

London: English universities Press Ltd., 1968.
 37. Springer T.A. Traffic signals for lymphocytes recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm / T.A. Springer // Cell. – 1994. – V. 76, Is. 2. – P. 301-314. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90337-9
 38. T cell-derived IL-17 mediates epithelial changes in the airway and drives pulmonary neutrophilia / L.K. Fogli, M.S. Sundrud, S. Goel [et al.]

// J. Immunol. – 2013. – V. 191(6). – P. 3100-3111. DOI: 10.4049/jimmunol.1301360
 39. The immune system – is it relevant to cancer development, progression and treatment? / R.J. Prestwich, F. Errington, P. Hatfield [et al.] // Clin. Oncol. – 2008. – V. 20. – P. 101-112. DOI: 10.1016/j.clon.2007.10.011
 40. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response

and sepsis / A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2015. – V. 63. – P. 41-52. DOI: 10.1007/s00005-014-0310-1

41. Yang D. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // J. Leukoc. Biol. – 2000. – V. 68(1). – P. 9-14.

Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, О.В. Долгих, Т.В. Нурисламова
АССОЦИАТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ И ИММУНОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕГАЗОДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В РАЗЛИЧНЫХ СТАЖЕВЫХ ГРУППАХ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.06

УДК 54.06:575:576:616

Проведен ассоциативный анализ результатов исследования уровня контаминации биосред ароматическими углеводородами и иммунотропных эффектов у работников различных стажевых групп, занятых на предприятиях по добыче нефти и газа. Анализ результатов исследований позволил выявить цепочки устойчивых ассоциативных связей: содержание ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны – уровень контаминации крови работников бензолом и его гомологами – стаж работы – иммуносупрессия.

Ключевые слова: контаминация биосред углеводородами, CD-маркеры, полиморфизм генов.

The aim of this work was an association analysis of the study results of the biological media contamination level by aromatic hydrocarbons and immunotropic effects in workers of various employment groups working in oil and gas production enterprises.

An analysis of the research results allowed us to identify chains of stable associative relationships: the content of aromatic hydrocarbons in the working area air - the level of blood contamination of workers with benzene and its homologues - work experience - immunosuppression.

Keywords: biological media contamination with hydrocarbons, CD markers, gene polymorphism.

Введение. В числе отраслей хозяйства, определяющих уровень научно-технического прогресса страны и ее экономическое развитие, одно из ведущих мест принадлежит нефтегазодобывающей промышленности. Эта отрасль является базовым сегментом российской промышленности и является достаточно опасной для здоровья ее работников [6]. Нарушение состояния здоровья, связанное с работой на нефтегазодобывающем предприятии, обусловлено комплексом неблагоприятных факторов производственной среды [1, 4]. Основным и постоянным химическим производственным факто-

ром является сумма различных углеводородов (бензол, его гомологи) [5], основной путь поступления которых в организм – ингаляционный. При воздействии паров бензола и его гомологов через органы дыхания в результате диффузии через альвеолярные капилляры происходит прямое попадание контаминаントов в кровеносное русло [2], что оказывает негативное влияние на широкий спектр функционально-метаболических систем на молекулярном, клеточном и системном уровнях [3]. Работы по оценке генотоксического эффекта ароматических углеводородов показывают, что профессиональный контакт с данными продуктами является источником окислительного стресса и повреждения ДНК [1]. Сохранение профессионального здоровья, профессионального долголетия при помощи современных технологий, снижение уровня заболеваемости и травматизма – одна из основных задач общества, важнейшая функция государства и основа его социальной политики.

Целью данной работы являлся ассоциативный анализ результатов ис-

следования уровня контаминации биосред ароматическими углеводородами и иммунотропных эффектов у работников различных стажевых групп, занятых на предприятиях по добыче нефти и газа.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись воздух рабочей зоны, биологическая среда (кровь) работающих на объектах нефтегазодобычи (группа наблюдения, n=298) и работников административного аппарата управления (группа сравнения, n=80), в том числе с патологией сердечно-сосудистой системы. Отбор проб воздуха рабочей зоны на содержание ароматических углеводородов: бензола, толуола, этилбензола, о-, м-п-ксилола, проводился в сорбционные трубы с последующей термодесорбией и анализом на газовом хроматографе «Кристалл-5000». Исследование крови выполнялось методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе, на капиллярной колонке HP-FFAP с детектором ионизации в пламени. В качестве критерии оценки содержания ароматических углеводо-

ФНЦ МПТ УРЗН, г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель, znv@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-2356-1145, **УЛЯНОВА Татьяна Сергеевна** – д.м.н., зав. отделом, ulanova@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0002-9238-5598, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **НУРИСЛАМОВА Татьяна Валентиновна** – д.м.н., зав. лаб., nurat@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0002-2344-3037.

