

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ
ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

На правах рукописи



КУДОЯРОВ Эльдар Ренатович

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ
У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ**

3.2.4. Медицина труда

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Бакиров Ахат Бариевич

Уфа – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Производственные факторы риска и патогенетические механизмы токсического поражения печени у работников химических производств.....	11
1.2 Молекулярно-генетические основы формирования токсического поражения печени у работников химических производств.....	23
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
ГЛАВА 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ.....	42
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ.....	52
4.1 Оценка состояния здоровья работников по данным периодических медицинских осмотров.....	52
4.2 Оценка гематологических и биохимических показателей у работников химических производств.....	58
4.3 Клинико-лабораторная характеристика работников химических производств с признаками неалкогольной жировой болезни печени	60
4.4 Исследование фрагментации ДНК в периферической крови работников химических производств.....	68
4.5 Анализ полиморфных вариантов генов <i>OGG1</i> , <i>XRCC1</i> и <i>ХРС</i> у работников химических производств	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93
ПРИЛОЖЕНИЕ Акт внедрения в учебный процесс ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Интенсивное развитие химической промышленности, занимающей ключевое место в экономике России, привело к расширению контингента работников, на которых воздействуют вредные производственные факторы [68, 69, 77]. Работники химических производств подвергаются влиянию комплекса факторов рабочей среды и трудового процесса 1 – 4 классов опасности, ассоциируемых с развитием хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ранних стадий токсического гепатита (дискинезия желчевыводящих путей) с высокой степенью профессиональной обусловленности [10, 19].

К настоящему времени проблема токсического поражения печени при хронических интоксикациях реагентами, применяемыми в химической промышленности, сохраняет высокую медико-социальную и профессионально-гигиеническую значимость [8, 28, 70]. Одно из ведущих мест в химической промышленности по опасности химического воздействия продолжает занимать нефтехимия [3, 14, 32]. В условиях химических производств профессиональное воздействие ароматических и хлорированных углеводородов, органических растворителей и иных гепатотоксичных агентов сопряжено с риском развития холестатических, воспалительных и фибротических изменений в печени [30, 71, 164, 173, 176, 177, 184]. При этом даже соблюдение регламентированных концентраций химических веществ в воздухе рабочей зоны не исключает возможности формирования субклинических форм токсического поражения печени [8, 28].

Существенную сложность представляет ранняя диагностика неинфекционных заболеваний печени у работников химических производств. Профессиональные токсические поражения печени, как правило, характеризуются хроническим течением и на начальных стадиях не имеют специфической клинической картины, что затрудняет их своевременное выявление. Известные лабораторные маркеры, включая повышение активности аланинаминотрансферазы

(АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ₅), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), отражают наличие цитолитического и холестатического синдромов, однако их чувствительность и специфичность на ранних этапах поражения ограничены [4, 9, 28, 72, 75]. В связи с этим в клинической практике сохраняются трудности дифференциальной диагностики токсического поражения печени с рядом сходных по клинικο-лабораторным проявлениям состояний, к которым относятся бытовые интоксикации, хронические вирусные гепатиты, неалкогольная жировая болезнь и лекарственно-индуцированные поражения печени [8, 28].

Таким образом, поиск дополнительных информативных показателей, позволяющих повысить точность раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств, представляет собой актуальную научную и практическую задачу [41]. Особый интерес в этом контексте представляют молекулярно-генетические маркеры, отражающие индивидуальную чувствительность организма к химическому воздействию, и ранние клеточные эффекты экспозиции.

Степень разработанности темы. Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые изучению неинфекционных болезней у работников химических производств, вопросы ранней дифференциальной диагностики токсического поражения печени изучены недостаточно. При обследовании работников с подозрением на токсический гепатит требуется исключать вирусные поражения печени, заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с бытовыми интоксикациями, и неалкогольную жировую болезнь печени [8, 42]. На ранних стадиях хронический токсический гепатит характеризуется малоспецифичными клиническими проявлениями и минимальными изменениями стандартных лабораторных показателей, сходными с таковыми при неалкогольной жировой болезни печени, что затрудняет своевременную и дифференциальную диагностику заболевания [24, 27, 95, 131]. Это определяет необходимость поиска дополнительных лабораторных критериев для повышения точности ранней диагностики и дифференциального разграничения указанных состояний.

Ранее было показано, что хроническое воздействие вредных химических веществ у работников химических производств сопровождается накоплением повреждений ДНК в клетках организма [121]. В условиях необходимости поиска дополнительных лабораторных критериев ранней дифференциальной диагностики токсического поражения печени особый интерес представляют молекулярно-генетические показатели, способные отражать общее токсическое воздействие химических факторов. Одними из наиболее распространённых повреждений ДНК являются одно- и двуцепочечные разрывы связи между нуклеотидами [137, 179, 190]. Вместе с тем вопрос о прогностической значимости таких показателей в контексте раннего выявления токсического поражения печени остаётся недостаточно изученным. Дополнительного изучения требует и вклад полиморфных вариантов генов репарации ДНК (в частности *OGG1*, *XRCC1* и *XPC*) в формирование индивидуальной восприимчивости к повреждающему действию химических факторов. Это позволяет рассматривать комплексное определение молекулярно-генетических и биохимических показателей как перспективное направление ранней дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств [53, 65].

Цель исследования – научное обоснование прогностической значимости биохимических и молекулярно-генетических показателей для раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств.

Задачи исследования:

1. Оценить условия труда работников химических производств по материалам анализа специальной оценки условий труда и производственного контроля;
2. Провести анализ состояния здоровья работников химических производств по результатам периодических и углублённых медицинских осмотров с выделением клинико-лабораторных и ультразвуковых признаков патологии гепатобилиарной системы;

3. Исследовать фрагментацию ДНК в моноклеарных клетках периферической крови работников химических производств и оценить её связь с клинико-лабораторными признаками токсического воздействия на печень;

4. Изучить распределение полиморфных вариантов генов репарации *OGG1* (rs1052133), *XRCC1* (rs915927) и *XPC* (rs2607737) у работников химических производств и оценить их значение в формировании риска токсического поражения печени;

5. Разработать алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств на основе интеграции клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей.

Научная новизна. Получены новые данные о гигиенической характеристике условий труда работников основных профессиональных групп химических производств, свидетельствующие о том, что формирование признаков токсического поражения печени у аппаратчиков ассоциировано с многокомпонентным воздействием вредных химических веществ в условиях труда класса 3.2.

Выявлены особенности состояния здоровья работников химических производств, заключающиеся в высокой распространённости патологии органов пищеварения (дискинезии желчевыводящих путей, хронического холецистита и неалкогольной жировой болезни печени).

Установлено, что при наличии признаков токсического воздействия на печень у работников химических производств статистически значимо повышаются показатели фрагментации ДНК в моноклеарных клетках периферической крови. Показано, что наибольшей прогностической значимостью обладают процент «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте (АК), и средний процент ДНК в хвосте «кометы», и их использование в комплексе с биохимическими показателями способствует ранней дифференциальной диагностике токсического поражения печени. Обнаружено, что носительство аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* ассоциировано с рисками токсического поражения печени и

нарушения репарации ДНК у работников, контактирующих с вредными химическими веществами.

Научно обоснован алгоритм раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Расширены представления о роли многокомпонентного воздействия вредных химических веществ в формировании патологии гепатобилиарной системы у работников химических производств.

Уточнены особенности состояния здоровья работников химических производств, включая структуру патологии органов пищеварения. Выявлено, что избыточная масса тела и ожирение I–III степеней затрудняют дифференциальную диагностику токсического поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени.

Установлено, что биохимические и молекулярно-генетические показатели (процент «комет» АК, средний процент ДНК в хвосте «кометы», носительство аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1*) могут быть использованы в комплексном обследовании работников химических производств для раннего выявления риска токсического поражения печени.

Разработанный алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств, который может быть использован в практике врачей-терапевтов при проведении периодических медицинских осмотров.

При выполнении диссертационного исследования разработан и зарегистрирован патент на изобретение «Способ оценки степени экспозиции работников нефтехимических производств токсичными веществами» (RU 2785267 C1, 05.12.2022).

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Приложение).

Методология и методы исследований. В работе применялась общенаучная методология с формально-логическими, общенаучными и специальными методами. Диссертационная работа представляет собой сравнительное открытое исследование с использованием клинико-лабораторных, ультразвуковых, молекулярно-генетических, статистических и информационных методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Хроническое многокомпонентное воздействие вредных химических веществ 2–4 классов опасности в условиях химических производств ассоциировано с повышенным риском формирования токсического поражения печени;
2. Установлен вклад производственного химического фактора в формирование токсического поражения печени у стажированных работников, проявляющееся клинико-лабораторными, биохимическими и ультразвуковыми изменениями;
3. Возрастание фрагментации ДНК моноклеарных клеток периферической крови и носительство рецессивной аллели G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* являются маркерами риска развития токсического поражения печени у работников химических производств.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования достигнута применением современных клинических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, достаточным объёмом анализируемых материалов, апробацией результатов и положений в рецензируемых журналах.

