

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 613.632:66

Алексеев В.Б.¹, Шур П.З.¹, Шляпников Д.М.¹, Костарев В.Г.²

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ЗДОРОВЬЕ РАБОТНИКОВ КОМПЛЕКСА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ФТАЛЕВОГО АНГИДРИДА И ФУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь;
²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, 614016, Пермь

При априорной оценке профессиональный риск для работников производства фталевого ангидрида характеризуется как средний (класс условий труда 3.2), основные вредные химические производственные факторы: фталевый ангидрид, фумаровая кислота, малеиновый альдегид, диметилбензол (до 5,9 ПДК_{м.р.}). Эти факторы определены как приоритетные в развитии негативных эффектов со стороны гепатобилиарной системы. Воздействие химических веществ носит интермиттирующий характер в течение смены, что требует выполнения контроля за содержанием в воздухе рабочей зоны химических веществ в виде среднесменных концентраций. У работников комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты происходит накопление со стажем в организме о-ксилола, фталевой и фумаровой кислот, концентрации которых достоверно выше ($p = 0,0001-0,03$) по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения (кратность превышения до 7 раз). Среди работников комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты не установлено статистически достоверных различий содержания о-ксилола, фталевой и фумаровой кислот в крови при выполнении работ в условиях тепловой нагрузки среды и в условиях с допустимыми параметрами микроклимата. Показано, что развитие нарушений гепатобилиарной системы у работников начинается с интенсификации свободно-радикального повреждения клеточных мембран (проявляется повышением содержания МДА крови относительно возрастной физиологической нормы и относительно показателя работников группы сравнения). При стаже работы до 5 лет накопление вторичных продуктов ПОЛ у работников сдерживает активация процессов антиоксидантной защиты. При стаже более 5 лет установлено развитие негативных эффектов со стороны печени: достоверно высокие уровни АсАТ ($p = 0,027$), при стаже более 10 лет – повышение в 1,4-1,5 раза уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови ($p = 0,0001 - 0,002$). Установлена высокая статистически достоверная причинно-следственная связь с условиями труда повышенного содержания билирубина общего в крови работников ($RR = 2,86$, 95% CI = 1,03 – 7,98; этиологическая доля 65,08%).

Ключевые слова: условия труда; производство фталевого ангидрида; негативное влияние на гепатобилиарную систему.

Для цитирования: Алексеев В.Б., Шур П.З., Шляпников Д.М., Костарев В.Г. Гигиеническая оценка влияния условий труда на здоровье работников комплекса по производству фталевого ангидрида и фумаровой кислоты. Гигиена и санитария. 2018; 97(1): 54-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-54-58>

Для корреспонденции: Шляпников Дмитрий Михайлович, зав. отд. анализа рисков для здоровья населения ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: shlyapnikov@fcrisk.ru

Alekseev V.B.¹, Shur P.Z.¹, Shlyapnikov D.M.¹, Kostarev V.G.²

HYGIENIC EVALUATION OF THE IMPACT OF WORKING CONDITIONS ON THE HEALTH OF WORKERS OF THE COMPLEX FOR PRODUCTION OF PHTHALIC ANHYDRIDE AND FUMARIC ACID

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation;

²Department of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance for the Perm region, 614016, Russian Federation

In a priori assessment, the professional risk for workers in the production of phthalic anhydride is characterized by an average (class of labor conditions - 3.2), the main harmful chemical production factors: phthalic anhydride, fumaric acid, maleic aldehyde, dimethylbenzene (MPC for single dose (MPCsd) - up to 5.9). These factors are identified as priority ones in the development of adverse effects from the side of the hepatobiliary system. The impact of chemicals is intermittent in character during the shift, which requires control of the content of chemicals in the air in the working area in the form of average shift concentrations. In workers of the complex for the production of phthalic anhydride and fumaric acid, there is an accumulation of o-xylene, phthalic and fumaric acid, whose concentrations are significantly higher ($p = 0.0001 - 0.03$) if compared with the reference parameters of the comparison group (the excess multiplicity up to 7 times). Among the workers of the phthalic anhydride and fumaric acid production complex, there were no established statistically significant differences in the blood content of o-xylene, phthalic acid and fumaric acids when performing work under conditions of thermal loading of the environment and under conditions with acceptable microclimate parameters. The development of disorders of the hepatobiliary system was shown to begin with the intensification of free radical damage to cell membranes (manifested by an increase in the MDA content of blood relative to the age physiological norm and relative to the index of workers in the comparison group). With a work experience of up to 5 years, the accumulation of secondary products of

