 \pm 4,99, в диапазоне 2 к Γ ц – 400 к Γ ц (при ПДУ = 25 н Γ л) – 1,74±0,76 нТл. Напряженность электростатического поля 0,82±0,01 кВ/м (при ПДУ=15 кВ/м). Показатели микроклимата не превышают гигиенические нормативы. Температура составляет 23,31±0,42 °С, скорость движения воздуха 0.03 ± 0.009 м/с, относительная влажность воздуха 44,01 $\pm3.17\%$. Искусственная освещенность снижена в среднем по освещенности 238,33±147,7 лк (при допустимом значении 300 лк), коэффициент пульсации превышает и в среднем составляет 21,3±6,6 %, прямая и отраженная блескость отсутствует, яркость

67,8±0,01 кд/м², освещенность поверхности экрана 158,9±0,08 лк. Коэффициент естественного освещения 0,9 %, неравномерность распределения яркости в поле зрения работника 5:1. По химическим веществам класс опасности равен 3.2. По показателям ЭМП, микроклимата шума класс условий труда составляет 2, по искусственной освещенности 3.1.

Аппаратчик подготовки сырья, отпуска полуфабрикатов и продукции 5 разряда – работает 41 человек (все мужчины). Выполняют технологического процесса подготовки сырья, полуфабрикатов и продукции на производстве. Регулируют параметры технологического режима и устраняют возникшие отклонения. Управляют технологическим процессом в соответствии с рабочими инструкциями. Проводят корректировку процесса по результатам анализов и наблюдений. Контролируют работу систем автоматики. Участвуют в ремонте обслуживаемого оборудования. С превышением ПДК на открытой площадке при наливе в железнодорожные цистерны 15 % рабочей смены. По данным работникам, в воздухе рабочей зоны определено превышения ПДК по метанолу: максимальная разовая концентрация превышает в 3,4 раза (50,68±0,39 $M\Gamma/M^3$), среднесменная в 1,6 раз (7,61±0,12 $M\Gamma/M^3$), что соответствуют классу опасности 3.2. Уровень шума на рабочих местах аппаратчика подготовки сырья, отпуска полуфабрикатов и продукции – 5 разряда составляет 78,9±3,9 дБА. Параметры электромагнитных полей на рабочих местах по напряженности электрического поля составляет в диапазоне 5 Γ ц – 2 к Γ ц (при ПДУ = 25 B/м) – $5,76\pm0,35$ В/м, в диапазоне 2 к Γ ц – 400 к Γ ц – 0,12 $\pm0,03$; плотность магнитного потока в диапазоне $5\Gamma_{\rm U} - 2 \ \kappa \Gamma_{\rm U} \ {\rm HT} {\rm J} \ ({\rm при} \ \Pi {\rm Д} {\rm Y} = 250 \ {\rm HT} {\rm J})$ составила $55,11\pm4,99$, в диапазоне 2 к Γ ц – 400 к Γ ц (при ПДУ = 25 н Γ л) – 1,48 \pm 0,49 н Γ л. Напряженность электростатического поля 0.78 ± 0.01 кВ/м (при ПДУ=15 кВ/м). Показатели микроклимата: температура = 22,96±0,26 С°, скорость движения воздуха 0.03 ± 0.003 м/с, относительная влажность воздуха $41.19\pm2.21\%$. Искусственная освещенность снижена в среднем по освещенности 205±30 лк (при допустимом значении 300 лк), коэффициент пульсации превышает и в

среднем составляет $25,6\pm3,1$ %, прямая и отраженная блескость отсутствует, яркость $50,8\pm0,01$ кд/м², освещенность поверхности экрана $158,9\pm0,08$ лк. Коэффициент естественного освещения 1,1 %, неравномерность распределения яркости в поле зрения работника 5:1. По показателям ЭМП, микроклимата шума класс условий труда составляет 2, по искусственной освещенности 3.1.

Аппаратчиком сжигания 4-го разряда на производстве работают по данной специальности 48 человек, из них 20 женщин. Работа связана с ведением технологического процесса сжигания в печах суммарной производительностью до 3000 м³/ч готового продукта. Обслуживают сложные установки различных систем для сжигания отходов химических производств. Осуществляют прием и подачу сырья. Контролируют и регулируют технологические параметры процесса сжигания по показаниям контрольно-измерительных приборов, результатам анализов и визуального наблюдения. Участвуют в обслуживании, устранении и предупреждении возникновения неисправностей в работе оборудования и коммуникаций. С превышением ПДК по формальдегиду работают в подразделениях цеха 20% рабочей смены, из них у 9 человек превышение составляет 2,52 мг/м³, у остальных работников превышение на 0,2 $M\Gamma/M^3$ (в среднем 1,04±0,55 $M\Gamma/M^3$) – класс опасности составляет 3, степень вредности 1 (3.1). Уровень шума на рабочих местах составляет 76,25±4,68 дБА. Показатели микроклимата: температура = 25,26±0,19 С°, скорость движения м/с, относительная влажность воздуха 42,77±1,44%. воздуха 0.06 ± 0.01 Искусственная освещенность снижена в среднем по освещенности 276,6±17,7 лк (при допустимом значении 300 лк), коэффициент пульсации превышает и в среднем составляет 5,3±1,1 %, прямая и отраженная блескость отсутствует, яркость 50.8 ± 0.01 кд/м², освещенность поверхности экрана 158.9 ± 0.08 лк. Коэффициент естественного освещения 0,9 %, неравномерность распределения яркости в поле зрения работника 5:1. По показателям микроклимата, шума класс условий труда составляет 2, по искусственной освещенности 3.1.

Аппаратчиком кристаллизации на производстве работают 80 человек, из них

33 женщины. Выполняют работу по ведению технологического процесса кристаллизации на установках непрерывного действия, также процесса выращивания неорганических кристаллов из водных растворов методом снижения температуры и отбора конденсата. Управляют обслуживаемым оборудованием. Регулируют параметры технологического процесса кристаллизации, осуществляют коррекцию процесса по результатам анализов и наблюдений. С превышением ПДК по формальдегиду работают 50 % рабочей смены. Среднесменная ПДК по формальдегиду составляет 0,53±0,01мг/м³ у 37 работников, из них 18 женщин; 0.67 ± 0.07 мг/м³ у 43 человек, из них 15 женщин. шума на рабочих местах равен 74,15±1,15 дБА. Показатели микроклимата: температура = 23,52±0,14 С°, скорость движения воздуха 0.02 ± 0.009 м/с, относительная влажность воздуха 38,44 $\pm2.89\%$. Искусственная освещенность снижена в среднем по освещенности 283,33±20,1 лк (при допустимом значении 300 лк), коэффициент пульсации превышает и в среднем составляет 5,5±1,1 %, прямая и отраженная блескость отсутствует, яркость 50.8 ± 0.01 кд/м 2 , освещенность поверхности экрана 158.9 ± 0.08 лк. Коэффициент естественного освещения 1,1 %, неравномерность распределения яркости в поле зрения работника 5:1. По показателям микроклимата, шума класс условий труда составляет 2, по искусственной освещенности 3.1.

Аппаратчиками перегонки с превышением ПДК по формальдегиду на предприятии работают 55 человек, из них женщин 18 человек. С превышением ПДК проводят 60 % рабочей смены.

Осуществляют работу, связанную с ведением средней сложности технологического процесса перегонки (ректификации, дистилляции, разгонки) – тонкой очистки веществ OT примесей или полного разделения многокомпонентных смесей летучих жидкостей. Проводят прием, подготовку, нагрев заданной температуры. Регулируют сырья ДО параметры технологического режима (температуру, давление в системе, уровни жидкости и других параметров), обогрев аппаратов перегонки паром или обслуживание топки. Контролируют конденсацию паров и отбор перегоняемой фракции, отходящих газов и улавливание вредных веществ, транспортировку и передачу продукта на склад. Участвуют в устранении неисправностей обслуживаемого оборудования. Выявлено превышение ПДК по формальдегиду: у 9 работников составляет 1,54 мг/м³, у остальных по группе определено превышение на 0,09 мг/м³ (в среднем 0,74±0,26 мг/м³). В среднем по группе в данной специальности (аппаратчик перегонки) класс опасности составляет 3, степень вредности 1 (3.1).

Уровень шума на рабочих местах аппаратчика подготовки сырья, отпуска полуфабрикатов и продукции – 5 разряда составляет 76,36±4,62 дБА. Параметры электромагнитных полей на рабочих местах по напряженности электрического поля составляет в диапазоне 5 Γ ц – 2 к Γ ц (при ПДУ = 25 B/м) – 5,51 \pm 0,49 B/м, в диапазоне 2 к Γ ц – 400 к Γ ц – 0,15 \pm 0,04; плотность магнитного потока в диапазоне $5\Gamma_{\rm U} - 2 \ \kappa \Gamma_{\rm U} \ {\rm HT}$ л (при ПДУ = 250 нТл) составила 172,55±3,8, в диапазоне 2 к $\Gamma_{\rm U} \Pi$ ДУ = 25 HTл) – 2,51 \pm 0,49 HТл. 400 Напряженность электростатического поля 0.91 ± 0.01 кВ/м (при ПДУ=15 кВ/м). Показатели микроклимата: температура = $23,64\pm1,36$ С°, скорость движения воздуха 0.03 ± 0.019 м/с, относительная влажность воздуха $40.7\pm1.8\%$. Искусственная освещенность снижена в среднем по освещенности 263,33±108,8 лк (при допустимом значении 300 лк), коэффициент пульсации превышает и в среднем составляет 25,1±11,3 %, прямая и отраженная блескость отсутствует, яркость $94.1\pm0.01 \text{ кд/м}^2$, освещенность поверхности экрана $390.1\pm0.08 \text{ лк}$. Коэффициент естественного освещения 1,1 %, неравномерность распределения яркости в поле зрения работника 5:1. По показателям ЭМП, микроклимата шума класс условий труда составляет 2, по искусственной освещенности 3.1.

Аппаратчиком синтеза 5-го разряда с превышением ПДК по формальдегиду работают на производстве 54 человека, из них 26 женщин. Выполняют работу на одной из химических стадий технологического процесса синтеза и сопутствующих ему процессов до получения полуфабриката или готового продукта. Осуществляют расчет, дозировку, температурную нагрузку процесса,

учет расхода сырья и оценку качества готового продукта. Регулируют отклонения технологических параметров и устраняют возникшие отклонения. Отбирают пробы для проведения анализов и проводят корректировку процесса синтеза по их результатам. Аппаратчиком синтеза 6-го разряда на производстве работает 18 мужчин. Осуществляют ведение всех стадий технологического процесса синтеза и сложных химических процессов синтеза. Изучают и фиксируют особенностей технологического процесса, выявляют оптимальные условия получения продукта с наибольшим выходом, определяют качество полученного продукта. Устанавливают степень интенсивности процесса синтеза для каждой стадии, начало и окончание реакции, выгрузку продукта и других параметров по показаниям контрольно-измерительных приборов, результатам анализов и органолептически. Регулируют и налаживают процессы на оптимальных условиях.

Работа аппаратчиков синтеза 5 и 6 разряда ведется с превышением ПДК по формальдегиду в течение 50 % рабочей смены. Среди них 12 человека работают с превышением ПДК – 1,0 мг/м³, другие работники с превышением ПДК на 0,36 мг/м³ (0,86 мг/м³). В среднем по группе превышение составляет 0,89 \pm 0,04 мг/м³.

Уровень шума на рабочих местах составляет 82,2±2,8 дБА. Параметры электромагнитных полей на рабочих местах по напряженности электрического поля составляет в диапазоне 5 Γ ц – 2 к Γ ц (при ПДУ = 25 B/м) – 2,48±0,49 B/м, в диапазоне 2 к Γ ц – 400 к Γ ц – 0,17 \pm 0,03; плотность магнитного потока в диапазоне 400 (при Π ДУ = 25 нТл) $3,23\pm0,35$ кГц нТл. Напряженность электростатического поля 0.95 ± 0.01 кВ/м (при ПДУ=15 кВ/м). Показатели микроклимата: температура = 24,16±0,19 С°, скорость движения воздуха 0.03 ± 0.004 м/с, относительная влажность воздуха 33,59 ±0.48 %. Искусственная освещенность снижена в среднем по освещенности 238,3±138,3 лк (при допустимом значении 300 лк), коэффициент пульсации превышает и в среднем составляет 25,5±11,0 %, прямая и отраженная блескость отсутствует, яркость

 $126,1\pm0,01$ кд/м², освещенность поверхности экрана $160,1\pm0,02$ лк. Коэффициент естественного освещения 0,9 %, неравномерность распределения яркости в поле зрения работника 5:1. По показателям ЭМП, микроклимата шума класс условий труда составляет 2, по искусственной освещенности 3.1.

Промывальщиком-пропарщиком на предприятии работают 17 мужчин. Осуществляют внутреннюю очистку цистерн из-под химических веществ. Контролируют и регулируют технологические параметры процесса пропарки: температурный режим, давление пара, сам процесс пропарки по показаниям контрольно-измерительных приборов и результатам анализов. Определяют степени готовности цистерн, осуществляют выгрузку продукции, настройка механизмов камеры и устранение мелких неисправностей в ее работе. Работают в пропарочном отделении 50 % рабочего времени с превышением ПДК по формальдегиду в 2,4 раза $(1,2\pm0.07 \text{ мг/м}^3)$, что соответствует классу опасности 3.1. – вредный. Уровень шума на рабочих местах составляет 68,31±1,39 дБА. Показатели микроклимата: температура = 20,20±0,24 °C, скорость движения воздуха 0.02 ± 0.004 M/cотносительная влажность воздуха $34,4\pm0,48\%$. Искусственная освещенность снижена в среднем по освещенности 283,3±22,2 лк (при допустимом значении 300 лк), коэффициент пульсации превышает и в среднем составляет 5,6±0,8 %, прямая и отраженная блескость отсутствует, яркость $126,1\pm0,01$ кд/м², освещенность поверхности экрана $160,1\pm0,02$ лк. Коэффициент естественного освещения 0,8 %, неравномерность распределения яркости в поле зрения работника 5:1. По показателям ЭМП, микроклимата шума класс условий труда составляет 2, по искусственной освещенности 3.1.

Условия труда работников 1 группы по факторам трудового процесса (по химическим веществам воздуха рабочей зоны, шуму вибрации, микроклимату, освещению) представлены в табл.3.1.1., тяжесть и напряженность трудового процесса в табл. 3.1.2. и 3.1.3.

Таблица 3.1.1. Оценка условий труда на рабочих местах у работников 1 группы, М±т.

Наименование и единицы измерения производственного фактора	Фактический уровень фактора	ПДК, ПДУ	Класс условий труда
Метанол средняя сменная, мг/м ³	7,64±0,28	5	3.2
Метанол максимальная разовая, $M\Gamma/M^3$	50,66±0,4	15	3.2
Формальдегид среднесменная, мг/м ³	0,90±0,23	0,5	3.1
Аммиак, мг/м ³	0,8±0,02	20	2
Углерода оксид, мг/м ³	0,9±0,03	20	2
Углеводороды алифатические Предельные C1-C10 (в пересчете на C), мг/м ³	78,36±2,36 / 23,45±2,31	900/300	2
Шум (эквивалентный уровень), дБА	77,38±4,15	80	2
Электромагнитные поля 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 электростат. поля, кВ/м	0,86±0,002	15кВ/м	2
Микроклимат Температура воздуха, ⁰ С	20,02±0,4	20-28	2
относительная влажность, %	36,79±1,78	15-75	2
скорость движения, м/с	$0,032\pm0,009$	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 ³	80,92±20,1	Менее 200	2
Отраженная блесткость и прямая блесткость	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 труда представлена в таблице 3.1.2., напряженность труда в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.2. Тяжесть труда работников 1 группы

			T		
Показатели тяжести	Фактическое значение	Предельно допустимое	Класс условий		
трудового процесса	показателя	значение показателя	труда		
1. Физическая динамическая нагрузка (единицы внешней механической работы за					
	смену, кг∙м)				
1.1. При региональной					
нагрузке (с					
преимущественным					
участием мышц рук и	770	до 5000	1		
плечевого пояса) при					
перемещении груза на					
расстояние до 1 м:					
1.2.1. При перемещении					
груза на расстояние от 1 до	-	до 25000	1		
5 M					
1.2.2. При перемещении					
груза на расстояние более 5	22000	до 46000	1		
M		, ,			
2. Масса под	нимаемого и перемещае	мого груза вручную кг.	l		
2.1. Подъем и перемещение	•				
(разовое) тяжести при	10	20	4		
чередовании с другой	10	до 30	1		
работой (до2-х раз в час):					
	пные рабочие движения	(количество за смену)			
3.1. При локальной	•				
нагрузке (с участием мышц	_	до 40000	1		
кистей и пальцев рук)		, ,			
3.2. При региональной					
нагрузке (при работе с					
преимущественным	10000	до 20000	1		
участием мышц рук и	1000	A0 2000	_		
плечевого пояса)					
,	а - величина статической	і І нагрузки за смену при	У лержании		
груза, приложении усилий, кгс·с)					
4.1. Одной рукой: - до 36000 1					
4.2. Двумя руками:	3850	до 70000	1		
т.2. двуми руками.	3030	до 70000	1		

Показатели тяжести	Фактическое значение	Предельно допустимое	Класс условий	
трудового процесса	показателя	значение показателя	труда	
5. Рабочая поза	Периодическое, до 25% времени смены нахождение в неудобной позе (работа с поворотом туловища, неудобным размещением нижних конечностей).	размещением конечностей и др.) и/или фиксированной	2	
	6. Наклоны корп	yca		
Наклоны корпуса (вынужденные более 30°), количество за смену	120	51-100	3.1	
7. Перемещение в пространстве, обусловленные технологическим процессом, км				
7.1. По горизонтали -	4	до 8	1	
7.2. По вертикали -	1	до 2.5	1	

Таблица 3.1.3. Напряженность труда работников 1 группы.

Показатели напряженности трудового процесса 1. Интеллектуальные	Фактическое значение показателя	Предельно допустимое значение показателя	Класс условий труда
нагрузки:			
1.1. Содержание работы	Решение простых задач по инструкции	Решение простых задач по инструкции	2
1.2. Восприятие сигналов (информации) и их оценка		Восприятие сигналов с последующей коррекцией действий и операций	2
1.3. Распределение функций по степени сложности задания	Обработка, выполнение задания и его проверка	Обработка, выполнение задания и его проверка	2
1.4. Характер выполняемой работы	установленному графику с возможной его	Работа по установленному графику с возможной его коррекцией по ходу деятельности	2
2. Сенсорные нагрузки			
2.1. Длительность	26 - 50	до 50	2

Показатели напряженности трудового процесса	Фактическое значение показателя	Предельно допустимое значение показателя	Класс условий труда
сосредоточенного наблюдения (в % от времени смены)			
2.2. Плотность сигналов (световых, звуковых) и сообщений в среднем за 1 ч работы	до 75	до 175	1
2.3. Число производственных объектов одновременного наблюдения	до 5	до 10	1
2.4. Размер объекта различения (при расстоянии от глаз работающего до объекта различения не более 0.5 м) в мм при длительности сосредоточенного наблюдения (% времени смены)	5-3 мм более 50	5-1,1 мм более 50% 1-0,3 мм до 50% менее 0,3 мм до 25%	2
2.5. Работа с оптическими приборами (микроскопы, лупы и т.п.) при длительности сосредоточенного наблюдения (% времени смены)	Не характерен	до 50	1
2.6. Наблюдение за экранами видеотерминалов (часов в смену): при буквенно-цифровом типе отображения информации:	до 4	до 3	3.1
при графическом типе отображения информации:	-	до 5	1
2.7. Нагрузка на слуховой анализатор (при производственной	Разборчивость слов и сигналов от 100% до 90%. Помехи отсутствуют	Разборчивость слов и сигналов от 90% до 70%. Имеются помехи, на фоне которых речь слышна на расстояние до 3,5м	1
2.8. Нагрузка на голосовой аппарат (суммарное количество часов, наговариваемое в неделю)	до 16	до 20	1

Показатели напряженности трудового процесса	Фактическое значение показателя	Предельно допустимое значение показателя	Класс условий труда
3. Эмоциональные			
нагрузки			
3.1. Степень ответственности за результат собственной деятельности. Значимость ошибки	вспомогательных работ (заданий). Влечет за собой дополнительные усилия со стороны вышестоящего	функциональное качество вспомогательных работ (заданий). Влечет за собой дополнительные усилия со	2
3.2. Степень риска для собственной жизни	Исключена		1
3.3. Степень ответственности за безопасность других лиц	Исключена		1
3.4. Количество конфликтных ситуаций, обусловленных профессиональной деятельностью, за смену	Отсутствуют	до 3	1
4. Монотонность			
нагрузок			
4.1. Число элементов (приемов), необходимых для реализации простого задания или в многократно повторяющихся операциях	более 10	более 6	1
4.2. Продолжительность (в с.) выполнения простых производственных заданий или повторяющихся операций	более 100	более 25	1
4.3. Время активных действий (в % к продолжительности смены). В остальное время наблюдение за ходом производственного процесса.	20 и более	более 10	1
4.4. Монотонность производственной обстановки (время пассивного наблюдения за ходом техпроцесса в % от времени смены)	менее 75	менее 80	1
5. Режим работы 5.1. Фактическая продолжительность	12 ч	до 9 ч	3.1

Показатели напряженности трудового процесса	Фактическое значение показателя	Предельно допустимое значение показателя	Класс условий труда
рабочего дня			
5.2. Сменность работы	Двухсменная работа (без ночной смены)	Двухсменная работа (без ночной смены)	2
5.3. Наличие регламентированных перерывов и их продолжительность	Перерывы регламентированы, недостаточной продолжительности: от 3 до 7% рабочего времени	Перерывы регламентированы, недостаточной продолжительности: от 3 до 7% рабочего времени	2

Таким образом, окончательная оценка тяжести труда и напряженности труда соответствует 3.1 классу.

Итоговая оценка условий труда по комплексу факторов производственной среды и трудового процесса представлена на рисунке 3.1 и в таблице 3.1.4.



Рисунок 3.1. Ведущие вредные факторы условий труда работников 1 группы.

Таблица 3.1.4. Итоговая оценка условий труда работников 1 группы

	Класс условий труда						
Факторы	Оптима	Допус	Вредный		Опасный		
Факторы	льный	тимый		Бред	пыи		(экстремальный)
	1	2	3.1	3.2	3.3	3.4	4
Метанол и				+			
формальдегид							
Другие химические		+					
вещества							
Электромагнитные		+					
поля							
Шум			+				
Микроклимат		+					
Освещение			+				
Тяжесть труда			+				
Напряженность труда			+				
Общая оценка условий				+			
труда							

По правилам интегральной оценки условий труда, окончательный класс условий труда у работников производства метанола и формальдегида (1 группа) определяется как «вредный», со степенью 3.2.

Также с превышением ПДК по формальдегиду среди специалистов предприятия работают инженеры-технологи (43 чел. – мужчины, 42 чел. – женщины), мастера смен (35 чел. – мужчины, 3 чел. – женщины) и начальники отделений (14 мужчин) – всего 137 человека. Инженеры-технологи работают с превышением ПДК по формальдегиду 30 % рабочего времени, превышение составляет 0,59±0,04мг/м³. С превышением ПДК по формальдегиду мастера сметы проводят 60 % рабочей смены, начальники отделений 50 % смены, у которых также концентрация формальдегида в воздухе рабочей зоны превышает (0,66±0,21мг/м³). Среди других специальностей, представленных на предприятии, превышения ПДК по метанолу и формальдегиду не выявлено.

Таким образом, приоритетными вредными производственными факторами, превышающими гигиенические нормативы, являются загрязнение воздуха

рабочей зоны парами метанола и формальдегида. Изучение условий труда работников 1 группы показало, что все этапы технологического процесса связаны с контактом метанола и формальдегида, высокой напряженностью труда, что не исключает их воздействие на организм. Параметры производственной среды не имеют существенных различий по сезонам года и времени суток.

Высокая степень риска для здоровья работников, в связи загрязнением воздуха рабочей зоны химическими веществами (контакт с метанолом и формальдегидом), усиленная высокой напряженностью труда позволяют предположить о возможности развития нарушений здоровья связанных с работой.

3.2. Содержание метанола и формальдегида в биологических жидкостях (кровь и моча) у работников химического производства

Результаты определения концентраций метанола и формальдегида в крови и моче представлены в табл.3.2.1.

Таблица 3.2.1 Средние концентрации химических веществ в крови и моче обследуемых работников, М±m

№		1 группа	2 группа	Группа	
	Показатель	(n=26)	(n=26)	сравнения	Достоверность
				(n=26)	различий
		1	2	3	
1	Формальдегид в	0,0094±0,002	$0,0078\pm0,004$	0,0037±0,0011	P 1/3=0,0001
	крови, мкг/см ³				P 2/3=0,0001
2	Формальдегид в	0,0152±0,002	0,0136±0,0014	0,0021±0,0002	P 1/3=0,0001
	моче, мкг/см ³				P 2/3=0,0001
3	Метиловый	0,6814±0,056	0,523±0,036	0,3445±0,031	P 1/3<0,00001
	спирт в крови,				P 2/3<0,00001
	мкг/см ³				
4	Метиловый	1,3080±0,119	1,1192±0,008	0,93±0,12	P 2/3=0,011
	спирт в моче,				
	мкг/см ³				

Анализируя результаты исследования содержания метанола и формальдегида в биологических жидкостях (кровь и моча), следует отметить, что у всех обследуемых работников химического производства определены уровни химических веществ выше уровней группы сравнения.

При оценке риска неблагоприятного воздействия метанола и формальдегида на состояние здоровья работающих, установлено, что с увеличением стажа работы на производстве органического синтеза метилового спирта у работников достоверно повышается содержание метанола и формальдегида в крови (табл.3.2.2.).

Таблица 3.2.2 Результаты химического анализа крови рабочих производственнопрофессиональных групп в зависимости от стажа работы, М±m

	Содержание	Содержание
Стаж работы	метилового спирта	формальдегида
	в крови, мкг/ cm^3	в крови, мкг/см ³
От 10 до 20 лет	0,47±0,18	0,0053±0,003
Более 20 лет	0,73±0,15	0,0119±0,003

Так, процент проб крови с содержанием метилового спирта у рабочих групп увеличивается со стажем работы: при стаже до 20 лет — 50% проб и со стажем работы более 20 лет до 73% проб. Процент проб с содержанием формальдегида выше фоновых уровней составляет при стаже до 20 лет — 75 %, после 20 лет — 90 % проб. Результаты исследования показывают, что в зависимости от места и стажа работы возрастает уровень содержания в крови метилового спирта, повышенный уровень содержания которого является фактором риска для развития заболеваний и требует системного биомониторинга.

Выявлена достоверная корреляционная связь между среднесменной концентрацией формальдегида в воздухе рабочей зоны с уровнем формальдегида в моче R^2 = 0,46, p< 0,05 (рисунок 3.1.1.).

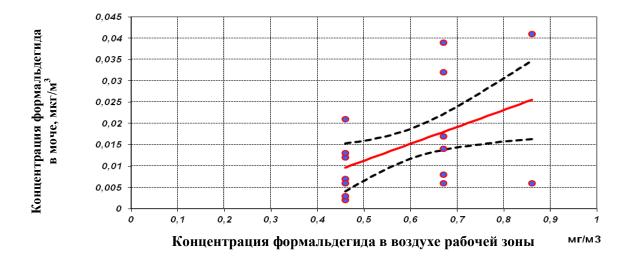


Рисунок 3.1.1. Зависимость уровня формальдегида в моче от концентрации формальдегида в воздуха рабочей зоны.

Важной считаем необходимость указать содержание в крови работников этилового спирта, поскольку этанол и метанол относятся к одной группе одноатомных спиртов, имеющих общий метаболизм и, соответственно, некоторые общие клинические проявления поражения внутренних органов [53; 105].

По результатам тестирования 21 % работников указали, что алкоголь не употребляют, 75 % отметили употребление алкоголя реже, чем 1 раз в месяц и только 2,8 % еженедельно употребляют алкоголь.

Анализируя результаты показателей содержания этанола в биологических жидкостях работников методом газовой хроматографии выявлено, что концентрация этанола в крови не превышала допустимую норму, рис. 3.1.2. [8].

На момент обследования концентрация этанола в крови составила: в 1 группе (в контакте с метанолом и формальдегидом) $0,23\pm0,03$ мкг/м³, во 2 группе (вне контакта с метанолом и формальдегидом) $0,28\pm0,04$ мкг/м³.

Содержание изучаемых химических веществ, идентифицированных в биологических жидкостях (крови и моче) методом газовой хроматографии, превышают уровень группы сравнения. Определено, что с увеличением стажа работы концентрация метилового спирта в крови повышается в 1,37 раз, формальдегида в крови в 2,73 раза.

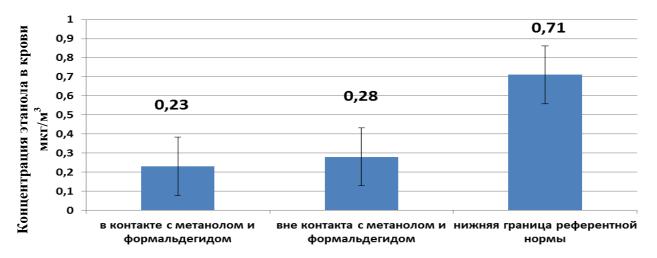


Рисунок 3.1.2. Концентрация этанола в крови работников, мкг/м³.

В соответствии с руководством Р2.2.2006-05 «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» условия труда работающих в производстве метанола и формальдегида относятся к классу «вредный», со степенью 3.2.

На основании проведенного гигиенического исследования выделены:

- 1. Факторы риска развития нарушений здоровья: приоритетные химические вещества (метанол и формальдегид), определяемые в воздухе рабочей зоны и биологических средах (кровь и моча), увеличивающиеся со стажем работы, также показатели освещенности (коэффициент пульсации), тяжесть и напряженность труда;
- 2. Группы риска работники 1 группы, контактирующие с приоритетными химическими веществами, превышающими гигиенические нормативы;
- 3. Территории риска цеха по производству метанола и формальдегида.

Полученные данные считаем достаточными для продолжения исследования по изучению нарушений здоровья работников предприятия и связи заболеваний с работой.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ ИЗУЧАЕМОГО ХИМИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ МЕТАНОЛА

4.1. Анализ общесоматической заболеваемости работников химического производства

Всего на предприятии осмотрено 1884 работников, из них 575 женщин. При проведении периодического медицинского осмотра выявлено заболеваний — 4973 случая, показатель на 1000 работников составляет — 2595,5 ‰, представлено на рис. 4.1.

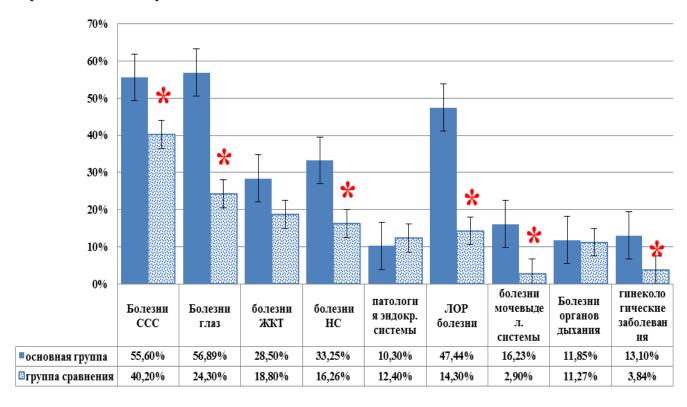


Рисунок 4.1. Общесоматическая заболеваемость: основная группа — работники производства метанола и формальдегида и группа сравнения, * - достоверные различия между группами.

В структуре общей соматической заболеваемости лидирует патология системы кровообращения – 55,06 % (абсолютное число случаев – 1055), а также патология глаз – 56,89% (абсолютное число случаев – 1090). Третье место занимает ЛОР патология – 47,44% (абсолютное число случаев – 909). На

четвертом месте — заболевания пищеварительной системы — 28,5% (абсолютное число случаев — 546). Пятое место — патология нервной системы — 33,25% (абсолютное число случаев — 637). Шестое место — патология мочевыделительной системы — 16,23% (абсолютное число случаев —311). Седьмое место — патология дыхания — 11,85% (абсолютное число случаев —227).

Среди всех заболеваний ССС (55,1 % от выявленной патологии, 1055 абсолютное число) в ее структуре лидирует (45%) гипертоническая болезнь: ІІ-III ст. у 476 человек; гипертония I ст., требующая дальнейшего этиологического уточнения представлена у 579 человек. Другие нозологии представлены: ИБС, стенокардией напряжения (5,2%, 55 абсолютное число), ПИКС (1,7%, 18 абсолютное число), аортокоронарным шунтированием (0,28%, 3 абсолютное число), пролапсом митрального клапана (1,8%, 19 абсолютное число). хронической сердечной недостаточностью І-ІІ функциональных классов (26,5%, 280 абсолютное число). Нарушения ритма и проводимости (7,2%, 76 абсолютное число) проявлялись в виде наджелудочковых и желудочковых экстрасистолий, AV-блокад и фибрилляцией предсердий. Лидерство сердечно-сосудистой патологии связано как с высоким общепопуляционным уровнем заболеваемости, так и с влиянием химических веществ (метанол и формальдегид) на организм работающих, что подтверждается расчетом шансов и рисков развития сердечнососудистой патологии. У экспонированных работников (мужчины) установлена высокая степень связи с работой: 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 %.

Особого внимания заслуживают женщины, поскольку у них проявления метаболического синдрома были ярко выражены. По объективным данным, в результате осмотра терапевта установлено, что у работниц, контактирующих с метанолом и формальдегидом, клиника метаболического синдрома развивалась раньше у большего числа женщин в сравнении с женщинами, не контактирующими с химическими веществами.

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 3b группой имеются отличия (таблица 4.1.1.).

Таблица 4.1.1. Частота развития избыточной массы тела и ожирения у женщин в изучаемых группах, %

	1 гр	уппа	2 группа		Группа сравнения		
Показатель	n=2	234	n=	n=361		n=779	
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	
	n=101	n=133	n=185	n=176	n=366	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	0	4,5	8,74	5,68	6,01	6,77	
3степени							
Ожирение	6,9	19,5	10,38	19,88	8,74	12,83	
2степени							
Ожирение	13,86	22,55	10,9	19,31	14,2	15,01	
1степени							
Избыточная	13,86	30,07	12,56	32,38	15,02	15,01	
масса тела		*1b/3b		*2b/3b			
Нормальный	66	24,06	58	22,15	56,83	51	
вес		*1b/3b		*2b/3b			

Примечание: а - женщины репродуктивного возраста; b – женщины периода перименопаузы; *- различия достоверны (t≥2).

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. Вероятно, данные проявления 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 (регуляция дифференцировки адипоцитов) обменов.

У мужчин по избыточной массе тела и ожирению достоверных отличий между изучаемыми группами выявлено не было.

Заболевания глаз у работников предприятия выявлены в 56,89%, (1090 абсолютное число нозологий), что на 32,59% больше чем в группе сравнения (24,3%). Заболеваемость представлена в основном миопией (51,60 %; 563 – абсолютное число), гиперметропией (17,14 %; 187 – абсолютное число). Ангиопатия сетчатки (20,62 %, 225 – абсолютное число) преимущественно сочеталась с артериальной гипертонией. Заболевания глаз, вероятно, связаны с нарушением гигиенических нормативов: нарушение освещения (коэффициент пульсации 14,75±4,0 %), также с тяжестью и напряженностью трудового процесса.

При расчете шансов и рисков развития патологии глаз у экспонированных работников (мужчины) установлена высокая степень связи с работой: 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 %.

Патология дыхательных путей у работников предприятия составляет 47,44%, 909 случаев (ЛОР патология) и 11,85%, 227 случаев (патология респираторной системы). ЛОР патологии на производстве на 33,14% больше чем в группе сравнения (14,3%), она представлена хроническим ринитом (39,5%, 395 случая), хроническим фарингитом (24,31 %, 221 случай), хроническим тонзиллитом (13,2 %, 120 случая). Нейросенсорная тугоухость определена у 114 работников и, по нашим наблюдениям, связана с превышением шума на рабочем месте у некоторых работников и имеющейся сосудистой патологией. Заболеваемость дыхательной системы проявлялась в основном хроническим бронхитом (90,3%, 205 случая), бронхиальной астмой (7,4 %, 17 случаев).

При расчете шансов и рисков развития патологии ЛОР органов у экспонированных работников установлена высокая степень связи с работой: для 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 %; для 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 %.

Патология органов пищеварения у работников предприятия составляет 28,5%, (546 – абсолютное число), что на 10 % больше чем в группе сравнения (18,8%). Заболеваемость представлена язвенной болезнью (48,36%, 178 случаев), хроническим гастродуоденитом (20,79%, 94 случая), хроническим холециститом (22,42%, 100 случаев), хроническим панкреатитом (10,08%, 50 случаев), хроническим гепатитом (3,01%, 16 случаев). Заболеваемость язвенной болезнью и гастродуоденитом подтверждена ФГС.

Неврологическая патология у работников предприятия составляет 33,25%, 637 случаев, что на 16,9% больше чем в группе сравнения (16,26%). Заболеваемость представлена дорсопатией шейного отдела позвоночника (31,84%, 214 случаев), дорсопатией грудного отдела позвоночника (3,76 %, 24 случая), дорсопатией поясничного отдела позвоночника (50,59 %, 340 случаев), распространенной дорсопатией (2,8%, 18 случаев), грыжи межпозвоночного диска встречаются у 3,9%, 25 случаев.

При расчете шансов и рисков развития патологии нервной системы у экспонированных работниц установлена высокая степень связи с работой: 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 %.

Патология органов мочевыделения у работников предприятия составляет 16,23%, 311 случаев, что на 13,4% больше чем в группе сравнения (2,9%). Заболеваемость представлена в основном хроническим пиелонефритом (21,18 %, 57 случаев), мочекаменной болезнью (МКБ) –15,24 %, 41 случай. Среди мужчин хронический простатит встречался у 46,09%, 124 случая, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – 11,9 %, 32 случая.

При расчете шансов и рисков развития патологии мочевыделительной системы у экспонированных работников установлена высокая степень связи с работой: для мужчин OR = 2,87 (95%CI 2,12 - 3,88); RR = 2,56 (95%CI 1,96 - 1,96

3,36), расчетная величина $\chi 2 = 46,71$ (табличная 3,8), EF = 61 %; для женщин OR = 2,7 (95%CI 1,63 – 4,47); RR = 2,56 (95%CI 1,59 – 4,13), расчетная величина $\chi 2 = 14,9$ (табличная 3,8), EF = 61 %.

Заболевания эндокринной системы встречаются в 10,3 % случаев (198 случаев) из всех выявленных заболеваний. Патология представлена: сахарным диабетом типа II типа — 26,3% от эндокринной патологии на предприятии (52 случая), диффузным зобом (13,6%, 27 случаев), гипотиреозом (9,5%, 19 случаев), узловым зобом (47,5%, 94 случая) и диффузно-узловым зобом (3%, 6 случаев).

Среди осмотренных 575 женщин выявлено 252 случая гинекологических заболеваний, что составляет 42,3 % выявленной патологии. Преобладают следующие заболевания: миома (51,6 %, 130 случаев), опущение стенок влагалища (30,5%, 77 случаев), эрозия шейки матки (9,5 %, 24 случая), мастопатии (5,5 %, 14 случаев), онкопатология (2,7 %, 7 случаев). В структуре выявленной патологии у женщин обращает на себя внимание случаи нарушения менструального цикла у 53,1% репродуктивного возраста, ранний климакс хирургического (на фоне аденомиоза и кистообразования) и нехирургического генеза, бесплодие, спаечный процесс органов малого таза, хронические воспалительные заболевания половой сферы у 48,7% женщин.

При расчете шансов и рисков развития гинекологических заболеваний у экспонированных работниц установлена средняя степень связи с работой: OR = 1,9 (95%CI 1,3 – 2,7); RR = 1,77 (95%CI 1,3 – 2,4), расчетная величина χ 2 = 12,6 (табличная 3,8), EF = 43,7 %.