Исследования выполнены в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016-2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» по теме «Исследование патогенетических механизмов действия химических веществ, имеющих гепатотоксические и канцерогенные эффекты и разработка новых способов защиты человека» НИОКТР № АААА-А16-116022610045-4, Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021-2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-

эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» по теме «Разработка методов персонализированной оценки риска развития неинфекционных заболеваний на основе молекулярно-генетических, производственных и социально-бытовых факторов» НИОКТР № 121062100048-9.

Результаты и основные положения диссертационного исследования были доложены на Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» (г. Минск, 2019, 2021), X Юбилейной межрегиональной научно-практической онлайн-конференции молодых учёных и специалистов с международным участием (г. Саратов, 2020), XII и XIV Всероссийских научно-практических конференциях молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора: «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены» (г. Ростов-на-Дону, 2020; г. Лужки, 2022), XI Межрегиональной научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора с международным участием (г. Саратов, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровая среда» (г. Уфа, 2023) и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гигиены, медицины труда и токсикологии», посвящённой 70-летию Уфимского научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека (г. Уфа, 2025).

Личный вклад автора состоит в проведении исследований на всех этапах диссертационной работы, аналитическом обзоре литературы, постановке цели, задач, статистической обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций и докладов на научных конференциях. Доля участия автора в обзоре литературы – 100%, сборе и обработке данных – 90%, анализе и представлении материалов – 100%.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 научных публикаций в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов

диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, из которых 2 статьи в научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus, и 1 патент РФ.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, содержащего 207 источников, из них 83 отечественных и 124 зарубежных, и приложения. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, иллюстрирована 6 рисунками.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Производственные факторы риска и патогенетические механизмы токсического поражения печени у работников химических производств

Современные химические производства характеризуются использованием замкнутых технологических циклов с непрерывным функционированием. При этом в связи с применением в основном герметичного оборудования мониторинг окружающей среды в химических производствах, как правило, выявляет низкие уровни содержания применяемых химических веществ. Однако даже при пониженных концентрациях промышленных агентов в рабочей зоне не исключается их воздействие на организм работников. Среди химических веществ, присутствующих в воздухе рабочей зоны, доминируют представители следующих классов органических соединений: алканы, алкены, арены, спирты, акролеин, альдегиды и кетоны [28].

В структуре производственных факторов, влияющих на персонал химических и нефтехимических предприятий, доминирует химический фактор, представленный комплексом токсичных соединений [13]. Мониторинг воздуха рабочей зоны, как правило, выявляет присутствие химических веществ всех четырёх классов опасности, преимущественно в виде комбинаций из двух и более компонентов [12]. Специфика химического воздействия на современных производствах характеризуется интермиттирующим характером поступления загрязняющих веществ в воздушную среду, что обуславливает преобладание ингаляционного пути проникновения их в организм работника [37].

В предшествующий исторический период в химических производствах отмечалось устойчивое превышение нормативных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны [31]. Основными детерминантами этого явления более 50 лет назад выступали [185]:

- недостаточная герметичность трубопроводных коммуникаций;
- недостаточная эффективность вентиляционных установок;

- неполная автоматизация контроля и управления технологических процессов.

Указанные недостатки обуславливали необходимость длительного присутствия персонала в непосредственной близости от технологического оборудования, что увеличивало риск воздействия вредных факторов. Параллельно работники подвергались воздействию комплекса иных неблагоприятных условий: повышенного уровня шума, некомфортного микроклимата, высокой тяжести и напряжённости труда, усугублявшихся сезонными факторами (работы на открытом воздухе в зимний период и в ограниченных пространствах с источниками тепла – в летний) [16, 26, 34]. В результате у персонала развивались хронические профессиональные патологии, включая нарушения функций центральной нервной системы и печени, клинически проявлявшиеся астеновегетативным синдромом и дискинезией желчевыводящих путей [2, 16, 35, 64, 66, 83].

В химических производствах ранее был идентифицирован комплекс соединений, включающих вещества с разнонаправленным токсическим потенциалом – раздражающим, наркотическим, гепатотропным, репродуктивным, мутагенным и канцерогенным [2, 74, 76]. Обзор отечественной и зарубежной научной литературы демонстрирует устойчивый интерес к изучению токсикологических характеристик химических веществ, применяемых в промышленности. Систематизация имеющихся данных позволяет утверждать, что при хроническом фоновом воздействии комплекса химических веществ в воздушной среде рабочей зоны проявляются эффекты, характерные для отдельных компонентов. Морфофизиологические изменения в организме носят дозозависимый характер и определяются в основном токсикологическими свойствами и концентрацией химических агентов [1, 6, 73]. В рамках технологических процессов, реализуемых в химических производствах, применяются следующие химические соединения [36, 76, 95]:

- предельные углеводороды ряда $C_1 - C_{10}$ (метан, пропан, бутан, пентан и др.);
- непредельные углеводороды (олефины: бутадиен, этилен, изобутилен);
- ароматические углеводороды (стирол, бензол, толуол, ксилол);
- диметилформамид, диметилацетамид;

- одноатомные и многоатомные спирты;
- кетоны, эфиры, альдегиды (включая акролеин);
- изопрен, метил хлористый.

Наличие среди перечисленных агентов веществ с гепатотропными свойствами обуславливает необходимость систематизации и анализа данных научных исследований об их влиянии на гепатобилиарную систему работника в условиях химических производств [43].

Среди ароматических углеводородов наиболее химически активным является бензол, биотрансформация которого в значительной степени реализуется в печени [126]. Клинико-токсикологические наблюдения здоровья работников показывают: при острой интоксикации бензолом преобладает тяжёлое поражение печени, а при длительном контакте с низкими дозами (в пределах гигиенических нормативов) развиваются липидная инфильтрация гепатоцитов и иммуносупрессивные состояния [5, 86, 205]. Дальнейшие экспериментальные данные, полученные на животных, так же свидетельствуют, что среди промышленных химических агентов наибольшую угрозу для гепатобилиарной системы представляют ароматические углеводороды и олефины [82, 103, 107, 197].

В ряду ароматических углеводородов толуол характеризуется относительно низкой токсичностью по сравнению с бензолом, однако его воздействие на организм работников может приводить к острым и хроническим интоксикациям общетоксического характера [149, 186]. Важным выводом клинических исследований стало подтверждение синергичного гепатотоксического действия толуола в комбинации с диметилформамидом. Это послужило основанием для разработки практических мер по снижению профессиональных рисков и запрета на совместное использование данных веществ в производственных процессах [135].

Ксилолы (диметилбензолы) представляют собой группу ароматических углеводородов, в молекулярной структуре которых две метильные группы конъюгированы с бензольным кольцом. Данные соединения применяются в качестве компонентов моторных топлив (бензинов), растворителей, а также выпускаются в виде очищенных форм изомеров. Пролонгированное воздействие

ксилолов ассоциировано с развитием токсических эффектов в отношении дыхательной, центральной нервной, сердечно-сосудистой и выделительной систем. Случаи профессионального отравления парами ксилолов регистрируются преимущественно среди персонала, задействованного в производстве сырьевых компонентов для синтетических каучуков, пластмасс и жидких нефтепродуктов [160].

Стирол (этилбензол, винилбензол) приводит к дозозависимому увеличению липоперекисей и других активных форм кислорода (АФК) в плазме крови при повреждении клеток печени, что нарушает биохимические процессы с участием глюкозы [161]. Острая токсичность стирола проявляется резким снижением уровня глутатиона и многократным повышением активностей АЛТ и АСТ [156]. Цитогенетические эффекты в тканях работников химического производства, подвергающихся производственному воздействию стирола, и другие результаты проспективных и клинических исследований обосновывают необходимость контроля уровней стирола в воздухе рабочей зоны и разработки антиоксидантной профилактики окислительного стресса [161]. В экспериментальных условиях основной метаболит стирола, 7,8-оксид стирола, образует аддукты с ДНК во всех тканях и органах грызунов *in vivo* и *in vitro* [93, 158, 178]. У работников химических производств, длительно подвергавшихся воздействию смесей гомологичных углеводородов бензольного ряда, выявлялись различные типы хромосомных нарушений в мононуклеарных клетках: хромосомная хрупкость – в 100 % случаев, разрывы хромосом – в 58 %, изменения числа хромосом – в 21 %; структурные абберрации – в 41 % [191]. При сочетанном воздействии смеси ВТЕХS (бензол, толуол, этилбензол, ксилолы, стирол) и тяжёлых металлов (кадмий, свинец) наблюдалось усиление интоксикации, клинически проявлявшееся признаками стеатогепатита [160, 199].