lipid peroxidation (LPO) in workers is hampered by the activation of antioxidant protection processes. At the experience of more than 5 years, the development of adverse effects from the side of the liver has been established: significantly higher levels of aspartate aminotransferase (AST) ($p = 0.027$), in cases with an experience of more than 10 years - the level of total and direct bilirubin in blood serum is elevated by 1.4-1.5 times, $p = 0.0001 - 0.002$). There was found the statistically significant cause-and-effect relationship of the elevated total blood bilirubin content with labor conditions ($RR = 2.86$, 95% $CI = 1.03-7.98$, etiologic proportion 65.08%)

Key words: working conditions; production of phthalic anhydride; negative impact on the hepatobiliary system.

For citation: Alekseev V.B., Shur P.Z., Shlyapnikov D.M., Kostarev V.G. Hygienic evaluation of the impact of working conditions on the health of workers of the complex for production of phthalic anhydride and fumaric acid. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(1): 54-58. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-54-58>

For correspondence: Dmitriy M. Shlyapnikov, MD, PhD, Head of health risk analysis department of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation. E-mail: shlyapnikov@fcrisk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 15 September 2017

Accepted: 25 December 2017

Современные производства характеризуются использованием непрерывных, замкнутых технологических процессов с высокой степенью механизации. Санитарно-гигиенические условия труда на химических производствах связаны с воздействием комплекса факторов профессионального риска, ведущее значение среди которых имеют аэрозоли сложного химического состава однонаправленного действия с эффектом суммации. Их суммарная концентрация, как правило, выше соответствующих предельно допустимых концентраций (ПДК). Кратность превышения максимально разовых ПДК в производствах основных органических веществ составляла 3,5 – 10,0 ПДК, резиновых изделий 3 – 10 ПДК, стекловолокна – 1,5 ПДК [1]. На производстве фталевого ангидрида при выполнении работ по чистке и ремонту оборудования, отбору проб, концентрации фталевого ангидрида превышали ПДК до 3,7 ПДК [2, 3]. В зависимости от тропности, механизма действия и интенсивности химический фактор определяет нарушения состояния здоровья работников химической промышленности.

По результатам ряда исследований условия труда работников основных профессий в производстве фталевого ангидрида отнесены к вредным и опасным условиям труда с классом 3.2 и обуславливают средний профессиональный риск возникновения нарушений здоровья, что может привести к развитию профессиональных болезней лёгкой и средней степеней тяжести и росту хронической профессионально обусловленной патологии. При этом, химический фактор представлен комплексом вредных веществ 2-3-го классов опасности, такими как фталевый ангидрид и диметилбензол (ксилол) [2]. Ранее проведённые исследования указывают на различные респираторные синдромы, связанные с ингаляционным воздействием фталевого ангидрида [4 – 6]. В то же время химические вещества в условиях производства фталевого ангидрида могут оказывать воздействие на гепатобилиарную систему работающих [7]. Так, ксилол и отдельные его изомеры оказывают воздействие на печень [8, 9]. Ряд исследований показал, что влияния каждого изомера ксилола похожи [10, 11], а действие смеси изомеров ксилола имеет аналогичный результат в развитии токсичности [12]. По данным Dolara P. и соавт., реакция на печени на ортоксилол приводит к увеличению её ферментативной активности [13]. Количественно определяемые сдвиги различных биохимических показателей, отражающих изменения систем организма, в ряде случаев являются наиболее ранними информативными признаками действий производственных факторов.