Таким образом, преимущественно заболеваемость представлена патологией сердечно-сосудистой системы, органов зрения, ЛОР органов, нервной и пищеварительной систем, рис. 4.1.2. Выявленные 56,8% патологии глаз у работников химического производства, вероятно, связаны с нарушением гигиенических нормативов: нарушение освещения (коэффициент пульсации 14,75±4,0 %), также с тяжестью и напряженностью трудового процесса,

заболевания ЛОР органов – с раздражающим влиянием на слизистую оболочку химических веществ.

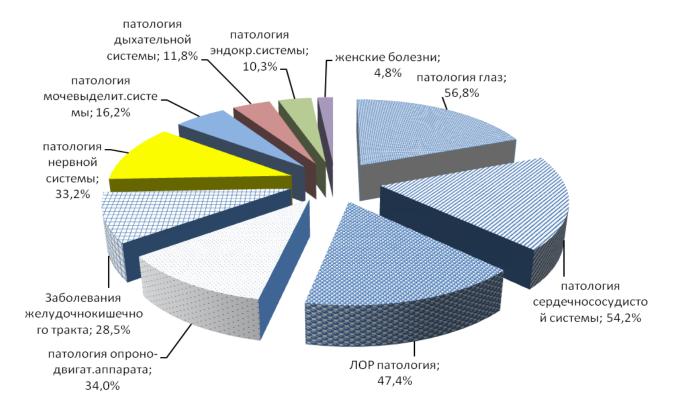


Рисунок 4.1.2. Основные нозологические формы, выявленные на предприятии

Дисфункции внутренних органов, представленные в основной группе (рис. 4.1.2) и превалирующие в процентном соотношении над группой сравнения (рис. 4.1.1), также могут быть связаны с нарушениями метаболизма, возникающими при поступлении химических веществ и их токсических проявлений в организме работника.

Рассчитанные шансы и риски развития общесоматических заболеваний у экспонированных работников химического производства метанола и формальдегида свидетельствуют о высокой связи их с работой.

4.2. Оценка связи онкологической заболеваемости работников химического производства с работой

Известно, что изучаемые химические вещества являются проонкологическими, в исследовании стояла задача анализа онкопатологии у изучаемого контингента.

В 2011 году в Пермском крае зарегистрировано 8994 случаев онкологических заболеваний. Заболеваемость увеличилась и составила 328,1 на 100 тысяч населения (2010 – 327,6; 2009 – 319,3). В Российской Федерации заболеваемость составляла в 2010 г. – 364,2 на 100 тысяч населения. Состоит на учете на конец 2011 года в Пермском крае 54193 больных. За 10 лет прирост заболеваемости по краю составил 9%, по РФ прирост – 17,8%.

Следует отметить, что структура онкологической патологии в целом не отличается от показателей по России, однако, за изучаемый период в ней произошел ряд изменений: имеет место рост заболеваемости рака кожи, ободочной и прямой кишки, предстательной железы, молочных желез, тела матки, опухолей головы и шеи.

Вероятнее всего, рост онкологической заболеваемости, в значительной мере определен неблагоприятным направлением демографических процессов в популяции России, обусловившим постарение населения, усилением влияния вредных факторов внешней среды, распространением вредных привычек, а также упорядочением регистрации заболевших, улучшением диагностики.

По изучаемому региону Пермского края, на территории которого располагается крупное химическое предприятие по производству метанола и формальдегида, известно, что из населения 38 412 человек (18162 мужчин и 20259 женщин) состоит на учете по онкологическому заболеванию на конец 2011г. 820 человек (2,13% населения). В 2011 году впервые выявлено 93 онкозаболевания, из них на профосмотрах — 12 заболеваний, с IV стадией выявлено 22 заболевания. В 2011г. умерли от онкозаболеваний — 51 человек (9 человек не прожили 1 год), посмертно учтенных — 31 пациент.

За последние 5 лет на предприятии 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. Средний возраст на момент установления заболевания составил 57,17±5,44 лет (для женщин 55,78 ± 5,51 лет, для мужчин 60,38 ± 4,55 лет). Стаж работы на предприятии на момент установления онкозаболевания у всех исследуемых составил более 15-20 лет, т.е. все лица отработали «вредный стаж» с соответствие со списком №1 [24] (7,5 лет для женщин и 10 лет для мужчин) и продолжали трудовую деятельность на том же предприятии.

Среди нозологических форм встречались следующие: рак кожи — 13 чел., рак молочной железы — 11 чел., рак почек и мочевого пузыря - 6 чел., рак бронхов — 3 чел., рак щитовидной железы — 5 чел., рак шейки матки - 5 чел., рак яичника — 5 чел., рак толстого кишечника — 4 чел., лимфогранулематоз — 2 чел., рак языка — 2 чел., рак головного мозга., поджелудочной железы, мезотелиома плевры по 1 чел.

Хотелось бы особо отметить онкозаболеваемость женщин, диагностируемая в период перименопаузы, причем 48,7% составили гормонозависимые онкозаболевания.

На ранних стадиях выявлено 65 % онкозаболеваний: 25 заболеваний на 1 стадии и 16 заболеваний на 2 стадии. На поздних стадиях выявлено 35% заболеваний: 7 заболеваний на 3 стадии и 14 заболеваний на 4 стадии.

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 χ^2 =26,2, табличное 3,8).

Среди выявленных онкобольных, за последние 5 лет, умерли 26 человек: 5 от неонкологических причин, 21 человек от онкологического заболевания (средняя продолжительность жизни умерших после установления онкозаболевания составила 3.8 ± 2.14 лет).

Таким образом, на предприятии выявляются онкозаболевания у стажированных работников, у женщин в два раза чаще. Особенностью онкопатологии у женщин является ее развитие в период перименопаузы, что выделяет таких работниц в определенную группу риска по развитию рака и требует более углубленного изучения данного контингента работниц.

Известно, что формальдегид относится ко ІІ-а группе канцергенов, т.е. не является истинным канцерогеном для человека, однако имеет доказанную канцерогенную активность на животных [103; 104]. Предположительно, неопластическая трансформация клетки (мутация ДНК) при воздействии метанола и формальдегида будет вторична, как следствие токсического протоплазматического действия химических веществ. Проблемы профессиональных злокачественных новообразований активно изучаются в настоящее время [80],диагностику затрудняют ряд особенностей: биологическом неотличимость В отношении OT злокачественных новообразований, возникших под влиянием других причин, длительный латентный период (в среднем 15-20 лет), неоднородность в профессиональных группах. Для уточнения механизмов развития онкопатологии при влиянии метанола и формальдегида в условиях производства необходимо проведение многоцентрового исследования по каждой нозологической группе.

4.3. Изучение взаимосвязи показателей детской заболеваемости врожденными пороками развития и факторов рабочей среды, влияющих на их родителей

В работе представлены данные за 2007-2011 годы. Всего население изучаемого региона на начало 2012 года составляет 38893 человека, из них взрослое население — 32194 человека, детское население 6699 чел. (24,32%). Численность детей за последнее 5 лет представлена на рисунке 4.3.1. Отмечается постепенная убыль детского населения за 5 лет на 754 ребенка.

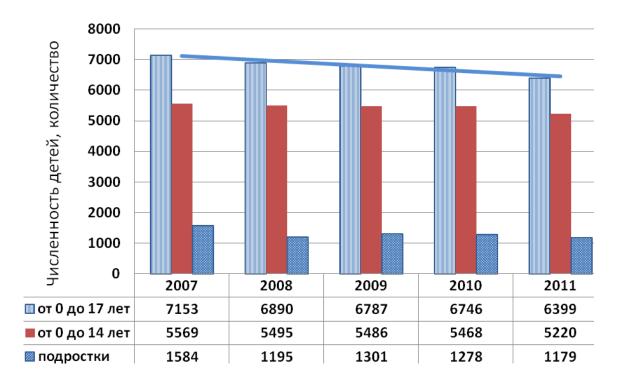


Рисунок 4.3.1. Численность детского населения изучаемого региона.

При анализе заболеваемости детского населения выявлено, что ежегодно устанавливаются впервые ВПР от 1,97% до 4,61 % детей изучаемого региона. При этом на врожденные пороки развития системы кровообращения приходится от 39,60% до 59,50% всех диагностированных врожденных пороков (таблица 4.3.1.). Данные за 5 лет по возрастным категориям представлены на рис 4.3.2.

Таблица 4.3.1 Распространенность ВПР среди детей изучаемого региона

			Впервые		ВПР си	стемы
	Всего	ВПР	установлен	установленный ВПР кровос		ащения
		% от		% от		% от
		общего		общего		общего
	Абсолютное	населения	Абсолютное	населения	Абсолютное	количества
Год	число	детей	число	детей	число	ВПР
2007	730	10,89 %	246	3,67 %	383	52,46 %
2008	855	12,76 %	290	4,33 %	446	52,16 %
2009	1007	15,03 %	273	4,07 %	500	49,65 %
2010	970	14,47 %	309	4,61 %	519	53,50 %
2011	909	13,56 %	132	1,97 %	360	39,60 %



Рисунок 4.3.2. Распространенность ВПР среди детей от нуля до 14 лет, на 1 тысячу населения.

Среди нозологий, наибольший удельный вес приходится на ВПР пищеварительной системы - 46,77 %; на ВПС - 19,35 %; на ВПР половой системы - 22,58% и 11,3% на другие нозологии, встречающихся в единичных случаях. Данные по годам представлены на рисунке 4.3.3.

Среди нозологий ВПР пищеварительной системы основная масса приходится на ВПР желчного пузыря — 37,43% среди всех ВПР и до 80% от ВПР пищеварительной системы. ВПС представлены полной формой АВК, ООО, дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), ОАП, СЛА, КЛА, дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), стенозом аорты. Для патологии половой системы характерны синехии крайней плоти, крипторхизм, кисты влагалища, сращение половых губ, эктопия яичка.

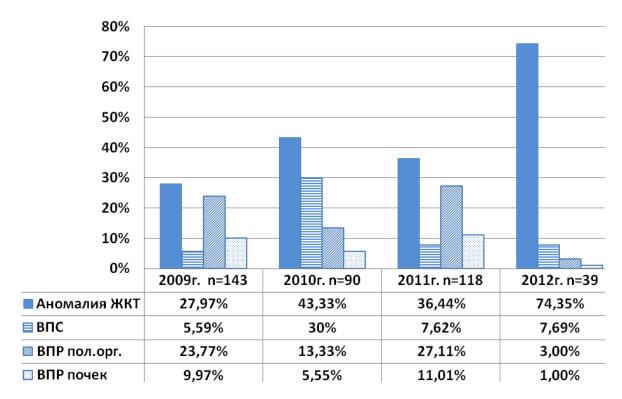


Рисунок 4.3.3. Наиболее часто встречающиеся нозологии ВПР детей, родители которых работают в контакте с метанолом и формальдегидом.

На изучаемой территории Пермского края выявлено всего 909 ВПР детей. Среди них непосредственная связь с работой на предприятии родителей и родственников второго поколения (дедушки и бабушки) имеется 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. В работе отражены данные только тех родственников, которые в настоящее время работают на предприятии или работали последние 5 лет.

Средний возраст в настоящее время у родителей составляет $37,88\pm7,70$ лет, родственников второго поколения $51,73\pm4,64$ лет. Средний возраст родителей на момент зачатия ребенка составлял $30,53\pm7,70$ лет. Средний стаж работы на момент зачатия составил $10,03\pm5,23$ лет. Стаж работы на 2012г. $16,15\pm5,82$ лет. В 2012г. средний возраст детей с ВПР составил $7,34\pm4,21$ лет, у детей до 14 лет – $5,51\pm2,80$ лет, у подростков $15,18\pm0,99$ лет.

Средний возраст родственников второго поколения (РВП) на момент зачатия родителей, дети которых страдают ВПР, составлял $28,63\pm5,90$ лет, стаж работы на момент зачатия $17,77\pm6,53$ лет. Стаж в настоящее время $25,42\pm4,98$ лет. Возраст ребенка с ВПР в 2012г. $8,73\pm4,45$ лет.

Таблица 4.3.2 Стажевые особенности формирования врожденных пороков развития у потомства, М±m

Показатели	1 группа n=37	2 группа n=25	Группа сравнения,
			n=18
	1	2	3
Средний возраст	38,18±7,05	38,72±8,00	38,57±6,98
родителей в настоящее			
время, лет			
Возраст на момент	$29,83\pm7,25$	32,16±8,41	33,10±8,11
зачатия ребенка, лет			
Стаж в настоящее	$17,00\pm 5,29$	15,64±6,16	18,81±6,78
время, лет			
Стаж на момент зачатия	8,52±4,41	13,48±5,37	13,78±3,52
ребенка, лет	2,3*	1*	1*

Примечание: * – отмечены достоверные различия, 1,2,3 – указаны номера столбцов.

Среди всех родителей, работающих на изучаемом предприятии, в контакте с формальдегидом и метанолом работают 37 человек - 48,05% от всех родственников, потомки которых имеют ВПР и 63,79% от всех родителей, контактирующих с токсическими веществами, дети которых имеют ВПР. Группу сравнения составили лица, проживающие в том же регионе, однако не работающие на изучаемом предприятии.

Развиваются ВПР у детей работников химического производства в 1,8 раз раньше, чем в группе сравнения, а нозологические формы представлены в основном патологией пищеварительной системы (аномалии развития желчного пузыря — полная или частичная перетяжка, несколько перетяжек желчного пузыря, фиксированные перегибы, аномалия развития желчного пузыря с поражением печени, дивертикулы двенадцатиперстной кишки и толстого

кишечника, пороки развития кишечника, пороки развития аноректальной области, долихосигма, колоноптоз).

Кроме этого, отмечается высокая связь развития ВПР у детей с работой родителей RR = 5,6; 95% CI 7,10–9,94; χ^2 = 3,54,p=0,00001, EF = 95%. Рассчитана прямая положительная корреляция между стажем работы и возрастом (по Спирмену r= 0,81; R^2 = 0,65).

Таким образом, выявленная общесоматическая заболеваемость подтверждает ее прогрессирование и раннее формирование при контакте с химическими веществами и, вероятно, имеет профессиональную обсуловленность. В исследовании определена преимущественно заболеваемость сердечно-сосудистой системы, органов зрения, ЛОР органов, нервной и пищеварительной систем.

Установлено, для формирования генетических аномалий в половых хромосомах необходимо достоверно меньше времени при непосредственном контакте с формальдегидом и метанолом, чем вне производственного контакта, но в условиях внешнесредовой экспозициии. Также отмечается четкая связь с высокой этиологической долей (EF = 95%) между стажем работы родителей и развитием ВПР у потомства.

Онкологическая заболеваемость у женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин, представлена в основном гормонозависимыми нозологическими формами у женщин периода перименопаузы.

Учитывая особенности формальдегида влияния метанола нейрососудистый и протоплазматический яды, с раздражающим действием, поражающие зрительный нерв, метаболизируемый в печени, с канцерогенным, мутагенным действием и др., посчитали необходимым проведение более углубленное изучение нарушений работников здоровья химического помощью производства лабораторнопсихологических тестов инструментальных методов, что представлено в последующих главах.

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И СОСТОЯНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

5.1. Оценка качества жизни и состояние психического здоровья обследуемых работников

Анализ параметров по шкале SF-36 показал, что наиболее высоко все работники оценивали качество жизни по шкалам:

- 1. Физическое функционирование возможность человека выполнять физическую нагрузку в течение своего обычного дня: 95,45±1,17 баллов;
- 2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием физическая способность человека выполнять свою профессиональную работу или работу по дому: (93,25±0,46 балла);
- 3. Жизненная активность субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил (84,30±2,31 балла);
- 4. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием эмоциональная способность человека заниматься профессиональной работой (83,33±0,60 балла).

Более низкие значения отмечены по шкалам интенсивности физической боли (73,4±2,65 балла); общего здоровья — субъективная оценка состояния здоровья (69,70±2,65 баллов); психического здоровья — субъективная оценка эмоционального состояния (65,12±4,04 баллов), а самым низким оказался показатель социального функционирования — эмоциональная и физическая способность общаться с другими людьми (45,62±0,68 баллов), рис.5.1.

Из максимального количества баллов (100 баллов) достоверно низкие значения в 1 группе отмечены по шкалам: социального функционирования (45,62±0,68 баллов) и психического здоровья.

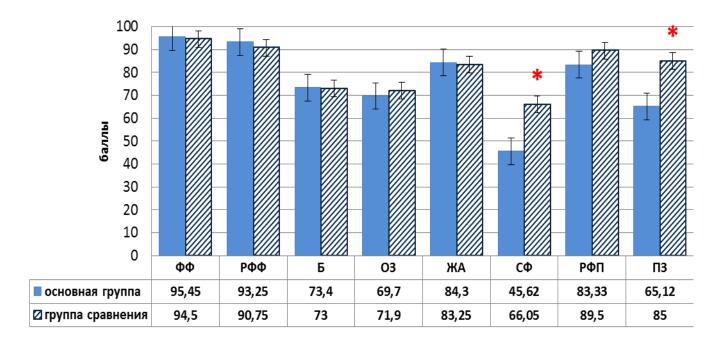


Рисунок 5.1. Качество жизни работников, согласно опроснику SF-36, * - достоверные различия между группами.

При сравнении изучаемых показателей опросника SF-36 в зависимости от стажа работы, установлено постепенное снижение результатов психического компонента здоровья, а именно психического здоровья. При стаже до 10 лет психический компонент здоровья составил 67,56±2,11 баллов, при стаже от 10 до 20 лет $-65,2\pm2,44$ баллов и при стаже более 20 лет $-64\pm2,58$ баллов. Снижение показателей психического здоровья свидетельствуют о развитии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии. Отмечено снижение жизненной активности с увеличением стажа работника: стаж до 10 лет – 87,3±3,93 баллов; стаж 10-20 лет— 78,4±3,54 баллов; стаж более 20 лет — 76,3±4,42 баллов. Это свидетельствует об утомлении работника, снижении жизненного тонуса с увеличением стажа работы. Наибольшее снижение зарегистрировано по параметру – социальное функционирование: стаж до 10 лет -47.7 ± 0.65 баллов; стаж 10-20 лет -42.2 ± 0.67 баллов; стаж более 20 лет - $41,0\pm0,65$ баллов, что указывает на ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального здоровья.

Показатели физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, во всех группах находились примерно в одинаковых пределах и достоверных отличий не выявлено. Это свидетельствует о том, что физическая активность не ограничена состоянием его здоровья и повседневная деятельность, включая работы по дому, не ограничена физическим состоянием. Часть работников, так же примерно в одинаковых соотношениях по стажу, считают, что боль снижает их активность, и оценивают свое состояние здоровья в среднем на 69,7 баллов из 100 возможных.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену были выявлены низкие уровни корреляции со стажем работы и возрастом: установлена отрицательная корреляционная связь между стажем работы и общим состоянием здоровья (r = 0.35, p<0,000014), также с физическим функционированием (r = 0.35, p<0,000001). Обнаружена отрицательная корреляционная связь между возрастом работников и шкалами: физического функционирования (r = 0.33, p<0,000012), общего здоровья (r = 0.31, p<0,0000017) и боли (r = 0.38, p<0,00001). Положительная корреляционная связь определена между психическим здоровьем и общим здоровьем (r = 0.39, p<0,00001), физического функционирования и общим состоянием здоровья (r = 0.37, p<0,000001).

Анализируя полученные анкеты, нами установлено, что часть работников затруднялась в ответах на двусложные вопросы, не могли уловить связь между вопросом и представленной таблицей, в которой предполагалось выставить ответ. Это свидетельствует об явных когнитивных нарушениях, лежащих в основе личностной тревоги и нарушений психического здоровья. При этом в ответах на более простые вопросы респонденты старались указать более высокий балл. Так же при анализе данных осмотра невролога, данные работники не предъявляли никаких жалоб. На наш взгляд, это свидетельствует о боязни выявления патологии и потери работы, что укладывается в синдром «здорового работника».

При изучении психического здоровья по шкалам Готланда и Спилберга были выявлены следующие данные. По шкале Готланда итоговый бал от 8 до 14 выявлен у 38,09% работающих, что говорит об имеющихся предпосылках к развитию депрессии, и хотя средние арифметические по изучаемым группам находятся в пределах нормы, тем не менее, отмечается увеличение баллов с увеличением стажа работы, что свидетельствует об увеличении риска развития депрессии. Остальные работники согласно шкале Готланда не имеют признаков депрессии (менее 8 баллов отметили 61,91%, а более 14 баллов не выявлено ни у одного человека), рис. 5.2.

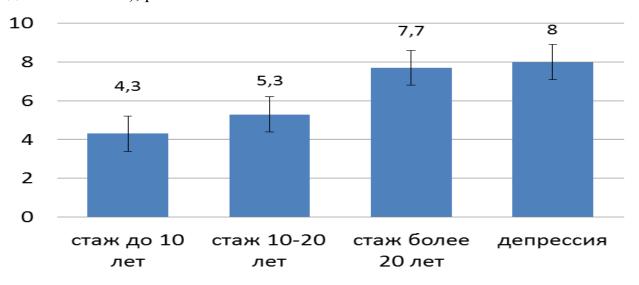


Рисунок 5.2. Шкала Готланда на наличие депрессии, баллы.

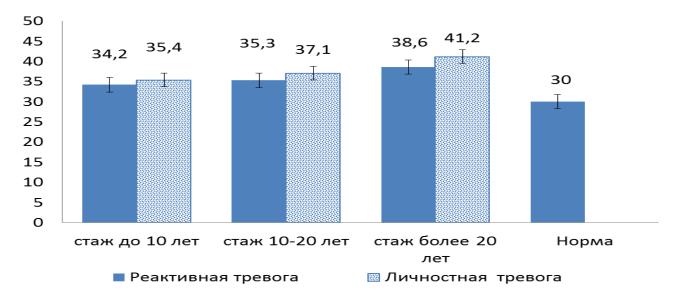


Рисунок 5.3. Шкала Спилберга на наличие тревоги, баллы.

По шкале Спилберга обнаружены проявления умеренной степени тревожности (между 31 – 45 баллами) во всех изучаемых группах работников химического предприятия, однако отмечается четкое увеличение баллов со стажем работы. Средние арифметические по стажу работы и достоверность различий при изучении депрессии (шкала Готланда) и тревоги (шкала Спилберга) представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 Психическое состояние здоровья работников по шкалам Готланда и Спилберга, М±m

	I	II	III	
Показатель	Стаж	Стаж	Стаж	p
	до 10 лет	10-20 лет	более 20 лет	
	(n=78)	(n=38)	(n=44)	
Шкала Готланда	$4,3\pm2,87$	5,27±3,04	7,72±1,90	I/III<0,00001
(депрессия)				II/III=0,0002
Шкала Спилберга;	34,23±4,90	35,26±4,39	38,65±5,23	I/III=0,0003
Реактивная тревога				II/III=0,031
Шкала Спилберга;	35,44±5,02	37,10±2,09	41,20±5,50	I/III=0,00002
Личностная				II/III=0,0012
тревога				

Примечание: р – достоверность различий между столбцами (I, II, III).

Таким образом, у работников химического производства имеются признаки развития тревоги, как личностной, так и реактивной, а также предпосылки к развитию депрессии.

Результаты изучения когнитивных функций у работников химического производства и группы сравнения представлены на рис. 5.2 и в табл. 5.2. (приложение 1). Среди всех обследованных работников основной группы (128 чел.) у 34,4% (44 чел.) выявлены признаки умеренных КН, из них на долю стажированных приходится 28,9% (37 чел.). При этом сочетание умеренных КН с сердечно-сосудистой патологией 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 КН определяли, как правило, в возрасте старше 50 лет.

При изучении когнитивных функций по результатам Мока-теста, установлены признаки умеренных КН в группе стажированных работников химического производства в возрасте более 40 лет. Так, результаты Мока-теста среди мужчин составляют 24,6±0,18 баллов и женщин 24,72±0,18 баллов, что достоверно ниже, чем в группе сравнения и у лиц химического производства моложе 40 лет: у мужчин 26,34±0,24 баллов, у женщин 26,45±0,36 баллов.

В группе сравнения ни у одного работника не выявлено снижения показателей Мока-теста ниже нормы, что свидетельствует об отсутствии умеренных КН. Однако, у работников старше 40 лет с сердечно-сосудистой патологией отмечалось снижение Мока-теста в сравнении с лицами без неё, но ниже 26 баллов суммарный показатель теста не снижался.

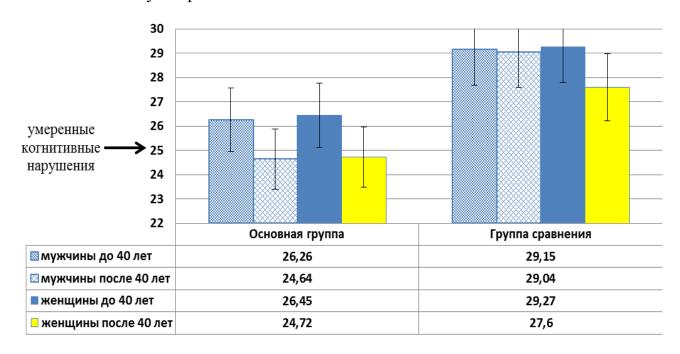


Рисунок 5.2. Результаты Мока-теста в исследуемых группах, баллы.

Нарушения памяти считают наиболее распространенными симптомами в клинике функциональных и органических заболеваний головного мозга. Выявлено снижение памяти у 44,5% работников основной группы, при этом наибольшие нарушения определяли у лиц старше 40 лет основной группы. Так, отмечено достоверное снижение памяти и её отсроченного воспроизведения у мужчин 3,78±0,12 баллов, у женщин 3,48±0,09 баллов. Это свидетельствует о сочетании амнестического с дизрегуляторным (лобным) типом умеренных КН;

известно, что при их прогрессировании увеличивается риск развития возрастной сосудистой патологии головного мозга и болезни Альцгеймера [54].

У данной категории работников отмечали снижение концентрации внимания: у мужчин 4,28±0,06 баллов, у женщин 4,58±0,10. В большей степени затруднения вызвало вычитание цифр.

Нарушения речевых функций в основной группе представлены преимущественно у мужчин (2,54±0,07 баллов), у 16 человек из всех обследованных, что составляет примерно 20,2% от стажированных лиц.

При изучении зрительно-пространственной функции определено небольшое снижение средних значений во всех исследуемых группах. Однако наибольшее снижение отметили в основной группе у мужчин до 40 лет (4,44±0,08 баллов) и у женщин после 40 лет (4,51±0,09 баллов). Что, в большей степени, мы связываем с состоянием тревоги и депрессии, и, как следствие, негативном отношении к тестированию.

Нарушения абстрактного мышления встречалось у 14,84% работников (19 чел.) основной группы, из них мужчин 10,15%, женщин 4,69%. При исследовании ориентации наибольшее снижение показателя отмечено у женщин основной группы как после 40 лет (4,48±0,09 баллов), так и до 40 лет (4,98±0,12 баллов). В основном вызывало затруднение определение даты (числа и дня недели), а у 17% — снижение ориентации в месте нахождения, при этом следует отметить, что все лица с выявленными нарушениями ориентации были после ночной смены.

Важным считаем сохранение способности к компенсации когнитивных дефектов: при предоставлении подсказок работники способны улучшить результат выполнения теста. В основной группе стажированных работников умеренные КН, диагностируемые на фоне сердечно-сосудистой патологии, как правило, на фоне гипертонической болезни или вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу, не приводят к нарушениям повседневной активности.

По данным корреляционного анализа по Спирмену установлена отрицательная связь между возрастом обследуемых и результатами Мока-теста (r=-0.62), а при расчете коэффициента детерминации показана слабая связь между ними $(R^2=0.32)$, что рассматриваем как не определяющее влияние возраста на развитие когнитивных нарушений у трудоспособных лиц.

В основной группе установлена высокая степень связи развития умеренных КН 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 χ^2 =68,8, табличное 3,8). Полученные данные свидетельствуют о сильной связи когнитивных нарушений с комплексом факторов условий труда, в котором преобладали химические вещества.

Безусловно, в развитии когнитивных нарушений играют роль и другие факторы риска, такие как курение, атеросклероз, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, депрессии, воспаление, гормональные нарушения и др. [54; 112; 128; 129; 132; 139; 151], полученные нами данные согласуются с данными литературных показателей. Однако в настоящем исследовании при сопоставлении основной группы и группы сравнения установлены в высшей степени достоверные различия выраженности умеренных КН, что иллюстрирует высокий риск развития умеренных когнитивных нарушений при влиянии химических веществ у обследованных работников. Накопленный опыт позволяет проведении периодических рекомендовать Мока-тест при медицинских осмотров лиц из групп высокого риска, особенно операторских профессий с целью первичной и вторичной профилактики.

5.2. Анализ адаптационных нарушений и механизмов функционирования системы кровообращения

Адаптационные возможности принято оценивать путем применения тестов, характеризующих соотношение показателей сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем. В группе работников химического производства выявлены превышения средних значений САД 145,4±2,73 мм.рт.ст. и ДАД 95,2±2,64 мм.рт.ст., что достоверно выше, чем в других изучаемых группах (табл. 5.2.1). Пульсовое давление у работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом на разных этапах производства (50,1±2,11 мм.рт.ст) превышало значения ПД у работников без экспозиции (45,2±2,57 мм.рт.ст.) и группы сравнения (45,6±3,21 мм.рт.ст.). Это свидетельствует о неустойчивости механизмов регуляции кровообращения.

Для характеристики гемодинамических взаимоотношений большое значение имеет определение среднединамического давления (СДД) – это результирующий показатель всех переменных значений давления, возникающих во время одного сердечного цикла. Считается, что в условиях нормального нейрогуморального регулирования СДД заметно не изменяется даже при значительной физической нагрузке. Превышение СДД рассматривается как проявление патологических изменений в прекапиллярном русле [15]. В исследовании при изучении показателей СДД у работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, выявлено увеличение СДД (111,6±2,64 мм.рт.ст.), в сравнении с работниками без экспозиции (105,3±2,11 мм.рт.ст.) и группы сравнения (100,2±3,01 мм.рт.ст.). Полученные результаты рассматриваем как ранние преморбидные нарушения динамики периферического кровотока, свидетельствующие о расстройстве механизмов регуляции кровообращения.

При изучении степени влияния вегетативной нервной системы на сердечнососудистую систему по индексу Кердо, определено преобладание парасимпатической составляющей нервной системы в группах экспонированных (-18%) и неэкспонированных (-11%) работников химического производства.

Таблица 5.2.1 Уровень функционального состояния и адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы обследованных работников

	1 группа	2 группа	Группа сравнения
Показатели	n=492	n=101	n=100
	1	2	3
САД, мм.рт.ст.	145,4±2,73	135,3±2,81	130,2±4,21
	*2,3		
ДАД, мм.рт.ст.	95,2±2,64	90,1±2,34↑	85,4±2,91
	*2,3		
ПД, мм.рт.ст.	50,1±2,11	45,2±2,57	45,6±3,21
	*2,3		
ЧД, в мин.	21,67±1,20	21,39±2,01	20,04±1,24
СДД, мм.рт.ст.	111,6±2,64	105,3±2,11	100,2±3,01
	*2,3		
Индекс Кердо, %	-18%	-11	-6
КРИ, усл.ед.	3,7±0,28	3,8±0,12	4,01±0,11
	*2,3	*1,3	
Пр. Генча, сек.	28,21±2,11	32,50±3,14	45,11±2,61
	*1,2	*1	
АП, усл.ед	2,81±0,12	2,63±0,06	2,51±0,15
	*2,3	*1,3	
УФС, усл.ед	0,452±0,021	$0,569\pm0,02$	0,658±0,21
	*2,3	*1,3	
<u>. </u>			•

Примечание: * - указана достоверность различий (p<0,01) между группами; \uparrow и \downarrow - показатель выше или ниже физиологических значений.

При изучении степени согласованности работы дыхательной и сердечно-сосудистой системы использовались КРИ и проба Генча. В группе работников производства метанола и формальдегида КРИ $(3,7\pm0,28\ \text{усл. ед.})$ указывает на дисбаланс работы дыхательной и сердечно-сосудистой системы, о напряжении механизмов адаптации в работе систем. У работников без контакта с химическими веществами КРИ был также ниже $(3,8\pm0,12\ \text{усл. ед.})$, чем в группе сравнения $(4,01\pm0,11\ \text{усл. ед.})$.

При проведении пробы Генча наиболее низкие показатели представлены у экспонированных работников (28,21±2,11 сек.), которые отличались от двух

других исследуемых групп (32,50±3,14 сек. и 45,11±2,61 сек.), что рассматриваем как снижение функции кислородообеспечения.

Вероятнее всего, нарушение согласованности дыхательной и сердечнососудистой системы связано как с непосредственным токсическим влиянием химических факторов производства на них, так и опосредованно через регуляторные механизмы. Превалирование парасимпатического влияния нервной системы способствует повышению вентиляционной функции легких, о чем свидетельствует некоторое увеличение ЧД в 1 и 2 группах. Основная роль парасимпатического отдела ВНС состоит в обеспечении динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций. Активация работы парасимпатического отдела, направленная на стабилизацию гомеостаза рассматриваем как адаптационный механизм.

Для комплексной оценки уровня здоровья работников химического производства и выявление адаптационных нарушений нами был рассчитан АП и УФС. Во всех изучаемых группах выявлены повышенные значения АП, что свидетельствует о нарушении адаптации. Наиболее оптимальные уровни $(2,51\pm0,15),$ определены группе сравнения полученные показатели укладываются в рамки удовлетворительной адаптации, минимальные изменения могут компенсироваться дополнительным отдыхом. В группах работников химического производства как в контакте с метанолом формальдегидом (А Π =2,81±0,12), так и без контакта (А Π =2,63±0,06) выявлены признаки напряжения механизмов адаптации. Как правило, снижение АП сопровождается некоторым смещением показателей миокардиальногемодинамического гомеостаза, возрастает напряжение регуляторных систем [12; 58; 120].

При расчете УФС отмечен средний уровень адаптационных возможностей у лиц, работающих без экспозиции к химическим веществам $(0,569\pm0,02)$ и в группе сравнения $(0,658\pm0,21)$. Тогда как у работающих в контакте с метанолом и формальдегидом, уровень функционального состояния адаптационных

возможностей определился ниже среднего (0,452±0,021), что свидетельствует о более неблагоприятном функциональном состоянии системы адаптации и более негативном прогнозе.

При расчете шансов и рисков развития нарушения механизмов адаптации, у работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, установлена высокая степень связи с работой.

Так для депрессии адаптационного потенциала OR = 3,5 (95%CI 2,1 – 5,8); RR= 2,34 (95%CI1,6 – 3,3), расчетная величина χ 2 = 23,2 (табличная 3,8), EF= 57,2%. Для УФС OR = 10,47 (95%CI6,6– 16,6); RR 3,5 (95%CI2,73 – 4,48), расчетная величина χ 2 =98,3 (табличная 3,8), EF= 71%. Полученные показатели свидетельствуют о высокой степени профессиональной обусловленности нарушений адаптационных механизмов за счет дисбаланса вегетативной и сердечно-сосудистой систем.

Используемые в нашей работе методы донозологической диагностики нарушений адаптационных механизмов являются эффективным критерием отбора в группы с напряжением адаптационных механизмов, для которых в дальнейшем адекватные будут выделены И обоснованы клиникофункциональные исследования с использованием нагрузочных тестов. Кроме используемые методы В проведенном исследовании обеспечат скрининговый динамический контроль над группами здоровых работников.

В результате проведенного обследования установлено снижение качества жизни работников химического производства метанола и формальдегида как по «физическому», так и преимущественно по «психическому» компонентам здоровья с высокими значениями тревоги и имеющимися предпосылками к депрессии. Наиболее низко оцененный показатель социального функционирования свидетельствует об ограничениях контактов в социальной сфере при ухудшении физического и эмоционального здоровья. Уровень общего здоровья работников химического производства метанола и формальдегида зависит от уровня депрессивных, тревожных переживаний, психического

неблагополучия (психического здоровья), а так же от физической активности (физического функционирования). У работников химического производства достаточно выражена тревожность как личностная, так и реактивная, что обусловлено социально-экономическим компонентом.

Установлено, что когнитивные нарушения были умеренно выраженными и носили мультифункциональный характер. Часто одновременно отмечали нарушения нескольких функций: память кратковременная и оперативная, речь, внимание, зрительно-пространственная функция. У работников старше 40 лет эти нарушения часто сочетались с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Анализ ассоциативных связей формирования умеренных когнитивных нарушений с влиянием химических веществ в условиях производства показал высокую степень их профессиональной обусловленности и необходимость целевой профилактики по предупреждению развития когнитивных нарушений.

С позиции оценки адаптационных возможностей организма результаты исследования демонстрируют наличие доклинической нейрогуморальной дизрегуляции сердечно-сосудистой системы: показатели гемодинамики в покое (САД, ДАД, ПД, СДД) в группе работающих в контакте с метанолом и формальдегидом, у большинства превышают физиологические нормы.

Среди работников химического производства метанола и формальдегида выявлен дисбаланс в работе кардиореспираторной системы со снижением показателей КРИ и увеличением параметров в пробе Генча.

Интегральные показатели адаптации (АП и УФС), отражающие сложную структуру взаимосвязей, характеризующих уровень функционирования сердечно-сосудистой системы, свидетельствуют о напряжении регуляторных систем и неудовлетворительной адаптации работников к условиям химического производства. Кроме этого, при расчете профессиональных рисков установлена высокая степень взаимосвязи нарушений адаптации с работой.

Таким образом, работники, непосредственно контактирующие с метанолом и формальдегидом, имеют высокие шансы и риск развития умеренных КН и

срыва адаптационных механизмов, связанных c работой. Напряжение адаптационного потенциала, выявленное при обследовании работников, донозологических изменениях, свидетельствует ранних т.е. имеется напряжение регуляторных систем при сохраненной устойчивости жизненно важных систем организма. Однако, для выяснения, является ли это состоянием преморбидным, т.е. имеющее снижение функциональных возможностей организма, но еще носящее компенсаторный характер или уже имеется заболевание, лабораторно-инструментальные выполнены исследования, результаты которых представлены в последующих главах.

ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА МЕТАНОЛА И ФОРМАЛЬДЕГИДА

6.1. Сравнительный анализ содержания метанола и формальдегида в биосредах (кровь и моча) обследуемых работников

Анализируя результаты содержания метанола и формальдегида в биологических жидкостях (кровь и моча), следует отметить, что у 100% обследованных работников химического производства определены их уровни выше фоновых концентраций и выше уровней группы сравнения, рис. 6.1. – 6.4., в табл. 6.1. (приложение 1).

Для снижения содержания метилового спирта и формальдегида в организме улучшения состояния здоровья проводилось комплексное лечение с элиминационной, назначением детоксикационной органопротекторной И работникам терапии всем химического производства условиях терапевтического отделения центра «Медицины труда» на базе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Назначались следующие группы препаратов:

- 1. Адсорбенты, содержащие лигнин гидролизный это препараты, которые сорбируют из кишечника токсины, аллергены, микроорганизмы, лекарственные препараты и выводят их из организма; снижают токсичность плазмы, способствуют компенсации недостатка пищевых волокон в организме человека, положительно влияют на перистальтику кишечника, а также на микрофлору толстого кишечника, уменьшают проявление аллергических реакций.
- 2. Нейропротектор и антигипоксант на основе этилметилгидроксипиридина сукцината механизм действия основного вещества обусловлен мембранопротекторным (повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток) и антиоксидантным свойствами

(повышает активность супероксиддисмутазы, подавляет перекисное окисление липидов). Обладает антитоксическим действием – способствует повышению резистентности организма к воздействию различных повреждающих факторов (например, интоксикация), улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, корректирует поведенческие и когнитивные нарушения. Нормализует метаболические процессы В головном мозге И миокарде снижает дистрофические Обладает изменения. гиполипидемическим действием. нормализует микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

- 3. Растворы-регуляторы водно-электролитного баланса и кислотнощелочного равновесия с целью детоксикационной терапии и восполнения дефицита энергетических субстратов в организме.
- 4. Аскорбиновая кислота участвует в окислительно-восстановительных процессах, обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

Сроки проведения комплексной терапии составили 14 дней (дни госпитализации), препараты назначались по общепринятым схемах.