В параллельных наблюдениях у работников, контактирующих с летучими органическими соединениями, фиксировались биохимические изменения: рост активности АЛТ, повышение уровней триглицеридов, общего билирубина, холестерина и липопротеидов низкой плотности [174]. Статистический анализ

подтвердил корреляционную связь между активностью АЛТ в крови и концентрацией стирола и бензола в воздухе рабочей зоны [там же, С. 4].

Диметилформамид широко применяется в мировой практике в качестве органического растворителя при производстве полиэфирных и акриловых смол, а также их производных (искусственной кожи) [141, 147]. В Российской Федерации предельно допустимая концентрация (ПДК_{м.р.}) диметилформамида в воздухе рабочей зоны установлена на уровне 10 мг/м³¹. Мировая клиническая практика фиксирует преимущественно в развивающихся странах многочисленные случаи интоксикации диметилформамидом, сопровождающиеся увеличением частоты поражений печени у работников [134].

Ранее в научных исследованиях было показано, что хронический профессиональный контакт с диметилформамидом сопровождается статистически значимым повышением активностей АЛТ, АСТ и креатинфосфокиназы в сыворотке крови, а также накоплением липидных включений в гепатоцитах [166, 194]. Установленные биохимические изменения указывают на гепатотоксичность диметилформамида и наиболее характерны для работников химических производств [119]. Данное соединение наряду с гепатотоксическими свойствами, оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, провоцирует кожные реакции и приводит к развитию печёночной недостаточности [125, 141]. В клинических исследованиях с участием добровольцев установлено, что диметилформамид эффективно проникает через кожные покровы кистей рук, и в 40% случаев именно этот путь поступления определяет риск формирования хронических заболеваний печени [159, 163]. Кроме того, выявлено, что у лиц с избыточной массой тела и инфицированных вирусом гепатита В тяжесть поражения печени при контакте с диметилформамидом возрастает. Токсикологические свойства диметилформамида обосновывают необходимость защиты кожных покровов рук и органов дыхания работников как ключевую профилактическую меру [146].

¹ СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

В производственной практике в качестве растворителя, альтернативного диметилформамиду, при изготовлении полимерных волокон, плёночных изделий, текстиля и пластиков применяется диметилацетамид [114]. ПДК_{м.р.} диметилацетамида в воздухе рабочей зоны – 3 мг/м³ ². Эпидемиологические данные из ряда зарубежных стран указывают на возможность развития токсического поражения печени у работников, подвергающихся воздействию диметилацетамида в концентрациях менее 20 мг/м³. Клинико-лабораторными проявлениями гепатотоксичности выступают повышение активности АЛТ и АСТ, а также увеличение содержания общего билирубина в крови [196].

В условиях современных химических производств работники подвергаются воздействию широкого ряда хлорированных углеводородов, включая мономер винилхлорида, монохлорметан, дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлорэтан, трихлорэтилен, тетрахлорэтилен и пентахлорэтилен. Эти соединения способны вызывать умеренные холестатические нарушения, фиброзные изменения и цитотоксическое повреждение гепатоцитов, что в большинстве случаев приводит к гепатозу и канцерогенным поражениям печени, в частности к гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [87, 90, 95 – 98, 105, 110, 116, 124, 127, 150, 164, 168, 173, 176, 177, 183, 184, 188, 201, 204, 206]. Эпидемиологические данные подтверждают связь между экспозицией к мономеру винилхлорида и развитием ГЦК. При длительном контакте на рабочем месте с низкими дозами винилхлорида регистрируется кумулятивный эффект, повышающий вероятность возникновения ГЦК и цирроза печени [111, 105, 139]. В патогенезе ГЦК ключевую роль играет хроническое воспаление, приводящее к необратимым некротическим и фиброзным изменениям в паренхиме печени [165].

Таким образом, по данным из литературных источников воздействие на работников химических соединений в условиях химических производств может сопровождать токсические изменения в печени, что характеризуется постепенными нарушениями в морфофункциональной организации [12, 20, 56, 193].

² СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

У части работников химических производств при длительном воздействии химических факторов формируется хроническая форма токсического поражения печени [8, 28].

Экзогенные химические соединения могут поступать в организм из окружающей среды посредством перкутанного, ингаляционного или перорального пути и с кровотоком доставляться к печени – центральному органу детоксикации и биотрансформации ксенобиотиков [47, 104, 167]. В печени сконцентрирована основная доля ферментов организма, ответственных за биологическую трансформацию экзогенных и эндогенных веществ, поступающих в систему кровообращения [59]. Вследствие ведущей роли печени в биотрансформации именно в гепатоцитах реализуется значительная часть метаболических превращений токсических веществ с образованием реакционноспособных метаболитов, инициирующих окислительное повреждение ткани печени [95, 131].

На клеточном уровне в процессе первой фазы биотрансформации образуются промежуточные метаболиты с повышенной реакционной способностью, которые инициируют свободнорадикальные процессы в клетках. Эти реакции обуславливают окислительное повреждение преимущественно мембранных структур гепатоцитов [203]. При сохранении экспозиции токсикантами и высокой реакционной активности образующихся перекисных радикалов происходит эскалация перекисного окисления липидов, что влечёт за собой нарушение морфологии и физиологических функций гепатоцитов [18, 48, 51, 52, 80, 198].

Работники химических производств подвергаются воздействию не только экзогенных, но и эндогенных токсичных соединений, способных нарушать ключевые клеточные процессы (биосинтез макромолекул, передача сигнальной информации внутри клетки). Центральным механизмом эндогенного повреждения гепатоцитов выступает перекисное окисление липидов (ПОЛ), относящееся к универсальным путям токсического поражения печени [21]. При воздействии промышленных гепатотоксинов ПОЛ характеризуется: активной ролью печени как основного органа биотрансформации ксенобиотиков; генерацией АФК ферментными системами микросомального окисления; цепным

свободнорадикальным механизмом, усиливающим повреждение мембран; доступностью фосфолипидов как основных субстратов окисления; многостадийностью процесса (инициирование, продолжение, разветвление, обрыв цепей) [56 – 61].

Преобладание продуктов окислительных реакций в крови над содержанием антиоксидантов приводит к развитию окислительного стресса. Окислительный стресс в печени могут вызывать образующиеся в гепатоцитах активные формы кислорода и азота при недостатке в организме работника витаминов, селена или глутатиона в условиях химических производств. Общими маркерами окислительного стресса для стеатогепатитов являются окисленные белки, липиды, ДНК и низкое содержание антиоксидантов [131]. Наличие окисленных молекул биологически активных веществ в печени может привести к увеличению количества полиморфноядерных нейтрофилов в периферической крови, которые вместе с другими непаренхимными клетками печени становятся дополнительным источником прооксидантов, в том числе и хлорноватистой кислоты (HClO), синтезируемой миелопероксидазой [там же, С. 361]. Окислительный стресс, наблюдающийся в печени и других органах, инициируется двумя основными путями: непосредственным токсичным воздействием АФК на клеточные и внеклеточные структуры, маркерами воздействия которых являются окисленные формы липидов и повреждение ДНК, и повреждающим воздействием иммунных клеток, опосредованным клеточным сигналингом (например, путём активации транскрипционным фактором NF κ B транскрипции провоспалительных генов, приводящей к продукции провоспалительных цитокинов, в том числе гена фактора некроза опухоли *TNF α*) [там же, С. 360; 43, 54, 121].

Поражения печени, развивающиеся у работников химических производств в условиях профессионального контакта с химическими агентами, могут включать цитотоксические и холестатические нарушения [43]. При токсическом поражении печени в условиях химических производств могут наблюдаться симптомы, вызванные прямым воздействием токсичных веществ на организм, что предшествует токсической гепатопатии. При токсической гепатопатии печень

увеличена в размерах, и пациент, как правило, ощущает боль при пальпации. Оба признака встречаются на ранней фазе заболевания при поступлении в организм токсичной дозы гепатотоксикантов [85, 118]. Кумуляция в гепатоцитах липидов (стеатоз), сопутствующие дегенеративные процессы и некротическая гибель некоторых гепатоцитов вследствие избирательного токсического действия веществ также приводят к увеличению морфометрических параметров печени (косовертикальная длина правой доли, длина правой доли, длина левой доли) [48]. Нарушение экскреции желчи, усугубляемое избыточной проницаемостью стенок желчевыводящих путей и дисфункцией микроворсинок билиарного эпителия приводит к внутрипечёночному застою желчи (холестазу) [152]. Это состояние клинически и биохимически проявляется гипербилирубинемией и гиперхолестеринемией [129]. При диффузной жировой дистрофии, вызванной поступлением в организм дихлорэтана, этанола и других спиртоподобных жидкостей, гипербилирубинемия и гепатомегалия слабо выражены [79]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что холестатическое поражение печени преимущественно вызывают следующие вещества: альфа-нафтилизотиоцианат, 3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидроколлиндин, метилendiанилин, паракват, тартразин, триклозан, 2-октиновая кислота и 2-нониновая кислота [192].