Целью работы было выполнить гигиеническую оценку развития негативных эффектов со стороны гепатобилиарной системы работников основных групп профессий комплекса по производству фталевого ангидрида и фумаровой кислоты.

Материал и методы

Проводили изучение условий труда основных групп профессий комплекса по производству фталевого ангидрида и фумаровой кислоты. Таковыми профессиями являются аппаратчики:

– абсорбции,

– подготовки сырья и отпуска полуфабрикатов и продукции, – окисления, – конденсации, – чешуирования, – производства химических реактивов, – осаждения.

Работы выполнили в соответствии с Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

Для изучения влияния факторов производственной среды на здоровье трудящихся химического комплекса выполнялось обследование группы наблюдения (68 работников (мужчины)) производства фталевого ангидрида, средний возраст которых составил $38,04 \pm 1,47$ лет, средний стаж – $8,33 \pm 0,69$ года. В группу сравнения включён 41 работник (мужчины), выполняющий работу вне профессионального контакта с факторами производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты, средний возраст – $39,71 \pm 1,93$ лет, средний стаж – $7,82 \pm 0,68$ года. Работники обеих групп были распределены на стажевые подгруппы: со стажем работы 5 лет – стажевая группа № 1, от 5,1 до 10 лет – стажевая группа № 2, более 10 лет – стажевая группа № 3.

В соответствии с особенностями условий труда работники группы наблюдения были дополнительно распределены на подгруппы: подгруппа А – выполняющие работы в условиях сочетания воздействия химических веществ и тепловой нагрузки среды, средний возраст которых составил $39,36 \pm 2,14$ года, средний стаж – $8,67 \pm 1,01$ года; подгруппа В – выполняющие работы в условиях с показателями микроклимата в пределах нормативных значений и воздействием химических веществ, средний возраст которых составил $36,80 \pm 2,1$ года, средний стаж – $8,01 \pm 0,94$ года.

Исследование биологических сред работников на содержание индикаторных показателей экспозиции химических факторов производственной среды включало определение в крови о-ксилола, фумаровой кислоты. Фталевый ангидрид подвергается быстрому гидролизу до фталевой кислоты при контакте с водой, подобная реакция происходит и в организме человека. Таким образом, фталевая кислота, является основным продуктом распада ангидрида [14], что обусловило определение фталевой кислоты в крови работников. Анализ химических соединений в биосредах (кровь) проводили в соответствии с методиками выполнения измерений, которые прошли метрологическую аттестацию в соответствии с ГОСТ Р 8.563-96¹. Исследования на содержание о-ксилола выполняли методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» на капиллярной колонке HP-FFAP длиной 50 м диаметром 0,32 мм · 0,50 мкм с детектором ионизации в пламени в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.765-99². Определение

¹ ГОСТ Р 8.563-2009 Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Методики (методы) измерений.

² МУК 4.1.765-99 Газохроматографический метод количественного определения ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (кровь).

Оценка условий труда работников группы наблюдения при воздействии химических факторов и показателей микроклимата

Профессия	Разряд	Класс условий труда по степени вредности и/или опасности в соответствии с Р 2.2.2006–05	
		химический фактор	микроклимат
Подгруппа А			
Аппаратчик:			
чешуирования (паллетизатор)	4	3.1	3.1
чешуирования (автомат)	4	3.1	3.1
чешуирования (кристаллизация)	4	3.2	3.1
чешуирования	3	3.1	3.1
производства химических реактивов	6	3.2	3.1
осаждения	5	3.2	3.1
Подгруппа В			
Аппаратчик:			
окисления	6	3.2	2
производства химических реактивов		3.2	2
подготовки сырья и отпуска полуфабрикатов и продукции	4	3.2	2
конденсации	5	3.2	2
абсорбции	5	3.2	2
кристаллизации	5	3.2	2

фталевой и фумаровой кислот в крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе с диодно-матричным детектором (Agilent Technologies, США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.2772-10³. Всего выполнено 506 элементоопределений в крови.