родов в крови работающих на объектах нефтегазодобычи использовали фоновые региональные уровни.

Определение маркеров дифференциации лимфоцитов (CD95+, CD127+), уровень экспрессии к фактору некроза опухоли-α 1-го типа TNFR, белков bcl-2, bax, внутриклеточного маркера апоптоза p53-протеина определяли цитофлюориметрическим методом, основанным на взаимодействии соответствующих моноклональных антител к мембранным рецепторам. Сбор данных проводили на проточном цитометре FACSCalibur. Содержание IgG, специфического к бензолу, определяли аллергосорбентным методом.

Изучение встречаемости полиморфизма генов основывалось на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе BioRAD CFX96. Выполнено генетическое диагностическое исследование вклада генотипов кандидатных генов в развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы: ген аддукцина *ADD1 rs 4961 Gly460Trp*, цитохром *CYP1A1 rs 1048943 C/T*, рецептор дофамина *DRD2 rs 1800497 C/T*, ген скурфина *FOXP3 rs 37615 47 T(-3499)C*, главный комплекс гистосовместимости *HLA-DRA rs 3135388 C/T*, ген рецептора интегрина *ITGA2 rs 1126643 C807T*, ген окислительного рецептора ЛПНП *OLR1 rs 1050283 C1073T*, ген обратной транскриптазы теломеразы *TERT rs 10054203 C309G*, ген фактора некроза опухоли *TNF rs 1800629 G4682A*, ген опухолевого супрессора *TP53 rs 1042522 Pro72Arg*.

Математические модели, описывающие анализируемые зависимости, оценивали по критерию Фишера ($F>3,86$). Анализ иммунологических исследований и оценку параметров моделей выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0, оценивался параметрический t-критерий Стьюдента и U-Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p\leq 0,05$. Оценка частоты полиморфизмов генов на соответствие произведена по равновесию Харди-Вайнберга. Для парных сравнений также использовалась поправка Бонферони, устанавливающая уровень значимости $p<0,008$.

Результаты и обсуждение. За период проведения наблюдений (апрель-сентябрь 2019 г.) концентрации бензола и его гомологов в воздухе рабочей зоны изменились: бензола - в диапазоне от 0,0003 до 0,0008 мг/м³, толуола - от 0,0003 до 0,0012, ксиола - от 0,0003 до 0,0025 мг/м³. Одновремен-

ное содержание в воздухе рабочей зоны комбинации высокоопасных химических веществ бензола и его гомологов II класса опасности при длительной экспозиции оказывает суммарное воздействие и усиливает действие друг друга.

В процессе исследований установлено, что средние концентрации бензола, толуола, этилбензола и о-ксиола во всех исследуемых пробах крови работников группы наблюдения были выше, чем в крови работников группы сравнения в 1,5, 1,2, 1,2 и 1,6 раза соответственно. Содержание п, м-ксиола в крови групп наблюдения и сравнения не установлено (табл.1).

Были обследованы работники, находившиеся в контакте с вредными производственными факторами от 1 года и более 20 лет. На основании полученных результатов химического анализа крови (табл. 2) установлено, что среднегрупповое содержание бензола, толуола и о-ксиола в крови лиц рабочих профессий статистически значимо увеличивалось со стажем работы: с 0,00041, 0,00043 и 0,00024 мг/

дм³ соответственно при стаже до 10 лет до 0,00084, 0,00078 и 0,00064 мг/дм³ при стаже 20 лет и более. Содержание бензола, толуола и о-ксиола в крови работников административного аппарата также увеличивалось в зависимости от стажа: с 0,00029, 0,00036 и 0,00016 мг/дм³ соответственно при стаже до 10 лет до 0,00054, 0,00051 и 0,00036 мг/дм³ при стаже 20 лет и более. Средние концентрации бензола, толуола и о-ксиола в крови обследуемых рабочих статистически значимо выше в 1,8 раза ($p<0,05$), чем в крови лиц группы сравнения. Изучение содержания бензола и его гомологов в крови работающих в зависимости от стажа в диапазоне концентраций для бензола 0,00041-0,00084 мг/дм³ и о-ксиола 0,00024-0,00064 мг/дм³ позволило установить значимую зависимость. В процессе моделирования получены статистически значимые линейные зависимости концентрации бензола и о-ксиола, обнаруженных в крови работников предприятия нефтегазодобывающей промышленности, от стажа работы, описываемые урав-