Цитотоксические нарушения при токсическом поражении печени включают некротические изменения паренхимы, жировую дистрофию гепатоцитов (жировой гепатоз), воспалительно-дистрофические процессы (стеатогепатит), фиброзно-цирротические трансформации [84, 92, 128]. Промышленные яды оказывают цитотоксическое действие на гепатоциты, вызывая нарушение транспорта липопротеидов через клеточные мембраны, угнетение биоэнергетических процессов, структурно-функциональные нарушения рибосом и эндоплазматического ретикулума, приводящие к подавлению синтеза белка, дефекты образования липопротеинов, фосфолипидов и β -окисления жирных кислот [94, 154, 171]. Развитие токсической гепатопатии зависит от нейрогуморальной регуляции жирового обмена в печени: снижения катаболизма триглицеридов и недостаточного выведения β -липопротеидов и фосфолипидов

вследствие нарушенного синтеза белка [128]. Продукты белкового обмена (аммиак, глутамат и др.) при токсической гепатопатии оказывают нейротоксическое действие и приводят к нарушению психической деятельности (печёночная энцефалопатия) [200]. Холестаз характеризуется расширением желчных канальцев и нарушением оттока желчи, что клинически проявляется признаками обструктивной желтухи [101, 112, 129, 169]. Паренхиматозная желтуха предположительно обусловлена нарушением образования конъюгированного билирубина в гепатоцитах [129].

При некрозе гепатоцитов наблюдается дезорганизация структуры внутриклеточных мембран вследствие насыщения цитоплазмы водой, разрушения органелл и ядра клетки [195]. Некроз гепатоцитов начинается с центрлобулярной области печёночной дольки, что определяется расположением сосудов печени и функциональной дифференциацией областей триады печени [132]. В гепатоцитах центральной области печёночной дольки ферментативная активность цитоплазматических белков значительно выше, что обуславливает интенсивные цитолитические процессы при химическом воздействии [152].

Стеатогепатит и жировой гепатоз характеризуются избыточным накоплением липидов в гепатоцитах и стойкими метаболическими расстройствами. Биохимическим коррелятом этих изменений служит снижение концентрации фосфолипидов и липопротеидов в крови [56, 151].

На конечной стадии хронического токсического поражения печени в повреждённой печени формируются коллагеновые тяжи (фиброз), деформирующие орган и затрудняющие экскрецию желчи [106, 122, 162]. Фиброз характеризуется наличием синдрома портальной гипертензии [47]. Развитие фиброза печени приводит к образованию базальной мембраны эндотелиоцитов внутридольковых венозных капилляров [63].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о постепенном снижении уровня острых и хронических заболеваний, включая интоксикации, в

химических производствах ³ . Группой повышенного риска развития профессиональных патологий являются работники со стажем более 10 лет, преимущественно аппаратчики и слесари по ремонту оборудования [33]. В период с 1980 по 2018 годы 47 % хронических профессиональных заболеваний в химических производствах составили интоксикации комплексом токсикантов и их последствия. Среди них 44,8 % приходилось на случаи с поражением пищеварительной и нервной систем [19]. Максимальные концентрации химических веществ в воздухе рабочей зоны фиксировались при вводе оборудования в эксплуатацию (пусконаладочные работы); проведении планового ремонта; устранении аварий. У лиц старше 40 лет развитие общесоматических патологий в значительной степени обусловлено возрастными изменениями, ведущими к дисрегуляции кровообращения, нервной и эндокринной систем [7, 15, 23, 46].

Ранее профессиональные заболевания у работников химических производств наблюдались чаще, по сравнению с работниками, не связанными с химической промышленностью [109]. Анализ динамики профессиональной заболеваемости в химических производствах демонстрирует существенное снижение распространённости хронических профзаболеваний. Если в 1996 году регистрировалось 7,4 случая на 10000 работников (средний уровень риска), то к 2019 году показатель уменьшился до 2,3 случая на 10000 работников (низкий уровень риска) [19]. В последние годы тенденция к снижению сохранилась: на текущий момент зафиксировано 0,7 случая на 10000 работников, что также соответствует низкому уровню профессионального риска. Острые интоксикации комплексом токсичных веществ среди работников химических производств встречаются крайне редко [12]. Однако хроническое токсическое поражение печени и других органов пищеварения остаётся одним из часто встречающихся профессиональных заболеваний.

³ Анализ профессиональной заболеваемости в химических производствах за 39 лет (с 1980 по 2018 годы) выполнен работниками ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека» Галимовой Р.Р., Каримовой Л.К., Валеевой Э.Т., Мулдашевой Н.А. и Газизовой Н.Р.

В итоге, несмотря на положительную динамику снижения профессиональной заболеваемости, химические производства остаются зоной риска развития токсического поражения печени. Основную угрозу несут хронические воздействия ароматических и хлорированных углеводородов, диметилформамида и других гепатотоксикантов, провоцирующих цитотоксические и холестатические повреждения. Приоритетными задачами остаются контроль экспозиций, ранняя диагностика и профилактика у работников со стажем свыше 10 лет.

1.2. Молекулярно-генетические основы формирования токсического поражения печени у работников химических производств

Молекулярные последствия химической экспозиции включают в себя образование высокоактивных химических соединений (активных форм кислорода и азота, продуктов перекисного окисления липидов и других производных ксенобиотиков), повреждающих в первую очередь саму печень и близлежащие ткани и органы, что запускает патологические изменения во всём организме [38, 39, 47, 56, 59, 61, 62, 135, 198]. После многократных повреждающих воздействий на печень может развиваться токсический гепатит, наблюдаемый при интоксикации органическими растворителями, тяжёлыми металлами и другими химическими соединениями [28, 149].

Одной из ранних стадий нарушения здорового состояния печени у работников химических производств является жировая болезнь печени, связанная с токсичными веществами (ТЖБП). Наиболее тяжёлая форма прогрессирования ТЖБП – это стеатогепатит, ассоциированный с токсичными веществами (токсикант-ассоциированный стеатогепатит, ТАСГ), который характеризуется стеатозом печени, воспалительным инфильтратом и развитием фиброза [193]. Выявление ТАСГ на ранних стадиях, пока изменения могут носить обратимый характер, станет возможным при наличии надёжных маркеров токсического воздействия и предикторов токсического поражения печени работников. Применение маркеров риска здоровому состоянию печени имеет существенное значение для снижения экономических потерь и повышения эффективности терапевтического воздействия в случае необходимости при проведении профилактических медицинских осмотров. К примеру, генетическим фактором риска, влияющим на устойчивость организма, и особенно печени, к воздействию химических веществ у работников, является полиморфный вариант rs1695 гена глутатион-S-трансферазы *GSTP1* [11, 189]. Провоспалительные цитокины IL-6 и TNF α , обнаруживаемые в крови после воздействия токсичных веществ, являются основными медиаторами воспалительных процессов, возникающих в ответ на

токсическое поражение печени и её регенерацию. Повышение их концентрации наблюдается, например, после воздействия стирола и других химических веществ, используемых в химических производствах [145, 181].

По мнению ряда авторов, при исследовании патогенеза токсического гепатита необходимо оценивать повышение или понижение количества веществ в крови, образующихся в печени, в том числе вследствие взаимодействия между ксенобиотиками и цитохромами P450 [49; 149]. Так, Brady J.F. и соавторы (1989) продемонстрировали, что ферментный комплекс цитохром P450 гладкого эндоплазматического ретикулума печени крысы вовлечён в биоактивацию четырёххлористого углерода, в результате которой происходит образование гепатотоксичного радикала CCl_3^+ [91]. Позже было показано, что биомаркером повреждения митохондрий в крови является повышение активности глутаматдегидрогеназы, и, несмотря на наличие интактных митохондрий в крови, этот показатель является стабильным показателем токсического поражения печени [153].