Диагностические процедуры осуществляли с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 2008 г., в гармонизации с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). От каждого работника, включенного в группы, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании.

Объём исследований включал показатели, определяемые унифицированными биохимическими методами с использованием автоматического биохимического анализатора «Konelab» [15]. Показатели подобраны с учётом этиопатогенетического механизма развития негативных эффектов со стороны гепатобилиарной системы при воздействии производственных химических факторов [13, 16–18] и позволяют оценить: состояние клеток печени и выделительно-концентрационной функции желчевыводящей системы (активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), уровень общего и прямого билирубина в сыворотке крови); состояние оксидантной и антиоксидантной систем (содержание малонового диальдегида (МДА), уровень общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови).

В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей использованы возрастные физиологические уровни и уровни лабораторных показателей работников групп сравнения. Контроль качества выполняемых диагностических исследований обеспечен ведением внутрिलाбораторного контроля каче-

ства (приказ МЗ РФ от 07.02.2000 г. № 45), участием в Федеральной системе внешней оценки качества (сертификат лаборатории № 10843 по биохимическим исследованиям) и в международной системе оценки качества лабораторных исследований EQAS (сертификат лаборатории № 9473).

Оценку связи «концентрация вещества в крови – маркер ответа» описывали с использованием модели нелинейной логистической регрессии (Е.М. Четыркин, 1977). Оценка параметров моделей выполнена с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряжённых с приложениями MS-Office. Оценку достоверности и адекватности полученных моделей осуществляли по критерию Фишера, коэффициенту детерминации и *t*-критерию Стьюдента. Предварительно выполнено исследование распределений случайных величин, соответствующих анализируемым показателям, которое позволило установить их согласованность с законом нормального распределения. В качестве критерия согласия использовали χ -квадрат. При ненормальном распределении оценка достоверности проводилась по критерию Манна – Уитни. Критерием статистической значимости являлась величина $p < 0,05$.

Результаты

На организм работников, обслуживающих производство фталевого ангидрида, воздействует комплекс вредных производственных факторов химической природы. Химический фактор представлен фталевым ангидридом, фумаровой кислотой, малеиновым альдегидом и диметилбензолом (смесь 2-, 3-, 4-изомеров) (ксилолы), являющиеся веществами 2-3-го классов опасности. На рабочих местах в воздухе рабочей зоны концентрации вредных веществ несут интермиттирующий характер в течение смены: от 0,5 ПДК_{м.р.} до 5,9 ПДК_{м.р.}. Так, фактическая концентрация фурандиона (малеиновый ангидрид) составила 1,2–3,0 мг/м³ (ПДК_{м.р.} 1,0 мг/м³), изобензофуран-1,3-диона (фталевого ангидрида) – 0,26–5,90 мг/м³ (ПДК_{м.р.} 1,0 мг/м³). Концентрации о-ксилола не превысили ПДК и составили 20–100 мг/м³ (ПДК_{м.р.} 150 мг/м³), среднесменная концентрация – 26,4 мг/м³ (при ПДК_{ср.см.} 50 мг/м³). Согласно Руководству Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», условия труда работников основных профессий комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты при воздействии химического фактора определены как вредные: класс условий труда 3.1–3.2. Тепловая нагрузка среды (ТНС-индекс) на ряде рабочих мест составила 25,3–28,0 °С, что до 2,8 °С выше предельно допустимого уровня (ПДУ 25,2 °С) (таблица).

При оценке содержания индикаторных показателей экспозиции химических факторов производственной среды в крови между работниками подгрупп А и В группы наблюдения не установлено достоверных отличий среднегрупповых концентраций о-ксилола, фталевой и фумаровой кислот ($p > 0,05$).