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания контаминантов в крови лиц групп наблюдения и сравнения

Показатель	Фоновые уровни, мг/мл	Группа сравнения (M±m), n=80	Группа наблюдения (M±m), n=298	P ₁	P ₂
Бензол	0	0,00043±0,00008	0,00057±0,00005	0,00	0,00
о-ксиол	0	0,0003±0,00011	0,00037±0,00008	0,00	0,00
п, м-ксиол	0	0±0	0±0	0,01	0,00
Толуол	0	0,00045±0,00007	0,00054±0,00004	0,00	0,00
Этилбензол	0	0,00006±0,00004	0,00009±0,00004	0,06	0,00

Примечание. P₁ – различие с фоновыми концентрациями по средним значениям; P₂ – межгрупповое различие по средним значениям.

Таблица 2

Результаты биомониторинга работающих на объектах нефтегазодобычи в зависимости от стажа в группах наблюдения и сравнения (концентрация, мг/дм³)

Ингредиент	Группа сравнения (M±m)	Группа наблюдения (M±m)	Межгрупповое различие по средним (p)
Стаж от 1 до 10 лет (n=185)			
Бензол	0,00029±0,00012	0,00041±0,00006	0,00
О-ксиол	0,00016±0,00012	0,00024±0,00004	0,00
Толуол	0,00036±0,00009	0,00043±0,00006	0,00
Стаж от 11 до 20 лет (n=100)			
Бензол	0,00039±0,00013	0,00055±0,00010	0,00
О-ксиол	0,00032±0,00021	0,00041±0,00018	0,00
Толуол	0,00045±0,00013	0,00052±0,00008	0,00
Стаж более 20 лет (n=93)			
Бензол	0,00054±0,00012	0,00084±0,00006	0,00
О-ксиол	0,00036±0,00026	0,00064±0,00017	0,00
Толуол	0,00051±0,00015	0,00078±0,00004	0,00

нением вида: $y=0,00037+0,00001x$ и $y=0,00013+0,00001x$.

На основании анализа полученных зависимостей можно сделать вывод, что скорость контаминации бензолом и о-ксилолом крови работников группы наблюдения пропорциональна стажу работы и имеет линейную зависимость. Установленный коэффициент детерминации для бензола составил $R^2=0,68$, для о-ксилола коэффициент детерминации стремится к 1 ($R^2=0,81$), что характеризует полученные модели как статистически значимые линейные зависимости.

Наблюдаются статистически значимые отклонения показателей CD-иммунограммы в сравнении с референтным уровнем: повышенны содержание транскрипционного фактора *p53* у 100,0% работников основных профессий, уровень рецептора гистосовместимости TNFR (75,0% работников), *bcl2* (68,8% работников), продукция T-reg лимфоцитов (56,2% работников), активированы проапоптотические факторы – *Annexin V* негативные клетки (56,2% работников), *Annexin V* позитивные клетки (87,5% работников), *bax* (68,8% работников), а также угнетен рецептор клеточной гибели CD95⁺ (87,5% работников), контролирующих агрессию иммунного ответа ($p<0,05$). У работников группы наблюдения выявлено статистически значимое угнетение содержания активационного клеточного маркера CD95⁺, отвечающего за реализацию клеточной гибели, по отношению к группе контроля в 1,4 раза (у 87,5% работников основной группы наблюдения, у 75,0% в контроле). Также наблюдается повышение по отношению к контролю уровня *Annexin V* негативных клеток в 1,2 раза, что указывает на преимущественную гибель клеток по пути апоптоза (статистически значимых различий не выявлено). Статистически значимо повышен уровень специфической сенсибилизации IgG к бензолу у 51,2% работников основных профессий по отношению к норме. Повышено содержание специфического IgG к бензолу (на 9,6%) по отношению к группе контроля без статистически значимых различий, $p>0,05$. У работников основных профессий полученные данные свидетельствуют о чрезмерной активации скорости жизненного цикла иммунных клеток и одновременном угнетении рецепторной активности иммунокомпетентных клеток.