Результаты химического анализа крови и мочи работников по содержанию метилового спирта и формальдегида до и после лечения приведены на рис. 6.1. – 6.4.,в табл. 6.1. (см. приложение 1).

В результате проведенной терапии, как правило, в 1 группе наблюдалось снижение содержания метанола и формальдегида в крови, и формальдегида в моче, однако уровня фоновых концентраций достигнуть удалось не у всех пациентов. Уровень метилового спирта в моче увеличился, что мы рассматриваем как проявление элиминации его из организма.

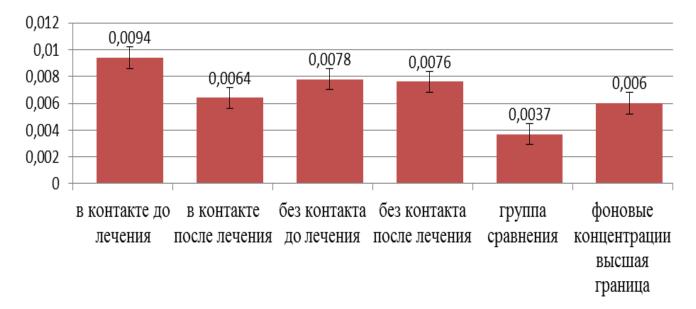


Рисунок 6.1. Уровень формальдегида в крови до и после лечения в изучаемых группах, мг/дм³.

Результаты эффективности лечебных мероприятий по данным лабораторного контроля показали, что на фоне терапии средние показатели содержание метанола в крови рабочих 1 группы после лечения снизилось в 1,45 раза, формальдегида в крови в 1,46 раза, формальдегида в моче в 1,15 раз.

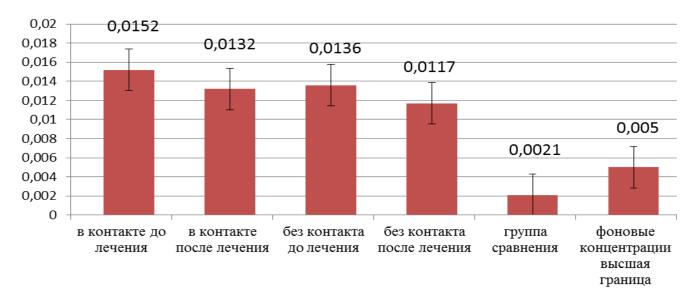


Рисунок 6.2. Уровень формальдегида в моче до и после лечения в изучаемых группах, мг/дм³.

На фоне проведенной терапии во 2 группе также удалось снизить уровни метанола и формальдегида в биологических жидкостях: формальдегид в крови в

1,02 раза, формальдегид в моче в 1,26 раз, метанол в крови 1,32 раза, метанол в моче в 1,35 раз.

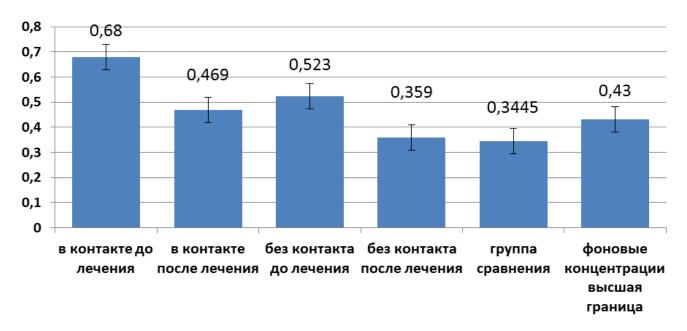


Рисунок 6.3. Уровень метанола в крови до и после лечения в изучаемых группах, мг/дм^3 .

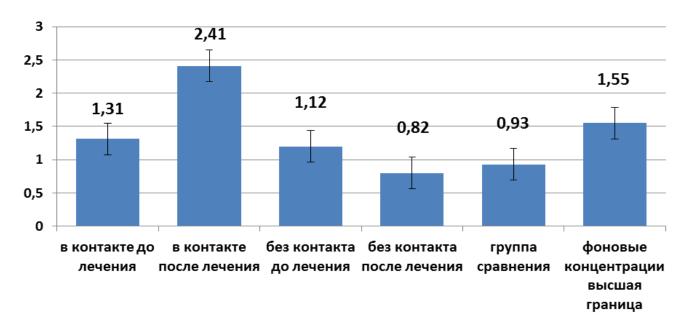


Рисунок 6.4. Уровень метанола в моче до и после лечения в изучаемых группах, мг/дм^3 .

Эффективность лечебных мероприятий, проведенных для работников производственно-профессиональных групп предприятия органического синтеза,

определялась по снижению уровней метанола и формальдегида в биологических жидкостях. Количество пациентов с превышением фонового уровня 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 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 и свидетельствует об эффективности комплексной терапии и необходимости ее продолжения в амбулаторных условиях в течение 3-4 месяцев.

6.2. Характеристика изменений общеклинических и биохимических показателей крови работающих на химическом производстве

У работников химического производства определялись изменения показателей эритроцитов и гемоглобина. Несмотря на то, что большинство из них находились в пределах нормы, ряд величин достоверно отличались от группы сравнения. Доказано повышение уровня гемоглобина в 1 группе (151,9±2,18) в сравнении со 2 группой (142,36±2,96) и группой сравнения (139,12±2,6).

Также в 1 группе выявлен макроцитоз (MCV 95,00±1,16) и анизоцитоз эритроцитов (RDWc 14,88±0,379), во 2 группе – MCV = 91,08±1,33 и RDWc = 14,87±0,38, полученные данные достоверно отличались от группы сравнения. Показательные результаты клинического анализа крови представлены в таблице 6.2.1.

Таблица 6.2.1 Показатели общего анализа крови в изучаемых группах

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

Примечание: ↑ - показатель выше нормальных значений

При разделении 1 группы на три подгруппы: 1а — работающие в контакте только с формальдегидом, 1b — работающие только с метанолом, 1c — с метанолом и формальдегидом обнаружен повышенный уровень гемоглобина в 1а подгруппе - у 43,75%, во 1b - у 94%, в 1c - у 35,57%, результаты представлены на рисунке 6.2.1.

Повышенный уровень эритроцитов крови был выявлен во 1b исследуемой группе $(5,23\pm0,40)$, а в 1c группе находился на высшей границе нормы $(5,10\pm0,33)$. У лиц, контактирующих с формалином (1a), эритроциты находились в пределах нормы $(4,87\pm0,42)$, так же как и в группе лиц, работающих вне контакта с химическими веществами (2 группа - $4,94\pm0,37)$, рисунок 6.2.2.

Полученные данные свидетельствуют о рефлекторной стимуляции «красного» ростка крови в ответ на гипоксию тканей и развитие эндотоксикоза, формирующихся в результате длительного поступления химических веществ, преимущественно метанола.

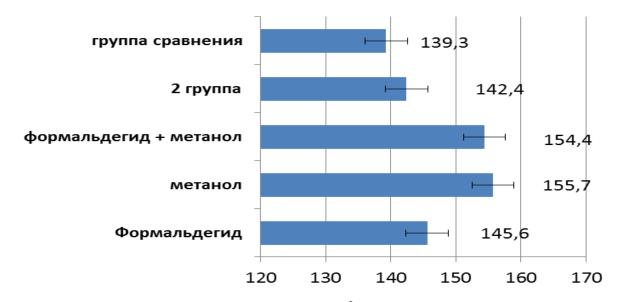


Рисунок 6.2.1. Уровень гемоглобина, $\Gamma/дм^3$

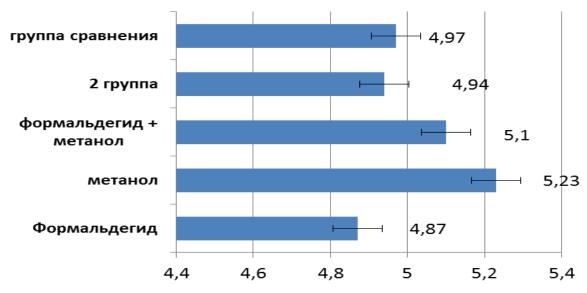


Рисунок 6.2.2. Уровень Rbc, $*10^{12}$ / дм³

При изучении общего анализа крови обращает на себя внимание повышенный лейкоцитоз крови, который был представлен у трети лиц, контактирующих с метанолом и формальдегидом, и составлял выше $8.5*10^9$ /дм³. Во 2 группе уровень лейкоцитов крови представлен $6.59*10^9$ /дм³ (таблица 6.2.1, рис.6.2.3).

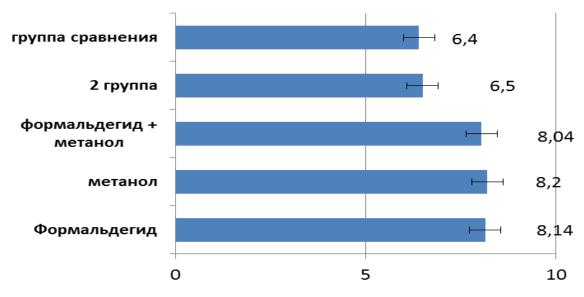


Рисунок 6.2.3. Уровень лейкоцитов крови, 10^9 / дм³.

Лейкоцитоз свидетельствует о развитии защитной реакции на нарушения, возникающие в организме в результате воздействия экзо-, либо эндогенных факторов. Уровень тромбоцитов в крови исследуемых пациентов сохраняется в пределах нижней границы нормы, тем не менее, достоверно отличается от группы сравнения (таблица 6.2.1.).

При рассмотрении биохимического анализа крови наиболее чувствительным маркером поражения печени определена сывороточная ГГТП (рис.6.2.4).

Во всех группах работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, были повышены значения ГГТП: $1a-49,07\pm13,7$ Е/дм³; $1b-43,68\pm13,47$ Е/дм³; $1c-53,78\pm18,34$ Е/дм³. Показатели ГГТП у лиц, находящихся в группе сравнения, находились в пределах нормы $-21,44\pm4,43$ Е/дм³, высшая граница нормы составляла 27 Е/дм³ (рис.6.2.4).

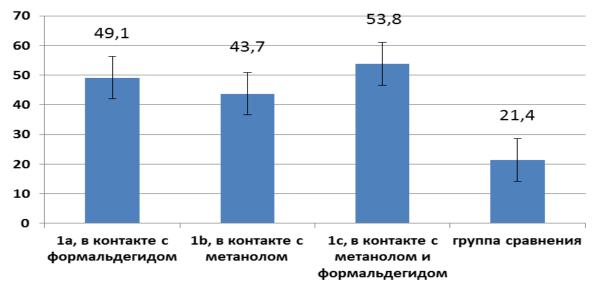


Рисунок 6.2.4. Уровень гамма глютаминтранспептидазы (ГГТП) у обследованных работников, Ед/ дм^3

Это свидетельствует о повреждении желчевыделительной функции в первую очередь и о большей чувствительности данного теста при изучении токсического влияния метанола и формальдегида. Известно, что ГГТП присутствует, кроме печени, в поджелудочной железе и почках, но в незначительных количествах. Однако, активность ГГТП в 90 % свидетельствует о заболеваниях печени. При острых гепатитах повышается в сыворотке крови значительно раньше, чем трансаминазы, а на высоте заболевания наоборот ее активность ниже и нормализуется значительно медленнее. Чувствительность ГГТП связана с ее локализацией, она находится не только в цитоплазме, но и в мембране гепатоцитов и мельчайших желчных канальцев. Данный тест используется при диагностике алкоголизма, согласно литературным данным увеличение ГГТП коррелирует не только с употреблением алкоголя, но и с его количеством [82].

Этанол и метанол относятся к одной группе одноатомных спиртов и механизмы их метаболизмов в организме происходят при помощи одних систем в печени.

При расчете шансов и рисков повышения ГГТП отмечалась связь с влиянием метанола и формальдегида на организм работников: 1a - OR = 30,2, (95%CI 13,9-65,6), $\chi 2 = 74,4$; RR = 3,54, (95%CI 2,6-4,7), EF = 71%; 1b - OR = 13,6, (95%CI 6,3-29,3), $\chi 2 = 44,1$; RR = 2,04, (95%CI 1,6-2,5), EF = 51%;1c-OR = 86,8, (95%CI 45,7-164,9), $\chi 2 = 186,4$; RR = 3,34, (95%CI 2,8-3,9), EF = 70%.

В целом по 1 группе работников, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом OR = 36,4, (95%CI 24,3 – 54,6), χ 2 = 305,1; RR = 2,76, (95%CI 2,5 – 3,1), EF = 64 %.

Полученные данные свидетельствуют о высокой связи увеличения ГГТП при влиянии профессиональных факторов и рассматриваются нами как проявления холестатического синдрома, связанного с работой.

После проведенного комплексного лечения с назначением комплексной терапии в течение 14 дней, отмечалось достоверное снижение ГГТП у работников химического предприятия до физиологических значений, рис. 6.2.5.

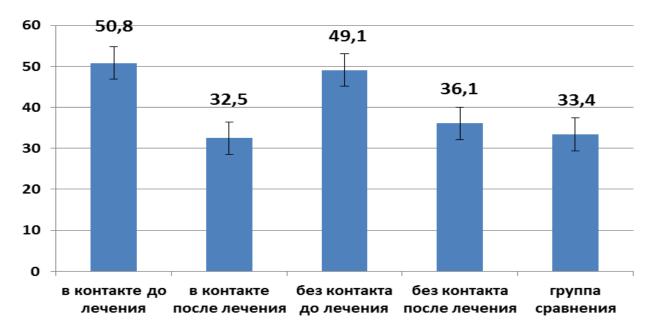


Рисунок 6.2.5. Уровень ГГТП в исследуемых группах до и после лечения, Ед/л.

Следует учесть, что при проведении исследования на ПМО (данные представленые выше) высшая граница нормы составляла 27 Е/ дм³ (рис.6.2.4), в

условиях стационара высшая граница представлена 50 Ед/ дм³ (рис.6.2.5.), это связано с использованием реактивов разных фирм производителей.

Среди других показателей биохимического анализа крови интересными являются результаты изменений уровня сывороточной ХЭС, $E/дm^3$. Выявлено, что уровень ХЭС в группе контакта с метанолом составил $11107,16\pm1130,9$ $E/дm^3$ (рис.6.2.6), причем, у работников старше 55 лет он оказался повышенным ($12100,0\pm1030,9$ $E/дm^3$) в сравнении с более молодыми, у которых он равен $7571,31\pm1004,21$ $E/дm^3$ (до 40 лет) и $10500,0\pm1015,67$ $E/дm^3$ (от 40 до 55 лет), рис.6.2.7.

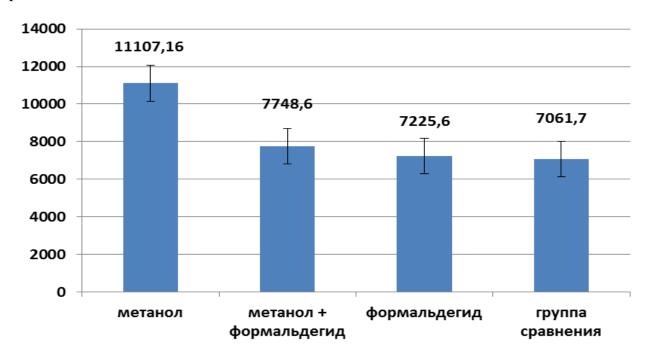


Рисунок 6.2.6. Уровень XЭС в исследуемых группах, Е/дм³.

В группе работающих в контакте с формальдегидом и метанолом отмечается снижение уровня ХЭС до $7748,6\pm1402,8$ Е/дм³. В группе лиц, контактирующих с формалином определялся на уровне $7225,6\pm1628,26$ Е/дм³, в группе сравнения – $7061,7\pm1239,2$ Е/дм³.

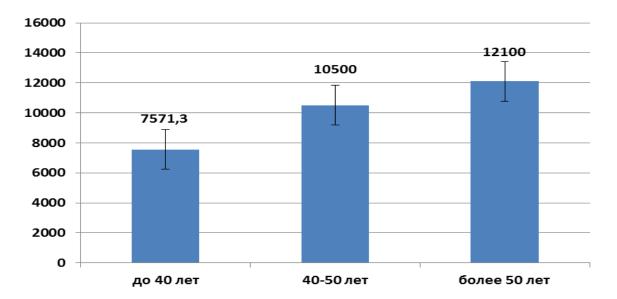


Рисунок 6.2.7. Уровень ХЭС у работников 1 группы в зависимости от возраста, $E/дм^3$; *- достоверная разница (p<0,05) с работниками других групп.

Значения ХЭС во всех группах находились в пределах физиологических цифр, но отмечалась достоверная тенденция к увеличению ХЭС у возрастных работников, контактирующих с метанолом в первую очередь.

ХЭС – фермент, синтезируемый печенью, выполняет защитные функции, в препятствует частности, инактивации ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолинэстераза играет ключевую роль в процессах нейрогуморальной и синаптической передачи, при ее инактивации передача нервных импульсов блокируется на уровне нейротрансмиттер – постсинаптическая мембрана. Что вызывает дезорганизацию многих процессов в организме. В частности, данный факт доказан при влиянии фосфорорганическими боевыми отравляющими веществами, пептидов змеиных ядов [108]. Известно, метанол и формальдегид являются сильными нейротоксическими ядами. Предполагаем, что увеличение ХЭС очередь с поражением нервной системы у связано В первую обследованных работников. Стимулирование синтеза ХЭС рассматриваем как защитную реакцию на хроническую интоксикацию у возрастных работников с более длительным стажем работы.

Все перечисленные изменения XЭС можно рассматривать как предикторы развития патологии, как донозологическое состояние.

Уровни общего билирубина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы находились в пределах нормы во всех исследуемых группах. Отмечено, что средние значения уровней аминотрансфераз также не выходили за пределы нормы: 1а – АСТ 22,02±16,23, АЛТ 22,88±16,13; 1b группа – АСТ 25,07±12,23, АЛТ 24,48±11,46; 1c группа – АСТ 29,84±27,44, АЛТ 28,57±23,59; группа сравнения – АСТ 18,74±15,32, АЛТ 18,95±14,72. Только у 8% работников, контактирующих совместно с метанолом и формалином (1c), показатели находились выше референтных цифр. Коэффициент де Ритиса больше 1,33±0,42 был отмечен в группе работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом у 10,3%.

При изучении белковых фракций сыворотки крови выявлены превышения бетта- и гамма- глобулинов в группах работников химического производства, работающие как в контакте, так и без непосредственного контакта с химическими веществами, и достоверно отличаются от группы сравнения (таблица 6.2.2.).

Таблица 6.2.2 Электрофорез белков сыворотки крови в изучаемых группах

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=26)	Группа сравнения (n=26)
	1	2	3
Альбумины, %	40,25±1,17	40,04±1,028	40,52±0,51
Альфа1-глобулины, %	2,171±0,137	2,044±0,158	2,17±0,05
Альфа2-глобулины, %	6,754±0,55	6,126±0,488	6,84±0,31
Бета-глобулины, %	10,821±0,923↑	10,592±0,639↑	8,79±0,32
	*3	*3	
Гамма-глобулины, %	13,367±1,149↑	14,112±1,209↑	10,73±0,70
	*3	*3	
Общий белок,	73,396±1,679	73,12±1,695	74,11±4,9
г/куб.дм.			

Примечание: ↑ - показатель находится выше референтных значений,

^{* -} достоверность различий (p<0,05) со столбцами 1, 2, 3.

Бетта — глобулины увеличиваются при дислипидемиях, при всех заболеваниях печени, сопровождающихся холестазом, нефротическом синдроме, гипотиреозе. Гамма фракция глобулинов содержит Ig, поэтому повышение гамма-глобулинов происходит когда вырабатываются антитела и аутоантитела, например, при воспалении, вирусных и бактериальных инфекциях, коллагенозах.

Повышение гамма-глобулинов наблюдается у 88-92% больных с гепатитами, циррозами. Как правило сочетанное повышение бетта- и гамма-глобулинов свидетельствует о развитии гепатита.

В нашем исследовании, у обследованных работников, учитывая увеличение ГГТП, отмеченные изменения во фракции глобулинов рассматриваем как проявление воспаления печеночной клетки с развитием признаков холестаза и иммуно-воспалительного синдрома.

При изучении углеводного обмена диагностированы изменения только в группе женщин перименопаузального периода, работающих в контакте с метанолом и формальдегидом. Определены уровни глюкозы крови 5,93±0,78 ммоль/дм³ и инсулина 10,81±2,16 мкЕд/ дм³, что при расчете индекса НОМА составило 2,84±1,03. Это свидетельствует о развитии у данной категории работающих женщин инсулинорезистентности (ИР) и необходимости более углубленного обследования и коррекции здоровья, табл. 6.2.3.

При изучении липидограммы определены достоверные и значимые изменениях также у работниц химического производства. В группе женщин перименопаузального периода (1b) выявлен уровень общего холестерина 5,61±0,8 ммоль/дм³, сниженные показатели ЛПВП 0,6±0,17 ммоль/дм³ и высокий ИА 4,54±0,76. В обеих группах работниц химического производства, в сравнении с группой без контакта с метанолом и формальдегидом (2a и 2b), определен повышенный ИА, уровень которого в большей степени обеспечен снижением ЛПВП (таблица 6.2.3).

Таблица 6.2.3 Показатели углеводного и липидного обменов у работающих женщин, М±m

Показатель		оуппа =234	2 гру n=3	уппа 361	Группа с n=7	равнения 779
	1a	1b	2a	2b	3a	3b
	n=101	n=133	n=185	n=176	n=366	n=413
Глюкоза	5,43±0,7	5,93±0,78↑	5,43±0,65	5,48±0,62	4,96±0,68	4,92±0,66
крови,		*1b/3b				
ммоль/дм ³						
Инсулин	$6,02\pm1,29$	$10,81\pm2,16$	6,0±1,27	$6,5\pm1,09$	$4,99\pm0,64$	5,05±0,70
крови,		*1b/2b				
мкЕд/дм ³		*1b/3b				
Индекс	$1,44\pm0,32$	2,84±1,03↑	1,45±0,34	$1,58\pm0,29$	1,19±0,26	1,47±0,46
HOMA		*1b/2b				
		*1b/3b				
Общий	$4,78\pm0,50$	5,61±0,8↑	$4,73\pm0,67$	$5,03\pm0,86$	$4,82\pm0,71$	$4,89\pm0,7$
холестерин						
ммоль/дм ³						
ЛПНП,	$1,8\pm0,52$	$2,15\pm0,72$	$3,32\pm0,78$	$3,12\pm0,51$	$3,3\pm0,7$	$3,12\pm0,4$
ммоль/дм ³						
ЛПВП,	$0,71\pm0,24$	0,60±0,17↓	$1,59\pm0,74$	$1,18\pm0,50$	$1,29\pm0,52$	1,1±0,33
ммоль/дм ³		*1b/2b				
TΓ,	$1,02\pm0,34$	$0,95\pm0,38$	$0,92\pm0,28$	$1,14\pm0,41$	1,4±0,8	1,01±0,1
моль/дм ³						
ИА	3,8±0,48↑	4,54±0,76↑	3,71±0,67↑	3,98±0,9↑	$2,73\pm0,71$	$3,4\pm0,62$
		*1b/3b				

Примечание: а — женщины репродуктивного возраста, b — женщины периода перименопаузы; *<0.05 — различия достоверны, \uparrow - показатель выше нормы, через дробь указаны группы, с которой имеются достоверные различия

При расчете рисков развития патологии углеводного и липидного обменов установлено: в 1b группе для индекса HOMA – OR 65,06 (95%CI 35,16 – 120,4); χ 2 = 176,8 (табличная 3,8); RR 36,6 (95%CI 21,5 – 62,3); EF=97%. В 1b группе по ИА – OR 43,44 (95%CI 25,5 – 73,8); χ 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 (1a) так же установлен повышенный риск развития

атеросклероза по ИА – OR 38,8 (95%CI 23,03 – 65,34); χ 2 = 189,1 (табличная 3,8); RR 15,21 (95%CI 10,3 – 22,4); EF=93%.

Таким образом, нами выявлены причинно-следственные связи между уровнем влияния химических производственных факторов (метанол и формальдегид) с развитием дислипидемии и инсулинорезистентности у работающих женщин.

Показатели липидного обмена у мужчин представлены в таблице 6.2.4. Определено превышение общего холестерина и индекса атерогенности у работников химического производства, работающих непосредственно в контакте с химическими веществами, однако достоверных различий между группами не выявили.

Таблица 6.2.4 Показатели липидного обмена у работающих мужчин, М±m

	1 группа		2 гр	уппа
	До 40 лет	После 40	До 40 лет	После 40 лет
Показатель	n=231	лет	n=304	n=284
		n=328		
Средний возраст,	$31,72 \pm 5,1$	$48,4 \pm 3,08$	$30,05 \pm 5,0$	$51,9 \pm 5,35$
лет				
Общий	$4,77\pm0,95$	5,72±1,73↑	4,71±0,96	5,10±0,89
холестерин,				
$MMOЛЬ/ДM^3$				
$\Pi\Pi B\Pi$, ммоль/ дм ³	$1,76\pm0,34$	$1,26\pm0,22$	1,6±0,24	1,42±0,68
ИА	1,71±0,49	$3,54\pm0,94$	1,9±0,58	2,59±0,7

По уровню глюкозы крови и расчету инсулинорезистентности не были получены достоверные различия, хотя в группе работающих мужчин в контакте с метанолом и формальдегидом имелась тенденция к увеличению глюкозы крови -5.84 ± 3.47 ммоль/дм³.

Сравнивая показатели дислипидемии группы работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, выявили гендерные различия. У женщин, как репродуктивного возраста, так и периода перименопаузы определили низкие уровни ЛПВП и высокий ИА, рис. 6.2.8. и рис. 6.2.9.

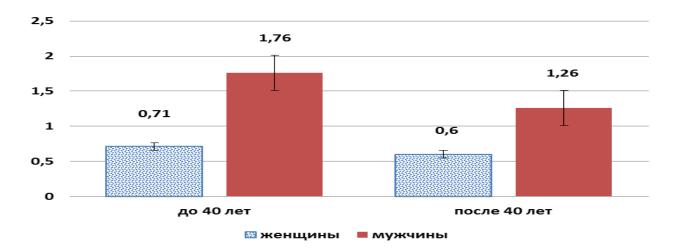


Рисунок 6.2.8. Уровень ЛПВП у работников группы контакта с метанолом и формальдегидом, ммоль/дм 3

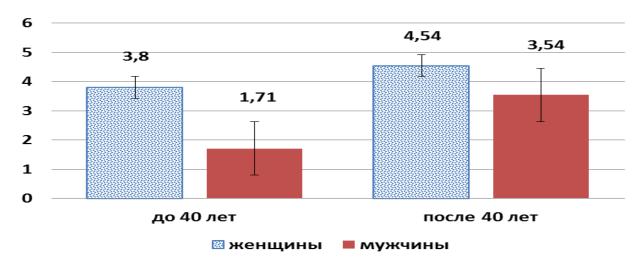


Рисунок 6.2.9. Уровень ИА у работников группы контакта с метанолом и формальдегидом.

При этом, показатели общего холестерина сыворотки крови у мужчин и женщин изучаемых возрастов группы контакта с химическими веществами достоверно не отличались. В сравнении с мужчинами уровень ЛПВП у женщин ниже в 2,47 раза (репродуктивный возраст) и в 2,1 раза (период перименопаузы), а ИА выше в 2,2 раза (репродуктивный возраст) и 1,28 раза (период перименопаузы).

Гендерные различия связаны с гормональными особенностями женского организма периода перименопаузы — периода снижения уровня эстрогенов и прогестерона, осуществляющих «защитные» механизмы.

Эстрагены задерживают развитие дислипидемии, снижая ЛПНП, ИА и препятствуют снижению ЛПВП; уменьшают эндотелиальную дисфункцию за пролиферации гладкомышечных счет подавления клеток ответ на NO, повреждение, увеличивают продукцию регулирует активность BHC. Также обладают симпатического отдела противовоспалительным, антиоксидантным действием. Прогестерон снижает тонус артериол, препятствует развитию артериальной гипертонии. Снижает пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, таким образом, уменьшая риск развития ишемической патологии, снижает уровень ТГ и ЛПОНП, регулирует коагуляцию за счет снижения антитромбина III и концентрации фактора VIII, регулирует обмен адипоцитов [1; 67; 125; 220].

У женщины, работающих в условиях химического производства с превышением уровней метанола и формальдегида, подвергаясь воздействию токсического профессионального фактора, с наступлением перименопаузы значительно повышается риск развития метаболического синдрома формированием ожирения, дислипидемии и инсулинорезистентности. Кроме этого, снижение уровня эстрогенов и прогестерона способствует раннему эндотелиальной дисфункции, развитию коагуляционным нарушениям, снижению противовоспалительных и антиоксидантных механизмов, активации ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатоадреналовую системы. В итоге дебютировать грозных осложнений: менопауза может c тяжелой некоррегируемой артериальной гипертонии, острого коронарного синдрома, инсульта, развития сахарного диабета 2 типа и др. [1; 67; 125; 220]. Это приведет к значительному снижению качества жизни женщин, потере трудоспособности и возможной ранней инвалидизации.

При изучении системы оксидантов-антиоксидантов выявленные изменения свидетельствуют об активности оксидативной системы и снижении антиоксидатной. Активация ПОЛ в мембранах эндоплазматического

ретикулума, митохондриях, лизосомах играет большую, порой определяющую, роль в развитии многих патологических состояний.

Для оценки интенсивности перекисного окисления липидов наиболее часто используют МДА. Его повышение является показателем ранних метаболических нарушений, выявляемых на доклинической стадии, МДА является вторичным продуктом ПОЛ [68]. В проведенном исследовании повышение МДА доказано сыворотки крови группе работников, непосредственно контактирующих с химическими веществами – 1 группе $(3,525\pm0,236 \text{ мкмоль/дм}^3)$ и в группе без контакта – 2 группе $(3,557\pm0,286)$ MKMOЛЬ/ДM³) работников, что является неблагоприятным свидетельствующим об активации перекисного окисления липидов (рис. 6.2.10.).

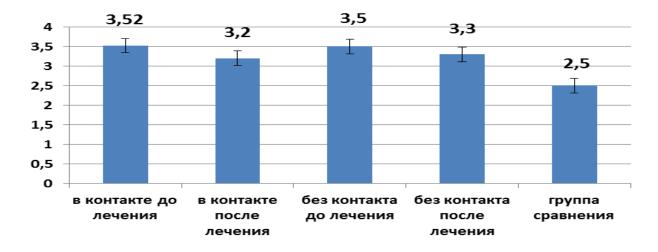


Рисунок 6.2.10. Уровень малонового диальдегида (МДА) у обследованных работников, мкмоль/ $дм^3$

При этом, несмотря на то, что уровень МДА в обеих группах снижался на фоне проводимой комплексной терапии (1 группа $-3,22\pm0,26$ мкмоль/дм³; 2 группа $-3,3\pm0,26$ мкмоль/дм³), однако не достиг физиологических значений (1,8-2,5 мкмоль/дм³).

Также определили повышение гидроперекисей липидов в 1 группе - $528,903\pm108,172$ моль/дм³, во 2 группе - $497,099\pm123,550$ моль/дм³ (рис. 6.2.11.).

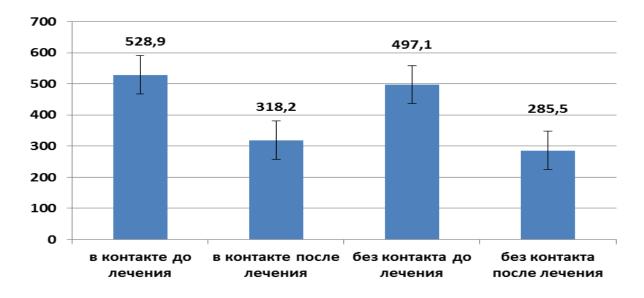


Рисунок 6.2.11. Уровень гидроперекисей липидов у обследуемых работников, моль/дм 3

Гидроперекиси липидов — первичные продукты ПОЛ, неустойчивые вещества, легко подвергающиеся превращениям с образованием целого ряда более устойчивых вторичных продуктов окисления: кетонов, альдегидов, низкомолекулярных кислот, которые в свою очередь являются токсичными для клетки, приводят к нарушению функции мембраны и метаболизма клетки в целом [68]. На фоне проводимой элиминационной терапии уровень гидроперекисей липидов снизился (1 группа — 318.2 ± 60.02 моль/дм³, 2 группа — 285.5 ± 59.2 моль/дм³) до нормальных значений (референтный уровень 0-350 моль/дм³).

При определении интегрального показателя, отражающего способность противодействовать развитию свободнорадикальных реакций — антиоксидантной активности (AOA) сыворотки крови доказано снижение показателя в группах работников химического производства: 1 гр. - $32,037\pm2,725$ %, 2 гр. - $34,355\pm2,938$ % и достоверно отличался от группы сравнения — $36,44\pm1,02\%$, рис. 6.2.12.

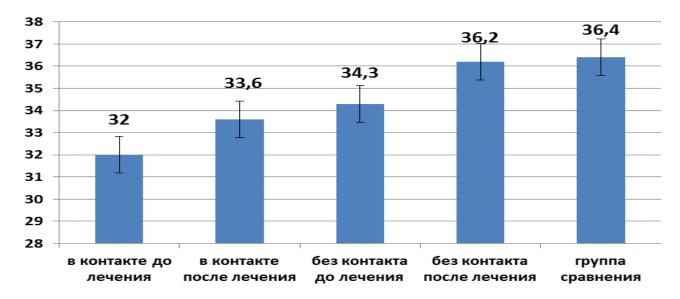


Рисунок 6.2.12. Уровень антиоксидантной активности (АОА) у работников химического производства, %.

АОА — это совокупность защитных механизмов, направленных на поддержание и сохранение гомеостаза, которые препятствуют развитию цепного окислительного процесса [68; 95]. На фоне проводимой комплексной терапии в течение 14 дней уровень АОА нарастал в обеих группах: 1 группа — $33,6 \pm 2,1 \%$, 2 группа — 36,3%, однако уровня физиологических цифр (36,2 - 38,6%) не достиг, рис. 6.2.12.

Полученные данные свидетельствуют о недостаточности терапии в течение 14 дней и необходимости дальнейшего лечения пациентов в амбулаторных условия, с применением антиоксидантных препаратов по 1-2 месяца два раза в год.

При изучении маркеров поражения сосудистой стенки отмечено снижение Фактора Виллебранда (ФВ) у работников химического производства в 1 группе (0,375±0,036 Е/см³), достоверно отличающееся от 2 группы (0,70±0,06 Е/см³), рис. 6.2.13. Большая часть ФВ в плазме крови определяется именно эндотелиальным происхождением, а тромбоцитарный ФВ преимущественно сохраняется на поверхности мембраны самих тромбоцитов. ФВ осуществляет адгезию тромбоцитов к коллагену, т.е. осуществляет связь между эндотелием и тромбоцитами. Данные изменения рассматриваем о вероятном снижении

функциональной активности эндотелия – развитие эндотелиальной дисфункции [51; 61].

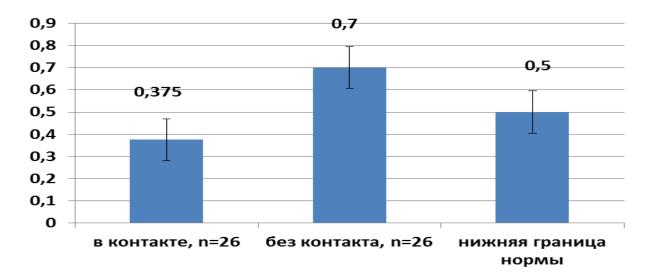


Рисунок 6.2.13. Уровень фактора Виллебранда у обследуемых, Е/см³

При изучении васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) у работников химического производства, определяется повышение его содержания у лиц, непосредственно экспонированных к химическим веществам (VEGF = $692,338\pm82,588$ пг/см³), рис. 6.2.14.

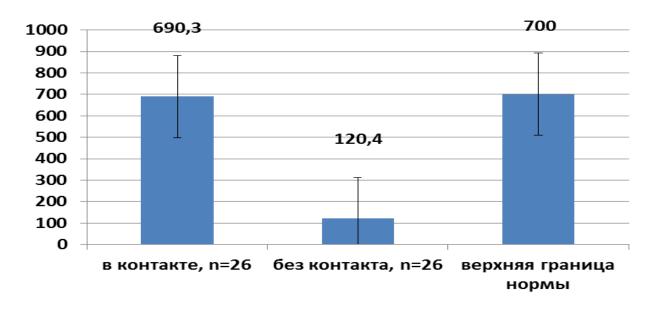


Рисунок 6.2.14. Уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) у обследуемых, $\pi r/cm^3$

VEGF – представляет собой стрессиндуцированный белок, его регуляцию сравнивают с глюкозо- и кислородрегулируемыми белками, поэтому его

активацию можно рассматривать как адаптационный ответ на дефицит кислорода [2; 202; 204].

VEGF стимулирует ангиогенез в ответ на изменение окружающей среды — ткань начинает расширять сосудистую сеть в ответ на ишемию [59; 232]. В нашем исследовании показатель находится в пределах верхней границы нормы, однако значительно отличается от показателя 2 группы (120,422±21,828 пг/см³). Повышение уровня VEGF рассматриваем как реакция на гипоксию, кроме этого, VEGF является признаком регенерацией тканей (адаптационный механизм).

Кроме этого, VEGF является признаком эндотелиальной дисфункции – усиливает проницаемость, пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, а также участвует в ремоделировании сосудов. Повышение уровня VEGF может рассматриваться как неблагоприятный признак стимулирования роста сосудов при развитии злокачественных образованиях [85]. Тем не менее, считаем, что данный признак требует дальнейшего пристального наблюдения, поскольку метанол и формальдегид являются канцерогеноопасными веществами.

Нами впервые определено превышение показателя VEGF у женщин, работающих с физическим перенапряжением (n=48); средний возраст от 40 до 56 лет). Доказано, что при превышении показателя VEGF 80 пг/см³ и более диагностируются эндотелиальная дисфункция при имеющимся остеоартрозе, происходит усугубление клинической симптоматики.

При повышении активности в 1 группе VEGF и снижении ФВ можно говорить и о неполноценности развивающихся сосудов, что является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о снижении регенераторной функции, несмотря на ее активацию.

У обследованных работников определяли уровень NO сыворотки крови, который находился в пределах физиологических значений в обеих группах. В группе контакта с метанолом и формальдегидом — $110,38 \pm 16,3$ мкмоль/дм³, в группе без контакта с химическими веществами — $91,312 \pm 21,8$ мкмоль/дм³.

Отсутствие реакции NO на развивающуюся эндотелиальную дисфункцию у данных пациентов возможно связано как с низким содержанием интерферонгамма, являющимся индуктором NO-синтеза, так и с неполноценностью сосудистой стенки. В нашем исследовании интерферон-гамма определялся в максимально низких концентрациях (у 90% работников как 0 пг/мл).

Патология мочевыделительной системы изучалась на основании биохимических показателей очищения: креатинина и мочевины сыворотки крови. Уровень мочевины во всех исследуемых группах находился в пределах референтных значений. При изучении уровня креатинина в сыворотке крови выявлено, что в среднем у экспонированных работников (1 группа – 83,2±2,745 MKMOЛЬ/ДM³) незначительно превышает нормальные (44-80)значения мкмоль/дм³), во 2 группе (у неэспонированных работников) составляет $74,5\pm8,85$ мкмоль/дм 3 и достоверно не отличаются от группы сравнения $(78,64\pm1,67$ мкмоль/дм³).