Содержание в крови о-ксилола установлено у 100% обследованных работников группы наблюдения. Среднегрупповая концентрация о-ксилола достоверно выше ($p = 0,03$) по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения, кратность превышения составила 1,2 раза. Сравнительная оценка содержания фталевой и фумаровой кислот в крови работников группы наблюдения и группы сравнения показала достоверно более высокие концентрации ($p < 0,001$) фталевой и фумаровой кислот в крови работников группы наблюдения соответственно в 3 и 7 раз. Фталевая кислота в крови обнаружена у 100% обследованных группы наблюдения, в группе сравнения – у 28% обследованных. Фумаровая кислота в крови обнаружена у 53% обследованных в группе наблюдения, в группе сравнения – у 26% обследованных.

При оценке содержания в крови исследуемых веществ в зависимости от стажа работы установлено, что содержание фумаровой кислоты в крови работников комплекса производства фталевого альдегида выше показателя соответствующих стажевых групп сравнения в 2,3–3,1 раза ($p = 0,003–0,048$), содержание фталевой кислоты – в 1,26–2,66 раза выше ($p = 0,002–0,005$). У работников комплекса производства фталевого альдегида

³ МУК 4.1.2772-10 Определение массовой концентрации фталевой кислоты в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

установлено, связанное со стажем, нарастание концентраций в крови: у работников при стаже более 10 лет уровень о-ксилола выше в 1,5 раза относительно показателя в группе работников со стажем до 5 лет ($p = 0,002$); фумаровой и фталевой кислот – в 1,2–3,0 раза соответственно относительно данных показателей у работников со стажем от 5 до 10 лет ($p = 0,0001$).

При анализе показателей, характеризующих процессы перекисного окисления липидов и свободно-радикальное окисление в подгруппах А и В работников комплекса производства фталевого ангидрида, не установлено статистически достоверных различий в уровне МДА и общей АОА ($p = 0,5$ и $p = 0,41$ соответственно).

У работников комплекса производства фталевого ангидрида со стажем работы до 5 лет установлены достоверные связи между уровнем МДА в плазме крови и уровнем в крови фумаровой и фталевой кислот ($R^2 = 0,69–0,76$). Уровень МДА в плазме крови обследованных работников данной стажевой группы ($2,85 \pm 0,22$ мкмоль/дм³) достоверно превысил в 1,2 раза возрастную физиологическую норму и аналогичный показатель в крови работников группы сравнения со стажем работы до 5 лет ($2,44 \pm 0,19$ мкмоль/дм³) ($p = 0,006–0,008$). При этом у работников группы наблюдения данной стажевой группы установлена активация антиоксидантной активности: частота регистрации проб с повышенной общей АОА плазмы крови составила 29,4%, при 5,9% проб в соответствующей стажевой группе сравнения (кратность различий – 4,9 раза, $p = 0,004$). Установлены достоверные зависимости повышения общей АОА плазмы крови работников со стажем работы до 5 лет при повышенном содержании фумаровой и фталевой кислот в крови ($R^2 = 0,64–0,92$).

С увеличением стажа работы у работников комплекса производства фталевого ангидрида установлена интенсификация свободно-радикального повреждения клеточных мембран: у работников со стажем от 5 до 10 лет снижен уровень АОА в 1,3 раза относительно работников со стажем до 5 лет ($p = 0,0001$). При стаже более 10 лет уровень МДА в плазме крови ($2,83 \pm 0,35$ мкмоль/дм³) достоверно превысил в 1,4 раза показатель в крови работников группы сравнения ($2,03 \pm 0,39$ мкмоль/дм³, $p = 0,0001$). Количество случаев регистрации повышенного уровня МДА в плазме крови составило 66,7% при отсутствии таковых проб в группе сравнения ($p = 0,019$).