Сравнительная оценка показателей иммунного статуса работников, стаж

которых превышает 20 лет, с выборкой работников со стажем работы менее 20 лет показала стабильно высокий уровень специфической сенсибивности по отношению к группе контроля начиная со «стажевого периода» в 10 лет. Наблюдаемое только в этом периоде статистически значимое угнетение активационного маркера CD95⁺ по отношению к контрольной группе в целом может свидетельствовать о снижении процессов контроля клеточной гибели, что наряду с имеющимися полиморфными изменениями кандидатных генов может привести к формированию негативных эффектов со стороны иммунной (автоиммунные процессы), нервной (астено-невротический синдром, синдром Альцгеймера), сердечно-сосудистой (гипертония, атеросклероз) систем. Уровень специфической чувствительности к бензолу по критерию IgG к бензолу возрастает с $0,173\pm 0,02$ при стаже работы до 10 лет до $0,194\pm 0,033$ при стаже >20 лет. Однако одновременно нивелируется статистическая значимость разницы с аналогичной по возрасту группой сравнения, что, вероятно, связано с миграцией работников, проработавших в контакте с вредными условиями труда и переведенных на административные должности в связи с противопоказаниями. Аналогичная тенденция наблюдается в стажевых группах в отношении онкосупрессорного транскрипционного фактора *p53*.

По отношению к группе контроля установлены повышенные уровни частоты вариантного аллеля следующих генов: гены регуляции процессов нервной системы – ген дофаминового рецептора *DRD2 rs1800497*, гены иммуноассоциированных белков – ген *HLA-DRA rs3135388*, ген его корецептора *TNF rs1800629*, ген теломеразы *TERT rs10054203*, ген *p53 rs1042522*; гены, ассоциированные с обменными процессами, патологией сердечно-сосудистой системы – ген рецептора-1 окисленного липопротеина низкой плотности *OLR1 rs1050283* (за счет вариантной гомозиготности), ген интегрина 2 *ITGA2 rs1126643* – α -интегрин, ассоциирован с риском развития коронарного атеросклероза. Для группы контроля характерна избыточная частота полиморфизма гена белка лимфоцитов-супрессоров *FOXP3 rs3761547*, гена переносчика глюкозы – фактора транскрипции 7 *TCF7L2-1 rs7903146*, гена детоксикации первой фазы цитохрома *CYP1A11048943*, гена α -аддуктина *ADD1 rs4961* (транспорт ионов натрия и калия) – склон-

ность к гипертонизации по почечному типу.

Заключение. Анализ результатов исследований позволил выявить цепочки устойчивых ассоциативных связей между следующими показателями: содержание ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны – уровень контаминации крови работников бензолом и его гомологами – стаж работы – иммunoиспресия. Анализ проб воздуха рабочей зоны показал присутствие бензола и его гомологов в 100 % проб на рабочих местах и в помещении административного аппарата. По результатам исследования ассоциативных связей в период с апреля по сентябрь 2019 г. установлено, что изменение концентрации бензола и о-ксилола в крови подчиняется прямой зависимости: стаж работы на объектах нефтегазодобычи более 20 лет формирует избыточность контаминации крови бензолом и его гомологами у исследуемых групп более чем в 2 раза по отношению к уровню контаминации работников, чей стаж не превышает 10 лет. Использование современных иммунологических и генетических технологий позволило выявить, что у работников, контаминированных ароматическими углеводородами, отклонения иммунологических показателей и полиморфные варианты генов, участвующих в иммунорегуляции, тесно ассоциированы с патологией сердечно-сосудистой системы с формированием коронарного атеросклероза.

Литература

- Бойко В.И. Гигиена производственной и окружающей среды в нефтяной промышленности / В.И. Бойко // Гигиена труда.- 1976. – № 6. – С. 37-39.
- Bojko V.I. Occupational and environmental hygiene in the oil industry / V.I. Bojko // Gigiena truda. – 1976. – № 6. – Р. 37-39.
- Вредные химические вещества. Галоген и кислородсодержащие органические соединения: справочное издание / А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова [и др.]; под ред. В.А.Филова и др. - СПб.: Химия, 1994. - 688 с.
- Harmful chemicals. Halogen and Oxygen-Containing Organic Compounds: A Reference Book / A.L. Bandman, G.A. Voitenko, N.V. Volkova [et al.]; Ed. V.A. Filova and others. - SPb.: Chemistry, 1994. – 688 p.
- Зайцева Н.В. Нарушения белкового состава крови человека в условиях воздействия ароматических углеводородов / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.В. Тарантин // Экология человека. – 2013. – №7. – С. 15-25.
- Zajceva N.V. Violations of the protein composition of human blood under the influence of aromatic hydrocarbons / N.V. Zajceva, M.A. Zemlianova, A.V. Tarantin // Jekologija cheloveka. 2013. – № 7.– Р. 15-25.
- Охрана труда в химической промышлен-

ности / Г.В. Макаров, А.Я. Васин, Л.К. Маринина [и др.]. - М.: Химия, 1989. - 496 с.

Labor protection in the chemical industry / G.V. Makarov, A.Ja. Vasin, L.K. Marinina [et al.]. - M.: Himija, 1989: 496.