У всех работников рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации Кокрофта-Голта. СКФ $(CK\Phi)$ формуле является чувствительным показателем функционального состояния почек. Снижение СКФ является одним из ранних симптомов нарушений функции почек, которые возникают раньше, чем снижение концентрационной функции и накопление в крови азотистых веществ [63]. При углубленном изучении и расчете СКФ по формуле Кокрофта-Голта доказано снижение СКФ женщин, работающих непосредственном контакте с метанолом и формальдегидом (89,78±1,60 мл/мин) в сравнении с другими изучаемыми группами (рисунок 6.2.15.). При этом отмечено, что умеренное повреждение почек с незначительно сниженной СКФ определено у 41 % работниц, а умеренное снижение СКФ у 9 % работниц химического производства.

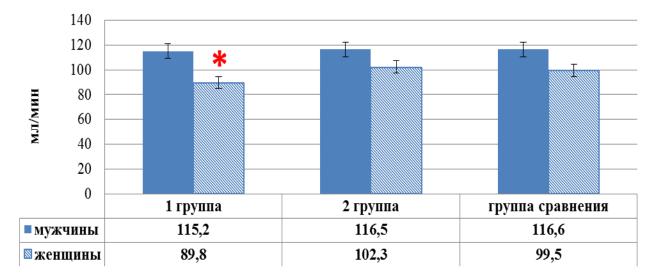


Рисунок 6.2.15. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта в изучаемых группах, мл/мин; * - достоверность различий со всеми другими группами (p<0,05).

При оценке связи снижения СКФ с работой выявлено, что у работниц химического производства непосредственного контакта с химическими веществами вероятность развития нефропатии с незначительным снижением СКФ под влияние метанола и формальдегида соответствует профессионально обусловленным изменениям: OR = 3,9 (95%CI 2,7 – 5,6) χ 2 = 53,1, RR = 2,7 (95%CI 2,1 – 3,5) EF = 62,8%.

6.3. Оценка нарушений иммунитета у работников химического производства, экспонированных к метанолу и формальдегиду

При исследовании показателей клеточного иммунитета у работников химического производства, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом на рабочем месте (группа 1), а также работников этого же производства, но без непосредственного контакта (группа 2), выявлено снижение относительного количества Т-лимфоцитов (СD3⁺-лимфоцитов), на фоне повышения как относительного, так и абсолютного содержания В-лимфоцитов (СD19⁺-лимфоцитов) (табл. 6.3.1). У работников, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом на рабочем месте (группа 1), достоверно повышена экспрессия активационного маркера CD25⁺, а также

 $CD95^+$ (Fas/APO-1) на $CD3^+$ -лимфоцитах, как в относительном, так и в абсолютном выражении (табл. 6.3.1.).

Таблица 6.3.1 Исследование показателей клеточного иммунитета у обследованных работников

	1 группа	2 группа	Группа	Достоверные
Показатель	(n=26)	(n=26)	сравнения	различия в
			(n=26)	группах
	1	2	3	
CD3+-лимфоциты, %.	70,28±1,17	67,06±2,3	74,12±1,00	P 1/3 =0,02
				P 2/3=0,01
CD3+-лимфоциты, абс.	1,3±0,08	$1,46\pm0,20$	1,51±0,07	
CD3+CD4+-лимфоциты, %	46,28±1,17	39,21±1,92	45,52±0,90	P 1/2 =0,013
				P 2/3=0,0058
CD3+CD4+-лимфоциты, абс.	1,05±0,05	$0,96\pm0,05$	$0,92\pm0,044$	
CD3+CD8+-лимфоциты, %.	21,73±0,88	24,35±0,84	25,40±0,95	P 1/3 =0,012
CD3+CD8+-лимфоциты, абс	$0,51\pm0,04$	$0,57\pm0,03$	$0,52\pm0,03$	
CD19+-лимфоциты, %.	12,78±0,81	$12,9\pm1,05$	9,59±0,56	P 1/3 =0,0006
				P 2/3=0,0051
CD19+-лимфоциты, абс.	$0,28\pm0,022$	$0,30\pm0,02$	$0,19\pm0,012$	P 1/2 =0,37
				P 1/3 =0,0011
				P 2/3= 0,0004
CD16+56+-лимфоциты, %.	11,17±0,62	$10,95\pm0,75$	11,92±0,76	
CD16+56+-лимфоциты, абс.	0,25±0,019	$0,26\pm0,02$	$0,23\pm0,01$	
CD3+CD25+-лимфоциты, %.	12,33±1,00	$8,83\pm1,10$	7,75±0,36	P 1/2 =0,042
	1			P1/3=0,00001
				P2/3=0,0348
CD3+CD25+-лимфоциты, абс.	$0,23\pm0,02$	$0,16\pm0,02$	$0,16\pm0,017$	
CD3+CD95+-лимфоциты, %.	41,21±1,65	36,82±1,86↑	24,22±1,57	P 1/2 =0,033
	1			P 1/3 = 0,0001
CD3+CD95+-лимфоциты, абс.	0,97±0,08↑	0,84±0,038↑	$0,64\pm0,10$	
CD3+CD4+CD8+, %	2,63±0,31	$1,88\pm0,32$	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-,	$0,084\pm0,03$	$0,02\pm0,0038$		P 1/2 =0,0309
Белок р 53, %	$0,84 \pm 0,11$	1,27±0,25	1,55±0,16	P 1/2 =0,0243
				P 1/3 = 0,0015

Примечание: ↑ - указано увеличение показателя выше нормы; ↓ - снижение показателя ниже нормы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническое поступление химических веществ в организм работающих приводит, в первую очередь, к угнетению клеточных параметров иммунитета (процента Т-лимфоцитов и числа

Т-лимфоцитов-хелперов во 2 группе), по-видимому, нарушая процессы дифференцировки Т-лимфоцитов, что компенсаторно вызывает повышение экспрессии активационных маркеров (CD25, CD95) на них. Молекула CD25 является рецептором ДЛЯ интерлейкина-2 – основного активатора Тлимфоцитов, который запускает как пролиферацию, так и апоптоз Тлимфоцитов. Молекула CD95 (Fas/APO-1) также является маркером активации клетки, связывание ее с Fas-лигандом на эффекторных клетках запускает что хроническое Можно полагать, воздействие метанола формальдегида увеличивает потенциал Т-клеток для вступления в апоптоз.

Нами разработан И утвержден диагностический критерий, отражающий нарушения клеточного иммунитета воздействии при формальдегида. В качестве основных параметров Т-клеточного иммунитета определяют в процентах число активированных Т-лимфоцитов CD3⁺CD95⁺ и процентах число Т-регуляторных также определяют лимфоцитов CD4⁺CD25⁺CD127⁻, а в качестве критериального показателя используют интегральный показатель, равный отношению установленного процента числа CD3⁺CD95⁺ - лимфоцитов к процентучисла CD4⁺CD25⁺CD127⁻ - лимфоцитов, и при значении этого интегрального показателя равного и более 40 диагностируют нарушение клеточного иммунитета у работников химических производств при воздействии формальдегида.

При оценке содержания белка p53 - основного внутриклеточного маркера апоптоза, экспрессируемого только в апоптотирующих клетках, показано, что его экспрессия достоверно снижена у лиц, работающих на химическом производстве (табл. 6.3.1.), вне зависимости от непосредственного контакта с формальдегидом.

Таким воздействие образом, химических веществ (метанола И формальдегида) приводит повышению экспрессии маркеров, общий Т-клеточного характеризующих потенциал готовности звена иммунитета к апоптозу, что важно для уничтожения измененных клеток в организме и, по-видимому, является защитным компенсаторным механизмом.

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. Также известно, что белок p53 за счет стимуляции синтеза белков, участвующих в детоксикации активных форм кислорода, предохраняет клетки от оксидативного стресса и вызываемого мутагенеза [45]. Возможно, со снижением экспрессии белка p53 связано и недостаточность эффекта снижения малонового диальдегида и восстановления антиоксидантной активности при проведении детоксикационной терапии.

Показатели гуморального иммунитета. У работников химического производства, как с экспозицией, так и без экспозиции к формальдегиду, содержание общего IgE в сыворотке крови было достоверно повышено (табл. 6.3.2.).

Таблица 6.3.2 Исследование показателей гуморального иммунитета у обследованных работников

Показатель	1 группа	2 группа	Группа	Достоверны
	(n=26)	(n=26)	сравнения	е различия в
			(n=26)	группах
	1	2	3	
IgE общий, мкг/л	182,37±39,89	145,14±38,31	46,82±4,83	P1/3=0,0001
	\uparrow			P2/3=0,0013
IgE специфический к	1,29±0,49	$0,58\pm0,16$	0	
формальдегиду, мкг/л				
IgG, г/л	10,64±0,57	9,93±0,47	12,14±1,77	P1/3=0,0016
				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: ↑ - указано увеличение показателя выше нормы;

Выявленная корреляционная взаимосвязь между увеличением содержания формальдегида в крови и повышением уровня общего IgE (R^2 =0,717, p=0,0001, BMC = 0,005) доказывает, что сенсибилизация работающих к промышленным токсикантам вызывает развитие иммунного ответа по аллергическому типу. Данное предположение подтверждается выявлением специфического IgE в

сыворотке крови работников химического производства как в группе с экспозицией, так и без экспозиции к формальдегиду.

Несмотря на повышение относительного и абсолютного количества Влимфоцитов у работников, занятых на химическом производстве, содержание общего IgG в группах, работающих на химическом производстве, было достоверно снижено. Это также подтверждает высказанную гипотезу о том, что хроническое поступление химических веществ, в первую очередь, угнетает клеточные параметры иммунитета и функциональную активность иммунокомпетентных клеток.

При изучении фагоцитарной активности клеток крови, показано, что в группах работников химического производства все показатели фагоцитарной активности были достоверно снижены. Выявлено угнетение процента фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, а также абсолютного числа фагоцитирующих клеток, табл. 6.3.3.

Таблица 6.3.3 Исследование показателей фагоцитарной активности клеток периферической крови у обследованных работников

1 1	- *	•	-	
Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=26)	Группа сравнения (n=26)	Достоверные различия
			(11-20)	различил
	1	2	3	
Процент фагоцитоза,	44,14±2,32	46,61±1,77	55,48±1,64	P 1/3 =0,0003
%				P 2/3 = 0,001
Абсолютное	1,79±0,11	1,8±0,11	2,38±0,16	P 1/3 =0,033
количество				
фагоцитирующих				
клеток				
Фагоцитарное число	0,73±0,05 ↓	0,75±0,03↓	1,06±0,05	P 1/3 =0,0001
				P 2/3 =0,0001
Фагоцитарный		1,5±0,03	1,89±0,05	P 1/3 =0,0001
индекс	$1,5\pm0,038$			P 2/3 =0,0001

Примечание: ↓ - указано снижение показателя ниже нормы;

Угнетение функциональной активности фагоцитирующих клеток, которые являются основными эффекторами неспецифической резистентности

организма, уничтожающими чужеродные и собственные апоптотирующие и трансформированные патологически клетки, создает риск развития заболеваний. Таким образом, хроническое поступление метанола И формальдегида в организм работающих приводит к глубокому угнетению фагоцитарной активности клеток крови.

При изучении содержания цитокинов в сыворотке крови установлено, что у работников химических предприятий, экспонированных к метанолу и формальдегиду, содержание провоспалительного цитокина ΦНО-α и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 было достоверно выше, чем в группе сравнения, табл. 6.3.4.

Таблица 6.3.4 Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови у работников

Показатель	1 группа	2 группа	Достоверные
	(n=230)	(n=200)	различия
ИЛ-10, пг/мл	8,52±2,69	3,59±0,72	P 1/2 =0,04
ФНО-α, пг/мл	9,73±1,38↑	3,25±0,25	P 1/2 =0,0001
ИНФ-ү, 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: ↑ - указано увеличение показателя выше нормы; ↓ - снижение показателя ниже нормы

Данное предположение подтверждается положительной корреляционной связью между увеличением содержания формальдегида и повышением уровня ИЛ-4 (R^2 =0,757, p=0,006).

ИЛ-4, а вместе с ним и ИЛ-10 являются основными цитокинами, направляющими дифференцировку наивных CD4+-лимфоцитов по Т-хелпер-2-типу (Th2), и способствующими развитию гуморального иммунного ответа. 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. Помимо этого, ИЛ-4 выделяется на возможные мутационные изменения в клетках, о которых мы можем судить косвенно по снижению белка р53 и активации оксидативного стресса.

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

Как показано в таблице 6.3.4, у работников 1-й группы содержание МСР-1 в сыворотке крови значительно превышает значение этого параметра у работников второй группы. Учитывая основные свойства данного цитокина: участие в стимуляции патологического ангиогенеза [196], значимую роль в патогенезе онкологических[195; 215], аутоиммунных [131; 212], сосудистых заболеваниях [163; 203], инфаркте миокарда [162] и облитерирующем бронхиолите [140], повышение его содержания у работников, экспонированных к метанолу и формальдегиду, является неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о высоком риске развития вышеуказанных патологий. Показано, что увеличение уровня МСР-1 прямо коррелирует со снижением процента фагоцитоза (R^2 =0,479, p=0,04), абсолютного числа лимфоцитов (R^2 =0,601, p=0,02) и повышением общего холестерина (R^2 =0,766, p=0,002), абсолютного числа эозинофилов (R^2 =0,63, p=0,007), Γ ТПП (R^2 =0,629, P=0,0001), гидроперекиси липидов (R^2 =0,845, P=0,007), гамма-глобулинов (R^2 =0,945, P=0,0001), бетта-глобулинов (R^2 =0,830, P=0,002).

Впервые нами определен способ диагностики активности неспецифического иммунного воспаления при остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения, с помощью МСР-1, и

при ее величине 150 пг/мл и более определяют наличие активности неспецифического иммунного воспаления.

Таким образом, подводя итог вышесказанному, работа на химическом предприятии, использующем технологическом цикле метанол И формальдегид, сенсибилизации организма работающих приводит К К изучаемым химическим веществам, и нарушению ключевых параметров неспецифической резистентности (фагоцитоза) и адаптивного иммунитета, что свидетельствует о нарушении адаптационных процессов и повышает риск развития и прогрессирования широкого спектра заболеваний.

6.4. Изучение генетических нарушений у обследованных работников

Установлены негативные ассоциации полиморфизма гена детоксикации (СҮР1А1) характеризующегося повышенной над группой контроля распространенностью гетерозиготного варианта гена СҮР1А1 (9893A/G) (в 1,5 раза) с распространенностью минорного гомозиготного варианта гена TNFAG-308A, превышающей аналогичный уровень в группе контроля в 4 раза, табл. 6.4.1.

Таблица 6.4.1. Распределение частот геновСҮР1А1 и TNFA в исследуемых группах

		Работники хи	Группа сра	1 0	
		произво	дства		
		Количество	%	Количество	%
CYP1A1	Всего человек	52	100%	55	100%
	GG	48	92%	52	94%
	GA	3	6%	2	4%
	AA	1	2%	1	2%
	Всего аллелей	104	100%	110	100%
	G	99	95%	106	96%
	A	5	5%	4	4%
TNF	Всего человек	52	100%	55	100%
	GG	42	81%	40	73%
	GA	8	15%	14	25%
	AA	2	4%	1	1%
	Всего аллелей	104	100%	110	100%
	G	92	88%	94	85%
	A	12	12%	16	15%

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 превышает значение 6, состояние или оценивается как иммунодефицитное. Выявленные ассоциации указывают на наличие негативной генетической вариабельности c предрасположенностью заболеваниям, в основе которых лежат нарушения программированной клеточной гибели.

6.5. Исследование изменений показателей инструментальных методов диагностики

Выявлена миокардиодистрофия у работников химического производства. Это подтверждается данными ЭКГ – диффузные изменения в миокарде выявлены у 21% работников химического производства в виде выражающихся в снижении, уплощении и инверсии зубцов При аускультации сердца отмечалось ослабление верхушечного толчка и тонов сердца. Кроме этого, по ЭКГ выявлялись нарушения ритма сердца и проводимости, они встречались у 7,2% и представлены экстрасистолиями и желудочковыми, AV-блокадами и наджелудочковыми фибрилляцией предсердий. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка определены у 35 % работников, страдающих гипертонической болезнью. По показателям ЭХО-КГ у работников химического производства чаще встречаются признаки гипертонической болезни, чем в группе сравнения, таблица 6.5.1. Определены 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 ее увеличения с влиянием химических веществ: OR 3,25 (95%CI 1,65 – 6,37); $\chi 2=11,75$ (табличная 3,8); EF = 45 %.

Таблица 6.5.1 Значимые показатели ЭХО-КГ обследуемых работников

	Работники	Группа сравнения
Показатели ЭХО-КГ	химического	n=100
	производства, n= 77	
МЖП, мм	11,67±1,76↑	10,89±2,4
ЗСЛЖ, мм	11,5±1,6↑	10,9±2,1
КСР, см	32,56±4,4	31,28±3,6
КДР, см	50,44±5,7	51,20±2,81
ММЛЖ, г	213,7±77,9↑	193,58±48,56↑
иММЛЖ, г/м2	103,9±30,5↑	96,84±21,4↑
УО, мл	75,8±18,2	78,3±12,3
ФВ, %	62,63±6,9	69,1±7,54
ПЖ, мм	23,7±3,2↑	22,1±3,6
ЛА, мм	20,6±1,4	19,68±2,61

Примечание: ↑ - показатель превышает нормальные значения.

С целью изучения патологии верхних дыхательных путей нами проведено исследование слизистой оболочки носа – риноцитограммы (РЦГ). При изучении мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа у всех (100%) обследованных работников химического производства выявлены патологические изменения в виде воспалительных, защитных, дегенеративных, аллергических, вазомоторных изменений и хронического воспаления, табл. 6.5.2. Признаки неспецифического воспаления представлены нейтрофилезом до незначительной метаплазией эпителия 7,67 ± 0,92%, $80.03 \pm 1.02\%$ увеличением количества цилиндрического эпителия 6,38 ± 0,92 %. Защитные изменения характеризуются трансформацией клеток мерцательного эпителия в многослойный плоский 56,1 ± 1,5 %, усилением десквамации эпителиальных клеток, дистрофией, потерей ресничек. Морфологическая картина дегенеративных изменений определяется увеличением количества голых ядер 64,41±3,42%, умеренным нейтрофилезом 11,56±2,14%. Преобладание в РЦГ

метаплазированного эпителия тэжом свидетельствовать признаках 0 ринита. При вазомоторных преобладает хронического изменениях цилиндрический эпителий 21,05±2,87%. Признаки аллергического воспаления $69.4\pm7.6\%$ характеризуются увеличением количества эозинофилов незначительным увеличением количества нейтрофилов 5,6±2,5%.

Для слизистой оболочки носа здоровых лиц характерны РЦГ с единичными клетками цилиндрического эпителия или небольшие группы клеток в редких полях зрения, небольшие пласты клеток поверхностного эпителия, а также не резко выраженная миграция лейкоцитов.

В первой группе во вредных условиях трудились 41,8% работающих, остальные работники (58,2%), как и лица второй изучаемой группы (100%) работали в условиях труда расцененных как допустимые. Определено превышение ПДК по метанолу до 3,4 норм и формальдегиду до 2 норм, что нашло свое отражение в изменениях РЦГ. Большой разброс средних арифметических ПДК (по метанолу от 0,3 до 50,9 мг/м³), представленных в воздухе рабочей зоны в изучаемой группе объясняет величину стандартного отклонения (sigma - σ), представленного в таблице.

В РЦГ группы работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, определены преимущественно признаки неспецифического воспаления (45,9%), защитных (24,6%) и дегенеративных(17,2%) изменений. Кроме этого, выявлены изменения в виде вазомоторных (6,8%), аллергических (3%) изменений и хронического воспаления (2,45%) в небольшом проценте.

Определено достоверное превышение ПДК в первой группе в сравнении с лицами, не контактирующими с вредными веществами (2 группа) по формальдегиду у лиц с преимущественным неспецифическим воспалением по защитным, дегенеративным изменениям и хроническому воспалению (таблица 6.5.2.).

Таблица 6.5.2

Сравнительная характеристика показателей РЦГ, М±о

Сравнительная характеристика показателей РЦ I , $M\pm\sigma$				
Показатели	1 группа	2 группа		
	n=366	n=84		
Неспецифич	еское воспаление			
	45,9% (n=168)	51,1% (n=43)		
Концентрация метанола, максимальная	13,20±18,08	3,46±1,99		
разовая (норма до 15 мг/м3)	(с превышением ПДК n=40)			
Концентрация метанола, среднесменная	2,23±2,83	1,33±0,27		
(норма до 5 мг/м3)				
Концентрация формальдегида,	0,54±0,15 ↑*	$0,07\pm0,005$		
среднесменная (норма до 0,5 мг/м3)	(с превышением ПДК n=23)			
Время экспозиции, %	39,03±19,24	49,53±6,38		
Защитные измен	нения			
Концентрация метанола, максимальная	24,6% (n=90)	10,7% (n=9)		
разовая (норма до 15 мг/м3)	10,09±14,56	1,32±1,13		
	(с превышением ПДК n=16)			
Концентрация метанола, среднесменная	1,73±2,31	0,71±0,52		
(норма до 5 мг/м3)				
Концентрация формальдегида,	0,61±0,14↑	0,50±0,45		
среднесменная (норма до 0,5 мг/м3)	(с превышением ПДК n=26)			
Время экспозиции, %	41±17,53	66,66±14,81		
•	ивные изменения	, ,		
Концентрация метанола, максимальная	17,2% (n=63)	5,9% (n=5)		
разовая (норма до 15 мг/м3)	20,32±22,54	5,9% (n=5) 1,22±1,104		
	(с превышением ПДК n=21)	, , , ,		
Концентрация метанола, среднесменная	3,32±3,54	0,66±0,50		
(норма до 5 мг/м3)	, ,	, ,		
Концентрация формальдегида,	0,69±0,19↑*	0,09±0,009		
среднесменная (норма до 0,5 мг/м3)	(с превышением ПДК n=33)	, ,		
Время экспозиции, %	35,52±23,11	68±14,4		
1	ское воспаление	,		
Концентрация метанола, максимальная	3% (n=11)	1,19% (n=1)		
разовая (норма до 15 мг/м3)	15,22±19,46	0,30		
Концентрация метанола, среднесменная	2,54±3,05	0,24		
(норма до 5 мг/м3)	_,, ,	,		
Концентрация формальдегида,	0,80±0,09↑	0,100		
среднесменная (норма до 0,5 мг/м3)	(с превышением ПДК n=9)	,		
Время экспозиции, %	25,90±7,02	80%		
*	кое воспаление			
Концентрация формальдегида,	2,45% (n=9)	11,9% (n=10)		
среднесменная (норма до 0,5 мг/м3)	0,61±0,14↑*	0,01±0,004		
1 ,, 1 , 1 , 1 , 1 , 1 , 1 , 1 , 1 , 1	(с превышением ПДК n=4)	-,,		
Время экспозиции, %	37,77±21,48	20%		
Вазомоторные проявления	6,8% (n=25)	19% (n=16)		
reprise in personal in in	5,575 (H 2 5)	/ · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		

Вазомоторные проявления 6,8% (n=25) 19% (n=16) Примечание: \uparrow - средняя арифметическая показателя выше допустимых концентраций, * - достоверность различий в группах при p<0,05.

В первой группе работников, признаки неспецифического, хронического воспаления и аллергические изменения характерны для более молодых работников (стаж работы до 10 лет), у более стажированных работников (более 10 лет) выявляются преимущественно защитные и дегенеративные изменения, в следствие раздражающего действия.

Вначале формальдегид и метанол на слизистую оболочку верхних дыхательных путей оказывает раздражающее действие, что создает условия для присоединения инфекции И доказано, формирует аллергические воспалительные изменения. С развитием хронического воспаления и при воздействии изучаемых дальнейшем вредных веществ, преобразование эпителия слизистой оболочки, его метаплазия - постепенная трансформация клеток мерцательного эпителия в многослойный плоский, усиление десквамации эпителиальных клеток, дистрофия, потеря ресничек.

Далее формируются дегенеративные изменения – разрушение клеток эпителия, что морфологически в РЦГ отражается появлением отдельно лежащих «голых» ядер. Метаплазия, нарушая нормальную функцию ткани, способствует ее дальнейшему преобразованию в опухолевый зачаток [3; 11; 137].

Во второй группе представлены преимущественно признаки неспецифического воспаления, защитные и вазомоторные изменениями; дегенеративные и аллергические изменения определялись в единичных случаях. Важно, что в данной группе встречаемость патологии не зависела от стажа работы и была распределена примерно одинаково в процентном соотношении у работников с малым стажем (до 10 лет) и у более стажированных работников (более 10 лет).

Для группы здоровых лиц характерны РЦГ с единичными клетками цилиндрического эпителия $(0,13\pm0,1\%)$ или содержащие небольшие группы клеток в редких полях зрения, располагающиеся небольшими пластами клеток поверхностного эпителия $(26,9\pm9,1\%)$, а также не резко выраженная миграция

лейкоцитов (45,0±7,9%). Другие клетки в РЦГ представлены в небольшом количестве и диагностического значения не имеют.

При оценке шансов и рисков развития патологии слизистой оболочки верхних дыхательных путей определена высокая степень связи развития защитных и дегенеративных изменений слизистой оболочки верхних дыхательных путей с влиянием химических веществ, табл. 6.5.3.

Таблица 6.5.3 Связь развития патологии верхних дыхательных путей с работой

	OR	χ2	RR	EF,%	Степень
Показатель	(95%CI)		(95%CI)		связи с
					работой
Защитные	2,71	6,87	2,29	56,4 %	Высокая
изменения	(1,28-5,73)	(3.8 табличная)	(1,23-4,27)		
Дегенеративные	3,28	5,9	2,89	65,4%	Высокая
изменения	(1,25-8,57)	(3.8 табличная)	(1,22-6,8)		

На рисунках 6.5.1. и 6.5.2. представлены фото мазков-отпечатков слизистой оболочки верхних дыхательных путей у работников химического производства: защитные (метаплазированный эпителий) и дегенеративные изменения (формирование «голых» ядер).

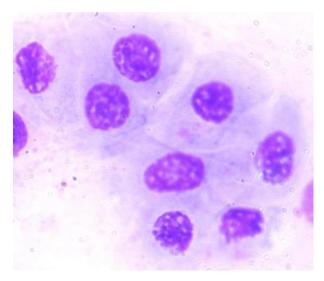


Рис.6.5.1. Защитные изменения клеток эпителия в РЦГ (метаплазированный эпителий).

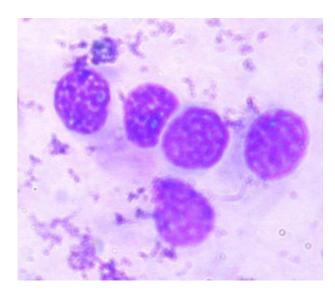


Рис. 6.5.2. Дегенеративные изменения клеток эпителия в РЦГ («голые» ядра).

Таким образом, работники, непосредственно контактирующие с метанолом и формальдегидом, имеют высокий риск развития защитных и дегенеративных изменений верхних дыхательных путей, связанных с работой. Нарушения, выявленные при исследовании РЦГ слизистой оболочки, можно рассматривать как ранние доклинические изменения, имеющие важное диагностическое значение и могут применяться в скрининговом обследовании работников.

При углубленном обследовании респираторной системы, на основании анализа функции внешнего дыхания методом спирографии достоверных отличий от группы сравнения выявлено не было. У работников химического производства из 205 больных с хроническим бронхитом, только у 17 человек (8,2%) отмечались признаки рестриктивных изменений и у 17 работников с бронхиальной астмой только у двоих признаки легкой обструкции. Что рассматриваются нами как общие заболевания, не связанные с профессией.

При обследовании представителей основной группы методом УЗИ органов брюшной полости диагностированы незначительное увеличение размеров печени у работников химического производства в отличие группы без экспозиции (табл. 6.5.4.).

Таблица 6.5.4 Размеры печени по УЗИ в обследуемых группах

Размеры печени	1 группа	2 группа	
	n=100	n=101	
Правая доля, см	13,8±0,58*↑	11,8±0,35	
Левая доля, см	6,01±0,54	6,1±0,17	

Примечание: ↑ - превышение нормы,* - достоверное отличие

Определены диффузные изменения (рис. 6.5.3.) в паренхиме и доказано, что с увеличением стажа работы количество диффузных изменений в печени отмечается значительно чаще. Так у лиц со стажем до 5 лет, диффузные изменения выявляются в единичных случаях во всех изучаемых группах. При

стаже работы 5-15 лет диффузные изменения встречаются в среднем у 10% обследуемых.

У работников со стажем более 15 лет диффузные изменения и увеличение размеров встречаются до 25% обследуемых. У лиц, не контактирующих с химическими веществами вне зависимости от стажа работы, диффузные изменения встречаются в единичных случаях и не отличаются от общей популяции, рис. 6.5.3.

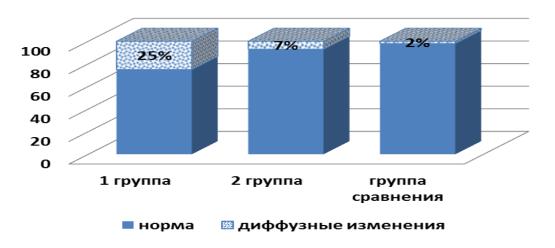


Рисунок 6.5.3. Диффузные изменения печени у обследуемых групп по УЗИ, %.

Определена связь с работой признаков диффузных изменений в печени методом УЗИ: OR 7,2 (95%CI 2,54 - 20,21); χ 2 = 13,87 (табличная 3,8); RR 5,75 (95%CI 2,29 - 14,4); EF=82%.

Для более полной картины состояния здоровья работников проведено УЗИ размеров почек, у обследуемых групп патологических отклонений выявлено не было. У работников химического производства, полученные следующие данные: правая почка — 10,57 х 5,3 см, левая почка 10,1 х 5,2 см., что соответствует нормальным значениям. Определялись нефроптоз, кисты, МКБ до 5-7% всех обследованных, что не отличается от показателей общей популяции.

По УЗИ щитовидной железы выявлены признаки диффузного зоба у 27 работников (13,6% от всей эндокринной патологии), гипотиреоза (9,5%, 19 абс. число), узлового зоба (47,5%, 94 абс. число) и диффузно-узлового зоба

(3%, 6 абс. число), что достоверно не отличается от группы сравнения. Патология щитовидной железы не рассматривается нами как профессионально обусловленная.

В проведенном исследовании доказано, что работники химического формальдегида производства работают превышением метанола И \mathbf{c} химических веществ в воздухе рабочей зоны, что обеспечивает поступление их в биологические среды организма. Определены превышения уровней метанола и формальдегида в крови и моче работников, непосредственно экспонированных к химическим веществам, так и без экспозиции в соответствии с картами аттестации рабочих мест. Это свидетельствует о том, что работники второй группы также подвержены влиянию химических факторов и должны обследоваться на наличие химических веществ в воздухе рабочей зоны биологических жидкостях также как и работники, непосредственно контактирующие с метанолом и формальдегидом. Поскольку они упускаются из наблюдения во время проведения ПМО и при этом подвергаются профессиональными всё нагрузке вредностями, ЭТО способствует прогрессированию нарушений здоровья у работников второй группы. Кроме разработанные реабилитации этого, программы распространяются на экспонированных работников и не в полном объеме применяются работникам второй группы. Таким образом, необходимо обязательное обследование на наличие метанола и формальдегида в воздухе рабочей зоны и биологических жидкостях у всех работников предприятия.

Полученные показатели достоверно отличаются от группы сравнения и фоновых концентраций по содержанию метанола и формальдегида в биологических жидкостях по Пермскому краю.

Под влиянием поступивших химические веществ развиваются многочисленные нарушения здоровья, определяемые по клиническим, биохимическим, иммунологическим, генетическим показателям. Уровни многих из них изменяются на доклинической стадии.

Выявлено, что при влиянии метанола происходит стимуляция «красного» ростка крови, повышается уровень гемоглобина и эритроцитов, сопровождается анизоцитозом и макроцитозом, что рассматриваем как проявления гипоксии. Лейкоцитоз рассматривается нами как защитная реакция на нарушения, имеющиеся в организме в результате воздействия экзои эндогенных факторов. У обследованных работников имеется склонность к тромбоцитопении.

Установлены доклинические изменения биохимических показателей: у работников в контакте с метанолом и формальдегидом нарастает ГГТП, βглобулины И γ-глобулинов, что свидетельствует развитии иммуновоспалительного и холестатического синдромов; дисбаланс ХЭС рассматриваем как стимуляцию белковосинтетической функции печени и признак поражения нервной системы. Отмечено, что у работниц формируется инсулинорезистентность, дислипидемия в основном за счет снижения ЛПВП и увеличения ИА ЭТО способствует развитию И прогрессированию метаболического синдрома, атеросклероза и развивающихся фоне дисгормональных изменений женщин периода перименопаузы. Учитывая особенности данного периода, наступление менопаузы может дебютировать с грозных осложнений: тяжелой некоррегируемой артериальной гипертонии, острого коронарного синдрома, инсульта, развития сахарного диабета 2 типа и др. [1; 67; 124; 187; 220]. Это приведет к значительному снижению качества трудоспособности ранней жизни женщин, потере И возможной инвалидизации.

Выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации преимущественно у экспонированных женщин, что постепенно может привести к нефропатии и хронической почечной недостаточности. Показатели оксидативного стресса свидетельствуют об активации перекисного окисления липидов: увеличение МДА и гидроперекисей липидов с угнетением АОА.

Повышение уровня VEGF рассматриваем как реакция адаптации на развивающуюся гипоксию и активацию регенерации. VEGF играет важную стабильности роль поддержании эндотелия И физиологическом неоангиогенезе, также принимает активное участие процессах неоваскуляризации патологических ситуациях, например, В росте атеросклеротической бляшки и неопластических процессах при онкогенезе [16; 41; 168; 169; 199]. Снижение функциональной активности эндотелиоцитов определена по снижению ФВ. Уменьшение количества ФВ или изменение структуры его рецепторов приводит к нарушениям адгезии и агрегации тромбоцитов, в дальнейшем сопровождается кровоточивостью [91; 102; 199; 221]. При этом активация ангиогенеза за счет VEGF и неполноценность его развития и функций за счет снижения ФВ может рассматриваться как неблагоприятный признак, свидетельствующий о снижении регенераторной функции, несмотря на ее активацию. Также нами доказано, при превышении показателя **VEGF** 80 пг/мл более диагностируются микроциркуляции у женщин, работающих с физическим напряжением и имеющим остеоартроз.

Подводя итог по изучению иммунитета работников химического производства, выявлено увеличение уровня общего IgE и специфического IgE к формальдегиду в сыворотке крови, что свидетельствует о сенсибилизации организма работающих к химическим токсикантам. Хроническое воздействие метанола и формальдегида приводит к угнетению фагоцитарной активности клеток крови, снижению общего количества Т-лимфоцитов, повышению экспрессии на них маркеров активации – молекулы CD25 и CD95, и снижению экспрессии внутриклеточного маркера, определяющего вступление клеток в апоптоз - белка р53. Действие химических веществ в организме работников количества В-лимфоцитов сниженной приводит увеличению co функциональной активностью, о чем свидетельствует низкое содержание общего IgG в сыворотке крови. Повышение содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 в

сыворотке крови свидетельствует о преобладании гуморального иммунного аллергическому типу. Рассчитан ответа, очевидно ПО интегральный показатель, в качестве основных параметров Т-клеточного иммунитета определяли в процентах число активированных Т-лимфоцитов CD3⁺CD95⁺ и Т-регуляторных лимфоцитов также определяли процентах число CD4⁺CD25⁺CD127⁻, а в качестве критериального показателя использовали интегральный показатель, равный отношению установленного процента числа CD3⁺CD95⁺ - лимфоцитов к проценту числа CD4⁺CD25⁺CD127⁻ - лимфоцитов. При значении показателя равного и более 40 диагностировали нарушения клеточного иммунитета.

Выявленные ассоциации полиморфизма гена детоксикации с распространенностью минорного гомозиготного варианта гена TNFAG-308A указывают на наличие негативной генетической вариабельности с предрасположенностью к заболеваниям, в основе которых лежат нарушения программированной клеточной гибели.

Установлено, что действие метанола и формальдегида приводит к развитию дегенеративных и дистрофических изменений верхних дыхательных путей. У работников химического производства чаще развивается гипертоническая болезнь, хотя не имеет профессиональной обусловленности. По данным УЗИ органов брюшной полости, чаще развиваются диффузные изменения печени.

При оценке связи нарушений здоровья под влиянием химических факторов доказана высокая связь со следующими нарушениями. У работников высокие шансы и риски имеются по развитию гепатита – в контакте с повышается $\Gamma\Gamma\Pi$, беттахимическими веществами уровень И гаммаглобулинов, и увеличивается частота диффузных изменений в печени при проведении УЗИ. Повышение риска развития инсулинорезистентности по НОМА. Повышаются шансы и риски увеличению индекса атеросклерозом (повышается ИА), заболеваниями верхних дыхательных путей (увеличивается частота дегенеративных и дистрофических изменений слизистой оболочки верхних дыхательных путей). Шансы и риски развития нефропатии и развитие хронической почечной недостаточности больше у женщин, экспонированных к метанолу и формальдегиду (снижается скорость клубочковой фильтрации).

При проведении комплексной терапии доказано снижение ГГТП и АОА до физиологических цифр. Что свидетельствует о положительной динамике и эффективности проводимой терапии, но недостаточной для нормализации состояния внутренних органов.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать работникам, занятым на производстве метанола и формальдегида при значимых концентрациях токсикантной нагрузки проводить лечебно-профилактическую комплексное лечение с применением детоксикационных препаратов, антигипоксантов, органопротекторов и элиминационной терапии в условиях стационара расширением спектра лечебных мероприятий ИΧ интенсификацией; при удовлетворительных результатах, достигнутых в ходе стационарного лечения, переводить пациента в режим амбулаторного наблюдения и проведения поддерживающих курсов реабилитации по месту жительства с интервалом 4-6 месяцев; при проведении периодических медицинских осмотров работников производства метанола и формальдегида необходимо определение токсикантной нагрузки в биологических жидкостях (метанол формальдегид крови И моче) ДЛЯ предупреждения и заболеваний, профессиональных заболеваний связанных с работой, прогнозирования возможного ухудшения здоровья работающих, особенно рабочих с большим производственным стажем.

Полученные результаты лабораторных исследований могут использоваться для скрининга при проведении периодических медицинских осмотров и для формирования групп риска, а также разработки программ реабилитации и оценки эффективности профилактических мероприятий.

Однако для определения степени негативного влияния химических веществ на организм работников необходимо определение рекомендуемых реперных уровней показателей метанола и формальдегида для мониторинга профессиональной нагрузки, что представлено в следующей главе.

ГЛАВА 7. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ИНФОРМАТИВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ КАК КРИТЕРИЯ МОНИТОРИНГА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

7.1. Обоснование выбора комплекса биомаркеров нарушений клиникобиохимических показателей крови при неблагоприятном воздействии метанола и формальдегида на основании установленных корреляционных связей и реперных уровней

Результаты исследования, описанные В предыдущих главах, представляют собой изменения лабораторных показателей, свидетельствующие нарушениях здоровья работников химического 0 производства. Выявлена гематологическая патология, свидетельствующая о токсическом действии химических веществ на организм. Нарушения гомеостаза проявляются в виде дислипидемии, инсулинорезистентности, холестатического иммуно-воспалительного печеночных И синдромов, активации оксидативного стресса, развития эндотелиальной дисфункции.

Иммунологические изменения проявляются в виде сенсибилизации организма работающих к изучаемым химическим веществам, нарушений ключевых параметров неспецифической резистентности (фагоцитоза) и адаптивного иммунитета, что свидетельствует о нарушении адаптационных процессов.

Определены генетические нарушения, указывающие на наличие негативной генетической вариабельности с предрасположенностью к заболеваниям, в основе которых лежат нарушения программированной клеточной гибели.

Отмечено развитие висцеропатий: нефропатии, миокардиодистрофии сопровождающейся снижением адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы, дегенеративно-дистрофического синдрома поражения верхних

дыхательных путей, энцефалопатии в виде умеренных когнитивных дисфункций, и как следствие снижение качества жизни работников.