При оценке активности внутриклеточных ферментов печени установлено достоверное повышение в 1,3 раза активности АсАТ в сыворотке крови работников группы наблюдения ($30,55 \pm 4,32$ Е/дм³) относительно аналогичного показателя в группе сравнения ($24,13 \pm 3,61$ Е/дм³, $p = 0,027$). Установлена достоверная связь между активностью АсАТ в сыворотке крови и содержанием фумаровой кислоты в крови ($R^2 = 0,85$). При сравнении активности АсАТ в сыворотке крови между подгруппами А и В работников комплекса производства фталевого ангидрида не установлено статистически достоверных различий ($p = 0,185$).

При оценке состояния клеток печени и выделительно-концентрационной функции желчевыводящих путей установлено достоверное повышение в 1,4–1,5 раза уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови работников группы наблюдения со стажем работы более 10 лет относительно аналогичных показателей в группе сравнения ($p = 0,0001–0,002$). Установлено достоверное повышение уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови работников группы наблюдения от содержания фумаровой и фталевой кислот в крови ($R^2 = 0,37–0,89$).

Результаты эпидемиологического анализа позволили установить статистически достоверную причинно-следственную связь *высокого* содержания билирубина общего, характеризующего нарушение состояния клеток печени, у работников производства фталевого ангидрида с условиями труда: RR = 2,86, 95% CI = 1,03 – 7,98; этиологическая доля составила 65,08%, степень связи с условиями труда – высокая.

Обсуждение

На работников, обслуживающих производство фталевого ангидрида, воздействие химических веществ носит интермиттирующий характер в течение смены. При этом из всех воздействующих на работников химических веществ (фталевый ангидрид, фумаровая кислот, малеиновый альдегид и диметилбензол

(смесь 2-, 3-, 4-изомеров) (ксилолы)), величина среднесменной ПДК нормируется только для диметилбензола. Согласно Руководству Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», условия труда работников основных профессий комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты при воздействии химического фактора определены как вредные (1-я и 2-я степени вредности) и вызывают риск возникновения нарушений здоровья в виде роста хронической профессионально обусловленной патологии.

Определённое значение для оценки нарушений здоровья, вызванных факторами экспозиции, имеют показатели содержания в биосредах токсических веществ и их метаболитов. Среди работников комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты не установлено статистически достоверных различий содержания о-ксилола, фталевой и фумаровой кислот в крови при выполнении работ в условиях тепловой нагрузки среды и в условиях с допустимыми параметрами микроклимата ($p > 0,05$). Относительно показателей группы сравнения в крови работников комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты определены достоверно высокие содержания о-ксилола ($p = 0,03$), фталевой ($p < 0,001$) и фумаровой ($p < 0,001$) кислот.

С увеличением стажа работы у работников производства фталевого ангидрида выявлено накопление в крови химических факторов производства: при стаже более 10 лет уровень о-ксилола выше в 1,5 раза относительно показателя в группе работников со стажем до 5 лет ($p = 0,002$); фумаровой и фталевой кислот – в 1,2–3,0 раза соответственно относительно данных показателей у работников со стажем от 5 до 10 лет ($p = 0,0001$). Это позволяет характеризовать содержание в крови указанных веществ в качестве индикаторных показателей экспозиции химических факторов производственной среды **комплекса** производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты.

В патогенезе токсической гепатопатии (гепатита) большое значение придаётся воздействию свободных радикалов, образующихся при метаболизме химических веществ и перекисному окислению микросомальных липидов [18]. У работников производства фталевого ангидрида в условиях установленной экспозиции химических веществ развитие нарушений гепатобилиарной системы начинается с интенсификации свободно-радикального повреждения клеточных мембран. Так, при стаже работы до 5 лет выявлена активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), что подтверждается достоверно высоким уровнем МДА, относительно физиологической нормы и показателей группы сравнения ($p = 0,006–0,008$). Полученные данные согласуются с проведёнными исследованиями Tang D.C. и соавт. о повышении содержания МДА при воздействии смеси, которая содержит ксилон в низкой концентрации [17]. С учётом этого при стаже работы до 5 лет накопление вторичных продуктов ПОЛ сдерживает активация процессов антиоксидантной защиты (отмечено повышение общей АОА плазмы крови у работников со стажем до 5 лет относительно показателя в группе сравнения ($p = 0,004$)). С увеличением стажа работы более 5 лет у работников отмечается снижение процессов антиоксидантной защиты: уровень АОА плазмы крови в 1,3 раза ниже относительно работников со стажем до 5 лет ($p = 0,0001$).