К факторам риска здоровью работников химических производств может относиться индивидуальная чувствительность к воздействию химических факторов, обусловленная носительством полиморфных вариантов генов в клетках организма, предрасполагающих к рискам развития того или иного профессионального заболевания [44, 45, 49, 50, 54, 67, 131]. Исследования начала 2000-х годов показали, что снижение активности системы детоксикации повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, приводит к увеличению риска развития профессиональных заболеваний печени [18, 22, 40, 50, 120, 187]. На снижение эффективности детоксикации могут влиять генетический статус, возраст, состояние здоровья и воздействие других токсичных веществ (например, образующихся при курении табака, при употреблении лекарственных препаратов и алкогольных напитков) [130, 142]. В геномных исследованиях были выявлены многочисленные генетические варианты, ассоциированные с предрасположенностью к НАЖБП [172]. Наиболее важными из генов для развития НАЖБП оказались следующие: ген белка, содержащего

пататин-подобный домен фосфолипазы 3 (*PNPLA3*), ген рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (*PPAR\gamma*), и ген фактора некроза опухоли α (*TNF\alpha*). Наряду с ними на восприимчивость к гепатотоксичным веществам могут влиять полиморфные варианты генов репарации *OGG1* и *XRCC1* [180].

В результате внешнего воздействия на живую клетку, в том числе при воздействии на клетки печени химических веществ, могут наблюдаться эпигенетические изменения в ДНК. К эпигенетическим изменениям в клетках печени относятся изменения в уровнях экспрессии микроРНК, метилирования ДНК и модификации (например, ацетилирование) гистонов [144]. Одновременное снижение уровня микроРНК miR-122 и повышение уровня микроРНК miR-155 наблюдается на моделях алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов. МикроРНК miR-155 отвечает за активацию экспрессии генов *TNF\alpha* и *CEBP*⁴ (транскрипционный фактор, связывающийся с последовательностью энхансера ССААТ). Существуют другие микроРНК, которые, вероятно, участвуют в обоих видах стеатогепатита [131]. Некоторыми авторами обнаружены изменения в уровнях микроРНК в сыворотке крови при раннем фиброзе печени и при прогрессировании фиброза или цирроза [182]. Однако, низкая степень дифференцирования по изменению экспрессии микроРНК при патологиях печени различного генеза делает уровни экспрессии микроРНК малоприспособными для использования в качестве надёжных маркеров ТАСТ.

Ещё одним маркером патологических процессов может являться изменение метилирования ДНК. Например, при НАЖБП происходит метилирование промоторов генов *PPARGC1A* (коактиватор 1 α белка *PPAR\gamma*) и *TFAM* (митохондриальный транскрипционный фактор А) [131]. Сложность поиска взаимосвязи статуса метилирования отдельных генов с патологическими процессами в клетках связана с высокой изменчивостью и нестабильностью этого типа модификации ДНК. Поиск перечисленных молекулярно-генетических

⁴ URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CEBPA> (дата обращения: 19.05.2020).

маркеров метилирования в клетках печени имеет существенную трудоёмкость, поскольку для исследований требуется пункция печени.

Важным методом обнаружения биомаркеров воздействия токсичных веществ на печень в последние годы становится сравнительный серологический протеомный анализ. Например, упомянутый метод помог идентифицировать среди десятков соединений изменения в концентрациях двух важных белков плазмы (аполипопротеина A1 и транстиретина), которые могут использоваться в качестве биомаркеров профессионального воздействия бензола [143].

К настоящему времени имеются данные о повреждениях ДНК лейкоцитов работников химических производств, возникающих под воздействием гепатотоксинов. К таким изменениям относятся повышение различных показателей повреждения ДНК (увеличение количества разрывов ДНК, доли модифицированных оснований в хромосомах и частоты обменов сестринскими хроматидами, образование микроядер и хромосомных aberrаций), которые, как правило, предшествуют серьёзным сдвигам в состоянии здоровья и являются потенциальными предикторами токсического поражения печени [25, 190].

В научной литературе представлены работы, в которых анализируются как индивидуальные генетические особенности, так и индуцированные профессиональными факторами молекулярно-генетические трансформации у лиц, занятых на производствах с воздействием химических агентов. Результаты проведённых исследований демонстрируют статистически значимую связь между экспозицией к гепатотоксичным соединениям (в том числе 1,3-бутадиену, алкенам, бензолу, полициклическим ароматическим углеводородам и винилхлориду) и характерными молекулярно-генетическими изменениями в ДНК лимфоцитов у работников химических производств [113, 133, 137, 157, 179].

Репарация ДНК является незаменимым конститутивным механизмом, обеспечивающим постоянство генома и превентивную защиту от рака [89]. Однако под воздействием ряда факторов неизбежно возникают нарушения процессов репарации. В частности, значимым фактором выступает вариабельность эффективности репарационных механизмов, обусловленная полиморфными

вариантами в генах репарации, что может влиять на защиту ДНК от повреждений при токсическом воздействии на организм работника.

В условиях окислительного стресса, вызванного АФК, ключевым продуктом окислительной модификации ДНК выступает 8-гидроксидезоксигуанозин (8-оксо-2'-дезоксигуанин, 8-OHdG) [148]. Ген *OGG1*, локализованный на коротком плече хромосомы 3 (p25.3, 9749944 – 9788246 п. н., плюс-цепь), кодирует фермент 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазу. Данный белок (молекулярная масса 38782 Да, 345 аминокислотных остатков) осуществляет эксцизионную репарацию оснований в двухцепочечной ДНК, специфически распознавая и удаляя 8-оксогуанин, а также его производные – 7,8-дигидро-8-оксогуанин и 2,6-диамино-4-гидрокси-5-N-метилформаимидопи-римидин⁵. Экспрессия и полиморфизмы гена *OGG1* коррелируют с патогенезом ряда наследственных и приобретённых заболеваний: наследственные нарушения репарации ДНК (пигментная ксеродерма); злокачественные новообразования различной локализации (почечно-клеточные карциномы, рак лёгкого, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак желудка, лейкемия); патологии гепатобилиарной системы (холангиокарцинома, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, рак желчного пузыря, ГЦК)⁶ [44].

Белок *Ogg1*, являясь центральным ферментом системы эксцизионной репарации оснований, проявляет не только каталитическую активность (восстановление целостности ДНК), но и регуляторные свойства, модулируя экспрессию генов, вовлечённых в воспалительный ответ, что подчёркивает его многогранную роль в поддержании геномной стабильности [175].

В полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* при замене нуклеотида С на G в соответствующей аллели происходит аминокислотная замена: серин в позиции 326 белковой последовательности замещается на цистеин. Данный генетический вариант рассматривается как потенциальный предиктор развития ГЦК [117]. В одном из исследований была показана противоречивая роль полиморфного

⁵ URL: <https://www.uniprot.org/uniprot/O15527> (дата обращения: 20.04.2022).

⁶ URL: <https://www.malacards.org/search/results?query=ogg1> (дата обращения: 12.05.2022).

варианта rs1052133 в развитии широкого списка канцерогенных заболеваний на основании более 150 исследований типа «случай-контроль», что не исключает его рассмотрение в качестве фактора риска отдельных заболеваний [207]. Так, в группе пациентов, болеющих хроническим гепатитом С и ГЦК, другими исследователями установлено достоверное увеличение частоты генотипа G/G (Cys/Cys) и аллели G гена *OGG1* по сравнению с значениями у здоровых лиц. Параллельно у больных регистрировались повышенные концентрации 8-оксогуанина в образцах мочи [148].

Предполагаемое снижение активности репарации может быть связано прежде всего с димеризацией гомозиготного рецессивного варианта (G/G) фермента *Ogg1* и его резистентностью к стимуляции белком *Ape1* (AP-эндонуклеаза 1), который является важным участником репарации [123]. По другим сведениям, носительство доминантного гомозиготного генотипа C/C ассоциировано с развитием рака легких и онкозаболеваний в области головы и шеи в группе курильщиков, что вероятно связано в данном варианте генотипа с избыточным уровнем активности фермента *Ogg1* [136].

Дополнительным направлением поиска предикторов токсического поражения печени у работников химических производств становится исследование фрагментирования ДНК (метод «ДНК-комет»). За последние годы методология применения анализа «ДНК-комет» в исследованиях состояния здоровья человека существенно эволюционировала. Ключевым стимулом этих изменений стала реализация проекта hCOMET, инициированного в 2016 году при поддержке Европейской кооперации науки и технологии (номер проекта – CA15132). Проект осуществляется под эгидой Европейской группы по валидации метода «ДНК-комет» (European Comet Assay Validation Group). Информационная база ComNet в проекте аккумулировала данные исследований «ДНК-комет» у человека за период с 1999 по 2019 год [102]. Важнейшей задачей реализации проекта hCOMET являлось установление референсных значений уровня повреждения ДНК человека по процентному содержанию ДНК в хвостах «комет», приготовленных из мононуклеарных клеток периферической крови [155]. Межквартильный диапазон значений содержания ДНК в хвосте «кометы» у условно здорового человека

составил [1,1; 6,7]% при медиане 2,9% и среднем арифметическом значении со стандартным отклонением $4,8 \pm 5,5\%$. Таким образом, метод «ДНК-комет» представляет собой воспроизводимый инструмент для оценки ранних генотоксических эффектов у человека.