Убедительно доказана и продемонстрирована связь между содержанием химических веществ (метанола и формальдегида) в биологических жидкостях с диагностированными изменениями лабораторных показателей.

На основании этого построены регрессионные модели — математические функциональные модели, описывающие динамические негативные изменения в организме работника под воздействием химического фактора с учетом системных процессов, протекающих в организме.

Рассчитан коэффициент детерминации (R^2) — это квадрат множественного коэффициента корреляции. Он показывает, какая доля дисперсии результативного признака объясняется влиянием независимых переменных.

Формула для вычисления коэффициента детерминации:

$$R^2 \equiv 1 - \frac{\sum_i (y_i - f_i)^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2},$$

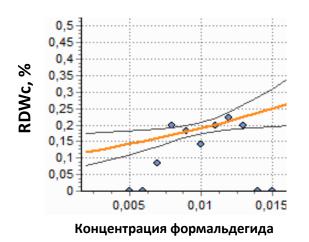
где, y_i - выборочные данные, f_i - соответствующие им значения модели.

Вычисленный показатель корреляции ≥ 0.7 свидетельствует о тесной связи, от 0.6 до 0.5 – средняя связь и менее 0.5 указывает на слабую связь.

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 [60].

Доказано, что у работников химического производства повышение концентрации метанола и формальдегида в биологических жидкостях (кровь и моча) нарушают постоянство внутренней среды организма, способствуют срыву механизмов адаптации и развитию нарушений здоровья.

Так, с увеличением уровня формальдегида в крови изменяются некоторые показатели общеклинического анализа крови. Выявлена прямая зависимость увеличения формальдегида в крови и развитием анизоцитоза -RDWc ($R^2 = 0.616$, p < 0.0001), а также увеличения COЭ ($R^2 = 0.699$, p < 0,0001). Повышенное выделение с мочой формальдегида способствует усилению гематурии ($R^2 = 0.526$, p = 0.002), лейкоцитозу ($R^2 = 0.498$, p =0,001, BMC = 0,009 мг/дм³), моноцитозу ($R^2 = 0,452$, p = 0,0001) и тромбоцитопении ($R^2 = 0.497$, p = 0.002, BMC = 0.012 мг/дм³), рис. 7.1.1 - 7.1.5.



7.1.1. Рисунок Вероятность повышения RDWc при увеличении формальдегида в крови $(M\Gamma/дM^3)$

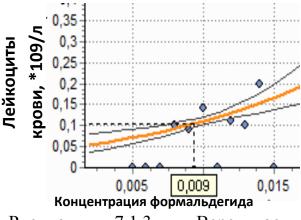
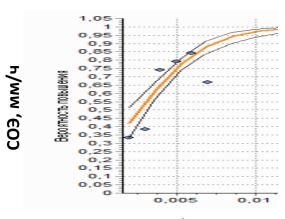
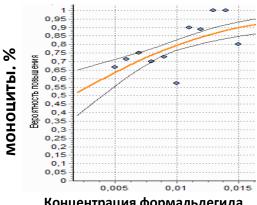


Рисунок 7.1.3. Вероятность повышения лейкоцитов крови при увеличении формальдегида в моче $(M\Gamma/дM^3)$



Концентрация формальдегида

Рисунок 7.1.2. Вероятность повышения СОЭ при увеличении формальдегида в моче $(M\Gamma/дM^3)$



Концентрация формальдегида

Рисунок 7.1.4. Вероятность повышения моноцитов крови при увеличении формальдегида в моче $(M\Gamma/дM^3)$

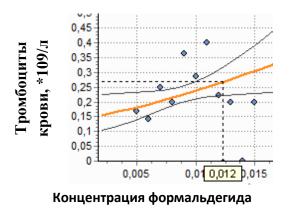


Рис. 7.1.5. Вероятность понижения тромбоцитов крови при увеличении формальдегида в моче (мг/дм³)

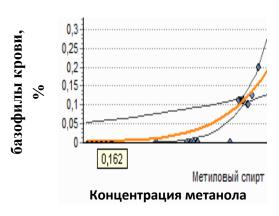


Рис. 7.1.6. Вероятность повышения базофилов крови при увеличении метанола в крови (мг/дм³)

С увеличением концентрации метанола в крови развивается лейкоцитоз $(R^2 = 0.604, p = 0.012, BMC = 0.418 MF/дм^3)$, повышается содержанием базофилов в периферической крови ($R^2 = 0.510$, p = 0.02, BMC = 0.162 мг/дм³), что, вероятно, свидетельствует о развитии воспалительного процесса поступление химических веществ, либо об активации имеющейся хронической патологии на фоне снижения процессов адаптации рис. 7.1.6. – 7.1.7.

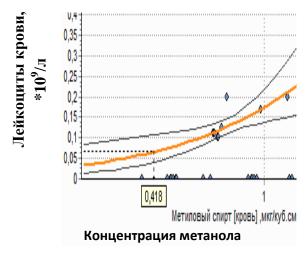


Рисунок 7.1.7. Вероятность повышения лейкоцитов крови при увеличении метанола в крови (мг/дм^3)

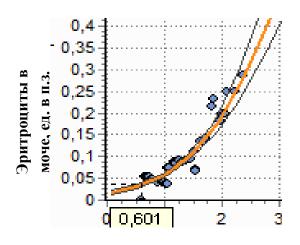


Рисунок 7.1.9. Вероятность повышения эритроцитов в моче при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/M^3)$

Концентрация метанола

Доказано, что усиление выделения метанола с мочой способствует развитиюмочевого синдрома: гематурии ($R^2 = 0.850$, p = 0.00001, BMC = 0.601 мг/дм^3), цилиндрурии ($R^2 = 0.623$, p = 0.00001, BMC = 1.098 мг/дм^3) и бактериурии ($R^2 = 0.982$, p = 0.00001, BMC = 3.264 мг/дм^3). Данные результаты свидетельствуют о развитии мочевого синдрома, а с увеличением его концентрации с 3.264 мг/дм^3 и выше о развитии воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, рис. 7.1.8. - 7.1.10. Выявленный мочевой синдром со снижением СКФ (6 глава) свидетельствуют о рисках бактериальных заболеваний почек (пиелонефрит) с развитием почечной недостаточности.



Рактерийурия, ел. в п. з. о. 3 о. 3 о. 25 о. 2 о. 15 о. 1 о. 0. 1 о. 0. 5 о. 1 о. 0. 0. 1 о. 0. 1 о. 0. 1 о. 0. 0. 1 о. 0. 1 о. 0. 1 о. 0. 0

Рисунок 7.1.8. Вероятность повышения цилиндров в моче при увеличении метанола в моче (мг/дм^3)

Рисунок 7.1.10. Вероятность повышения бактерий в моче при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/M^3)$

Повышение концентрации метанола в моче коррелирует с увеличением СОЭ ($R^2 = 0,666$, p = 0,00001, BMC = 0,632 мг/дм³), лейкоцитозом ($R^2 = 0,588$, p = 0,00001, BMC = 0,533 мг/дм³) и лимфоцитозом ($R^2 = 0,706$, p < 0,0001, BMC = 0,882 мг/дм³), при этом вероятность понижения лимфоцитов при выделении метанола с мочой начинается при BMC 1,203 ($R^2 = 0,706$, p < 0,0001, BMC = 0,882 мг/дм³). Повышение уровня метанола в моче дает положительную

корреляцию с развитием анизоцитоза (R2=0,889, p=0,0001), рис. 7.1.11. – 7.1.12.

Также как и формальдегид, метанол способствует развитию воспалительных реакций, о чем свидетельствует обнаружение лейкоцитоза и повышение СОЭ. Токсическое влияние проявляется лимфоцитопенией, а гипоксия анизоцитозом.

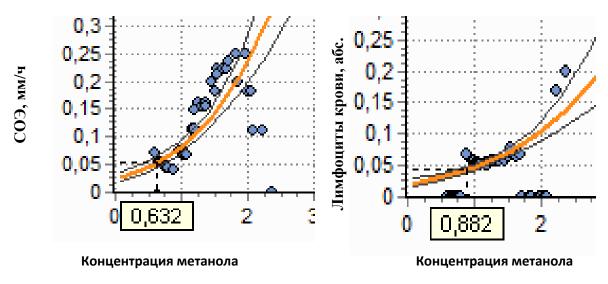
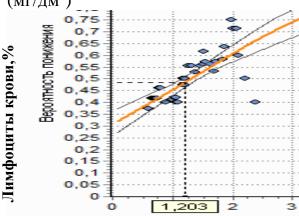


Рисунок 7.1.10. Вероятность повышения СОЭ при увеличении метанола в моче ($M\Gamma/дM^3$)



Рисунок 7.1.11. Вероятность повышения лейкоцитов крови при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/M^3)$

Рисунок 7.1.12. Вероятность повышения лимфоцитов, абс. при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/дM^3)$



Концентрация метанола

Рисунок 7.1.13. Вероятность снижения лимфоцитов, абс. при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/дM^3)$



Рисунок 7.1.14. Вероятность повышения МСНС при увеличении метанола в моче ($M\Gamma/дM^3$)

Полученные результаты свидетельствуют об имеющейся связи между содержанием химических веществ в биологических жидкостях работников и выявленных изменениях показателей клинического и биохимического анализов крови и мочи. Степень силы связи (R^2) отмечается от заметной до сильной.

Установлены реперные уровни содержания формальдегида и метанола в биологических средах в отношении лабораторных показателей. Реперный уровень формальдегида в моче по показателю лейкоцитоза свидетельствуют об увеличении лейкоцитов в клиническом анализе при определении в моче формальдегида уже в концентрации $0,009 \text{ мг/дм}^3$, что всего на $0,004 \text{ мг/дм}^3$ $M\Gamma/дM^3$). концентраций (до 0,005 Данный выше фоновых свидетельствует об активации защитных реакций организма на воздействие формальдегида. Тромбоцитопения за счет токсического влияния метанола и формальдегида развивается при реперном уровне 0,012 мг/дм³. Проявление воспалительных изменений В организме работников ПО показателю увеличения СОЭ при ВМС 0,632 мг/дм³. Реперные уровни метанола и формальдегида для абсолютного содержания лимфоцитов в клиническом

анализе крови свидетельствуют о лимфоцитозе при концентрации метанола в моче от 0,882 до 1,202 мг/дм³ –реакция адаптации, а с концентрации 1,203 мг/дм³ начинается развитие лимфоцитопении – проявление токсического действия. При уровне метанола в моче ниже 1,203 мг/дм³ происходит активация клеточного иммунитета, а при достижении концентрации 1,203 мг/дм³ развиваются изменения в иммунологических показателях – срыв адаптационных механизмов, постепенное снижение лимфоцитов создает риск развития формирования инфекционных, иммунных и онкологических заболеваний.

Отмечена прямая корреляционная зависимость повышения концентрации формальдегида в моче с проатерогенностью и повышением риска развития атеросклероза: определена прямая корреляционная связь увеличения уровня формальдегида в моче с повышением общего холестерина сыворотки крови (R^2 =0,726, p<0,0001), с индексом атерогенности составила R^2 =0,573, p < 0,0001. Наблюдается связь между увеличением концентрации метанола в моче и повышением уровня триглицеридов сыворотки крови (R^2 =0,812, p < 0,0001) рис. 7.1.15 – 7.1.17.

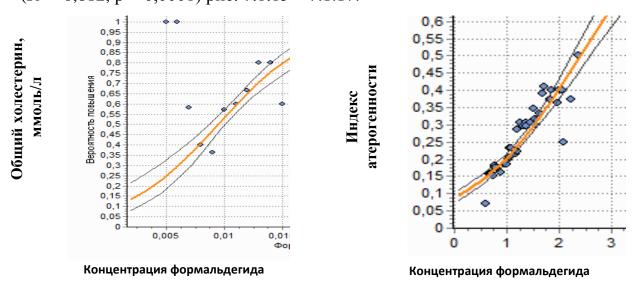


Рисунок 7.1.15. Вероятность повышения общего холестерина сыворотки крови при увеличении формальдегида в моче (мг/дм 3)

Рисунок 7.1.16. Вероятность повышения индекса атерогенности при увеличении формальдегида в моче ($M\Gamma/JM^3$)

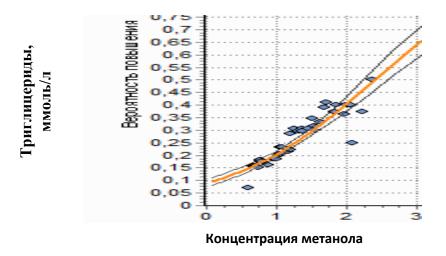


Рисунок 7.1.17. Вероятность повышения триглицеридов при увеличении метанола в моче (мг/дм 3)

Стимуляция метанолом и формальдегидом проатерогенности формирует риск развития раннего дебюта ишемических заболеваний.

У работников химического производства определены превышения биохимических показателей крови, свидетельствующие о формировании висцеропатий при влиянии метанола и формальдегида.

Выявлены прямые корреляционные связи увеличения концентрации формальдегида в моче с увеличением АЛАТ (R^2 =0,520, p=0,0001) и альфа – 2 глобулинов (R^2 =0,648, p=0,0001, BMC =0,005 мг/дм³) сыворотки крови, рис. 7.1.19 и 7.1.20.

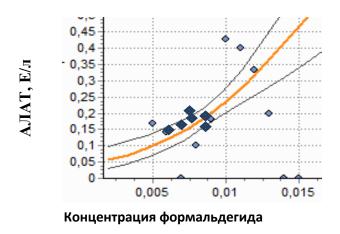


Рисунок 7.1.19. Вероятность повышения АЛАТ при увеличении формальдегида в моче (мг/дм 3)

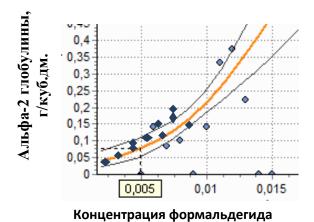


Рисунок 7.1.20. Вероятность повышения альфа-2 глобулинов при увеличении формальдегида в моче ($M\Gamma/дM^3$)

АЛАТ – это фермент, содержится главным образом в клетках печени, почек, мышц, миокарде и поджелудочной железы. При повреждении этих органов большое количество АЛАТ выходит из разрушенных клеток [19; 82]. Метаболизм метанола и формальдегида протекает в печени, поэтому, в нашем исследовании рассматриваем повышение АЛАТ преимущественно за счет печеночной патологии.

Фракция альфа 2-глобулинов включает белки острой фазы — альфа 2-макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин, а также аполипопротеин В. Альфа 2-макроглобулин как основной компонент фракции участвует в развитии инфекционных и воспалительных реакций [19; 82], вероятность которых увеличивается при повышении концентрации формальдегида в моче.

Увеличение концентрации формальдегида в крови дает прямую корреляцию с ГГТП сыворотки крови (R^2 =0,731, p=0,0001, BMC =0,005 мг/дм³). Выявлена прямая корреляция концентрации формальдегида в крови с понижением АОА (R^2 =0,837, p=0,0001), рис. 7.1.21. и 7.1.22.

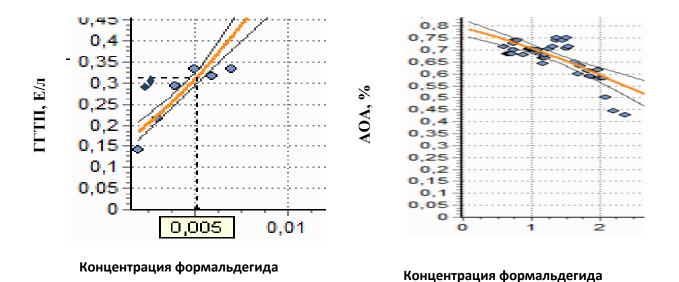


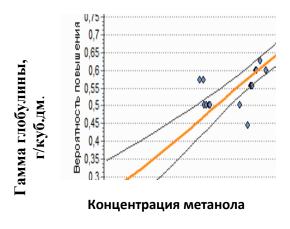
Рисунок 7.1.21. Вероятность повышения ГГТП при увеличении формальдегида в крови (мг/дм 3)

Рисунок 7.1.22. Вероятность снижения ОАО при увеличении формальдегида в крови ($M\Gamma/дM^3$)

 $\Gamma\Gamma\Gamma$ микросомальный фермент, участвующий обмене аминокислот. В клетке фермент локализуется на мембране, в лизосомах и цитоплазме. Источник сывороточной активности ГГТП - преимущественно гепатобилиарная система. Увеличение уровня ГГТП в сыворотке - наиболее чувствительный лабораторный заболеваниях показатель при гепатобилиарной системы. Это более чувствительный показатель патологии печени, чем трансаминазы в диагностике механической желтухи, холангитов и холециститов [19; 82]. ГГТП используют как индикатор заболеваний печени, вызванных алкоголем. Поскольку этанол и метанол относятся к одной группе спиртов и метаболизируются аналогичными механизмами, то изменения ГГТП можно рассматривать как маркер поступления метанола в организм работников.

Антиоксидантная активность – совокупность защитных механизмов, направленных на сохранение гомеостаза организма. Главная задача антиоксиданта – захват свободных радикалов, которые возникают в результате некоторых процессов в клетке, либо поступают экзогенно и способны атаковать жизненно важные мишени [68]. В нашем исследовании определено снижение АОА при поступлении формальдегида (рис.7.1.22.) и метанола (рис.7.1.32), что приводит к активации перекисного окисления липидов (рис.7.1.31).

Выявлено, что с увеличением концентрации метилового спирта в крови повышается уровень гамма-глобулинов ($R^2=0.733$, p<0,0001) и сахара сыворотки крови ($R^2=0.392$, p = 0,041, BMC =0,472 мг/дм³), рис.7.1.23. – 7.1.24.



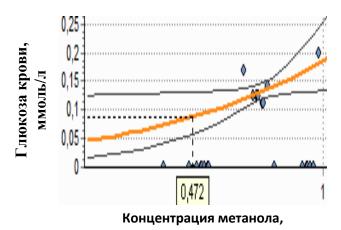


Рисунок 7.1.23. Вероятность повышения гамма глобулинов при увеличении метанола в крови $(мг/дм^3)$

Рисунок 7.1.24. Вероятность повышения глюкозы при увеличении метанола в крови $(M\Gamma/M^3)$

Гамма-глобулины — фракция сывороточных белков (иммуноглобулинов) крови, содержащая иммунные антитела. Увеличение гамма-глобулинов наблюдается при усилении иммунных процессов, причинами которых могут быть: гепатит, цирроз, острое и хроническое инфекционное заболевание, некоторые опухоли [19; 82]. Повышение гамма-глобулинов при увеличении концентрации метанола в крови рассматриваем как проявление иммунно-воспалительного синдрома.

Глюкоза крови — одна из важнейших биологических констант углеводного обмена, свидетельствующая о постоянстве внутренней среды организма [19; 23]. Гипергликемия (увеличение глюкозы крови) может развиваться как приспособительная реакция организма для обеспечения снабжения энергетическим материалом к тканям, тогда, когда идёт его повышенный расход и при патологии углеводного обмена.

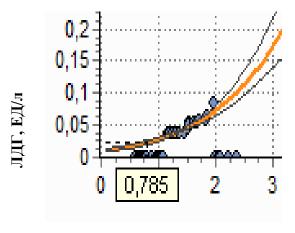
В исследовании отмечается увеличение содержания глюкозы крови в среднем по группе стажированных работниц и за счет повышения инсулина крови формируется раннее развитие синдрома инсулинорезистентности и риска развития сахарного диабета. Установлено, что увеличение концентрации метанола в моче способствует повышению глюкозы крови $(R^2=0,773, p<0,0001)$.

Также увеличение концентрации метанола в моче способствует повышению уровней: ЛДГ (R^2 =0,882, p<0,0001, BMC =0,785 мг/дм³), АСАТ (R^2 =0,712, p<0,0001, BMC = 0,663 мг/дм³), ГГТП (R^2 =0,342, p<0,0001), глюкозы (R^2 =0,773, p<0,0001), билирубина (R^2 = 0,68, p=0,001), гидроперекисей липидов (R^2 =0,615, p<0,0001) мочевой кислоты (R^2 = 0,861, p<0,0001) и приводит к снижению AOA (R^2 =0,407, p=0,001, BMC = 0,008 мг/дм³), рис. 7.1.23 – 7.1.32.

ЛДГ – это фермент, содержащийся в цитоплазме клеток почек, печени, сердца, мышц, поджелудочной железы, селезенки. Известно пять изоформ ЛДГ. Отмечено повышение в сыворотке крови инфаркте миокарда, гепатитах, циррозах, злокачественных опухолях, заболеваниях почек и мышц. Возможно повышение активности ЛДГ у здоровых людей после физических нагрузок и после принятия алкоголя [19; 82]. В исследовании, вероятно, увеличение ЛДГ связано с общей интоксикацией и нарушением гомеостаза при поступлении метанола. Поскольку изоформы ЛДГ не выделялись, определить локализацию патологического процесса затруднено, данный факт проявлений поэтому рассматриваем как одно ИЗ дезадаптационного синдрома.

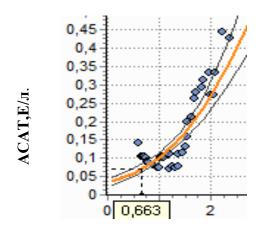


Рисунок 7.1.25. Вероятность повышения билирубина при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/M^3)$



Концентрация формальдегида

Рисунок 7.1.26. Вероятность повышения ЛДГ при увеличении метанола в моче (мг/дм 3)



Концентрация метанола

Рисунок 7.1.27. Вероятность повышения АСАТ при увеличении метанола в моче (мг/дм 3)

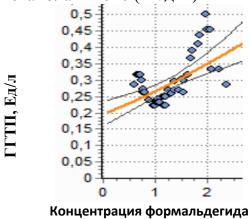


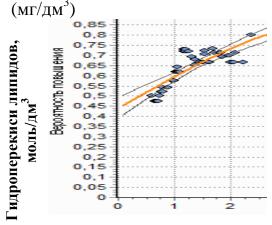
Рисунок 7.1.28. Вероятность повышения ГГТП при увеличении метанола в моче (мг/дм 3)



Рисунок 7.1.29. Вероятность повышения глюкозы при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/M^3)$

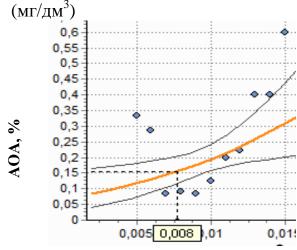


Рисунок 7.1.30. Вероятность повышения мочевой кислоты при увеличении метанола в моче



Концентрация метанола

Рисунок 7.1.31. Вероятность повышения гидроперекиси липидов при увеличении метанола в моче



Концентрация метанола

Рисунок 7.1.32. Вероятность снижения AOA при увеличении метанола в моче ($M\Gamma/дM^3$)

Мочевая кислота является конечным продуктом обмена пуринов. Распад пуринов происходит в печени, образование мочевой кислоты также идет в печени, а выводится из организма почками [19]. Метаболизм мочевой кислоты может быть снижен за счет токсического влияния метанола на печень и снижения ее детоксикационной функции.

По маркерным биохимическим показателям сыворотки крови установлены реперные уровни метанола и формальдегида в крови и моче, табл. 7.1.1.

Таблица 7.1.1. Реперные уровни показателей биохимического и клинического анализа крови и мочи у обследованных работников

Маркерный показател	Реперный уровень, мг/дм ³				
		формальдегид		метанол	
Наименование	Единицы	В крови	В моче	В крови	В моче
	изменения				
Нижние границы	мкг/см ³	0,006	0,005	0,43	1,55
фоновых					
концентрации					
химических веществ	_				
Лейкоцитоз	*10 ⁹ /л		0,009	0,418	0,553
Тромбоцитопения	*10 ⁹ /л		0,012		
СОЭ	мм/ч				0,632
Лимфоцитоз	%				0,882
Лимфопения	%				1,203
Базофилы	%			0,162	
Гематурия	В П.З.				0,601
Цилиндрурия	В П.З.				1,098
Альфа-2 глобулины	г/куб.дм.		0,005	0,489	
ЛПОНП	Ммоль/л	0,006			
ΓΓΤΠ	Ед/л	0,005			
Гипергликемия	Ммоль/л			0,472	
ЛДГ	Е/л				0,785
ACAT	Е/л				0,663
AOA	%				0,008

Примечание: цветом выделены самые низкие реперные уровни при сильной связи \mathbb{R}^2 .

Наиболее чувствительными оказались альфа-2 глобулины, поскольку статистически нижняя доверительная граница экспозиции для данного показателя, вызывающая негативный эффект равна высшей границе фоновой концентрации формальдегида крови (0,005 мг/дм³). Также очень чувствительным тестом, повышающимся при увеличении формальдегида в крови, является ГГТП, для нее реперный уровень формальдегида составляет 0,005 мг/дм³, что на 0,001 мг/дм³ниже уровня фоновых концентраций (высшая граница 0,006 мг/дм³).

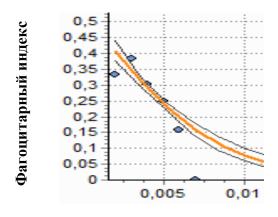
В исследовании, среди всех биохимических печеночных показателей ГГТП проявил себя как наиболее чувствительный. Кроме этого рассчитан реперный уровень метанола для ЛДГ, который составляет $0,785 \text{ мг/дм}^3$ и для АСАТ $-0,663 \text{ мг/дм}^3$. Уровень глюкозы сыворотки крови начинает превышать нормальные значения при концентрации метанола $0,472 \text{ мг/дм}^3$.

Выявленные статистически нижние доверительные границы экспозиции, вызывающие установленный негативный эффект на печеночную ткань коррелируют с выявленными диффузными изменениями печени при проведении УЗИ.

7.2. Обоснование выбора комплекса биомаркеров нарушений иммунитета при неблагоприятном воздействии метанола и формальдегида на основании установленных корреляционных связей и реперных уровней

Изучены иммунологические показатели и оценена устойчивость организма в зависимости от влияния концентрации метанола и формальдегида. Выявлена корреляционная связь увеличения формальдегида в крови с изменением ряда иммунологических показателей. Определено, что при увеличении концентрации формальдегида в крови снижаются показатели фагоцитоза: фагоцитарный индекс ($R^2 = 0.789$, p < 0.0001), фагоцитарное число ($R^2 = 0.637$, p < 0.0001). Также увеличение формальдегида в крови

способствует снижению гуморального иммунитета: уменьшается уровни IgG ($R^2 = 0.757$, p < 0.0001, BMC = 0.011 мг/дм³) и IgM ($R^2 = 0.743$, p < 0.0001, BMC = 0.011 мг/дм³). Повышается сенсибилизация, что доказывается увеличением уровня IgE ($R^2 = 0.717$, p < 0.0001, BMC = 0.005 мг/дм³). При увеличении концентрации формальдегида в моче повышается абсолютное содержание Т-активированных лимфоцитов CD3+CD25+ ($R^2 = 0.704$, p = 0.005, BMC = 0.006 мг/дм³), рис. 7.2.1. - 7.2.6.



Концентрация формальдегида

Рисунок 7.2.1. Вероятность снижения фагоцитарного индекса при увеличении формальдегида в крови (мг/дм³)

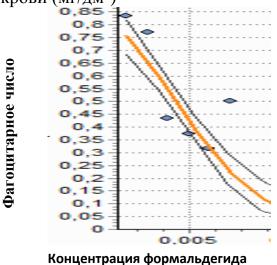
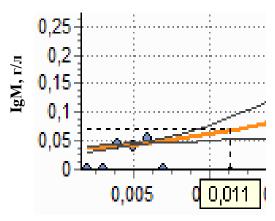
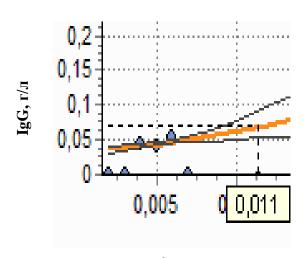


Рисунок 7.2.3. Вероятность снижения фагоцитарного числа при увеличении формальдегида в крови $(M\Gamma/дM^3)$



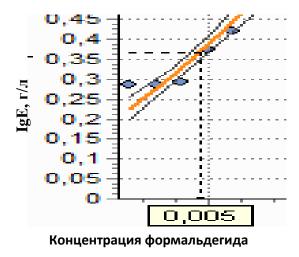
Концентрация формальдегида

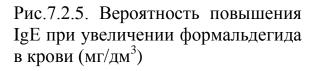
Рисунок 7.2.2. Вероятность понижения IgM при увеличении формальдегида в крови (мг/дм³)



Концентрация формальдегида

Рисунок 7.2.4. Вероятность понижения IgG при увеличении формальдегида в крови (мг/дм³)





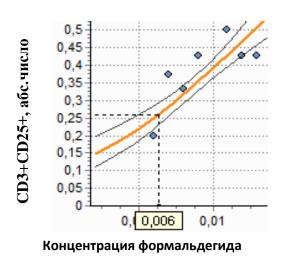


Рис.7.2.6. Вероятность понижения CD3+CD25+ при увеличении формальдегида в моче (мг/дм³)

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, BMC = 0,691 мг/дм³) и понижения IgG ($R^2=0.706$, p < 0,0001, BMC = 0,501 мг/дм³).

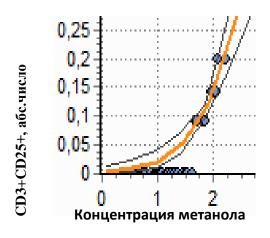


Рисунок 7.2.7. Вероятность увеличения экспрессии CD3+CD25+ при увеличении метанола в моче (мг/дм³)

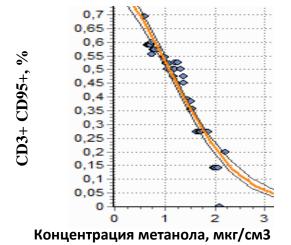


Рисунок 7.2.8. Вероятность уменьшения экспрессии CD3+CD95+ при увеличении метанола в моче (мг/дм 3)

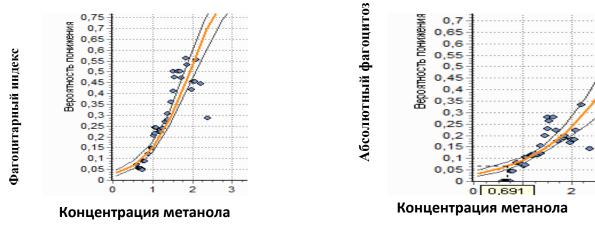


Рис.7.2.9. Вероятность понижения фагоцитарного индекса при увеличении метанола в моче $(M\Gamma/M^3)$

Рис.7.2.10. Вероятность понижения абсолютного фагоцитоза при увеличении метанола в моче (мг/дм^3)

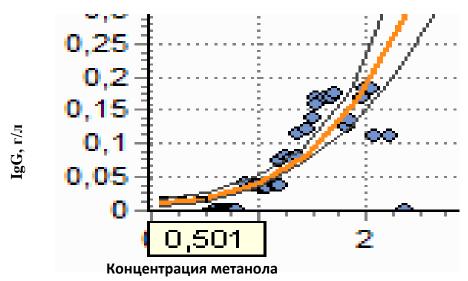


Рис. 7.2.6. Вероятность понижения IgG при увеличении метанола в моче (мг/дм³)

Определены реперные уровни метанола и формальдегида, не вызывающие установленный негативный эффект по иммунологическим показателям, табл. 7.2.1.

Наиболее чувствительным является IgE. Сенсибилизация организма начинает проявляться на уровне формальдегида в периферической крови выше $0,005~{\rm Mг/дm^3}$. Реперный уровень формальдегида в моче для CD3+CD25+ составляет $0,009~{\rm Mг/дm^3}$ – при превышении которого снижается экспрессия рецепторов CD3+CD25+. Показатели IgG и IgM начинают изменяться при

превышение формальдегида в моче $0,011 \text{ мг/дм}^3$. А при увеличении выше $0,691 \text{ мг/дм}^3$ снижается фагоцитоз.

Таблица 7.2.1. Реперные уровни иммунологических показателей у обследованных работников

		BuilliBiii pu				
Маркерный показатель		Реперный уровень, мг/дм ³				
		формальдегид		метанол		
Наименование	Единицы	В крови	В моче	В крови	В моче	
	изменения			_		
Нижние границы	мкг/см ³	0,006	0,005	0,43	1,55	
фоновых						
концентрации						
химических веществ						
IgG	г/л	0,011			0,501	
IgM	г/л	0,011				
IgE	г/л	0,005				
CD3+CD25+	Абс.число		0,006			
Абсолютный	Абс.число				0,691	
фагоцитоз						

Примечание: цветом выделен самый низкий реперный уровень при сильной связи \mathbb{R}^2 .

В результате расчета коэффициента детерминации и построения математических моделей, основанных на изучении лабораторных показателей клинического, биохимического и иммунологического анализов крови, отражающих различные звенья патогенетического воздействия поступивших химических веществ в биологические жидкости (кровь и моча) работников определены реперные уровни метанола и формальдегида.

При идентификации формальдегида в крови наиболее низкие реперные уровни формальдегида выявлены для IgE, альфа-2 глобулинов и ГГТП, они составляют $0,005 \text{ мг/дм}^3$. Реперный уровень метанола для $AOA - 0,008 \text{ мг/дм}^3$, табл. 7.2.2.

Доказано, что ВМС метанола и формальдегида для ГГТП и IgE при определении формальдегида в крови на 0,001 мг/дм³ ниже фоновых концентраций, для альфа-2 глобулинов ВМС при определении формальдегида в

моче соответствует фоновым концентрациям, а для увеличения базофилов ВМС метанола крови значительно ниже в 2,65 раз, АОА начинает снижаться при уровне ВМС метанола мочи $0,008 \text{ мг/дм}^3$.

Таблица 7.2.2. Рекомендуемые реперные уровни для мониторинга профессиональной нагрузки

профессиональной нагрузки					
Маркерный показатель		Реперный уровень, мг/дм ³			
		формальдегид		метанол	
Наименование	Единицы	В крови	В моче	В крови	В моче
	изменения				
IgE	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	
AOA	%				0,008
Рекомендуемый	реперный	0,005	0,005	0,16	0,008
уровень					

В таблице 7.2.2 представлены рекомендуемые реперные уровни для нагрузки мониторинга профессиональной наиболее чувствительных лабораторных показателей. Поскольку уровень большинства из них начинает изменяться на доклиническом уровне, это является крайне важным фактом, свидетельствующим о уже имеющемся влиянии химических веществ на доклиническом уровне, определение реперных уровней химических веществ имеет огромное значение, может быть использовано в качестве критерия для мониторинга производственно обусловленной нагрузки и ранней диагностики интоксикаций. Это в дальнейшем позволит выявить группы риска, провести профилактику, своевременную направленную предупреждение на заболеваемости.

На основании рассчитанных реперных уровней метанола и формальдегида в биологических жидкостях разработани модель

патогенетических механизмов нарушений здоровья у работников химического производства (рис. 7.2.9.) и разработан алгоритм тактического ведения работников химического производства для определения мониторинга профессиональной нагрузки и лечебно-профилактических мероприятий (рис. 7.2.10.).

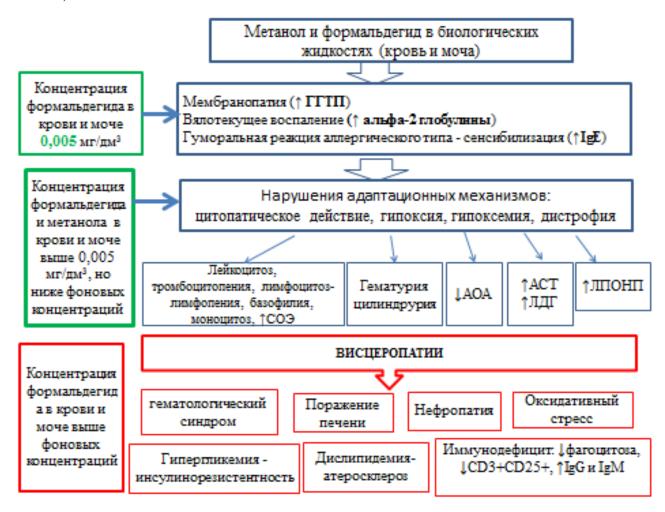


Рисунок 7.2.9. Модель патогенетических механизмов развития нарушений здоровья у работников химического производства в зависимости от уровня формальдегида и метанола в биологических жидкостях (кровь и моча).

В проведенном исследовании при концентраций метанола и формальдегида в биологических жидкостях на уровне 0,005 мг/дм³, что ниже уровня фоновых концентраций, доказан дебют развития мембранопатий, вялотекущего воспаления и гуморальной реакции аллергического типа. Наиболее чувствительными лабораторными показателями являются повышение ГГТП, альфа-2 гамма глобулины и общего 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/дм³, но еще в пределах референтных значений отмечаются признаки нарушений адаптационных механизмов в виде начальных проявлений цитопатического действия, гипоксии, гипоксемии, дистрофических изменений. В данном случае уже необходимо проведение лечебных мероприятий, направленных на элиминацию химических веществ из организма, а также рекомендуется посиндромная, витаминотерапии в амбулаторных условиях в течение 1-2 месяцев 2 раза в год.



Рисунок 7.2.10. Алгоритм тактического наблюдения работников химического производства для определения мониторинга профессиональной нагрузки и лечебно-профилактических мероприятий

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, необходимо генетическими нарушениями, проведение элиминационной дальнейшим терапии В условиях стационара cдолечиванием 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 клинико-лабораторные биологических жидкостях, признаки нарушений здоровья, рассчитанные корреляционные реперные связи И уровни лабораторных показателей.

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К приоритетным проблемам гигиены труда относится изучение влияния факторов производственной среды на здоровье работников в условиях современных предприятий. Гигиенической оценке труда в химической отрасли промышленности посвящены как отечественные, так и зарубежные источники, в которых описывается работа в условиях как с превышением ПДК и ПДУ химических веществ на рабочем месте, так и без превышения, однако с выявлением нарушений здоровья у обследованных работников. Большое внимание в современной науке по гигиене и медицине труда отводится оценке профессионального риска нарушений здоровья при определенных условиях труда, в том числе в условиях химических производств.

В медицине труда вопросам сохранения здоровья и трудового долголетия работающего населения отводится особое внимание. Все больше проводится исследований, посвященных раннему выявлению не только профессиональных, но и профессионально обусловленных заболеваний, а также разрабатываются программы профилактики и реабилитации работников.

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% женщины, что способствует развитию профессиональных заболеваний и прогрессированию общесоматической патологии. За последние годы в России отмечается рост неинфекционной заболеваемости, в результате около 70% трудового населения страны за 10 лет до пенсионного возраста имеют серьезную патологию.

Политропность производственных факторов и сложный характер их воздействия на организм приводит к усугублению имеющейся соматической патологии у работающих, что увеличивает риск развития болезней, связанных с работой [34; 87].

Однако, несмотря на имеющийся арсенал гигиенических исследований и работу проводимая специалистами данной отрасли науки проблема профессионального здоровья и безопасности остается весьма актуальной. приобретает проблема Большое значение изучения ранних признаков нарушений здоровья, оценка рисков их развития и лечебно-профилактическая деятельность, направленная на сохранение здоровья и профессионального долголетия у экспонированных лиц.

Ограниченное число лабораторных исследований, используемых соответствие с 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 формирование нарушений здоровья работника. Необходимо среды на проведение фундаментальных и прикладных исследований, основанных на расчете рисков развития нарушений здоровья, лежащих в основе хронической определением интоксикации реперных уровней ДЛЯ метанола И формальдегида. В дальнейшем это позволит выделить биомаркеры ранней диагностики заболеваний, связанных с работой, оптимизировать лечебнопрофилактические мероприятия.

Исследование выполнялось в несколько этапов.

На первом этапе исследования был проведен анализ условий труда работников предприятия по производству метанола и формальдегида. Все работники были обследованы на периодическом медицинском осмотре в соответствие с приказом Минздрава РФ 302 н от 12.04.2011г. [83].