В дальнейшем, с увеличением стажа работы более 5 лет, отмечается развитие негативных эффектов со стороны печени. При этом биохимическими показателями повреждения печени являются повышение активности АсАТ, АлАТ [16]. Так, у работников установлено достоверное повышение активности АсАТ в сыворотке крови относительно аналогичного показателя в группе сравнения ($p = 0,027$). У работников со стажем работы более 10 лет развитие негативных эффектов со стороны клеток печени проявляется достоверным повышением в 1,4–1,5 раза уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови работников ($p = 0,0001–0,002$).

Заключение

На работников, обслуживающих производство фталевого ангидрида, воздействует комплекс вредных производственных факторов. Условия труда работников основных профессий ком-

плекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты при воздействии химического фактора определены как вредные: класс условий труда 3.1–3.2.

Приоритетным производственным фактором в развитии негативных эффектов со стороны гепатобилиарной системы является химический (фталевый ангидрид, фумаровая кислот, малеиновый альдегид и диметилбензол (смесь 2-, 3-, 4-изомеров)). Воздействие химических веществ носит интермитирующий характер в течение смены, что требует выполнения контроля за содержанием в воздухе рабочей зоны концентраций химических веществ в виде среднесменных концентраций. У работников комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты с увеличением рабочего стажа происходит накопление в крови о-ксилола, фталевой и фумаровой кислот; концентрации данных контаминантов достоверно выше ($p = 0,0001–0,03$) по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения, кратность превышения составила до 7 раз, что позволяет характеризовать содержание в крови указанных веществ в качестве биомаркеров показателей экспозиции химических факторов производственной среды. При этом среди работников комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты не установлено статистически достоверных различий содержания о-ксилола, фталевой и фумаровой кислот в крови при выполнении работ в условиях тепловой нагрузки среды и в условиях с допустимыми параметрами микроклимата ($p > 0,05$).

У работников комплекса производства фталевого ангидрида и фумаровой кислоты развитие нарушений гепатобилиарной системы начинается с интенсификации свободнорадикального повреждения клеточных мембран, что проявляется в виде повышенного содержания конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида плазмы крови, в 1,2 раза возрастной физиологической нормы ($p = 0,008$) и показателя в крови работников группы сравнения ($p = 0,006$). При этом накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов у работников при стаже работы до 5 лет сдерживает активация процессов антиоксидантной защиты ($p = 0,004$).

В дальнейшем, с увеличением стажа работы более 5 лет, отмечается развитие негативных эффектов со стороны печени и желчевыводящих путей. Установлены достоверно высокие уровни биохимических показателей повреждения печени: повышение активности АсАТ в сыворотке крови ($p = 0,027$), у работников при стаже более 10 лет – повышение в 1,4–1,5 раза уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови ($p = 0,0001–0,002$).

Установлена высокая статистически достоверная причинно-следственная связь с условиями труда повышенного содержания билирубина общего в крови работников производства фталевого ангидрида (RR = 2,86; 95% CI = 1,03–7,98; этиологическая доля 65,08%).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература (п.п. 4-14, 17, 18 см. References)

1. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Капцов В.А., Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Галимова Р.Р. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса. *Анализ риска здоровью*. 2016; (3): 88-97.
2. Салимгареева Т.М., Каримова Л.К., Бейгул Н.А., Маврина Л.Н., Гимаева З.Ф. Гигиенические аспекты оценки условий труда и их влияние на здоровье работников, занятых в производстве фталевого ангидрида. *Пермский медицинский журнал*. 2015; 32(4): 92-6.
3. Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А. *Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза: монография*. Пермь; 2016.
15. Карпищенко А.И. *Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

16. Ивашкин В.Т. Иммунный гомеостаз и иммунные заболевания печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 19(3): 4-12.