Несмотря на снижение общей профессиональной заболеваемости, сохраняется проблема прогнозирования и раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств. При хронической многокомпонентной химической экспозиции ранние клинико-биохимические признаки патологий печени у работников обладают ограниченной специфичностью, что обосновывает поиск новых молекулярно-генетических маркеров, включая показатели фрагментации ДНК и полиморфные варианты генов репарации, для развития персонализированного подхода в периодических медицинских осмотрах работников.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было выполнено комплексное клинико-гигиеническое, биохимическое и молекулярно-генетическое исследование работников химических производств. Исследования были выполнены на базе химического комплекса производств, расположенного в Приволжском федеральном округе. В основную исследуемую группу вошли аппаратчики, занятые в химических производствах стирола, бензола и АБС-пластика. В качестве группы сравнения были выбраны слесари КИП и А. Все исследования с участием человека выполнены с соблюдением этических норм [81]. У всех обследуемых работников было получено информированное согласие на выполнение диагностических исследований в соответствии с требованиями Федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных».

С целью научного обоснования прогностической значимости биохимических и молекулярно-генетических показателей для раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств было сформировано исследование, состоявшее из пяти этапов (Рисунок 1):

1. Оценка условий труда работников химических производств по материалам анализа специальной оценки условий труда и производственного контроля;
2. Анализ состояния здоровья работников химических производств по результатам периодических и углублённых медицинских осмотров с выделением клинико-лабораторных и ультразвуковых признаков патологии гепатобилиарной системы;
3. Клинико-лабораторная характеристика работников химических производств с выделением признаков НАЖБП, оценка физического состояния печени (при необходимости) и исследование фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови и её связи с токсическим воздействием на печень;

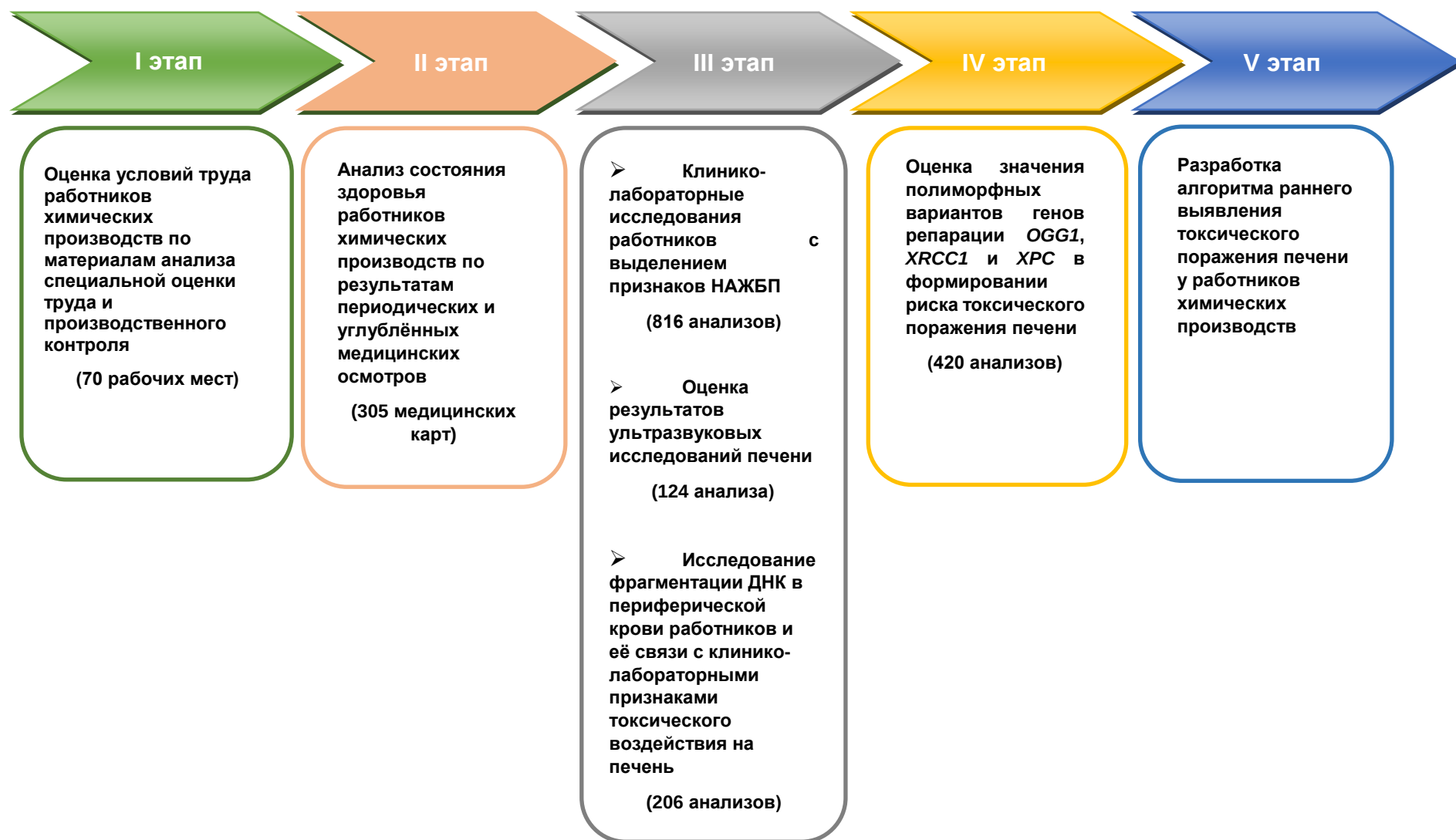


Рисунок 1 – Этапы проведенного исследования

4. Определение частот полиморфных вариантов генов репарации *OGG1* (rs1052133), *XRCC1* (rs915927) и *XPC* (rs2607737) у работников химических производств и оценка их значения в формировании риска токсического поражения печени;

5. Разработка алгоритма раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств на основе интеграции клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей.

Виды и объём проведённых исследований приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Виды и объём исследований

Этап	Виды исследований	Объём исследований
1	2	3
1	Изучение материалов специальной оценки условий труда и производственного контроля	70 рабочих мест
2	Опрос жалоб и исследование анамнеза	305 медицинских карт (Форма №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»)
	Клинико-лабораторные исследования: - общий клинический анализ крови;	305 анализов
	- биохимический анализ крови	511 анализов
	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	124 анализа
3	Исследование фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови	аппаратчики – 114 анализов; слесари КИП и А – 92 анализа
4	Исследование полиморфных вариантов генов <i>XPC</i> , <i>XRCC1</i> , <i>OGG1</i>	аппаратчики – 213 анализов; слесари КИП и А – 207 анализов
5	Построение алгоритма раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств на основе интеграции клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей	для медицинских учреждений

На первом этапе исследования посредством анализа данных специальной оценки условий труда и производственного контроля осуществлён детальный разбор трудовых условий работников выбранных профессиональных групп с

целью выявить вредные производственные факторы. Анализ данных по оценке условий труда проведён сотрудниками ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Л.К. Каримовой, Бейгул Н.А., Мавриной Л.Н.

Собранные данные из материалов СОУТ и ПК по факторам рабочей среды и трудового процесса сопоставлены по классам (подклассам) вредности. При оценке класса условий труда по каждому фактору и общего класса в целом выбраны показатели с наиболее высоким классом условий труда. Общая оценка условий труда работников изучаемых производств установлена в соответствии с Руководством Р 2.2.2006-05⁷.

Проведён анализ данных 226 протоколов исследований/измерений производственных факторов по материалам СОУТ и ПК, выполненных в соответствии с действующими нормативными актами. Оценка условий труда по тяжести и напряженности была проведена на основании материалов СОУТ (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Объём проанализированных карт СОУТ участвовавших работников

Производство	Количество карт СОУТ, штук	Количество работников
1	2	3
Бензол	25	44
Стирол	21	108
АБС-пластик	10	15
Подразделения производств с допустимыми условиями труда	14	138
Итого	70	305

Сведения об особенностях воздействия на организм работников вредных веществ, преимущественно загрязняющих воздух рабочей зоны в каждом производстве, были проанализированы с использованием СанПиНа 1.2.3685–21⁸ и

⁷Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

⁸СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

Федерального регистра⁹. Оценка степени связи нарушений здоровья с работой установлена на основании расчёта относительного риска и этиологической доли в соответствии с руководством Р 2.2.1766–03¹⁰.

На втором этапе общий и биохимический анализы крови выполнены сотрудниками отделения лабораторных методов исследования ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека». При общем анализе крови были определены концентрация гемоглобина, состав форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и скорость оседания эритроцитов. В биохимическом анализе крови были определены ферментативная активность АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ, концентрации глюкозы, холестерина, общего билирубина и его фракций.