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. Ведущими вредными факторами на данном производстве являются: метанол, с превышением максимальной разовой концентрации ПДК в 3,37 раз, средней сменной концентрации ПДК в 2 раз, средней сменной концентрации формальдегида в 2 раз.

Общая оценка условий труда для перечисленных профессий 1 группы представлена 3 классом опасности, 2 степенью вредности (класс.3.2).

На основании проведенного гигиенического исследования выделены:

- Факторы риска развития нарушений здоровья: приоритетные химические вещества (метанол и формальдегид), определяемые в воздухе рабочей зоны и биологических средах (кровь и моча), увеличивающиеся со стажем работы, также показатели освещенности (коэффициент пульсации), тяжесть и напряженность труда;
- Группы риска работники 1 группы, контактирующие с приоритетными химическими веществами, превышающими гигиенические нормативы;
- Территории риска цеха по производству метанола и формальдегида.

Общесоматическая патология в основной группе работников химического производства по некоторым системам значительно превышала группу сравнения ($t\ge 2$): патология сердечнососудистой системы встречалась чаще на 15,4%, заболевания глаз на 32,6%, ЛОР органов на 33,1%, нервной на 16,9%, мочевыделительной на 13,3% систем, а также гинекологические заболевания определялись чаще на 9,3%. 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 χ 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 χ 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 %.

Известно, ЧТО является нейро-сосудистым [36] метанол И протоплазматическим ядом [79], формальдегид оказывает токсическое влияние большинство систем организма: сердечнососудистую [227],пищеварительную [145], нервную [36], дыхательную [177], мочевыделительную системы [183], органы зрения [25; 36], а также вызывает сенсибилизирующее, канцерогенное, мутагенное действие и другие нарушения гомеостаза [11; 73; 88; 114; 132;175].

Учитывая высокую заболеваемость и ее связь с работой на изучаемом производстве, преимущественно по системам потенциального поражения метанола и формальдегида, принято решение по изучению связи имеющейся патологии с работой и поиску лабораторных маркеров ранней диагностики формирующихся нарушений здоровья.

Онкологическая заболеваемость на производстве за 5 лет представлена 62 нозологиями (41 заболевание у женщин и 21 заболевание у мужчин), что составляет 7,56% от всех онкологических заболеваний, выявленных в данном регионе. Средний возраст на момент установления заболевания составил $57,17\pm5,44$ лет (для женщин $55,78\pm5,51$ лет, для мужчин $60,38\pm4,55$ лет). Стаж работы на предприятии на момент установления данных заболеваний у всех исследуемых составил более 15-20 лет. Онкозаболеваемость женщин диагностировалась в период перименопаузы, из них у 48,7% из изучаемых нозологий составили гормонозависимые заболевания. Определена связь с

работой: OR 4,21 (95% CI= 2,4 – 7,3), RR =3,84 (95% CI= 2,29 – 6,43), при этом EF= 74% (расчётное значение χ^2 =26,2, табличное 3,8).

Известно, что формальдегид относится ко II-а группе канцергенов, т.е. не является истинным канцерогеном для человека, однако имеет доказанную канцерогенную активность на животных и клетках человека *in vitro* [103;104; 134; 135; 194; 243; 244]. Предположительно, неопластическая трансформация клетки (мутация ДНК) при воздействии метанола и формальдегида возникает вторично, как следствие токсического протоплазматического действия химических веществ. Для уточнения механизмов развития онкопатологии необходимо проведение исследования по каждой нозологической форме.

Мутагенное действие формальдегида в эксперименте на крысах доказано рядом авторов [164; 198]. В исследовании определена связь детской заболеваемости врожденными пороками развития (ВПР) и воздействием метанола и формальдегида на организм родителей в процессе их трудовой деятельности. Непосредственная связь с работой выявлена у 77 работников (8,47 % от всех выявленных ВПР). Средний возраст родителей на момент зачатия ребенка во всех группах был сопоставим: 1 группа — 29,83±7,25 лет, 2 группа — 32,16±8,41 лет, группа сравнения 33,10±8,11 лет. А средний стаж работы на момент зачатия достоверно (р<0,05) отличался: 1 группа — 8,52±4,41 лет, 2 группа — 13,48±5,37 лет, группа сравнения 13,78±3,52 лет.

ВПР у детей работников химического производства развиваются в 1,8 раз раньше, чем в группе сравнения, а нозологические формы представлены в основном патологией пищеварительной системы. Отмечена высокая связь развития ВПР с профессией (RR = 5,6, (95% CI 7,10–9,94), χ^2 = 3,54,p=0,00001, EF = 95% и прямая положительная корреляция между стажем работы и возрастом (по Спирмену r= 0,81; R^2 = 0,65).

При проведении психологического тестирования на определение качества жизни по шкале SF-36 определено преимущественно снижение «психического компонента» над «физическим компонентом» теста. Из максимального количества баллов (100 баллов) наиболее низкие значения отмечены по

шкалам: социального функционирования (45,62±0,68 баллов) — эмоциональная и физическая способность к общению с другими людьми; психического здоровья (65,12±4,04 баллов) — субъективная оценка эмоционального состояния; субъективная оценка общего здоровья (69,70±2,65 баллов); также интенсивности физической боли (73,4±2,65 балла). Остальные параметры шкалы SF-36 находились в удовлетворительных пределах качества жизни от 83,3 до 95,4 баллов.

При сравнении изучаемых показателей опросника SF-36 в зависимости от стажа работы, выявлено постепенное снижение результатов психического компонента здоровья. При стаже до 10 лет психический компонент здоровья составляет 67,56±2,11 баллов, при стаже от 10 до 20 лет— 65,2±2,44 баллов и если стаж более 20 лет— 64±2,58 баллов. Снижение показателей психического здоровья, вероятно, свидетельствуют о развитии депрессивных, тревожных расстройств.

Отмечено снижение жизненной активности, которая также снижается с увеличением стажа работника: стаж до 10 лет $-87,3\pm3,93$ баллов; стаж 10-20 лет $-78,4\pm3,54$ баллов; стаж более 20 лет $-76,3\pm4,42$ баллов. Данный факт свидетельствует о быстром утомлении работника, снижении жизненной тонуса с увеличением стажа работы.

Наибольшее снижение зарегистрировано по параметру — социальное функционирование: стаж до 10 лет — $47,7\pm0,65$ баллов; стаж 10-20 лет— $42,2\pm0,67$ баллов; стаж более 20 лет — $41,0\pm0,65$ баллов, что указывает на ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального здоровья.

Депрессия у работников изучалась с помощью опросника Готланда. Определено, что 38,1 % выявлены предпосылки к развитию депрессии. Хотя средние арифметические по изучаемым группам находятся в пределах референтных значений, отмечается достоверный рост вероятности развития депрессии с увеличением стажа работы: стаж до 10 лет – 4,3±2,8 балла, стаж 10-

20 лет $-5,3\pm3,04$ балла, стаж более 20 лет $-7,7\pm1,9$ баллов, депрессия диагностируется при достижении 8 баллов и более.

Проявления тревоги как свойства личности исследовалась по шкале Спилберга. Диагностированы признаки умеренной степени тревоги как личностной так реактивной у работников химического производства всех возрастных групп. Однако показатели достоверно отличаются у лиц со стажем до 10 лет с работниками со стажем более 20 лет (p<0,0003 по реактивной тревоге и p<0,0002 по личностной тревоге).

Анализируя полученные анкеты, установлено, что часть работников затруднялись в ответах на двусложные вопросы, не могли уловить связь между вопросом и представленной таблицей, в которой предполагалось выставить ответ. При этом на более простые вопросы старались указать более высокий балл. Это свидетельствует об имеющихся когнитивных нарушениях, лежащих в основе личностной тревоги и нарушений психического здоровья

Нейротоксичность метанола и формальдегида доказана экспериментальным путем [11; 132; 219]. При вдыхании формальдегида крысами показано обратимое уменьшение объема полушарий и количества гранулированных клеток зубчатой извилины лимбической системы, ответственной за память, обучение и формирование новых программ поведения [11; 211].

Для изучения когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу (МоСа – тест). В результате среди всех обследованных работников основной группы (128 чел.) у 34,4% (44 чел.) определены признаки умеренных когнитивных нарушений, из них на долю стажированные приходится 28,9% (37 чел.). При этом сочетание умеренных когнитивных нарушений с сердечнососудистой патологией 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 когнитивных нарушений 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 не определены признаки умеренных когнитивных нарушений.

Наиболее затронуты были следующие когнитивные функции: память, концентрация внимания, зрительно-пространственная функция, абстрактное мышление.

Полученные нами 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 [54].

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 χ^2 =68,8, табличное 3,8).

По литературным данным известно, что в развитии когнитивных дисфункций играют роль многие факторы риска, такие как курение, атеросклероз, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, воспаление, депрессии, гормональные нарушения и ряд других [54; 128; 129; 132], что согласуется и с нашими данными. Но, в проведенном исследовании при сопоставлении основной группы и группы сравнения установлены в высшей степени достоверные различия выраженности умеренных когнитивных нарушений, что свидетельствует о высоком риске их развития при влиянии химических веществ у работников. Накопленный нами опыт позволяет рекомендовать Мока-тест при проведении медицинских осмотров ЛИЦ химических производств из групп высокого риска.

Известно, что психическая сфера тесно связана с вегетативной нервной системой (ВНС). Психика воспринимает события внешнего мира, анализирует и принимает решение к активации того или иного отдела ВНС. Одной из

функций BCH является обеспечение взаимодействия психической физической деятельности, оптимизация работы различных систем, контроль гомеостаза, констант, определяющих нормальное функционирование организма, т.е. адаптационных возможностей организма. Известно, что переход от здоровья к болезни это процесс постепенного снижения способности организма адаптироваться к изменяющимся условиям социальной производственной среды. Наиболее чувствительной, индикаторной системой адаптационных реакций целого организма является система кровообращения, в которой возникает ответ на любое стрессовое воздействие на организм [6; 12; 120].

Интегративными показателями для оценки уровня функционирования системы кровообращения и оценку ее адаптивных возможностей являются адаптационный потенциал (АП) и уровень функционального состояния.

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

Как правило, снижение АП сопровождается некоторым смещением показателей миокардиально-гемодинамического гомеостаза, возрастает напряжение регуляторных систем [12; 58; 106].

В исследовании у большинства работников 1 группы показатели гемодинамики в покое (САД, ДАД, ПД, СДД) превышали физиологические нормы. Для характеристики гемодинамических взаимоотношений большое значение имеет определение среднединамического давления (СДД) – это результирующий переменных значений показатель всех давления, возникающих во время одного сердечного цикла. Считается, что в условиях нормального нейрогуморального регулирования СДД заметно не изменяется физической Превышение СДД даже при значительной нагрузке. рассматривается как проявление патологических изменений в прекапиллярном русле [15].

В проведенном исследовании при изучении показателей СДД у работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, выявлено увеличение СДД 111,6±2,64 мм.рт.ст., в сравнении с работниками 2 группы— 105,3±2,11 мм.рт.ст. и группы сравнения— 100,2±3,01 мм.рт.ст.

Полученные результаты рассматриваем как ранние преморбидные нарушения динамики периферического кровотока, свидетельствующие о расстройстве механизмов регуляции кровообращения.

При изучении степени согласованности работы дыхательной и сердечнососудистой систем использовались кардиореспираторный индекс (КРИ) и проба Генча (функциональные резервы кардиореспираторной системы). Доказано развитие дисбаланса работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем, напряжение механизмов адаптации в работе систем и снижение функции кислородообеспечения в группе работников производства метанола и формальдегида, достоверно отличающееся от показателей работников без контакта с химическими веществами 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 (-18%) и неэкспонированных (-11%) 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.

При расчете 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 веществами в группе сравнения.

Установлена высокая степень связи с профессией. Так для нарушений адаптационного потенциала OR 10,47; RR 2,34 (95%CI 2,1 – 5,8), расчетная величина χ 2 = 23,2 (табличная 3,8), EF = 71,4 %. Для УФС OR 3,51; RR 2,33 (95%CI 1,65 – 3,29), расчетная величина χ 2 = 23,3 (табличная 3,8), EF=57,2 %.

Полученные показатели свидетельствуют о высокой степени профессиональной обусловленности нарушений адаптационных механизмов.

Для более глубокого изучения нарушений здоровья работников и определения связи заболеваний и нарушений здоровья с профессией нами проведено изучение клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики организма работников.

Второй этап исследования проводился в условиях терапевтического отделения центра «профпатологии и медицины труда» на базе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Госпитализированных пациентов (основная группа – n=52, группа сравнения – n=26) обследовали: определяли содержание метанола и формальдегида в биосредах (кровь и моча), изучили общеклинические и биохимические показатели крови, перекисного окисления липидов, иммунологические, генетические инструментальных методов И ряд диагностики.

Результаты содержания метанола и формальдегида в биологических жидкостях (кровь и моча) свидетельствуют, что у 100% работников химического производства определены их уровни выше уровней группы сравнения.

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

Всем пациентам в стационаре проводилась комплексная терапия с целью снижения содержания метилового спирта и формальдегида в биологических средах организма и улучшения общего самочувствия, включающая в себя:

адсорбенты, содержащие лигнин гидролизный; нейропротектор и антигипоксант 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. После проведенного лечения проводился контроль проб крови и мочи на наличие метанола и формальдегида, изучались общеклинические и биохимические показатели.

Результаты эффективности лечебных мероприятий по данным лабораторного контроля показали, что на фоне терапии среднее содержание метанола в крови рабочих 1 группы после лечения снизилось в 1,45 раза, формальдегида в крови в 1,46 раза, формальдегида в моче в 1,15 раз. На фоне проведенной терапии во 2 группе также удалось снизить уровни метанола и формальдегида в биологических жидкостях: формальдегид в крови в 1,02 раза, формальдегид в моче в 1,26 раз, метанол в крови 1,32 раза, метанол в моче в 1,35 раз.

Количество пациентов с превышением фонового уровня 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 14 %. Для 2 группы эффективность составила: по метиловому спирту уровень в крови снизился на 52,6%. Положительная динамика выведения метилового спирта и формальдегида из крови работников свидетельствует об эффективности проведенной комплексной терапии и необходимости ее продолжения в амбулаторных условиях курсовым лечением в течение 3-4 месяцев.

При изучении клинического анализа крови отмечено повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, а также появление признаков макроцитоза и анизоцитоза. Обращает на себя внимание лейкоцитоз крови, который был представлен у трети 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.

Полученные нами данные по гематологическому синдрому несколько отличаются от литературных. Авторы Tong et. ell., 2007 и Yuan et.ell., 2007 показывают снижение гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у стажированных работников с высокими превышениями ПДК [226; 239]. В исследовании Fenget.el. 1996 не отмечено различий в уровне эритроцитов и гемоглобина у работников, экспонированных к формальдегиду. В эксперименте *in vitro* выявлено снижение устойчивости эритроцитов, увеличивался их гемолиз при обработке формальдегидом в концентрации выше 1,33 Ч 10-7 моль/л. [26].

Выделенный гематологический синдром в проведенном исследовании рассматриваем как адаптационный механизм, свидетельствующий о рефлекторной стимуляции «красного» ростка крови в ответ на гипоксию тканей и эндотоксикоз, формирующиеся в результате длительного поступления метанола и формальдегида. Лейкоцитоз, на наш взгляд, является результатом развития хронического латентного воспаления, возникающего в организме под влиянием химических веществ.

Диагностированы признаки холестатического и иммуно-воспалительного Наиболее синдромов. маркером поражения печени ярким является сывороточная гамма-глютаминтранспептидаза $(\Gamma\Gamma\Gamma\Pi)$, средняя арифметическая которой была определена выше двух норм в 1 группе работников химического производства. Известно, что ГГТП присутствует, кроме печени, в поджелудочной железе и почках, но в незначительных количествах. Однако, активность ГГТП в 90 % свидетельствует о заболеваниях печени. При острых гепатитах повышается в сыворотке крови значительно раньше, чем трансаминазы, а на высоте заболевания наоборот ее активность ниже и нормализуется значительно медленнее. Чувствительность ГГТП связана с ее локализацией, она находится не только в цитоплазме, но и в мембране гепатоцитов и мельчайших желчных канальцев.

В исследовании определена высокая связь увеличения ГГТП в группе работников, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом

с влиянием изучаемых химических веществ: $OR = 36,4 (95\%CI 24,3 - 54,6), \chi 2 = 305,1$; RR = 2,76, (95%CI 2,5 - 3,1), EF = 64 %. Таким образом, рассматриваем ГГТП как ранний биомаркер поражения печени.

При проведении комплексной терапии у всех работников химического производства уровень ГГТП снизился до физиологических значений. Известно, что ГГТП снижается на 50% в течение 10 дней после прекращения употребления этанола [8; 82]. На наш взгляд, учитывая замедленный метаболизм метилового спирта в организме, его кумулятивные свойства, проведенная терапия является весьма эффективной.

При изучении уровня холинэстеразы (ХЭС) получены данные ее увеличении у стажированных работников. 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 уровне нейротрансмиттер постсинаптическая мембрана. Что вызывает дезорганизацию многих процессов в организме. В частности, данный факт фосфорорганическими боевыми отравляющими доказан влиянии веществами, пептидов змеиных ядов [108]. Известно, метанол и формальдегид являются сильными нейротоксическими ядами. Предполагаем, что увеличение ХЭС связано, в первую очередь, с поражением нервной системы у обследованных работников. Стимулирование синтеза ХЭС рассматриваем как защитную реакцию на хроническую интоксикацию у возрастных работников с более длительным стажем работы.

Уровни общего билирубина, щелочной фосфотазы, лактатдегидрогеназы находились в пределах нормы во всех исследуемых группах. Уровень трансаминаз оказался повышенным только у 8% работников 1 группы.

При изучении белковых фракций сыворотки крови отмечено превышение бетта- и гамма- глобулинов в группах работников химического производства, работающих как в контакте, так и без непосредственного контакта с

химическими веществами, показатели достоверно отличаются от группы сравнения. Бетта глобулины увеличиваются при дислипидемиях, заболеваниях печени, нефротическом синдроме, гипотиреозе. Гамма фракция глобулинов содержит Ig, поэтому повышение гамма-глобулинов происходит, когда вырабатываются антитела и аутоантител, например, при воспалении, вирусных и бактериальных инфекциях, коллагенозах. Повышение гаммаглобулинов наблюдается у 88-92% больных с гепатитами, циррозами. Как правило сочетанное повышение бетта- и гамма-глобулинов свидетельствует о развитии гепатита [82]. У обследованных работников, учитывая увеличение ГГТП, отмеченные изменения во фракции глобулинов рассматриваем как проявление воспаления печеночной клетки с развитием признаков холестаза и иммуно-воспалительного синдрома.

При проведении УЗИ органов брюшной полости диагностировано увеличение размеров печени у работников химического производства в отличии группы без экспозиции. Определены диффузные изменения в паренхиме и доказано, что с увеличением стажа работы количество диффузных изменений в печени отмечается значительно чаще. Так у лиц со стажем до 5 лет, диффузные изменения выявляются в единичных случаях во всех изучаемых группах. При стаже работы 5-15 лет диффузные изменения встречаются в среднем у 10% обследуемых. У работников со стажем более 15 лет диффузные изменения и увеличение размеров встречаются до 25% обследуемых. У работников 2 группы в не зависимости от стажа работы, диффузные изменения встречаются в единичных случаях и не отличаются от общей популяции. Получены данные свидетельствующие о высокой связи диффузных изменений печени по УЗИ с профессией: ОК 7,2 (95%СІ 2,54 – 20,21); χ 2 = 13,87 (табличная 3,8); RR 5,75 (95%СІ 2,29 – 14,4); EF=82%.

При изучении углеводного обмена диагностированы изменения только в первой группе женщин перименопаузального периода. Определено развитие инсулинорезистентности – при уровне глюкозы крови 5,93±0,78 и инсулина 10,81±2,16, индекс НОМА составил 2,84±1,03. При расчете рисков развития

патологии углеводного обмена установлена связь между развитием инсулинорезистентности и действием химических факторов производства: индекс HOMA: OR 65,1 (95%CI 35,16 – 120,4); χ 2 = 176,8 (табличная 3,8); RR 36,6 (95%CI 21,5 – 62,3); EF=97%.

У экспонированных работниц избыточная масса тела развивалась раньше и у большего числа женщин в сравнении с женщинами 2 группы. 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, встречались значительно в 1,54 раза чаще. Вероятно, более ранние проявления метаболического синдрома, у стажированных работниц 1 группы, связаны как токсическим поражением печени [53; 82; 105], 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 (регуляция дифференцировки адипоцитов) [67].

В 1 группе женщин перименопаузального периода диагностирован повышенный уровень холестерина, сниженные показатели ЛПВП и высокий индекс атерогенности. Повышенный ИА в большей степени обеспечен снижением ЛПВП. Определены повышенные показатели липидного обмена и у мужчин, работающих непосредственном контакте В c метанолом формальдегидом, однако различий достоверных между группами не установлено. По уровню глюкозы крови и расчету инсулинорезистентности у мужчин не были получены достоверные различия, хотя в группе работающих мужчин в контакте с метанолом и формальдегидом имелась тенденция к увеличению глюкозы крови.

При расчете рисков развития атеросклероза по показателям липидного обмена у женщин периода перименопаузы обнаружена связь между увеличением индекса атерогенности и влиянием метанола и формальдегида на организм работающих: ИА – OR = 43,44 (95%CI 25,5 – 73,8); χ 2 = 194,8

(табличная 3,8); RR = 21,4 (95%CI 13,9-32,9); EF=95,3%, что оценивается как высокая степень профессиональной обусловленности.

В 1 группе женщин репродуктивного возраста, работающих в контакте с химическими веществами так же установлен повышенный риск развития атеросклероза по индексу атерогенности – OR = 38,8 (95%CI 23,03 – 65,34); χ 2 = 189,1 (табличная 3,8); RR = 15,21 (95%CI 10,3 – 22,4); EF=93%.

Таким образом, нами обнаружена связь между уровнем влияния химических производственных факторов (метанол и формальдегид) и развитием дислипидемии и инсулинорезистентности у работающих женщин.

Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома активно изучаются у больных профессиональными заболеваниями и часть из них согласуются с нашими данными [10; 42; 50]. Наиболее значимыми факторами риска развития метаболического синдрома в проведенном исследовании у работников химического производства метанола и формальдегида являются артериальная гипертензия, избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность. Помимо общих факторов риска и известных причин развития метаболического синдрома [1; 43;124; 221], доказана связь с влиянием химических веществ (метанол и формальдегид).

При исследовании баланса системы оксидантов-антиоксидантов выявленные изменения свидетельствуют об активности оксидативной и снижении антиоксидатной системы. Для оценки интенсивности перекисного окисления липидов наиболее часто используют малоновый диальдегид (МДА). Его повышение является маркером ранних метаболических нарушений, диагностируемых на доклинической стадии, МДА является вторичным продуктом ПОЛ [68]. В проведенном исследовании доказано повышение МДА в сыворотке крови в группах работников с экспозицией, так и без нее. На фоне проводимой элиминационной терапии, уровень МДА снижался в обеих группах, однако не снизился до физиологических значений.

Установлено повышенное содержание гидроперекисей липидов в 1 группе и во 2 группе. Гидроперекиси липидов — первичные продукты

перекисного окисления липидов, неустойчивые вещества. Они легко подвергающиеся превращениям с образованием целого ряда более устойчивых вторичных продуктов окисления, таких как кетоны, альдегиды, низкомолекулярные кислоты, которые в свою очередь являются токсичными для клетки и приводят к нарушению функции мембраны и метаболизма клетки в целом [68]. На фоне проводимой элиминационной терапии уровень гидроперекисей липидов достоверно снизился до физиологических значений.

При определении интегрального показателя, отражающего способность противодействовать развитию свободнорадикальных реакций – антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови, доказано снижение показателя в обеих группах работников химического производства. АОА – это совокупность защитных механизмов, направленных на поддержание и сохранение гомеостаза, препятствующих развитию цепного окислительного процесса [68]. На фоне проводимой элиминационной 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 отличии от 2 группы, где АОА составила 36,3%.

Согласно данным литературы, в эксперименте доказана активация перекисного окисления липидов в крови, печени, почках и яичках взрослых крыс при воздействии метанола и формальдегида, отмечен положительный эффект на введение витамина Е, однако значимых положительных результатов защиты от окислительного повреждения по плазме крови, печени и мозгу крыс получено не было [185; 200; 218; 242; 246].

Определили признаки эндотелиальной дисфункции по показателям васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора Виллебранда.

При изучении VEGF сыворотки крови работников химического производства, определяется четкое повышение его содержания у лиц непосредственно экспонированных к химическим веществам. В нашем исследовании показатель находится в пределах высшей границы нормы (690,3±82,58), однако значительно отличается от работников того же

предприятия не экспонированных к химическим веществам (120,4±21,82). Повышение уровня VEGF рассматриваем с развитием эндотелиальной дисфункции, реакции на гипоксию, кроме этого VEGF является признаком регенерацией тканей — адаптационный механизм. По данным литературы, повышение уровня VEGF может рассматриваться как неблагоприятный признак стимулирования роста сосудов при развитии злокачественных образованиях [85]. Считаем, что данный признак требует дальнейшего пристального наблюдения, поскольку метанол и формальдегид являются канцерогеноопасными веществами.

Впервые нами определено превышение показателя VEGF у женщин, работающих с физическим перенапряжением (n=48; средний возраст от 40 до 56 лет). Доказано, что при превышении показателя VEGF 80 пг/мл и более диагностируются нарушения микроциркуляции при остеоартрозе, происходит усугубление клинической симптоматики.

Отмечено достоверное снижение фактора Виллебранда (ΦB) работников химического производства непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом, в сравнении с группой не экспонированных работников. Поскольку большая часть ФВ в плазме крови определяется именно эндотелиальным происхождением (секретируется эндотелием), тромбоцитарный ФВ преимущественно сохраняется на поверхности мембраны самих тромбоцитов, полученные данные свидетельствуют о вероятном снижении функциональной активности именно эндотелия – проявление эндотелиальной дисфункции [57; 69].

Изучались биохимические показатели очищения крови — креатинин и мочевины сыворотки крови. Уровень мочевины во всех исследуемых группах находился в пределах референтных значений. Обнаружено незначительное превышение средних значений уровня креатинина в сыворотке крови у экспонированных работников незначительно.

У всех работников рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта. Скорость клубочковой фильтрации является

чувствительным показателем функционального состояния почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации является одним из важных симптомов нарушений функции почек, которые возникают раньше, чем снижение концентрационной функции и накопление в крови азотистых веществ [63]. При углубленном изучении и расчете скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта доказано ее снижение у женщин, работающих в непосредственном контакте с метанолом и формальдегидом (89,78±1,60мл/мин) в сравнении с другими изучаемыми группами, при этом отмечено, что умеренное повреждение почек с незначительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации выявлено у 41 % работниц, а умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации у 9 % работниц химического производства.

При оценке связи снижения скорости клубочковой фильтрации с влиянием химических веществ установлено, что у работниц химического производства с непосредственным контактом с метанолом и формальдегидом вероятность развития нефропатии с незначительным снижением скорости клубочковой фильтрации соответствует профессионально обусловленным нарушениям: $OR = 3.9 (95\% CI 2.7 - 5.6) \chi 2 = 53.1$, RR = 2.7 (95% CI 2.1 - 3.5) EF = 62.8%.

Большое значение в изучении токсического влияния химических веществ является изучение нарушений иммунитета и генетические изменения в клетке.

При исследовании показателей клеточного иммунитета у работников химического производства выявлено снижение относительного количества Т- $(CD3^{+}4^{+}$ лимфоцитов $(CD3^+$ – лимфоцитов), Т-лимфоцитов-хелперов лимфоцитов), на фоне повышения как относительного, так и абсолютного $(CD19^{+})$ содержания В-лимфоцитов –лимфоцитов). У работников, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом, достоверно повышена экспрессия активационного маркера CD25⁺, а также CD95⁺ (Fas/APO-1) на CD3⁺-лимфоцитах, как в относительном, так и в абсолютном выражении.

Полученные данные свидетельствуют хроническое 0 TOM, ЧТО поступление химических веществ, в организм работающих приводит, в первую очередь, к угнетению клеточных параметров иммунитета (процента Тлимфоцитов, числа Т-лимфоцитов-хелперов), по-видимому, нарушая процессы дифференцировки Т-лимфоцитов, что компенсаторно вызывает повышение экспрессии активационных маркеров (CD25, CD95) на них. Молекула CD25 является рецептором для интерлейкина-2 – основного активатора лимфоцитов, который запускает как пролиферацию, так и апоптоз Тлимфоцитов. Молекула CD95 (Fas/APO-1) также является маркером активации клетки, связывание ее с Fas-лигандом на эффекторных клетках запускает апоптоз. Можно полагать, что хроническое воздействие химических веществ увеличивает потенциал Т-клеток для вступления в апоптоз.

Впервые нами разработан интегральный критерий, позволяющий оценить степень (пороговое значение) неблагоприятного воздействия формальдегида на организм человека, а именно на клеточный иммунитет. В качестве основных Т-клеточного иммунитета определяли в процентах параметров число активированных Т-лимфоцитов CD3⁺CD95⁺ и также определяли в процентах лимфоцитов CD4⁺CD25⁺CD127⁻, число Т-регуляторных критериального показателя использовали интегральный показатель, равный отношению установленного процента числа CD3⁺CD95⁺ - лимфоцитов к проценту числа CD4⁺CD25⁺CD127⁻ - лимфоцитов, и при значении этого интегрального показателя равного и более 40 диагностировали работников клеточного иммунитета химических производств, при воздействии формальдегида.

При оценке содержания белка p53 - основного внутриклеточного маркера апоптоза, экспрессируемого только в апоптотирующих клетках, показано, что его экспрессия достоверно снижена у лиц, работающих на химическом производстве.

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. 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. Также известно, что белок р53 за счет стимуляции синтеза белков, участвующих в детоксикации активных форм кислорода, предохраняет клетки оксидативного стресса и вызываемого мутагенеза [45]. Возможно, снижением экспрессии белка р53 связана и недостаточность эффекта снижения малонового диальдегида и восстановления антиоксидантной активности при проведении детоксикационной терапии.

У работников химического производства содержание общего IgE в сыворотке крови было достоверно повышено. Корреляционная взаимосвязь между увеличением содержания формальдегида в крови и повышением уровня общего IgE доказывает, что сенсибилизация работников к промышленным токсикантам вызывает развитие иммунного ответа по аллергическому типу. Данное предположение подтверждается выявлением специфического IgE в сыворотке крови работников химического производства как в группе с экспозицией, так и без экспозиции к формальдегиду.

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

При изучении фагоцитарной активности клеток крови, показано, что в группах работников химического производства все показатели фагоцитарной активности были достоверно снижены. Выявлено угнетение процента

фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, а также абсолютного числа фагоцитирующих клеток.

При изучении содержания цитокинов в сыворотке крови установлено, что у работников химического производства, экспонированных к метанолу и формальдегиду, содержание провоспалительного цитокина ΦНО-α и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 было достоверно выше, чем в группе сравнения.

ИЛ-4, а вместе с ним и ИЛ-10 являются основными цитокинами, направляющими дифференцировку наивных CD4+-лимфоцитов по T-хелпер-2типу (Th2), и способствующими развитию гуморального иммунного ответа. Увеличение содержания ИЛ-4, а также ИЛ-10 в сыворотке крови у работников преобладанием производства, обусловлено химического очевидно, 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.

Повышение содержания провоспалительного цитокина ΦНО-α в сыворотке крови, на наш взгляд, обусловлено недостаточностью клеточного звена иммунитета вследствие хронического поступления промышленных токсикантов, что не дает возможности развиться полноценному иммунному ответу на внедрение чужеродных агентов и приводит к вялотекущим провоспалительным процессам и хронизации воспаления.

У работников 1-й группы содержание МСР-1 в сыворотке крови значительно превышает значение этого параметра у работников второй группы. Учитывая основные свойства данного цитокина: участие в стимуляции патологического ангиогенеза, значимую роль в патогенезе онкологических, аутоиммунных, 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 вышеуказанных патологий.

Таким образом, подводя итог по изучению иммунитета работников химического производства, обнаружено увеличение уровня общего IgE и специфического IgE к формальдегиду в сыворотке крови, что свидетельствует о сенсибилизации организма работающих К химическим токсикантам. Хроническое воздействие метанола и формальдегида приводит к угнетению фагоцитарной активности клеток крови, снижению общего количества Тлимфоцитов, повышению экспрессии на них маркеров активации – молекулы CD25 CD95, И снижению экспрессии внутриклеточного определяющего вступление клеток в апоптоз - белка р53. Действие химических веществ приводит к увеличению количества В-лимфоцитов со сниженной функциональной активностью, о чем свидетельствует низкое содержание общего IgG в сыворотке крови. Повышение содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови говорит о преобладании гуморального иммунного ответа по аллергическому типу. Полученные данные согласуются с исследованиями других авторов по показателям сенсибилизации, снижению содержания Тлимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических, иммуноглобулина класса А и достоверно более низкой фагоцитарной активностью [21; 27; 178; 216; 238].

При проведении генетического исследования установлены негативные ассоциации полиморфизма гена детоксикации (СҮР1А1) характеризующегося повышенной над группой контроля распространенностью гетерозиготного варианта гена СҮР1А1 (9893А/G) (в 1,5 раза) с распространенностью минорного гомозиготного варианта гена TNFAG-308A, превышающей аналогичный уровень в группе контроля в 4 раза. Выявленные ассоциации генетической указывают на наличие негативной вариабельности предрасположенностью к заболеваниям, в основе которых лежат нарушения программированной клеточной гибели.

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.

По инструментальным методам диагностики диагностировали нарушения в сердечно-сосудистой системе, слизистой оболочки верхних дыхательных путей, печени.

Определены признаки миокардиодистрофии. Это подтверждается данными ЭКГ – диффузные изменения в миокарде выявлены у 21% работников химического производства в виде умеренных, выражающихся в снижении, уплощении и инверсии зубцов Т. При аускультации сердца отмечалось ослабление верхушечного толчка и тонов сердца. Кроме этого, по ЭКГ отмечались нарушения ритма сердца и проводимости встречались у 7,2% – представлены экстрасистолиями наджелудочковыми и желудочковыми, AVблокадами и фибрилляцией предсердий. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка определены у 35 % работников. По показателям ЭХО-КГ у работников химического производства встречались чаще признаки гипертонической болезни, чем в группе сравнения. Определены превышения физиологических значений показателей: межжелудочковой перегородки у 49,3 % работников, задней стенки левого желудочка у 63,6 %, массы миокарда левого желудочка у 40,2 %, индекса массы миокарда левого желудочка 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 задней стенки левого желудочка получена связь с влиянием химических веществ: OR 3,25 (95%CI 1,65-6,37); $\chi 2 = 11,75$ (табличная 3,8); EF = 45 %.

С целью изучения патологии верхних дыхательных путей нами проведено исследование слизистой оболочки носа — риноцитограммы. При изучении мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа у всех (100%) обследованных работников химического производства выявлены патологические изменения в

виде воспалительных, защитных, дегенеративных, аллергических, вазомоторных изменений и хронического воспаления.

В риноцитограммах группы работников, контактирующих с метанолом и формальдегидом, определены преимущественно признаки ринопатии в виде: неспецифического воспаления (45,9%), защитных (24,6%) и дегенеративных(17,2%) изменений. Кроме этого, выявлены изменения в виде вазомоторных (6,8%), аллергических (3%) изменений и хронического воспаления (2,45%).

В группе работников, непосредственно контактирующих с метанолом и формальдегидом, признаки неспецифического, хронического воспаления и аллергические изменения характерны для работников со стажем до 10 лет, у при стаже более 10 лет выявляются преимущественно защитные и дегенеративные изменения.

Формальдегид и метанол на слизистую оболочку верхних дыхательных оказывает раздражающее действие, ЧТО создает условия ДЛЯ присоединения инфекции формирует доказано, аллергические воспалительные изменения. С развитием хронического воспаления и при дальнейшем воздействии изучаемых вредных веществ, происходит преобразование эпителия слизистой оболочки, его метаплазия - постепенная трансформация клеток мерцательного эпителия в многослойный плоский, усиление десквамации эпителиальных клеток, дистрофия, потеря ресничек. Далее формируются дегенеративные изменения – разрушение клеток эпителия, что морфологически в риноцитограмме отражается появлением отдельно лежащих "голых" ядер. Метаплазия, нарушая нормальную функцию ткани, способствует ее дальнейшему преобразованию в опухолевый зачаток [3; 11; 137].

Во 2 группе работников определяются преимущественно признаки неспецифического воспаления, защитные и вазомоторные изменениями; дегенеративные и аллергические изменения определялись в единичных случаях. Важно, что во 2 группе встречаемость патологии не зависела от стажа

работы и была распределена примерно одинаково в процентном соотношении у работников с малым стажем (до 10 лет) и у более стажированных работников (более 10 лет).

Для группы здоровых лиц характерны риноцитограммы с единичными клетками цилиндрического эпителия или содержащие небольшие группы клеток в редких полях зрения, располагающиеся небольшими пластами клеток поверхностного эпителия, а также не резко выраженная миграция лейкоцитов. Другие клетки в риноцитограмме представлены в небольшом количестве и диагностического значения не имеют.

Определена высокая степень связи нарушений слизистой оболочки верхних дыхательных путей с влиянием химических веществ: для защитных изменений OR 2,71 (95%CI 1,28 – 5,73); χ 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); χ 2 = 5,9 (табличная 3,8); RR 2,89 (95%CI 1,22 – 6,8); EF = 65,4 %.

Таким образом, работники, непосредственно контактирующие с метанолом и формальдегидом, имеют высокий риск развития патологии слизистой оболочки верхних дыхательных путей в виде защитных и дегенеративных изменений, связанных с работой. Нарушения, выявленные при исследовании РЦГ слизистой оболочки, можно рассматривать как ранние доклинические изменения.

При анализе функции внешнего дыхания методом спирографии достоверных отличий от группы сравнения не установлено. У работников химического производства из 205 человек с хроническим бронхитом, только у 17 человек (8,2%) отмечались признаки рестриктивных изменений и у 17 работников с бронхиальной астмой только у двоих признаки легкой обструкции. Что рассматриваются нами как общие заболевания, не связанные с работой.

По УЗИ щитовидной железы выявлены признаки диффузного зоба у 13,6% от всей эндокринной патологии, гипотиреоза 9,5%, узлового зоба 47,5%

и диффузно-узлового зоба 3%, что достоверно не отличающийся от группы сравнения. Учитывая эндемичность данной патологии по Пермскому краю, рассматриваем как общие заболевания.

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

Доказано, что повышенное выделение **с мочой 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, BMC = 0.009 мг/дм³), моноцитозу ($R^2 = 0.452$, p = 0.0001) и тромбоцитопении ($R^2 = 0.497$, p = 0.002, BMC = 0.012 мг/дм³). Выявлены прямые корреляционные связи увеличения концентрации формальдегида в моче с увеличением печеночных показателей: АЛАТ ($R^2 = 0.520$, p = 0.000) и альфа – 2 глобулинов ($R^2 = 0.648$, p = 0.000, BMC = 0.005 мг/дм³) сыворотки крови. Также при увеличении концентрации формальдегида в моче повышается абсолютное содержание Т-активированных лимфоцитов CD3+CD25+ ($R^2 = 0.704$, p = 0.005, BMC = 0.006 мг/дм³).

Выявлена прямая зависимость увеличения концентрации формальдегида в крови с развитием анизоцитоза – RDWc ($R^2=0,616,\,p<0,0001$), повышением COЭ ($R^2=0,699,\,p<0,0001$), с развитием дислипидемии: с 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 ГГТП сыворотки крови ($R^2=0,731,\,p=0,0001,\,BMC=0,005\,$ мг/дм³) и вероятность понижения AOA ($R^2=0,837,\,p=0,0001$). Кроме этого снижает фагоцитарный индекс ($R^2=0,789,\,p<0,0001$), фагоцитарное число ($R^2=0,637,\,p<0,0001$), уровень IgG ($R^2=0,757,\,p<0,0001,\,BMC=0,011\,$ мг/дм³) и IgM ($R^2=0,743,\,p<0,0001$

0,0001, BMC = 0,011 мг/дм³) и увеличивает IgE ($R^2 = 0,717$, p < 0,0001, BMC = 0,005 мг/дм³).