References

1. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Kapstov V.A., Karimova L.K., Gimaeva Z.F., Galimova R.R. Occupational risks for health of the workers of the chemical complex. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016; (3): 88-97. (in Russian)
2. Salimgareeva T.M., Karimova L.K., Beygul N.A., Mavrina L.N., Gimaeva Z.F. Hygienic aspects for assessment of labour conditions and their influence on healthy workers engaged in phthalic anhydride industry. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 32(4): 92-6. (in Russian)
3. Zaytseva N.V., Lanin D.V., Chereshev V.A. *The Immune and Neuroendocrine Regulation in the Conditions of Influence of Chemical Factors of Various Origins [Immunnaya i neuroendokrinnaya regulyatsiya v usloviyakh vozdeystviya khimicheskikh faktorov razlichnogo geneza: monografiya]*. Perm'; 2016. (in Russian)
4. Jeppsson M.C., Jönsson B.A., Kristiansson M., Lindh C.H. Identification of covalent binding sites of phthalic anhydride in human hemoglobin. *Chem. Res. Toxicol.* 2008; 21(11): 2156-63.
5. Keskinen H. *The Nordic Expert group for Criteria Documentation of health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. Cyclic acid Anhydrides*. Stockholm; 2004.
6. Nielsen J., Welinder H., Schutz A., Skerfving S. Specific antibodies against phthalic anhydride in occupationally exposed subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82(1): 126-33.
7. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 20. Phthalic anhydride. Available at: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/85449.pdf>
8. Adams J.C., Dills R.L., Morgan M.S., Kalman D.A., Pierce C.H. A physiologically based toxicokinetic model of inhalation exposure to xylenes in Caucasian men. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2005; 43(2): 203-14.
9. Rajan T.S., Malathi N. Health Hazards of Xylene: A Literature Review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8(2): 271-4.
10. Niaz K., Bahadar H., Maqbool F., Abdollahi M. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J.* 2015; 14: 1167-86.
11. Poulin P., Krishnan K. A mechanistic algorithm for predicting blood: air partition coefficients of organic chemicals with the consideration of reversible binding in hemoglobin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996; 136: 131-7.
12. Saillenfait A.M., Gallissot F., Morel G., Bonnet P. Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. *Food Chem. Toxicol.* 2003; 41(3): 415-29.
13. Dolara P., Lodovici M., Buffoni F., Buiatti E., Baccetti S., Ciofini O., et al. Variations of some parameters of enzyme induction in chemical workers. *Ann. Occup. Hyg.* 1982; 25(1): 27-32.
14. Andres G.O., Granados A.M., Rossi R.H. Kinetic study on the hydrolysis of phthalate anhydride and aryl hydrogen phthalate. *J. Org. Chem.* 2001; 66(23): 7653-7.
15. Karpishchenko A.I. *Clinical Laboratory Diagnostics: Programs and Algorithms [Meditsinskaya laboratornaya diagnostika: programmy i algoritmy]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
16. Ivashkin V.T. Immunological homeostasis and immune diseases of liver. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2009; 19(3): 4-12. (in Russian)
17. Tang D.C., Xu L. Study on lipid peroxidation in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Chinese Occup. Med.* 2005; (2): 016.
18. Wang P., Gao Y.M., Sun X., Guo N., Li J., Wang W., et al. Hepatoprotective effect of 2'-O-galloylhyperin against oxidative stress-induced liver damage through induction of Nrf2/ARE-mediated antioxidant pathway. *Food Chem. Toxicol.* 2017; 102: 129-42.

Поступила 15.09.17
Принята к печати 25.12.2017