5. Российская энциклопедия по медицине

труда / под ред. Н.Ф. Измерова. - М.: Медицина, 2005. - 653 с.

Russian Encyclopedia of Occupational Medicine / ed. N.F. Izmerov. - M.: Medicina, 2005: 653.

6. Шамсиахметова Г.И. Профессиональные заболевания на предприятиях нефтяной про-

мышленности / Г.И. Шамсиахметова // Молодой ученый. - 2016. - № 16. - С. 460-463.

Shamsiakhmetova G. I. Occupational diseases at the enterprises of the oil industry / G. I. Sham-siakhmetova // Molodoj uchenyj. - 2016. - № 16. - P. 460-463.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

И.В. Аверьянова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ГАЗОАНАЛИЗА ПРИ ОЦЕНКЕ ОТВЕТНЫХ РЕАКЦИЙ НА РЕРЕСПИРАЦИЮ У МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.07

УДК 612.176+612.014.43+612.899

Изучены особенности влияния дыхания в замкнутом пространстве (ререспирация) на показатели кардиогемодинамики и газообмена с целью выявления степени реактивности систем – как маркеров степени напряжения функционального состояния при адаптации к экстремальным условиям Северо-Востока России. Установлено, что степень выраженности перестроек парасимпатического звена вегетативной нервной системы взаимосвязана с гемодинамическим и газовым паттернами в ответ на гипоксически-гиперкапническое воздействие и вместе являются высокинформативными показателями для оценки степени напряжения функционального состояния при проживании в различных регионах Крайнего Севера.

Ключевые слова: юноши, ререспирация, сердечно-сосудистая система, газоанализ, вариабельность сердечного ритма, природно-климатические зоны.

The features of the effect of breathing in a confined space (re-respiration) on the parameters of cardiohemodynamics and gas exchange were studied in order to identify the degree of reactivity of the systems - as markers of the degree of stress in the functional state during adaptation to the extreme conditions of the North-East of Russia. It was found that the severity of rearrangements of the parasympathetic link of the autonomic nervous system is interrelated with hemodynamic and gas patterns in response to hypoxic-hypercapnic exposure and together they are highly informative indicators for assessing the degree of tension in the functional state when living in various regions of the Far North.

Keywords: young men, re-respiration, cardiovascular system, gas analysis, heart rate variability, natural and climatic zones.

Введение. Механизмы компенсации умеренных форм гипоксии, гиперкапни или их комбинации в здоровом организме имеют определенное приспособительное значение в формировании адаптационных реакций, направленных на повышение устойчивости организма к целому комплексу экстремальных факторов [1]. Изменение кардиоритмов в ответ на возмущающий фактор является универсальной оперативной реакцией целостного организма в ответ на любое воздействие внешней среды и характеризует баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов [8]. При этом известно, что анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) в покое позволяет количественно оценить текущее функциональное состояние

организма, а при проведении функциональных проб – определить его адаптационные резервы [6].

Поэтому одной из задач нашего исследования являлось изучение перестроек газоанализа, сердечно-сосудистой системы и кардиоритма в процессе гипоксически-гиперкапнического воздействия с целью выявления степени реактивности систем – как маркеров степени напряжения при адаптации к экстремальным условиям Северо-Востока России, в частности при проживании в континентальной и приморской природно-климатической зонах. При этом исследование предполагает, что степень ответных реакций, лабильности этих систем, на основе количественной оценки влияния на сердечный ритм каждого из звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), а также ответных реакций показателей гемодинамики и газоанализа, будет являться объективным критерием функционального состояния, степени напряжения – одним из количественных показателей адаптированности к

условиям Севера, учитывая которые можно оценить адаптационные резервы организма в целом.

Материал и методы исследования. Проба с ререспирацией была проведена юношам-европеондам г. Магадан (214 чел.), г. Сусуман (57), г. Анадырь (45).

В качестве функционального теста использовалась проба с возвратным дыханием (ререспирация) без поглощения CO₂. Непосредственно перед проведением пробы у обследуемых с использованием портативного газоанализатора производства ООО «НПК «Карбоник» определялось содержание CO₂ (%) и O₂ (%) в выдыхаемом ими воздухе. Для проведения пробы обследуемому необходимо было совершить 3 глубоких выдоха в пластиковый герметичный мешок (типа Дулгласса), откуда в дальнейшем произошелся процесс вдоха и выдоха общей продолжительностью 3 мин, при этом нос закрывался зажимом [4]. После завершения пробы с возвратным дыханием оставшаяся в герметичном меш-