При повышении концентрации **метанола в крови** развивается лейкоцитоз ($R^2 = 0,604$, p = 0,012, BMC = 0,418 мг/дм³), увеличивается процент базофилов крови ($R^2 = 0,510$, p = 0,02, BMC = 0,162 мг/дм³), повышается уровень гамма-глобулинов ($R^2 = 0,733$, p<0,0001), глюкозы сыворотки крови ($R^2 = 0,392$, p = 0,041, BMC = 0,472 мг/дм³).

При повышении уровня **метанола в моче** развивается гематологический синдром: дает положительную корреляцию с содержанием гемоглобина в эритроците – MCHC (R2=0,889, p=0,0001), увеличивается СОЭ (R^2 = 0,666, p = 0,00001, BMC = 0,632 мг/дм³), лейкоцитоз (R^2 = 0,588, p = 0,00001, BMC = 0,533 мг/дм³) и лимфоцитоз (R^2 =0,706, p<0,0001, BMC =0,882 мг/дм³), при этом вероятность понижения лимфоцитов при выделении метанола с мочой начинается при ВМС 1,203 (R^2 =0,706, p<0,0001, BMC =0,882 мг/дм³).

Наблюдается связь между увеличением концентрации метанола в моче и повышением уровня триглицеридов сыворотки крови ($R^2 = 0.812$, р < 0.0001). Увеличение концентрации метанола в моче способствует повышению некоторых печеночных показателей сыворотки крови: увеличивается уровень ЛДГ ($R^2 = 0.882$, р<0.0001, BMC =0.785 мг/дм³), ACAT ($R^2 = 0.712$, р<0.0001, BMC =0.663 мг/дм³), ГГТП ($R^2 = 0.342$, р<0.0001), билирубина ($R^2 = 0.68$, р=0.001), и увеличению показателей других видов обменов: глюкозы крови ($R^2 = 0.773$, р<0.0001), гидроперекисей липидов ($R^2 = 0.615$, р<0.0001) мочевой кислоты ($R^2 = 0.861$, р<0.0001), и приводит к снижению AOA ($R^2 = 0.407$, р=0.001, BMC = 0.008 мг/дм³). Экскреция метанола с мочой способствует появлению мочевого синдрома: гематурии ($R^2 = 0.850$, р = 0.00001, BMC = 0.601 мг/дм³), цилиндрурии ($R^2 = 0.623$, р = 0.00001, BMC = 1.098 мг/дм³) и бактериурии ($R^2 = 0.982$, р = 0.00001, BMC = 3.264 мг/дм³).

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+ (R² = 0,904, p<0,0001); снижается фагоцитарный индекс (R² = 0,755, p<0,0001) и абсолютный фагоцитоз (R² = 0,607, p<0,0001, BMC = 0,691 мг/дм³) и снижается IgG (R² = 0,706, p<0,0001, BMC = 0,501 мг/дм³).

Доказанные реперные уровни метанола и формальдегида в биологических жидкостях вызывают изменения маркеров лабораторных показателей, часть которых выявляется на донозологической ступени, по показателям: IgE, CD3+CD25+, альфа-2 глобулинам, ГГТП, лейкоцитозу, увеличению базофилов крови, АОА. Это позволяет наиболее объективно оценить выраженность формирующихся нарушений здоровья, путем выделения рекомендуемых реперных для мониторинга профессиональной нагрузки: для формальдегида в крови и моче 0,005 мг/дм³; для метанола в крови 0,16 мг/дм³и моче 0,008 мг/дм³.

Ha основании рассчитанных реперных уровней метанола И формальдегида выделена патогенетическая модель нарушений здоровья у работников химического производства в зависимости от уровня формальдегида и метанола в биологических жидкостях (кровь и моча) на основе которой разработан алгоритм ведения работников тактического химического нагрузки и лечебнопроизводства для мониторинга профессиональной профилактических мероприятий.

В проведенном исследовании при концентраций метанола и формальдегида в биологических жидкостях на уровне 0,005 мг/дм³, что ниже уровня фоновых концентраций, доказан дебют развития мембранопатий, вялотекущего воспаления и гуморальной реакции аллергического типа. Наиболее чувствительными лабораторными показателями являются повышение ГГТП, альфа-2 гамма глобулины и общего 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/дм³, 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, витаминотерапии в амбулаторных условиях в течение 1-2 месяцев 2 раза в год.

В случае определения метанола и формальдегида в биологических референтных жидкостях выше цифр, c клиническими проявлениями токсической висцеропатии, ЧТО В нашем исследовании представлено гематологическим синдромом, нефропатией, гепатозом, активацией ПОЛ, дислипидемией, гипергликемией, нарушением во всех звеньях иммунитета, нарушениями, необходимо проведение элиминационной генетическими условиях стационара дальнейшим терапии 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 жидкостях, клинико-лабораторные признаки нарушений здоровья, рассчитанные корреляционные связи и реперные уровни лабораторных показателей.

Проведенное исследование позволило оценить условия труда работников химического производства по критериям вредности производственной среды, тяжести и напряженности; разработать и обосновать системный подход к оценке риска развития нарушений здоровья у работников химического клинико-лабораторные производства, выделить синдромы поражения внутренних органов и сформировать модель патогенетических механизмов на основании рассчитанных реперных уровней химических веществ. Внедренный комплексный алгоритм тактического ведения, гигиенических и лечебнопрофилактических мероприятий работников химического производства обеспечивает мониторинг профессиональной нагрузки, прогнозирование и формирование групп риска, своевременное проведение реабилитации.

Разработанная модель тактического ведения работников предприятия может быть использована на аналогичных химических предприятиях. Это позволит добиться значительного эффекта в снижении уровня заболеваемости, сохранении здоровья и трудового долголетия работников химических производств.

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 При стаже более 15 условиями труда. 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 сердечнососудистой 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 связь c работой формирования мембранопатии, высокая 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 СҮР1А1 (9893А/G) (в 1,5 раза) с распространенностью TNFAG-308A, гомозиготного варианта гена превышающего минорного 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 $\Gamma\Gamma\Pi$), сенсибилизация (увеличение IgE) и возникает вялотекущее воспаления (увеличение альфа-2 глобулинов), формируется дезадаптационный дебют синдром как цитопатического действия, гипоксии, гипоксемии дистрофии. При И 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 биохимических $(\Gamma\Gamma T\Pi,$ гидроперекисей показателей. Разработан алгоритм мониторинга профессиональной нагрузки и лечебно-профилактических мероприятий ДЛЯ работников химического на основании диагностических производства комплекса 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 общеобменной усиленной И местной вентиляцией. 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 сенсибилизации.
- 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 СОКРАЩЕНИЙ

АВК атриовентрикуллярная коммуникация (врожденный порок

сердца)

АДГ алкогольдегидрогеназа

АЛТ аланиновая аминотрансфераза

АОА антиоксидантная активность

АП адаптационный потенциал

АСТ аспарагиновая аминотрансфераза

АТФ аденозинтрифосфорная кислота

Б интенсивность боли

ВПР врожденные пороки развития

ВПС врожденный порок сердца

ВСД вегето-сосудистая дистония

ГГТП гамма-глютаминтранспептидаза

ДАД диастолическое артериальное давление

ДГПЖ доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДМЖП дефект межжелудочковой перегородки (врожденный порок

сердца)

ДМПП дефект межпредсердной перегородки (врожденный порок

сердца)

ЖА жизненная активность

ЖКТ желудочно-кишечный тракт

ИА индекс атерогенности

ИБС ишемическая болезнь сердца

ИЛ-10 интерлейкин 10

ИЛ-8 интерлейкин 8

ИМТ индекс массы тела

ИНФ-ү 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

МКБ мочекаменная болезнь

МСР1 моноцитарный хемотаксический фактор-1

ОАП открытый артериальный проток (врожденный порок сердца)

ОБР общий билирубин

ОЗ общее состояние здоровья

ООО открытое овальное окно (врожденный порок сердца)

ОП оптическая плотность

ОХС общий холестерина

ПД пульсовое давление

ПДК предельно допустимые концентрации

ПЗ психологическое здоровье

ПИКС постинфарктный кардиосклероз

ПМО периодический медицинский осмотр

ПОЛ перекисное окисление липидов

РТ реактивная тревога

РФП ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным

состоянием

РФФ ролевое функционирование, обусловленное физическим

состоянием

РЦГ риноцитограмма

САД систолическое артериальное давление

СДД среднединамическое давление

СКФ скорость клубочковой фильтрации

СЛА стеноз легочной артерии (врожденный порок сердца)

СМ-ЭКГ суточное монитерирование ЭКГ

СПГ спирография

СРБ С - реактивный белок

ССС сердечнососудистая система

СФ социальное функционирование

ТБК 2-тиобарбитуровая кислота

ТГ триглицериды

ТТГ тиреотропный гормон

УФС уровень функционального состояния

ФВ фактор Виллебранда

ФГС фиброгастроскопия

ФНО-а фактор некроза опухоли-альфа

ФФ физическое функционирование

ХЭС холинэстераза

ЧД частота дыхательных движений

ЩФ щелочная фосфотаза

ЭКГ электрокардиография

NK натуральные киллеры

TNFRI уровень экспрессии рецептора к ФНОа

VEGF васкуло-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий / А. С. Аметов, М. А. Лысенко // Российский медицинский журнал. 2011. №13. С. 802.
- 2. Ангиогенез: общие сведения [Электронный ресурс]. Биология и медицина, 2009. Режим доступа: http://medbiol.ru/medbiol/oncogenetics/00179633.htm
- 3. Аппельганс, Т. В. Значимость морфологического исследования в диагностике риносинуситов / Т. В. Аппельганс, Н. С. Чиняева, В. А. Махов, Л. В. Кузьмина // Врач-аспирант. 2006. №3. С. 208-213.
- 4. Ашмарин, И. П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих объект молекулярной медицины / И. П. Ашмарин // Успехи биологической химии. 2003. Т.43. С. 3-18.
- Бабанов С.А., Профессиональные поражения репродуктивной системы /
 С. А. Бабанов, И. А. Агаркова, И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Российский медицинский журнал. 2013. № 17. С. 917.
- 6. Баевский, Р. М. Оценка адаптационного потенциала системы кровообращения при массовых профилактических обследованиях населения / Р. М. Баевский, А. П. Береснева, Р. Н. Палеев. М.: ВНИИМИ, 1987. 65 с.
- 7. Бакиров, А.Б. Факторы рабочей среды т трудового процесса на предприятиях цветной металлургии республики Башкортостан и профессиональное здоровье работников / Бакиров А.Б., Такаев Р.М., Кондрова Н.С., Шейхлисламова Э.Р.// Медицина труда и промышленная экология. 2011. N27. C.4-8.
- 8. Баринская, Т. О. Химико-токсикологическое исследование кинетики алкоголя в крови, выдыхаемом воздухе, слюне и моче (к медицинскому

- освидетельствованию на состояние опьянения) : автореф. дис. канд. фарм. наук : 14.04.02 / ФГУ РЦСМЭ. М., 2011.
- 9. Батян, А. Н. Основы общей и экологической токсикологии: учебное пособие / А. Н. Батян, Г. Т. Фрумин, В. Н. Базылев. СПб.: СпецЛит, 2009. 352 с.
- 10. Блинова, Т.В. Биохимические показатели риска возникновения сердечнососудистой патологии у водителей автотранспортных средств / Т. В. Блинова, В. В. Трошин, И. А. Макаров // Медицина труда и промышленная экология. — 2012. — С. 18-22.
- 11. Бова, А. А. Военная токсикология и токсикология экстремальных ситуаций / А. А. Бова, С. С. Горохов. Минск: БГМУ, 2005. 662 с.
- 12. Бородюк, Н. Р. Адаптация и гуморальная регуляция / Н. Р. Бородюк. М.: Медика, 2003. 375 с.
- 13. Булавка, Ю.А. Развитие комплексной оценки профессионального риска путем учета суммарной вредности условий труда / Ю.А. Булавка // Гигиена и санитария. 2013. №4. С.47-54.
- 14. Вергейчик, Т. Токсикологическая химия / Т. Вергейчик. М.:МЕДПрессинформ, 2012. 432 с.
- 15. Витрук, С. К. Пособие по функциональным методам исследования сердечно-сосудистой системы / С. К. Витрук. Киев: Здоровье, 1990. 257 с.
- Гавриленко, Т. И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко // Український кардіологічний журнал. 2011. №4. С. 87-95.
- 17. Гадаскина, И. Д. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме / И. Д. Гадаскина, В. А. Филов. Л.: Медицина, 1971. 303 с.
- 18. Гигиенический норматив 2.2.5.1313-03 «Химические факторы производственной среды. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», 2003. 201 с.

- 19. Гидранович, В. Биохимия / В. Гидранович, А. Гидранович. ТетраСистемс, 2012. 528 с.
- 20. Гиляровский, С. Р. Современная тактика снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с помощью применения метформина / С. Р. Гиляровский, И. М. Кузьмина // Лечащий врач. 2010. \mathbb{N} 4. С. 92-94.
- 21. Громова, Е. Н. Комбинированное влияние фенола и формальдегида в воздухе жилых помещений на клинико-иммунологические параметры организма человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36, 14.00.07 / Громова Елена Николаевна. Челябинск, 2007. 18 с.
- 22. Грунвальд, А. В. Использование метанола в газовой промышленности в качестве ингибитора гидратообразования и прогноз его потребления в период до 2030 г. [Электронный ресурс] / А. В. Грунвальд // Нефтегазовое дело. 2007. Режим доступа: http://www.ogbus.ru
- 23. Дедов, И. И. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. С. Аметов // Сахарный диабет. 2011. М. С. 98-108.
- 24. Документ Кабинета министров СССР «Об утверждении списков производств, работ, профессий, должностей и показателей, дающих право на льготное пенсионное обеспечение», 1991. 250 с.
- 25. Думброва, Н. Е. Влияние метанола на ультраструктуру нервных элементов сетчатки глаз крыс / Н. Е. Думброва, Н. И. Молчанюк // Журнал АМН Украины. 2010. т.16. №3. С. 507-514.
- 26. Забродина, З. А. Эффект низких доз формальдегида на реакции живых организмов [Электронный ресурс]. / З. А. Забродина, Т. И. Губина // Режим доступа: www.biophys.ru/archive/congress2012/proc-p76.pdf
- 27. Забродский, П. Ф. Супрессия иммунных реакций, связанных с функцией Th-1 и Th-2-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов при остром отравлении метанолом / П. Ф. Забродский, В. Ф. Киричук, А. В. Полников, В.

- В. Серов // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.XIII. №4. С. 173-174.
- 28. Зайцева, Н. В. Диагностика сенсибилизации к формальдегиду / Н.В. Зайцева, О. В. Долгих, Т. И. Тырыкина, М. А. Землянова, П. З. Шур // Гигиена и санитария. $2000. N_2 6. C. 44-46.$
- 29. Зайцева, Н. В. Определение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии МУК 4.1.2111–06 / Н. В. Зайцева, Т. Ю. Уланова, Т. Д. Карнажицкая. М., 2006. 15с.
- 30. Зайцева, Н. В. Определение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии МУК 4.1.2110–06 / Н. В. Зайцева, Т. Ю. Уланова, Т. Д. Карнажицкая. М., 2006. 15с.
- 31. Зайцева, Н. В. Определение формальдегида в биологических жидкостях / Н. В. Зайцева, Т. Ю. Уланова, Т. Д. Карнажицкая, Т. И. Тырыкина // Гигиена и санитария. 1999. N = 4. C. 69 70.
- 32. Зайцева, Н.В. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, И.В. Май, Д.А. Кирьянов // Материалы второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения». Пермь 5-6.10.2011. С.10-17
- 33. Измеров, Н. Ф. Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство / Н. Ф. Измеров, Э. И. Денисов М.: Тровант, 2003. 448 с.
- 34. Измеров, Н. Ф. Труд и здоровье / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко, Н. И. Измерова, Л. П. Кузьмина. М.: Литера, 2014. 416 с.

- 35. Измеров, Н. Ф., Денисов Э. И., Степанян И. В. Электронный интерактивный директорий-справочник «Профессиональный риск» [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://medtrud.com/sos/
- 36. Караханов, Э. А. Синтез-газ как альтернатива нефти. Часть 2. Метанол и синтезы на его основе. [Электронный ресурс]. / Э. А. Караханов //Химия и химики №2. 2008. Режим доступа: http://chemistry-ndchemists_2_2008-S2.html
- 37. Каримова, Л.К. Ранние признаки воздействия вредных производственных факторов на организм работающих в современных нефтехимических производствах / Л.К. Каримова, Д.Ф. Гизатуллина // Гигиена и санитария. − 2012. №2. С.38-41.
- 38. Каримова, Л.К. Факторы риска в производствах органического синтеза / Л.К. Каримова, Т.М. Зотова, Л.Н. Маврина с соавт. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. -2009. -№1(65). C.34-38.
- 39. Кирьяков, В. А. Критерии выбора информативных лабораторных биомаркеров в медицине труда / В. А. Кирьяков, Н. А. Павловская, А. В. Сухова // Медицина труда и промышленная экология . − 2010. №12. С. 22-27.
- 40. Кнунянц, И. Л. Краткая химическая энциклопедия в 5 томах / И. Л. Кнунянц. М.: «Книга по требованию», 2012. 613 с.
- 41. Коваль, С. Н. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий / С. Н. Коваль, И. А. Снегурская, О. В. Мысниченко // Артериальная гипертензия. 2012. 4(24). С. 31-38.
- 42. Колтырина, Е. Н. Проатерогенные и гемодинамические факторы риска развития профессионально обусловленной артериальной гипертонии у работников плавсостава / Е. Н. Колтырина, Н. Н. Малютина, Л. А. Тараненко // Медицина труда и промышленная экология. − 2009. − № 10. − С. 39-42.
- 43. Коновалов, Г. А. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий / Г. А. Коновалов, В. В. Кухарчук, С. Н. Покровский // Атеросклероз и дислипидемии. 2010. N 1. C. 33-34.

- 44. Копнин, Б. Н. Механизмы действия онкогенов и опухолевых супрессоров [Электронный ресурс]. / Б. Н. Копнин // Режим доступа: http://nature.web.ru:8001/db/msg.html?mid=1158671&uri=index.html
- 45. Копнин, Б. П. Многоликий р53: разнообразие форм, функций, опухольсупрессирующих и онкогенных активностей / Б. П. Копнин, П. Б. Копнин, Н. В. Хромова, Л. С. Агапова // Клиническая онкогематология. 2008. N 1. С. 1-9.
- 46. Котловский, Ю. В. Роль микросом печени крыс в метаболизме метилметакрилата до формальдегида / Ю В. Котловский, А. Ю. Гришанова, В. М. Мишин // Вопросы медицинской химии. 1988. Т. 34. № 5. С. 14-17.
- 47. Крамаренко, В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. Киев: Высшая школа, 1989. 447 с.
- 48. Крючкова, Н.Н. Профессиональные риски, обусловленные воздействием химического фактора на работников лакокрасочных производств / Н.Н. Крючкова, Г.Е. Косяченко, В.П. Филонов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009. №1(65). С.41-46.
- 49. Кузьмина, Л. П. Роль полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональных дерматозов / Л. П. Кузьмина, Н. И. Измерова, М. М. Коляскина // Медицина труда и промышленная экология. − 2011. №7. С. 17-22.
- 50. Кузьмина, О. Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями / О. Ю. Кузьмина, В. С. Лотков. // Известия Самарского научного центра РАН. 2010. №10. С. 1-5.
- 51. Кузьмина, О. Ю. Прогнозирование развития метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями, вызванные воздействием физических факторов / О. Ю. Кузьмина, В. С. Лотков. // Гигиена и санитария. 2010. N = 4. C. 58-62.
- 52. Курляндский, Б. А. Общая токсикология / Б. А. Курляндский, В. А. Филов. М.: Медицина, 2002. 608 с.

- 53. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. СПб.:Фолиант, 2004. 720 с.
- 54. Левин, О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О. С. Левин. М.: МЕДПресс-информ, 2011. 192 с.
- 55. Левина, Э. Вредные вещества в промышленности / Э.Н. Левина, И.Д. Гадаскина. М.:Химия, 1985. 462 с.
- 56. Линг, Луис Дж. Секреты токсикологии / Л. Дж. Линг, Р.Ф. Кларк, Т.Б. Эриксон, Дж. Х. Трестрейл. М.-СПб.: Изд-во «Бином»-Изд-во «Диалект», 2006. 376 с.
- 57. Лупинская, З. А. Эндотелий. Функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.
- 58. Н. Актуальные В. вопросы оценки адаптационных возможностей организма как средства донозологической диагностики / Н. В. Маликов. // Актуальные проблемы физической культуры спорта современных социально-экономических И экологических условиях. Запорожье. – 2000. – С. 152-160.
- 59. Махачев, С. М. Механическое стимулирование ангиогенеза / С. М. Махачев, А.О. Османов, М.Р. Рамазанов. М.: Медицина, 2003. 160 с.
- 60. Методические рекомендации 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей». М.:Москва, 2012. 25 с.
- 61. Методические указания 4.1.1300-03 «Газохроматографическое измерение массовых концентраций метанола, н-бутанола и п-ксилола в воздухе рабочей зоны». М.:Москва, 2012. 25 с.
- 62. Методическое письмо об обнаружении и определении этилового алкоголя в крови и моче методом газожидкостной хроматографии. М.: Минздрав СССР, 1968. 12 с.
- 63. Методы оценки функции почек [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.cardiosite.info/articles/Article.aspx?articleid=6027&rubricid=13

- 64. Мецлер, А.В. Гигиеническое нормирование комбинированных моделей оценки процессионального риска / А.В.Мецлер, А.В. Киселев // Медицина труда и промышленная экология. 2009. №4. С. 1-5.
- 65. Минигалиева, И. А. Защита ингаляционной токсичности формальдегида с помощью комплекса аминокислот / И. А. Мингалиева, Т. Д. Дегтярева, Б. А. Кацнельсон, Л. И. Привалова, В. В. Рыжов, Т. В. Слышкина, О. Ю. Береснева // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью». Пермь 15-17.05.2013. С. 464-467.
- 66. Могиленкова, Л.А. Оценка здоровья работников химических производств / Л.А. Могиленкова // Медицина труда и промышленная экология. 2010. №3. С.43-48.
- 67. Мычка, В. Б. Женское сердце / В. Б. Мычка. М.: Формат печати, 2012. 191 с.
- 68. Нагорная, Н. В. Влияние на организм человека оксидативного стресса и методы его оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик. // Клинические лекции. 2010. 2(23). С. 140-145.
- 69. Нанчикеева, М. Л. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью / М. Л. Нанчикеева, О. С. Остапущенко, К. Г. Гладкая. // Сборник тезисов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 6–10 апреля. 2009. С. 193-194.
- 70. Новиков, С.М. Иванова С.В. Актуальные проблемы в системе государственного регулирования химической безопасности / С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Х.Х. Хамидулина, Н.С. Скворцова, Т.Н. Унгуряну/ // Гигиена и санитария. 2013. №4. С.19-24.
- 71. Новые технологии в применении метанола [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://yazev.org/gtl/
- 72. О производстве метанола в России (отраслевой обзор). [Электронный ресурс]. –Химия плюс. Международная выставка химической промышленности

- и науки, 2014 Режим доступа: http://www.chemistry-expo.ru/ru/reviews/index.php?id4=2342
- 73. Огородников, С. К. Формальдегид / С. К. Огородников. Л.: Химия, 1984. 280 с.
- 74. Ола, Д. Метанол и энергетика будущего. Когда закончатся нефть и газ / Д. Ола, А. Гепперт, С. Пракаш. М.:Бином. Лаборатория знаний, 2009. 416 с.
- 75. Онищенко, Γ . Γ . Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников Российской Федерации / Γ . Γ . Онищенко // Γ Гигиена труда 2009. \mathbb{N} 1. \mathbb{C} . 29 33
- 76. Определение фоновых уровней содержания химических соединений и элементов в биосредах взрослого населения. Федеральный центр ЦИТИС. Отчет № 02201350772 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rntd.citis.ru/index.php
- 77. Отчет о научно-исследовательской работе «Идентификация белков маркеров для диагностики и прогнозирования рака кишечника» под рук. Е.Л. Чойнзонова, регистрационный № 01201059078. Томск, 2011. 95 с.
- 78. Перехрестенко, В. А. Гигиеническое значение сочетанного действия на организм статического поля и формальдегида / В. А. Перехрестенко. // Гигиена населенных мест. 1977. Вып. 26. Киев, «Здоровье». С. 37-39.
- 79. Петренко, Э. П. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. Учебное пособие / Э.П. Петренко, А.С. Фукс. Саратов: б/м, 2007. 348 с.
- 80. Петрук, Ю. А. Проблемы диагностики и профилактики профессиональных злокачественных новообразований / Ю. А. Петрук, Е. В. Милутка, О. В. Караваева, Т. Г. Шиманская, Ф. А. Иванова //Медицина труда и промышленная экология. 2013. №12. С. 17-19.
- 81. Пиголкин, Ю. И. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами / Ю. И. Пиголкин, И. Н. Богомолова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 576 с.

- 82. Подымова, С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. М.:Медицина, 2005. –768 с.
- 83. Приказ № 302 н "Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда" от 12 апреля 2011 г.
- 84. Применение метанола [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ruschemical.com/articles/produkciya/primenenie_metanola/
- 85. Прозоровский, В. Кровеносные сосуды и рак / В. Прозоровский. // Наука и жизнь. 2006. №9. С. 35.
- 86. Протасов, П. Г. Эксфолиатный цитологический анализ в дифференциальной диагностике ЛОР заболеваний / П. Г. Протасов, М. А. Тарасов, М. А. Мокроносова. М.: б/м, 2006. 25 с.
- 87. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
- 88. Рабинович, В. А. Краткий химический справочник / В. А. Рабинович, З. Я. Хавин. 3-е изд. перераб. и доп. Л.: Химия, 1991. 432 с.
- 89. Разработка и совершенствование методических приемов контроля химической нагрузки рамках медико-биологического на организм В мониторинга. медико-профилактические Гигиенические И технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах. Материалы научн.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. акад. РАМН Г. Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н. В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – 677 с.
- 90. Резолюция XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов, Москва, 27-30 ноября 2013г. // Медицина труда и промышленная экология. 2014. №1. С. 5-8.

- 91. Резяпова, Н. Х. Клиническое значение фактора Виллебранда у больных артериальной гипертонией: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.05 / Резяпова Нурия Хусяиновна. Самара, 2011, с.20.
- 92. Рукавишников, В. С. Поиск адекватных биомаркеров для выявления химических факторов на здоровье населения / В. С. Рукавишников, Н. В. Ефимова, Л. Г. Лисецкая. // Казанский медицинский журнал. − 2009. − Т.ХС. − №4. − С.465-476.
- 93. Руководство Р 2.2.2006-05 "Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. М.: Москва, 2011. 157с.
- 94. Рязанцев, С. В. Патофизиологические механизмы хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки верхних дыхательных путей / С. В. Рязанцев, Н. М. Хмельницкая, Е. В. Тырнова. // Вестник отоларингологии. -2001. N = 6. C. 56-59.
- 95. Савлуков, А. И. Оценка системы свободнорадикальное окислениеантиоксидантная защита при воздействии производственных факторов химической природы / А. И. Савлуков, Р. Ф. Камилов, В. М. Самсонов, Д. Ф. Шакиров // Клиническая лабораторная диагностика. − 2010. − №6. − С. 22-28.
- 96. Сакович, А. Р. Риноцитограмма и риногемограмма при остром гнойном синусите / А. Р. Сакович. // Вестник отоларингологии. 2010. №3. С. 91-95.
- 97. Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах. МУК 4.1.772-99. М., 1999. с.87-96.
- 98. Своллоу, А. Радиационная химия органических соединений / А. Своллоу. М.: Оникс, 2012. 409 с.
- 99. Семенова, А. Е. Влияние терапии розувастатином на факторы ангиогенеза у больных хронической ишемической болезнью сердца: автореф. дис... канд.мед.наук: 14.00.06 / Семёнова Анна Евгеньевна. Москва, 2009. 29 с.
- 100. Сергиенко, И.В. Факторы коронарного ангиогенеза и влияние на них различных методов лечения у больных ишемической болезнью сердца:

- автореф. дис... д-ра.мед.наук.: 14.01.05 / Сергиенко Игорь Владимирович. Москва, 2009. 37 с.
- 101. Сидоров, К.К. ОБУВ химических веществ в воздухе рабочей зоны. История, современное состояние, перспективы / Сидоров К.К. .// Медицина труда и промышленная экология. 2011. №7. С.33-42.
- 102. Сисла, Б. Руководство по лабораторной гематологии / Б. Сисла. М.: Практическая медицина, 2011. 352 с.
- 103. Смулевич, В. Б. Профессия и рак / В. Б. Смулевич. М.: Медицина, 2000. 384 с.
- 104. Смулевич, В. Б. Профилактика профессионального рака / В.Б. Смулевич.– М.: Профиздат, 2004. 224 с.
- 105. Соколов, К. П. Общая химическая технология / К. П. Соколов. М.: Просвещение, 1991.-382 с.
- 106. Солодков, А. С. Физиологические адаптации к физическим нагрузкам / А.С. Солодков. Л.: ГДОИФК им. П.Ф. Лесгафта, 1998. 38 с.
- 107. Спирин, В. Ф. Гигиеническая характеристика условий труда и показателей здоровья предприятий химического комплекса / В. Ф. Спирин, Т. А. Новикова, Л. А. Варшамов. // Медицина труда и промышленная экология. 2012. №2. С. 26-29.
- 108. Старостина, В. К. Холинэстераза: методы анализа и диагностическое значение. Информационно-методическое пособие / В. К. Старостина, С. Д. Дёгтева. Новосибирск: Вектор-Бест, 2008. 35 с.
- 109. Стенно, Е. В. Система химико-аналитического контроля в медико-биологических исследованиях / Е. В. Стенно // Пермский медицинский журнал. -2011. № 4. С. 119-124.
- 110. Тараненко, Н. А. Проблемы мониторинга формальдегида в окружающей среде и биосредах детского населения / Н. А. Тараненко. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №6 (88). С. 156-159.

111. Технология производства метанола [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://www.matthey.ru/jmprod/documents/DPTL_Methanol_Brochure_Russian.pdf

- 112. Третьяков, С. В. Когнитивные нарушения при профессиональных заболеваниях в позднем послеконтактном периоде в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / С. В. Третьяков, Е. А. Хабарова, М. А. Ермакова // Медицина труда и промышленная экология. 2011. №10. С.27-31.
- 113. Трушков, В.Ф. Оценка взаимосвязи свойств химических соединений и их токсичности для единого гигиенического нормирования химических веществ / В.Ф. Трушков, К.А. Перминов, В.В. Сапожникова, О.Л. Игнатова // Гигиена и санитария. 2013. $\mathbb{N}2$. C.87-91.
- 114. Тюкавкина Н. А., Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М.: Медицина, 1985. 190 с.
- 115. Убайдулаев, Р. В. Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений / Р. В. Убайдуллаев. // Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений. М. 1967. Вып. 10. С. 65-74.
- 116. Уокер, Д. Формальдегид / Д. Уокер. М.: Госхимиздат, 1957. 405 с.
- 117. Филимонов, В. М. Сравнительная характеристика патоморфологических изменений при острых отравлениях метанолом в эксперименте / В. М. Филимонов. // Диагностические и идентификационные исследования объектов судебно-медицинской экспертизы: Сборник научных трудов. Горький: Горьковский мединститут им. С.М. Кирова. 1988. С. 121-125.
- 118. Филов, В. А. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения / В. А. Филов, Л. А. Тиунов. СПб.: Химия, 1994 286 с.
- 119. Чеботарев, П.А. Факторы производственной среды и трудовой деятельности работников производства топлив и растворителей на нефтеперерабатывающем предприятии / П.А. Чеботарев, Н.В. Харлашова// Гигиена и санитария. 2012. N 25. C.56-60.

- 120. Чигвичнцев, В. Г. Современные подходы к анализу механизмов адаптации человека в условиях взаимодействия химических факторов / В. Г. Чигвинцев, Д. А. Кирьянов. // Вестник Пермского университета. 2012. Вып. 2. С.65-70.
- 121. Шаяхметов, С.Ф. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности / С.Ф. Шаяхметов, М.П. Дьякович, Н.М. Мещакова // Медицина труда и промышленная экология. − 2008. №8. С. 27-33.
- 122. Шестопалов, Н.В. Химическая безопасность как проблема эпидемиологии неинфекционных заболеваний / Н.В. Шестопалов, М.Г. Шандала // Гигиена и санитария. 2013. N = 4. C.9-12.
- 123. Шешунов, И. В. Биологический возраст как интегральный показатель влияния условий труда на здоровье рабочих / И. В. Шешунов, Н. А.Лысов,
 С. В. Смирнов // Гигиена и санитария. 2012. №5. С.51-53.
- 124. Шилов, А. М. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертонией / А. М. Шилов, А. Ш. Авшалумов, Е. Н. Синицына, И. В. Еремина // Российский медицинский журнал. − 2011. − №13. − С.802.
- 125. Шилов, В. Н. Диагностическая ценность выдыхаемого воздуха / В. Н. Шилов, В. А. Яковченко, В. И. Сергиенко // Клиническая лабораторная диагностика. 1994. № 5. С. 9-10.
- 126. Штеренгарц, Р. Я. Влияние общей вибрации и шума на параметры токсичности и опасности химических веществ / Р. Я. Штеренгарц, Л. И. Соломатина // Гигиена и санитария. 1981. № 5. С. 86-87.
- 127. Яворовская, С. Ф. Газовая хроматография метод определения вредных веществ в воздухе и в биологической среде / С. Ф. Яворовская. М.: Медицина, 1972. 207 с.
- 128. Яхно, Н. Н. Деменции. Руководство для врачей / Н. Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ 2010.–272 с.

- 129. Яхно Н. Н. Эффективность акатинола меммантина у пациентов с недеменнтными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового наблюдения / Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская, В. В. Захаров, Э. А. Мхитарян. // Неврологический журнал. -2010. Том 15. №2. С. 1-8.
- 130. Adams, D. Pharmacology effects of formaldehyde / D. Adams // Toxicol. A. Appl. Pharmacol. -1987. V. 88. No. 2. P. 165-174.
- 131. Anders H.J.Chemokine and chemokine receptor expression during initiation and resolution of immune complex glomerulonephritis / H. J. Anders, V. Vielhauer et all. // J. Am Soc Nephrol. -2001. N = 12(5). P.919-31.
- 132. Aslan, H. Effects of formaldehyde exposure on granule cell number and volume of dentate gyrus: a histopathological and stereological study / H. Aslan, A. Songur, A. T. Tunc et al. // Brain Res. 2006. №1122. P. 191–200.
- 133. Ayse, F. K. An unusual form of formaldehyde induced lung disease / F. K. Ayse // Allergologia et Immunopathologia. 2007. №35(3). P. 110–112.
- 134. Bachand, A. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: A meta-analysis / A. Bachand, K. A. Mundt, D. J. Mundt, R. R. Montgomery // Crit Rev Toxicol. 2010. №40(2). P. 85-100.
- 135. Beane Freeman, L. E. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: the National Cancer Institute Cohort / L. E. Beane Freeman, A. Blair, J. H. Lubin, P. A. Stewart, R. B. Hayes, R. N. Hoover, M. Hauptmann // J Natl Cancer Inst. − 2009. − №101(10). − P.751-761.
- 136. Berode, M. Urinary methanol and formic acid as indicators of occupational exposure to methyl formate / M. Berode, T. Sethre, T. Laubli, H. Savolainen //Int. Arch. Occup. Environ. Heaith. − 2000. − №73(6). − P.410-414.
- 137. Boek, W. M. Nasal mucociliary transport: new evidence for a key role of ciliary beat frequency / W. M. Boek, K. Graamans, H. Natzijl et al. // Laryngoscope. 2002. №112(3). P.570- 573.
- 138. Bosetti, C. Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006 / C. Bosetti, J. K. McLaughlin, R. E. Tarone, E. Pira, C. La Vecchia // Ann Oncol. 2008. №19(1). P. 29-43.

- 139. Brazis, P. Localization in Clinical Neurology / P. Brazis, J. Masdeu, J. Biller // Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 723 p.
- 140. Belperio, J. A. Critical role for the chemokine MCP-1/CCR2 in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome / J. A. Belperio , M. P. Keane , M. D. Burdick // J. Clin Invest. -2001. N = 108(4). P.547-556.
- 141. Bromberga, L. Methanol as an alternative transportation fuel in the US: Options for sustainable and/or energy-secure transportation / L. Bromberga, W. K. Chengb // Revised November 28, 2010 Final report UT-Battelle Subcontract Number: 4000096701 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.psfc.mit.edu/library1/catalog/reports/2010/10rr/10rr012/10rr012_full.pdf.
- 142. Brooks, C. L. Dynamics in the p53-Mdm2ubiquitination pathway / C. L. Brooks, W. Gu // Cell Cycle. 2004. №3. P.895–899.
- 143. Casset, A. Inhaled formaldehyde exposure: Effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients / A. Casset, C. Marchand // Allergy. $2006. N_{\odot} 61(11). P.1344-1350.$
- 144. Cassidy, S. L. Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol alpha-monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS) / S. L. Cassidy, K. M. Dix, T. Jenkins // Arch Toxicol. − 1983. − № 53. − P.71-78.
- 145. Cikmaz, S. Effect of formaldehyde inhalation on rat livers: a light and electron microscopic study / S. Cikmaz, T. Kutoglu, M. Kanter, R. Mesut // Toxicol Ind Health. -2010. N = 26(2). P.113-119.
- 146. Collins, J. J. A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies / J. J. Collins, R. Ness, R.W. Tyl, N. Krivanek, N. A. Esmen, T. A. Hall // Regul Toxicol Pharmacol. − 2001. − №34(1). − P.17–34.
- 147. Costa, S. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde / S. Costa, P. Coelho, C. Costa, S. Silva, O. Mayan, L. S. Santos // Toxicology. 2008. № 252 (1–3). P.40–48.

- 148. Coutts, A. S. Mdm2 widens its repertoire / A. S. Coutts // Cell Cycle. -2007. N_{\odot} 6. P. 827- 829.
- 149. Datta, N. J. In vitro effect of methanol on folate-deficient rat hepatocytes / N. J. Datta, A. Namasivayam // Drug Alcohol Depend. − 2003. − №71. −P. 87–91.
- 150. Doi, S. The prevalence of IgE sensitization to formaldehyde in asthmatic children / S. Doi, S. Suzuki, M. Morishita // Allergy. 2003. № 58. P.668–671.
- 151. Donkelaar, H. Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders Springer, 2012. 860 p.
- 152. Dykewicz, M. S. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: Lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms / M. S. Dykewicz, R. Patterson, D. W. Cugell // J Allergy Clin Immunol. − 1991. − №87. − P.48–57.
- 153. Environm. Health. Criteria / WHO. № 89. Geneva. 1989. 219 p.
- 154. Evrard, P. Successful double lung transplantation with a graft obtained from a methanol-poisoned donor / P. Evrard, P. Hantson, E. Ferrant // Chest. 1999. Vol.115. No. P.1458-1459.
- 155. Ezratty, V. Effect of formaldeh yde on asthmatic response to inhaled allergen challenge / V. Ezratty, M. Bonay, C. Neukirch // Environ Health Perspect. − 2007. − №115(2). − P.210–214.
- 156. Feany, M. B. August 2000: Two cases with necrosis and hemorrhage in the putamen and white matter / M. B. Feany, D. C. Anthony, N. H. Frosch, W. Zane, U. De Girolami // Brain Pathol. 2001. Vol.11. №1. P.121-122,125.
- 157. Feng, Y. Health status of wood workers exposed to formaldehyde / Y. Feng, W. Wang, Z. Jiang, G. Hu, S. Zhong, H. Zhang // Anhui J Prev Med. 1996. 2(2). P.99-100.
- 158. Formaldehyde. Report on Carcinogens, Twelfth Edition. 2011 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12
- 159. Garnier, R. Formaldehyde post-exposure monitoring / R. Garnier // Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2013. Vol.74. N_0 6. P.661–662.