По результатам опроса жалоб и исследования анамнеза в диссертационное исследование не включены результаты медосмотра работников, соответствовавших критериям исключения (женский пол, наличие инфекционных заболеваний, в том числе гепатиты В и С, злоупотребление алкогольными напитками).

Ультразвуковые исследования органов брюшной полости были выполнены в отделении функциональных методов исследований клиники ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека». Анализы ультразвуковых исследований из медицинских карт и историй пациентов были использованы для оценки состояния органов брюшной полости.

На третьем этапе были сформированы 2 группы (основная – 114 работников; сравнения – 92 работника), включающие по 2 когорты в зависимости от состояния здоровья работников и условий труда, на основании признаков «наличие / отсутствие вредных химических факторов риска» и «наличие (признаки токсического поражения печени / НАЖБП) / отсутствие патологии печени».

⁹ Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ (<https://www.rpohv.ru/online/>).

¹⁰ Руководство Р 2.2.1766-03 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников, организационно-методические основы, принципы и критерии оценки».

Для выделения ДНК и приготовления «ДНК-комет» была собрана фракция мононуклеарных клеток из 10 мл венозной крови, разбавленной бескальциевым фосфатным солевым буферным раствором pH7.4 (2:1) с 0,5 мМ этилендиаминтетрауксусной кислотой, путём центрифугирования в градиенте фиколла (1,077 г/см³, ПанЭко) (400 g, 30мин). Описанным методом периферические мононуклеарные клетки были фракционированы из 206 образцов периферической крови. Далее следовала двойная промывка фракции собранных клеток в фосфатном солевом буферном растворе с 0,5 мМ ЭДТА. Промытые клетки были ресуспендированы в 0,7 мл фосфатного солевого буферного раствора, из которых 500 мкл суспензии клеток подверглись процедуре гомогенизации путём прокачивания через наконечник плунжером дозатора и из них была выделена ДНК для последующего генетического анализа вариантов аллелей генов репарации *XPC*, *XRCC1* и *OGG1*, а 200 мкл суспензии агранулоцитов были использованы для анализа фрагментации ДНК методом электрофореза одиночных клеток в тонком слое легкоплавкой агарозы (метод «ДНК-комет»). Для исследования фрагментации ДНК агранулоцитов был проведён электрофорез одиночных клеток в геле из легкоплавкой агарозы, руководствуясь рекомендациями МР 4.2.0014-10¹¹.

После смешивания в пропорции 1:1 свежевыделенной суспензии клеток и раствора 2% легкоплавкой агарозы, инкубированных при +37°C на твердотельном термостате ТТ-2 «Термит» (ООО «ДНК-Технология», Россия), были приготовлены микропрепараты мазков на предметных стёклах. После застывания агарозы микропрепараты были погружены в охлаждённый лизирующий солевой раствор (pH = 10,0) на 1,5–2 часа для разрушения цитоплазматических и ядерных мембран клеток (в холодильнике при температуре +2 – +8°C). После лизиса микропрепараты были инкубированы в течение 20–25 минут в охлаждённом щелочном буферном растворе для электрофореза (pH > 13,0). Затем был проведён электрофорез при напряжённости электрического поля равной 1,0 В/см. По окончании электрофореза микропрепараты фиксировали 15 минут в 70% этаноле и окрашивали ДНК 15

¹¹ МР 4.2.0014–10 «Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет in vitro»: Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 17 с.

минут в водном растворе бромистого этидия. Из каждого образца было изготовлено по 3 микропрепарата и сфотографировано не менее 150 «комет». В качестве контроля процедуры приготовления «ДНК-комет» использовали суспензию периферических моноклеарных клеток здоровых работников из группы сравнения после выдерживания в течение 1 минуты в охлаждённом 0,005% растворе пероксида водорода в фосфатном солевом буфере (pH 7.4). Предметные стекла с микропрепаратами «ДНК-комет» были размещены на предметном столике микроскопа Zeiss Axio Imager.D2 (Carl Zeiss, Германия) и исследованы при увеличении 100х. Для сохранения изображения наблюдаемое поле препарата фотографировали на цифровую камеру AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия), смонтированную на корпусе микроскопа в соответствии с требованиями производителя, и сохраняли на персональном компьютере в виде файлов с расширениями *.czi и *.jpg (разрешение изображений 2584х1936 пикселей, глубина цвета 8 бит). Для анализа изображений «комет» по яркости пикселей была применена программа ImageJ 1.48 (Wayne Rasband). Из сформированных программой отчётов были отбракованы данные с некорректным определением границ изображений «комет», с оценкой изображений плотных скоплений «комет» с перекрывающимися границами, артефактные области, распознанные программой в качестве «комет» (окрашенные включения по размерам и форме значительно (в 2 и более раз) меньше или крупнее изображения «ДНК-комет»).

Ранее другими исследователями была доказана взаимозаменяемость оценки фрагментации ДНК визуальным и программным способом [78, 88, 99, 138]. Поэтому для цифрового анализа фотографий были дополнительно проведены измерения распределения ДНК в «кометах» с помощью компьютерной программы ImageJ. При программной обработке «комет» была получена информация о процентном содержании ДНК в хвосте «комет».

Для удобства описания наблюдаемых «комет» в работе предложено использовать следующую классификацию: «кометы», содержащие в хвосте не более 5% ДНК, – «кометы» из клеток с условно-нормальным состоянием ДНК («кометы» УНК); «кометы», содержащие более 5% ДНК в хвосте, – «кометы» из

клеток, имеющих ДНК с разрывами («кометы» АК). Количество «комет» классов УНК и АК было определено отдельно для каждого работника.

На четвёртом этапе были выполнены молекулярно-генетические исследования. Выделение ДНК из 500 мкл суспензии агранулоцитов в фосфатном солевом буферном растворе проводилось с использованием набора реактивов Extract DNA Blood (Евроген, Россия) для выделения геномной ДНК из цельной крови на микроцентрифужных колонках. В каждую 1,5 мл пробирку со 100 мкл образца биоматериала было добавлено 100 мкл лизирующего раствора и 10 мкл раствора протеиназы К, входивших в набор Extract DNA Blood. Полученную смесь прогревали на твердотельном термостате ТТ2 «Термит» (ООО «ДНК-Технология», Россия) при +56 °С в течение 10 минут при 4-кратном перемешивания путём встряхивания на миницентрифуге-вортке «Microspin FV-2400» (Biosan, Латвия). По окончании инкубирования с перемешиванием каждый образец был последовательно смешан сначала со 100 мкл 96% этилового спирта, затем с 400 мкл связывающего раствора М. На следующей стадии тщательно перемешанное на вортке содержимое пробирок переносили в маркированные колонки с собирательными пробирками и центрифугировали в центрифуге Eppendorf 5424 в течение 30 с при центробежном ускорении 10000 g. Далее колонки были перенесены в новые собирательные пробирки и дважды промыты 700 мкл промывочного раствора путём центрифугирования в течение 30 с при 10000 g. Затем колонки вновь были перенесены в новые собирательные пробирки и центрифугированы в течение 1 минуты при ускорении 10000 g для удаления остатков промывочного раствора. Для полного испарения спирта колонки были открыты и высушены при комнатной температуре в течение 5 минут. Элюирующий раствор был предварительно прогрет на термостате ТТ2 «Термит» до +56 °С. Для элюирования ДНК в чистые пробирки объёмом 1,5 см³ через 1 минуту после нанесения подогретого элюирующего раствора на мембраны колонок было выполнено заключительное центрифугирование в течение 30 с при ускорении 10000 g. Для последующего анализа и хранения пробирки с раствором очищенной ДНК были помещены в морозильную камеру холодильника с температурным

диапазоном от минус 25 до минус 18 °С. Для определения аллелей полиморфных вариантов генов репарации *XPC* (rs2607737), *XRCC1* (rs915927) и *OGG1* (rs1052133) были сконструированы пары праймеров (прямой, обратный) с парами флуоресцентных аллельспецифичных зондов и экспериментальным путём подобраны условия для проведения полимеразной цепной реакции (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Олигонуклеотидные последовательности праймеров для амплификации участков исследуемых полиморфных вариантов генов

Ген (полиморф- ный вариант)	Назначение	Последовательность (5'-3')	Продукт, п. н.
1	2	3	4
<i>XPC</i> (rs2607737)	прямой	TCA GCT TCC CGG AGT CTT	135
	обратный	CGA GGT CCC ACA GAG ACT ATT	
	зонд PrT	(5-FAM)-TGT GAT CAG CCA CTG TAC ACT TC <u>T</u> G- (BHQ-1)	
	зонд PrC	(ROX)-TGT GAT CAG CCA CTG TAC ACT TC <u>C</u> G- (BHQ-2)	
<i>XRCC1</i> (rs915927)	прямой	GCT CAG CCC TCT CAT CCT	136
	обратный	TAT GGC CCT GGA GAC TGG	
	зонд PrG	(5-FAM)-CAT AGT CAC AGC CAG CGA CCC <u>G</u> - (BHQ-1)	
	зонд PrA	(ROX)-CAT AGT CAC AGC CAG CGA CCC <u>A</u> -(BHQ- 2)	
<i>OGG1</i> (rs1052133)	прямой	CTC TTC CAC CTC CCA ACA C	144
	обратный	CTT TGC TGG TGG CTC CT	
	зонд PrG	(5-FAM)-AGT GCC GAC CTG CGC CAA T <u>G</u> -(BHQ-1)	
	зонд PrC	(ROX)-AGT GCC GAC CTG CGC CAA T <u>C</u> -(BHQ-2)	

Для проведения полимеразной цепной реакции был разработан состав реакционной смеси (расчёт на 1 реакцию приведён в таблице 2.4).