- 160. Gille, M. Neuropathie motrice, necrose putaminale et atrophie optique après intoxication aique au methanol / M. Gille, A. Depre, J. Delbecq, P. Van den Bergh // Rev. Neurol (Paris). 1998. Vol.154. №12. P.862-865.
- 161. Golalipour, M. J. Formaldehyde exposure induces histopathological and morphometric changes in the rat testis / M. J. Golalipour, R. Azarhoush, S. Ghafari, A. M. Gharravi, S. A. Fazeli, A. Davarian // Folia Morphol (Warsz). $-2007. N_{\odot}$ 66(3). -P.167-171.
- 162. Frangogiannis, N. G.The inflammatory response in myocardial infarction / N. G. Frangogiannis ., C. W. Smith, M. L. Entman // Cardiovasc Res. 2002. № 53(1). P.31-47.
- 163. Gerard, C. Chemokines and disease / C. Gerard, B. J. Rollins // Nat. Immunol. -2001. N 2(2). P.108-15.
- 164. Golalipour, M. J. Morphometric alterations of the rat spleen following formaldehyde exposure / M. J. Golalipour, H. Kord, S. Ghafari, A. M. Gharravi, A. Davarian, S. A. Fazeli, R. Azarhoush // Folia Morphol (Warsz). − 2008. − № 67(1). − P.19-23.
- 165. Grammer, L. C. Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde / L. C. Grammer, K. E. Harris, M. A. Shaughnessy // J Allergy Clin Immunol. 1990. №86. P.177–181.
- 166. Gulec, M. Vitamin E protects against oxidative damage caused by formaldehyde in the liver and plasma of rats / M. Gulec, A. Gurel, F. Armutcu // Mol Cell Biochem. -2006. No 290(1-2). -P.61-67.
- 167. Gurel, A. Vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in frontal cortex and hippocampus: Biochemical and histological studies / A. Gurel, O. Coskun, F. Armutcu // J Chem Neuroanat. 2005. №29(3). P.173–178.
- 168. Gymez-Ambrosi, J. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans / J. Gymez-Ambrosi, V. Cataln, A. Rodrнguez et al. // J. Nutr. Biochem. 2010. Vol. 21(8). P. 774-780.

- 169. Hansen, A. H. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension / A. H. Hansen, J. J. Nielsen, B. Saltin, Y. Hellsten // J. Hypertens. 2010. 28(6). P. 1176-1185.
- 170. Hantson, P. Pancreatic injury following acute methanol poisoning / P. Hantson, P. Mahieu // J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2000. Vol.38. №3. P.297-303.
- 171. Hester, S. D. Formaldehyde-induced gene expression in F344 rat nasal respiratory epithelium / S. D. Hester, G. B. Benavides, L. Yoon, K. T. Morgan, F. Zou // Toxicology. 2003. №187. P.13–24.
- 172. Hildesheim, A. Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma / A. Hildesheim, M. Dosemeci, C. C. Chan, C. J. Chen, Y. J. Cheng, M. M. Hsu // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001. \mathbb{N}° 10(11). P.1145-1153.
- 173. Hong, Z. Effects of formaldehyde on respiratory system and pulmonary function of workers / Z. Hong, Z. Tong, J. Shi // Chin J Public Health. $-2007. N_{\odot}$ 23(7). -P.849-50.
- 174. IARC. 2006. Formaldehyde. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol, vol. 88, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. pp. 39-325.
- 175. Ichiro, M. Ambient Formaldehyde Levels and Allergic Disorders Among Japanese Pregnant Women: Baseline Data From the Osaka Maternal and Child Health Study / M. Ichiro, M. Yoshihiro // Annals of Epidemiology. 2008. − №18(1). − P. 78–84.
- 176. Jiang, L. Mensuration of indoor formaldehyde pollution of Pingdingshan municipal office building / L. Jiang // Pingdingshan Inst Technol. 2006. №15(3). P.38–39.
- 177. Jin Y. Aldo-keto reductases and bioactivation/detoxication / Y. Jin T.M. Penning / Y. Jin // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007. Vol. 47. P. 263-292.

- 178. Jung, W.Formaldehyde exposure induces airway inflammation by increasing eosinophil infiltrations through the regulation of reactive oxygen species production / W.Jung, E.Kim, E.Lee // Environ Toxicol Pharmacol. 2007. 24(2). 174–182.
- 179. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplement. − 2013. − № 3. − P.1–150.
- 180. Kilburn, K. H. Formaldehyde had acute effects in ... have been implicated for histology technicians from survey studies / K. H. Kilburn // Arch. Environ Health. 1994. №49. P. 37–44.
- 181. Kim. C. Occupational asthma due to formaldehyde / C. Kim, J. Song, Y. Ahn // Yonsei Med J. − 2001. − №42(4). − P.440–445.
- 182. Kim, H. Formaldehyde exposure levels and serum antibodies to formaldehydehuman serum albumin of Korean medical students / H. Kim, Y. Kim, S. Cho // Arch Environ Health. -1999. No 54(2). P.115-118.
- 183. Koppel, C. Suicidal ingestion of formalin with fatal complications / C. Koppel, H. Baudisch, V.Schneider // Intensive Care Med. 1990. №16. P.212-214.
- 184. Kubisz, P. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus / P. Kubisz, P. Chude, J. Stasko // Act. Diabetol. -2010. N $_{2}$ 47(2). P.119-124.
- 185. Kum, C. Effects of xylene and formaldehyde inhalations on oxidative stress in adult and developing rats livers / C. Kum, F. Kiral, S. Sekkin, et al. // Exp Anim. $2007. N_{\odot}56(1). 35-42.$
- 186. Li, G. Y. Identification of gene markers for formaldehyde exposure in Human. Environ / G. Y. Li, H. Y. Lee, H. S. Shin, H. Y. Kim, C. H. Lim, B. H Lee // Health Perspect. −2007. − № 115. − P.1460–1466.
- 187. Loebig, M. Evidence for a relationship between vegf and bmi independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men / M. Loebig, J. Klement, A. Schmoller et al. // PLoS One. 2010. Vol. 7. 5 p.

- 189. Marlene, G. R. Women and Health / G. R. Marlene, K. R. Troisi //Academic Press. Hardbound. 2012. –1632 p.
- 190. Mendell, M. J. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: A review / M. J. Mendell // Indoor Air. $2007. -N_{2}17(4). -P.259-277.$
- 191. Min-Ho, L. Identification of formaldehyde-responsive genes by suppression subtractive hybridization / L. Min-Ho, K. Young-Ae, T N.ae-Young et al. // Toxicology. 2008. № 234. P. 224-235.
- 192. Monticello, T.M. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells / T.M. Monticello, J.A. Swenberg, E.A. Gross et al. // Cancer Res. 1996. N 56. P.1012-1022.
- 193. Nasreddine, Z. Монреальская шкала оценки когнитивных функций [рус. пер. Посохина О.В., Смирнова А.Ю.] [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.mocatest.org/
- 194. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services NTP. [Электронный ресурс]. –Report on Carcinogens Background Document for Formaldehyde, 2010. Режим доступа: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/November/Formaldehyde_BD_Final.pdf 195. Negus, R. P. The detection and localization of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in human ovarian cancer / R. P.Negus, G. W. Stamp, M. G. Relf et al. // J Clin Invest. 1995. №95(5). P. 2391-6.
- 196. Ono, M. Biological implications of macrophage infiltration in human tumor angiogenesis / M. Ono , H. Torisu, J. Fukushi, A. Nishie, M. Kuwano // Cancer Chemother Pharmacol. -1999.-N043.-P.69-71.
- 197. Ovrebo, S. Biotransformation of formald ehyde in cultured human bronchus / S. Ovrebo, H. Aage, V. Skaug // Environ Res. 2002. 89(1). P.38–42.

- 198. Ozen, O. A. Efect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study / O. A. Ozen, N. Akpolat, A. Songur, I. Kus, I. Zararsiz, V. H. Ozacmak, M. Sarsilmaz // Toxicol Ind Health. − 2005. − № 21(10). − P.249-254.
- 199. Palmirotta, R. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension / R. Palmirotta, P. Ferroni, G. Ludovici et al. // Clin. Biochem. 2010. 43(13–14). P. 1090-1095.
- 200. Petushok, N. Activity of glutathione-related enzymes in rat tissues after formaldehyde exposure / N. Petushok // Curr Top Biophys. − 2000. − № 24(2). − P.167–169.
- 201. Pinkerton, L. E. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update / L. E. Pinkerton, M. J. Hein, L. T.Stayner // Occup Environ Med. -2004. $-N_{\odot}$ 61(3). -193-200.
- 202. Protein splicing. [Электронный ресурс]. Encyclopedia article about Protein splicing, 2009. Режим доступа: http://encyclopedia.thefreedictionary.com/Protein+splicing
- 203. Reape, T. J. Chemokines and atherosclerosis / T. J. Reape , P. H. Groot // Atherosclerosis. 1999. N_0147 (2). P.213-25.
- 204. Receptor. [Электронный ресурс]. Encyclopedia article about Receptor, 2009. Режим доступа: http://encyclopedia.thefreedictionary.com/receptor
- 205. Report on Carcinogens. Twelfth Edition. National Toxicology Program [Электронный ресурс]. Department of Health and Human Services, 2011. Режим доступа: http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=03C9AF75-E1BF-FF40-DBA9EC0928DF8B15
- 206. Roush, G. C. Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study / G. C. Roush, J. Walrath, L. T. Stayner, S. A. Kaplan, J. T. Flannery, A. Blair //J Natl Cancer Inst. 1987. №79(6). P.1221-1224.

- 207. Ruiz, F. X. Aldo-keto reductases from the AKR1B subfamily: retinoid specificity and control of cellular retinoic acid levels / F. X. Ruiz, O. Gallego, A. Ardèvol et al. // Chem. Biol. Interact. 2009. Vol. 178 (1-3). P. 171-177.
- 208. Russell, J. Формальдегид / J. Russell, R. Cohn M.: Книга по требованию, 2012. 104 с.
- 209. Saito, Y. Cytotoxic effect of formaldehyde with free radicals via increment of cellular reactive oxygen species / Y. Saito, K. Nishio, Y. Yoshida, E. Niki // Toxicology. 2005. P. 210, 235–245.
- 210. Sakamoto, T. Effects of formaldehyde, as an indoor air pollutant, on the airway / T. Sakamoto, S. Doi, S. Torii // Allergol Int. 1999. № 48(3). P.151–160.
- 211. Sarsilmaz, M. Effects of postnatal formaldehyde exposure on pyramidal cell number, volume of cell layer in hippocampus and hemisphere in the rat: a stereological study / M. Sarsilmaz, S. Kaplan, A. Songur, S. Colakoglu et al. // Brain Res. − 2007. − №1145. −P. 157–167.
- 212. Segerer, S. Expression of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor chemokine receptor 2 in human crescentic glomerulonephritis / S. Segerer S, Y. Cui, K. L. Hudkins et al. // J. Am Soc Nephrol. − 2000. − №11(12). − P. 2231-42.
- 213. Shen, M. Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits / M. Shen, J. Gao, Li J. Jianan, J. Su // Clinical. Science. 2009. 117. p. 201-208.
- 214. Siervo, M. Angiogenesis and biovarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice // J. Intern. Med. 2010. 268(4). P. 338-347.
- 215. Sica, A. Defective expression of the monocyte chemotactic protein-1 receptor CCR2 in macrophages associated with human ovarian carcinoma / A. Sica, A. Saccani, B. Bottazzi et al. // J. Immunol. − 2000. − №15;164(2). − P. 733-8.
- 216. Silvestre, J. F. Allergic Contact Dermatitis Caused by Formaldehyde and Formaldehyde Releasers / J. F. Silvestre, A. F. Monteagudo // Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). –2011. №102 (2). P. 86–97.

- 217. Simy, R. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy / R. Simy, E. Carrasco, M. Garcna-Ramnrez, C. Hernbudez // Curr. Diabetes Rev. 2006. 2(1). –P. 71-98.
- 218. Sogut, S. Does the subacute (4-week) exposure to formaldehyde inhalation lead to oxidant/antioxidant imbalance in rat liver / S. Sogut, A. Songur, O. Ozen et al. // Eur J Gen Med. -2004. -N01(3). -P.26-32.
- 219. Songur, A. The toxic effects of formaldehydeon the nervous system / A. Songur, O. A. Ozen, M. Sarsilmaz // Rev Environ Contam Toxicol. − 2010. − №203. − 105-118.
- 220. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. Diabetes Care. 2010. 33 (suppl. 1). P.11–61.
- 221. Stumpf, C. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension / C. Stumpf, J. Jukic, A. Yilmaz et al. // Eur. J. Clin. Invest. 2009. 39(1). P. 31-6.
- 222. Sul, D. Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde / D. Sul, H. Kim, E. Oh, S. Phark et al. // Arch. Toxicol. -2007. $N_{2}81$. P. 589-597.
- 223. Thornton, A. D. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer / A. D. Thornton, P. Ravn, M. Winslet, K. Chester // British Journal of Surgery Society Ltd. 2006. Vol.93, Issue 12. –P.1456-1463.
- 224. Til, H. P. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats / H. P. Til, V. J. Woutersen, V. Feron et al. // Food Chem Toxicol. −1989. − № 27. − P.77-87.
- 225. Tong, Z. M. Analysis on genetic toxicity of formaldehyde on occupational exposure population / Z. M. Tong, J. Shi, J. S. Zhao, H. Yang et al. // Chin J Public Health. -2006. N22 (7). -P.783-784.
- 226. Tong, Z. M. Effect of formaldehyde on blood component and blood biochemistry of exposed workers / Z. M. Tong, S. X. Zhu, J. Shi // Chin J. Ind Med. 2007. N 20 (6). P.409-410.
- 227. Toxicological profile for formaldehyde Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. [Электронный ресурс]. Department

- of health and human, 1999. Режим доступа: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=220&tid=39
- 228. Tucker, P. Comparison of eight and 12 hour shifts: impacts on health, wellbeing and alertness during the shift / P. Tucker, J. Barton, S. Folkard // Occup. and Environ. Med. 1996. Vol.53. №11. P. 767-772.
- 229. Vargova, M. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats / M. Vargova, J. Wagnerova, A. Liskova et al. // Drug Chem Toxicol. − 1993. − №16. − P.255-275.
- 230. Vaughan, T. L. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma / T. L. Vaughan, P. A. Stewart, K. Teschke, C. F. Lynch // Occup Environ Med. -2000. N 57(6). -P.376-384.
- 231. Vaughan, T. L. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures / T. L. Vaughan, C. Strader, S. Davis, J. R. Daling // Int J Cancer. − 1986. − №38(5). − P.677-683.
- 232. Wada, H. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance / H. Wada, N. Satoh, S. Kitaoka et al. // Atherosclerosis. -2010.-208(2).-P.512-517.
- 233. Wang, W. Effects of low concentration of formaldehyde on respiratory system and pulmonary function of workers / W. Wang, Q. Wang, Y. Zhou // Chin J Ind Med. −2000. −№13(2). − P.115–116.
- 234. West, S. Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study / S. West, A. Hildesheim, M. Dosemeci // Int J Cancer. − 1993. − №55(5). −P.722-727.
- 235. Xiaojiang, T. Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects / T. Xiaojiang, B. Yang, D. Anh // Environment International. 2009. –№ 35. P. 1210–1224.
- 236. Xu, B. Expression of cytokine mRNAs in mice cutaneously exposed to formaldehyde / B. Xu, K. Aoyama, M. Takeuchi et al. // Immunol Lett. $-2002. N_{\odot}$ 84(1). -P.49-55.

- 237. Xu, S. Y. Hygienic investigation of the effect of formaldehyde on the workers' health / S. Y. Xu, G. L. Yi, S. H. Li // Occup Health. − 2007. − № 23(7). − P.491–492.
- 238. Ye, X. Cytogenetic analysis of nasal mucosa cells and lymphocytes from high-level long-term formaldehyde exposed workers and lowlevel short-term exposed waiters / X. Ye, W. Yan, H. Xie, M. Zhao, C. Ying // Mutat Res. -2005. -N2588(1). -P.22-27.
- 239. Yuan, C. H. Health effect on anatomy teachers exposed to formaldehyde / C. H. Yuan, B. Dong // Chin J Clin Anat. 2007. № 25(3). P.105.
- 240. Zaitseva, N. V. Cancer risk in children exposed by outdoor and indoor formaldehyde / N. V. Zaitseva, P. Z. Shur, O. V. Dolgih et al. // J. Epidemiology. 1999. Vol.10, №4. P.129-132.
- 241. Zararsiz, I. Effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced nephropathy in rats / I. Zararsiz, M. Sonmez, H. Yilmaz et al. // Toxicol Ind Health. 2006. № 22(5). P.223–229.
- 242. Zararsiz, I. Protective effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced neuronal damage in prefrontal cortex of rats / I. Zararsiz, I. Kus, M. Ogeturk, N. Akpolat et al. // Cell. Biochem Funct. −2007. −№ 25. − P. 413–418.
- 243. Zhang, L. Formaldehyde and leukemia: Epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment / L. Zhang, L. E. Freeman, J. Nakamura et al. // Environ Mol Mutagen. -2010. -1(3): -181-191.
- 244. Zhang, L. Occupational exposure to formaldehyde, hematoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells / L. Zhang, X. Tang, N. Rothman, R. Vermeulen, Z. Ji, M. Shen, et al. // Cancer Epidem Bio Prev. 2010. N 9(1). P.80-88.
- 245. Zhiqian, T. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia/ T. Zhiqian, J. Zhanga, W. Luob // Neurobiology of Aging. − 2011. №32. − P.31-41.

246. Zhou, D. The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats / D. Zhou, S. Qiu, J. Zhang et al. // Asian J Androl. $2006. - N_2 8(5). - P.584-585.$

247.Zorena1, K. Association between vascular endothelial growth factor and hypertension in children and adolescents type I diabetes mellitus / K. Zorena1, J. Mysliwska, M. Mysliwiec et al. // J. Hum. Hypert. – 2010. – Vol. 24. –P. 755-762.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 5.2 Структура нарушений когнитивных функций у работников химического производства (М±m, баллы)

	Основная группа (n =128)				Группа сравнения (n=89)				
Показатели	Мужчин	Мужчины (n=88)		Женщины (n=40)		Мужчины (n=45)		Женщины (n=46)	
	До 40 лет	После 40 лет	До 40 лет	После 40 лет	До 40 лет	После 40	До 40 лет	После 40	
	(n=38)	(n=50)	(n=11)	(n=29)	(n=20)	лет (n=25)	(n=22)	лет (n=24)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Средний возраст	30,10±6,34	48,86±0,54	32,54±1,70	47,13±0,62	33,15±0,87	$46,8\pm0,83$	33,5±0,77	46,95±0,75	
Зрительно-	4,44±0,08	4,58±0,08	4,72±0,14	4,51±0,09	4,35±0,11	4,32±0,09	4,41±0,12	4,21±0,08	
пространственная									
функция (Мах 5 баллов)									
Речевые функции	2,97±0,03	$2,54\pm0,07$	3±0	$2,82\pm0,07$	$2,95\pm0,05$	$2,92\pm0,05$	2,68±0,10	$2,78\pm0,08$	
(Мах 3 балла)									
Речь (Мах 3 балла)	$2,84\pm0,06$	$2,68\pm0,07$	2,81±0,40	$2,79\pm0,07$	$2,9\pm0,07$	3±0	2,95±0,04	3±0	
Внимание (Мах 6 баллов)	5,02±0,13	4,28±0,06	5,27±0,14	4,58±0,10	$5,65\pm0,13$	$5,28\pm0,09$	5,54±0,11	$5,13\pm0,16$	
Абстрактное мышление	1,92±0,04	$1,80\pm0,06$	1,81±0,12	$1,86\pm0,06$	2±0	2±0	1,95±0,04	2±0	
(Мах 2 балла)									
Память, отсроченное	$4,07\pm0,04$	$3,78\pm0,12$	$3,54\pm0,20$	$3,48\pm0,09$	$4,8\pm0,09$	$4,32\pm0,09$	$4,86\pm0,07$	$4,65\pm0,12$	
воспроизведение									
(Мах 5 баллов)									
Ориентация	5,05±0,14	4,98±0,12	5,27±0,19	$4,48\pm0,09$	$5,45\pm0,11$	$5,36\pm0,09$	$5,4\pm0,10$	$5,56\pm0,12$	
(Мах 6 баллов)									
Результаты МоСа теста	$26,34\pm0,24$	$24,64\pm0,18$	26,45±0,36	24,72±0,18	$28,1\pm0,31$	$27,2\pm0,23$	27,81±0,19	$27,34\pm0,26$	
(Мах 30 баллов)									
Достоверность парных	P 1-2 = 0,0001	P 2-5 = 0,0001	P 3-4 = 0,0001	P 4-7 =					
сравнений по столбцам	P 1-5 = 0,0002	P 2-6 = 0,0001	P 3-7 = 0,0039	0,00001					
результатов	P 1-6 = 0,029			P 4-8 =					
				0,00001					
Итоговые данные	25,32±0,13 (p=0,00001 с группой сравнения)				27,58±0,13				

Таблица 8.1.1

Концентрация метанола и формальдегида в крови и моче в изучаемых группах до и после лечения, $M\pm m$

	1 гр	уппа	2 гру	Группа		
Показатель	в контак	те (n=26)	без конта	сравнения		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	(n=26)	
	1	2	3	4	5	
Формальдегид в крови,	0,0094±0,002↑	0,0064±0,0011	0,0078±0,004↑	0,0076±0,0014	0,0037±0,0011	
${ m M}\Gamma/{ m Д}{ m M}^3$	P1/2=0,0479	P2/4=0,480	P3,4/5=0,0001	P4/5=0,0001		
	P1/5=0,0001	P2/5=0,0001				
	0,0152±0,002↑	0,0132±0,0017↑	0,0136±0,0014↑	0,0117±0,0017↑	0,0021±0,0002	
Формальдегид в моче,	P1/5=0,0001	P2/5=0,0001	P3/5=0,0001	P4/5=0,0001		
$M\Gamma/дM^3$						
	0,681±0,056↑	0,469±0,40↑	0,523±0,0636↑	$0,395\pm0,077$	$0,344\pm0,031$	
Метанол в крови, мг/дм ³	P1/2=0,0063	P2/5=0,0005	P3/4=0,0026			
	P1/5=0,00001		P3/5=0,0001			
Метанол в моче, мг/дм ³	1,3080±0,119	2,4198±0,5352↑	1,1192±0,008↑	0,8283±0,138	0,93±0,12	
		P2/4=0,04	P3/4=0,0027		, ,	
		,	P3/5=0,011			

Примечание: ↑- указано превышение фоновых концентраций, Р – указаны достоверные различия между столбцами (1,2,3,4,5).

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА МИНЗДРАВА РОССИИ» (ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России)

ИНН 5902290120/КПП 590201001 БИК 045773001 ОКПО 01963404 ОГРН 1025900528873 OKATO 57401372000

ул. Петропавловская, 26 г. Пермь, 614990 тел. (342) 217-10-31 факс (342) 236-43-47 телефон для справок: (342) 236-46-92

E-mail: rector@psma.ru &5.03. &&H № &195

Ha №

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научноисследовательской работе ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», доктор

медицинских наук.

профессор Е.Г.Фурман

2014Γ.

Акт

внедрения в учебный процесс кафедры профессиональных болезней и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России» результатов диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клиникогигиенического анализа риска и патогенетические особенности нарушений здоровья работников химического производства»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя заведующей кафедрой профессиональных болезней и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС, д.м.н., профессора Н.Н. Малютиной и членами комиссии: к.м.н., учебного доцента кафедры профессиональных болезней и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС В.В.Шевчука и к.м.н., доцента кафедры профессиональных болезней и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС Н.В. Кашкиной удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Л.А.Тараненко, а именно, биомаркеров нарушений здоровья и применение алгоритма ведения химического производства на этапе периодических медицинских осмотров, используется в учебном процессе кафедры при разработке методических рекомендаций, лекций для студентов, врачейординаторов, слушателей циклов ФПК и ППС.

Председатель комиссии:

д.м.н., профессор

Члены комиссии:

к.м.н., учебный доцент

к.м.н., доцент

в.В. Шевчук
Кд Н.В. Кашкий

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

(ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»)

Монастырская ул., д. 82, Пермь, 614045; тел/факс: 8 (342) 237 25 34, E-mail: root@fcrisk.ru; http://www.fcrisk.ru, ОКПО 40899186, ОГРН 1025900507269, ИНН/КПП 5902291452/590201001

27.03.2014 № 317/16-08

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН «ФНЦ медикопрофилактических технологий управления рисками здоровью населения», академик РАН, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ

Зайцева Нина Владимировна

AKT

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной

работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя — заместителя директора по научной работе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» д.б.н., профессора И.В. Май и членов комиссии — заведующей отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» д.м.н., профессора Земляновой М.А. и заведующего отделом иммунобиологических методов диагностики д.м.н., профессора О.В. Долгих удостоверяем, что результаты диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства», в частности, схема элиминационная терапия используется у экспонированных работников к метанолу и формальдегиду различных профессиональных групп.

Председатель комиссии

Д.б.н., профессор

Члены комиссии:

д.м.н., профессор

д.м.н., профессор

Ум И.В. Май

М.А. Землянова

О.В. Долгих

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

(ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»)

Монастырская ул., д. 82, Пермь, 614045; тел/факс: 8 (342) 237 25 34, E-mail: root@fcrisk.ru; http://www.fcrisk.ru, OKIIO 40899186, ОГРН 1025900507269, ИНН/КПП 5902291452/590201001

27,03,2014 No 316/16-08

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН «ФНЦ медикопрофилактических технологий управления рисками здоровью населения», академик РАН, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ

Запцева Иина Владимировна

AKT

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной

работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заместителя директора по научной работе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» д.б.н., профессора И.В. Май и членов комиссии - заведующей отделом цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медикопрофилактических технологий управления рисками здоровью населения» д.м.н., профессора Земляновой М.А. и заведующего отделом иммунобиологических методов диагностики д.м.н., профессора О.В. Долгих удостоверяем, что результаты диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства», в частности, разработанный интегральный критерий нарушений клеточного иммунитета используется у экспонированных работников к формальдегиду различных профессиональных групп.

Председатель комиссии

Д.б.н., профессор

Мам И.В. Май

М.А. Земт

Члены комиссии:

д.м.н., профессор

М.А. Землянова

д.м.н., профессор

О.В. Долгих

Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Пермь-2 открытого акционерного общества «Российские железные дороги»

В.Каменского ул., д. 1, Пермь, 614046 Тел. (342) 230-22-27, факс (342) 230-23-50

25.03₂₀14_{r. №} 185

На № _____ от ___ _

«УТВЕРЖДАЮ» Главный врач НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД»

Наумкин Андрей Викторович

2014г.

Акт

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетические особенности нарушений здоровья работников химического производства»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя — заместителя главного врача по лечебной работе НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД» О.Л. Старковой и членами комиссии: заведующей отделением терапии НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД» С.В. Лузиной и заведующим отделением хирургии НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД» В.П. Карасевым удостоверяем, что результаты диссертационной работы «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетические особенности нарушений здоровья работников химического производства» Л.А. Тараненко, в частности, разработанный критерий эндотелиальной дисфункции по показателю — васкулоэндотелиальный фактор роста, используется у работников железнодорожного транспорта.

Председатель комиссии:

Заместитель главного врача по лечебной работе

Члены комиссии: Заведующая отделением терапии

Заведующий отделением хирургии

ne

О.Л.Старкова

С.В.Лузина

В.П.Карасев

Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Пермь-2 открытого акционерного общества «Российские железные дороги»

В.Каменского ул., д. 1, Пермь, 614046 Тел. (342) 230-22-27, факс (342) 230-23-50

<u>25. 03</u>20/4 r. № <u>186</u>

На № _____ от ___

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач НУЗ «ОКБ на ст. Пермь 2 ОАО «РЖД»
Наумкин Андрей Викторович

2014г.

Акт

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетические особенности нарушений здоровья работников химического производства»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заведующего центром профессиональной патологии НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД» А.А. Титова и членами комиссии: заведующей отделением медицинской профилактики центра профессиональной патологии НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД» Л.А. Шардиной и врачом профпатологом НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД» С.Р. Евдаковой удостоверяем, что результаты диссертационной работы «Научно-методические основы клиникогигиенического анализа риска и патогенетические особенности нарушений здоровья работников химического производства» Л.А. Тараненко, в частности, диагностика нарушений адаптационных возможностей сердечнососудистой системы как преморбидных нарушений используются у работников железнодорожного транспорта.

Председатель комиссии: заведующий центром профессиональной патологии

Члены комиссии: заведующая отделением медицинской профилактики центра профессиональной патологии, к.м.н.

Врач профпатолог отделения медицинской профилактики центра профессиональной патологии

А.А.Титов

Л.А. Шардина

С.Р.Евдакова

«УТВЕРЖДАЮ» Генеральный директор, главный врач Клиники «Философия красоты и здоровья» Гневышева Ирида Юрьевна

«10 » сентября 2012г.

Акт внедрения

в практику клиники «Философии красоты и здоровья» программы реабилитации «Сохранение здоровья женщин, работающих в контакте с метанолом и формальдегидом».

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия клиники «Философии красоты и здоровья» в составе: председателя – заместителя главного врача по лечебной Пронюшкиной Натальи Юрьевны, заведующей отделением профосмотров Курковой Ольги Евгеньевны, врача профпатолога Бабушкиной Ларисы Григорьевны удостоверяем, что программа реабилитации «Сохранение здоровья женщин, работающих в контакте с метанолом и формальдегидом» внедрена в практику клиники «Философии красоты и здоровья», где и проводился периодический медицинский осмотр химического предприятия.

Программа реабилитации внедрена сотрудниками кафедры профессиональных болезней, промышленной экологии и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздравсоцразвития России» к.м.н., ассистентом кафедра Тараненко Л.А. и зав. кафедрой, д.м.н., профессором Малютиной Н.Н.

Предлагаемая программа является высокоинформативной, на основании результатов которой возможно улучшение здоровья работающих крупного химического предприятия.

Syn Vyl

Зам.главного врача по лечебной работе

Зав.отделением профосмотров

Врач профпатолог

Пронюшкина Н.Ю.

Куркова О.Е.

Бабушкина Л.Г.

«УТВЕРЖДАЮ» Генеральный директор, главный врач Клиники «Философия красоты и здоровья» гневышева Ирина Юрьевна

10 » сентября 2012г.

Акт внедрения

в практику клиники «Философии красоты и здоровья» программы реабилитации «Снижение общетоксического влияния метанола и формальдегида на состояние здоровья работников химического предприятия».

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия клиники «Философии красоты и здоровья» в составе: председателя – заместителя главного врача по лечебной работе Пронюшкиной Натальи Юрьевны, заведующей отделением профосмотров Курковой Ольги Евгеньевны, врача профпатолога Бабушкиной Ларисы Григорьевны удостоверяем, программа реабилитации «Снижение общетоксического влияния матанола формальдегида на состояние здоровья работников химического предприятия» внедрена в практику клиники «Философии красоты и здоровья», где и проводился периодический медицинский химического предприятия.

Программа реабилитации внедрена сотрудниками кафедры профессиональных болезней, промышленной экологии и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздравсоцразвития России» к.м.н., ассистентом кафедра Тараненко Л.А. и зав. кафедрой, д.м.н., профессором Малютиной Н.Н.

Предлагаемая программа является высокоинформативной, на основании результатов которой возможно улучшение здоровья работающих крупного химического предприятия.

Typ. Key!

Зам.главного врача по лечебной работе

Зав.отделением профосмотров

Врач профпатолог

Пронюшкина Н.Ю.

Куркова О.Е.

Бабушкина Л.Г.

«УТВЕРЖДАЮ» Генеральный директор, главный врач Клиники «Философия красоты и здоровья» Гневышева Ирина Юрьевна

« 10 » сентября 2012г.

Акт внедрения

в практику клиники «Философии красоты и здоровья» программы реабилитации «Снижение рисков развития патологии желудочно-кишечного тракта у работников химического предприятия по производству метанола и формальдегида».

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия клиники «Философии красоты и здоровья» в составе: председателя – заместителя главного врача по лечебной Пронюшкиной Натальи Юрьевны, заведующей отделением профосмотров Курковой Ольги Евгеньевны, врача профпатолога Бабушкиной Ларисы Григорьевны удостоверяем, что программа реабилитации «Снижение рисков развития патологии желудочно-кишечного тракта у работников химического предприятия по производству метанола и формальдегида» внедрена в практику клиники «Философии красоты и здоровья», где и проводился периодический медицинский осмотр химического предприятия.

Программа реабилитации внедрена сотрудниками кафедры профессиональных болезней, промышленной экологии и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздравсоцразвития России» к.м.н., ассистентом кафедра Тараненко Л.А. и зав. кафедрой, д.м.н., профессором Малютиной Н.Н.

Предлагаемая программа является высокоинформативной, на основании результатов которой возможно улучшение здоровья работающих крупного химического предприятия.

Зам.главного врача по лечебной работе

Зав.отделением профосмотров

Врач профпатолог

Пронюшкина Н.Ю.

Куркова О.Е.

Бабушкина Л.Г.



Общество с ограниченной ответственностью (ООО «МедКонсультант»)

г. Пермь, 614081, Голева ул., д. 9а, тел.8 (342) 259-40-17

факс 259-40-19, 259-40-18 e-mail: meds-ta@mail.ru

ОКПО 35764254 ОГРН 1035901473266

ИНН/КПП 5914017479/591401001 01.04.2014 № 180

На № от

Утверждаю

Директор ООО «МедКонсультант»

Н.В. Елизарова

AKT

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной

работы Л.А. Тараненко

«Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя — главного врача ООО «Медконсультант» Е.Н. Колтыриной и членов комиссии — врачей профпатологов Н.В. Перемыкиной и И.Ю. Емцевой удостоверяем, что результаты диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства», в частности, разработанный алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для работников химического производства используется на аналогичных предприятиях Пермского края.

Председатель комиссии

Главный врач ООО «МедКонсультант»,

врач профпатолог

Члены комиссии:

Врач профпатолог

Врач профпатолог

Е.Н. Колтырина

Н.В. Перемыкина

И.Ю. Емцева



Общество с ограниченной ответственностью (ООО «МедКонсультант») г. Пермь, 614081, Голева ул., д. 9а, тел.8 (342) 259-40-17

факс 259-40-19, 259-40-18 e-mail: meds-ta@mail.ru

ОКПО 35764254 ОГРН 1035901473266 ИНН/КПП 5914017479/591401001

01. 04. 2014 No 18

На № от

Утверждаю

Директор ООО «МедКонсультант»

_Н.В. Елизарова

АКТ

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной

работы Л.А. Тараненко

«Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя — главного врача ООО «Медконсультант» Е.Н. Колтыриной и членов комиссии — врачей профпатологов Н.В. Перемыкиной и И.Ю. Емцевой удостоверяем, что результаты диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы клинико-гигиенического анализа риска и патогенетических особенностей нарушений здоровья работников химического производства», в частности, диагностика когнитивных нарушений (Мока-тест), тревоги (тест Спилберга) и депрессии (тест Готланда) используются в обследовании работников, при проведении периодических медицинских осмотров, схема комплексной терапии при разработке программ реабилитации на аналогичных предприятиях Пермского края.

Председатель комиссии

Главный врач ООО «МедКонсультант» врач профпатолог

Члены комиссии:

Врач профпатолог

Врач профпатолог

Е.Н. Колтырина

Н.В. Перемыкина

И.Ю. Емцева

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ»
(ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера
Минздрава России)

ИНН 5902290120/КПП 590201001 БИК 045773001 ОКПО 01963404 ОГРН 1025900528873 ОКАТО 57401372000

ул. Петропавловская,26 г. Пермь, 614990 тел. (342) 217-10-31 факс (342) 236-43-47 телефон для справок: (342) 236-46-92 E-mail: rector@psma.ru

<u>№</u> На № ______

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научноисследовательской работе ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, доктор медицинских наук,

профессор Б.Г.Фурман

2014г.

Акт внедрения

в учебный процесс кафедры общей гигиены и экологии человека ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минзрава России результатов диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы гигиенического и клинического анализа влияния факторов риска производственной среды химического предприятия на организм работающих и оптимизация лечебно-профилактических мероприятий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей гигиены и экологии человека Ухабова М.В.; членов комиссии: к.м.н, доцента Арбузовой Т.П. и к.м.н., доцента Зуевой Т.В. удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Л.А. Тараненко, используются в учебном процессе кафедры при изучении со студентами темы по токсико-гигиенической оценке промышленных ядов, профилактике промышленных интоксикаций.

Председатель:

Д.м.н, профессор

Члены комиссии:

К.м.н., доцент

К.м.н., доцент

Ухабов В.М.

Арбузова Т.П.

Зуева Т.В.

БОУ ВПО ПКИХ насел: Бал во исло му образ Росси Подписка заверена. Нападновах от дела кадров



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «ЦЕНТР ГИГИЕНЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ В ПЕРМСКОМ КРАЕ»

(ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»)

614016, г. Пермь, ул. Куйбышева, 50 Тел. (342) 239-34-09, факс(342) 239-34-11 E-mail: <u>cgepo@mail.ru</u> <u>www.</u>59.rospotrebnadzor.ru

<u>от</u> <u>№</u>

«УТВЕРЖДАЮ» Главный врач

В.И. Семенов

Акт внедрения

в практическую деятельность ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае результатов диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы гигиенического и клинического анализа влияния факторов риска производственной среды химического предприятия на организм работающих и оптимизация лечебно-профилактических мероприятий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя заместителя главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» И.А. Муца, членами комиссии: заведующей отделом гигиены К.Е. Виленчик, заведующего отделом организации деятельности и информационных технологий С.Г. Серебренникова удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Л.А. Тараненко, используются в работе врачами учреждения при разработке программ производственного контроля за соблюдением санитарных правил на предприятиях Пермского края, специализирующихся на выпуске химических продуктов.

Председатель

И.А. Мун

Члены комиссии

К.Е. Виленчик

С.Г. Серебренников



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

УПРАВЛЕНИЕ
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЧЕЛОВЕКА ПО ПЕРМСКОМУ КРАЮ
(Управление Роспотребнадзора по
Пермскому краю)

614016, г. Пермь, ул. Куйбышева, 50 Тел. (342) 239-35-63, факс (342) 239-31-24 E-mail: urpn-permkrai@mail.ru.

ОКПО 75507314; ОГРН 1055901619168 ИНН/КПП 5904122386/590401001 ДО. СЭ. ГУ № ЯЗ/51-ГУ На №

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный государственный санитарный врач по Гермскому

краю

А.С. Сбоев

Акт внедрения

в практическую деятельность Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю результатов диссертационной работы Л.А. Тараненко «Научно-методические основы гигиенического и клинического анализа влияния факторов риска производственной среды химического предприятия на организм работающих и оптимизация лечебно-профилактических мероприятий»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя - заместителя руководителя Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, д.м.н. В.А. Хорошавина; членами комиссии: начальника отдела надзора по гигиене труда, к.м.н. В.Г. Костарева, заместителя начальника отдела надзора по гигиене питания, к.м.н. А.Н. Чиненковой удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Л.А. Тараненко, используются в работе специалистами Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю при осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора на промышленных объектах региона, специализирующихся на выпуске химических продуктов.

Председатель:

д.м.н.

Члены комиссии:

к.м.н.

K.M.H.

В.А. Хорошавин

В.Г. Костарев

А.Н. Чиненкова