Таблица 2.4 – Состав реакционной смеси для проведения полимеразной цепной реакции при определении полиморфных вариантов однонуклеотидных замен

Компонент реакционной смеси	Объём, мкл
1	2
Раствор очищенной ДНК, 50 нг/мкл	2,00
Дезоксинуклеозидтрифосфаты (dNTP), 10 мМ	0,50
Прямой праймер, 1,5 мкМ	1,50
Обратный праймер, 1,5 мкМ	1,50
Зонд 1, 3,0 мкМ	1,00
Зонд 2, 3,0 мкМ	1,00
ПЦР-буфер, 10х раствор	2,50
Полимераза, 5 единиц активности/мкл	0,25
Вода, очищенная от ДНКаз и РНКаз	14,75

Амплификацию и детекцию проводили на термоциклере Rotor-Gene Q (Qiagen). Специально для амплификации участка каждого гена и детекции флюоресцентного излучения зондов, были подобраны оптимальные условия реакции, при которых достигается высокий уровень сигнала накопления продукта (Таблицы 2.5, 2.6 и 2.7).

Таблица 2.5 – Условия амплификации участка последовательности гена *OGG1*

Этап	Расшифровка	Температура, °С	Длительность этапа	Количество циклов
1	2	3	4	5
1	Удержание температуры	95	10 минут	1
2	Плавление	95	15 секунд	55
	Отжиг	57	13 секунд	
	Элонгация	72	20 секунд	

Таблица 2.6 – Условия амплификации участка последовательности гена *XRCC1*

Этап	Расшифровка	Температура, °С	Длительность этапа	Количество циклов
1	2	3	4	5
1	Удержание температуры	95	10 минут	1
2	Плавление	95	15 секунд	45
	Отжиг	56	30 секунд	
	Элонгация	72	20 секунд	

Таблица 2.7 – Условия амплификации участка последовательности гена *ХРС*

Этап	Расшифровка	Температура, °C	Длительность этапа	Количество циклов
1	2	3	4	5
1	Удержание температуры	95	10 минут	1
2	Плавление	95	15 секунд	45
	Отжиг	57	30 секунд	
	Элонгация	72	20 секунд	

Автоматическая оптимизация уровня сигнала по каждому каналу детекции проводилась при первом шаге амплификации. Детекция проводилась по 2 каналам: Green и Orange.

Полученные результаты были проанализированы в программе Rotor-Gene 6000 Series Software. Для анализа генотипа были построены точечные диаграммы распределения уровней оптического сигнала флуоресцентных красителей по каналам Green и Orange, по которым были составлены четырёхпольные таблицы и подсчитаны частоты аллелей в исследованной выборке.

Статистический анализ и обработка материалов на всех этапах исследования проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistics 25.0. У количественных параметров были определены среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD), а также при наличии ненормального распределения определялись квартили и межквартильный интервал. Перед применением параметрических критериев проверяли нормальность распределения и равенство дисперсий. Оценку нормальности распределения данных в исследуемых группах проводили по критерию Колмогорова-Смирнова и определяли значимость различий в зависимости от типа распределения с использованием соответствующих критериев для межгруппового сравнения. Оценку равенства дисперсий проводили с использованием теста Левена. Корреляционные взаимосвязи исследовались с использованием критериев корреляции Пирсона или Спирмена для исследования взаимосвязи клинических и молекулярно-генетических показателей. Для сравнения количественных показателей между основной группой и группой сравнения применяли U-критерий

Манна-Уитни, между тремя и более группами (когортами) – F-критерий Фишера с поправкой Тьюки или H-критерий Крускала-Уоллиса с поправкой Данна в зависимости от типа распределения количественных данных. Статистические критерии различия между группами приняты статистически значимыми при значении p меньше уровня $\alpha = 0,05$.

Для выявления прогностической ценности показателей поражения печени использовался ROC-анализ. Определялись следующие параметры: AUC ROC (area under ROC curve) – площадь под кривой (характеризует диагностическую и прогностическую ценность показателя: 0,9–1 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая; 0,6–0,7 – средняя; 0,6 и менее – неудовлетворительная), 95% доверительный интервал (ДИ₉₅), чувствительность (Sen) и специфичность (Spe) теста при соответствующем пороге отсечения (cut-off). Для сравнения ROC-кривых использовался индекс Юдена.

С помощью уравнения Харди-Вайнберга проверяли правильность распределения частот генотипов в группах. Для анализа ассоциации генотипов и аллелей использовали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Статистический анализ распределения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. При малых числах наблюдений применяли точный тест Фишера.

На пятом этапе проведён анализ результатов исследования клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей и построен алгоритм раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств.

ГЛАВА 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ¹²

Изученные крупнотоннажные химические производства бензола, стирола и АБС-пластика относятся к высокоавтоматизированным производствам со схожими технологическими процессами, в основе которых лежит органический синтез, и имеется аналогичное оборудование.

Бензол получают из пиролизного бензина путем гидродеалкилирования алкилароматических углеводородов с использованием экстрактивной ректификации. Товарный бензол далее используется для получения этилбензола и дальнейшего его дегидрирования в стирол.

Производство АБС-пластика основано на сополимеризации стирола, акрилонитрила и полибутадиена. На изученном предприятии получение АБС-пластика осуществляется путем полимеризации в массе без использования растворителей, эмульгаторов.

Указанные производства различаются наименованием товарной продукции, используемым сырьем, реагентами. Технологическое оборудование расположено в производственных помещениях и на наружных площадках.

Особенностью каждого технологического процесса изученных производств является циркуляция больших объёмов химических веществ, которые при нарушении герметичности оборудования могут поступать в воздух рабочей зоны. Комплекс вредных веществ представлен токсикантами различных классов опасности (2 – 4 классы).

На основе анализа материалов СОУТ и данных ПК был сформирован перечень приоритетных загрязнителей воздушной среды изученных производств. К основным веществам, идентифицированным в воздухе рабочей зоны производств стирола и бензола, относились алканы, алкены, арены (стирол, бензол,

¹² По материалам исследований труда работников химических производств сотрудниками ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека» Л.К. Каримовой, Н.А. Бейгул, Л.Н. Мавриной.

этилбензол, толуол). Основными загрязнителями воздушной среды производства АБС-пластика являлись акрилонитрил, стирол и бутадиен.

Токсикологическая характеристика химических соединений указывает на наличие у них раздражающего, сенсibiliзирующего, кожно-резорбтивного, а также отдаленных эффектов (мутагенного, тератогенного, канцерогенного и репротоксического действия) на организм работников. Бензол, толуол и стирол обладают гепатотоксичностью [149, 174, 186, 193, 199, 205]. Сведения о классах опасности и специфике воздействия этих веществ на организм работников приведены в таблице 3.1.

В рабочей зоне производств бензола и стирола идентифицирован бензол, а в производстве АБС-пластика – акрилонитрил, относящиеся ко второму классу опасности¹³.

Таблица 3.1 – Химические вещества, присутствующие в воздухе рабочей зоны производств стирола, бензола и АБС-пластика

Производ- ство	Наименование вещества	ПДК ¹ , мг/м ³	Класс опас- ности веще- ства ¹	Характер действия на организм человека		
				СанПиН 1.2.3685 -21 ¹	ФРПОХБВ ²	Справоч- ник ³
1	2	3	4	5	6	7
Стирол	этилбензол	150/50	4		Р _к , Р _г , КР, РТ, Т, М, К (животные)	Н, Р
	этилбензол (стирол)	30/10	3		Р _к , Р _г , С, КР, РТ, Т, М, К	
	бензол ⁺	15/5	2	К	Р _к , Р _г , С, КР, РТ, Т, М, К	Н, Р, А, К
	метилбензол (толуол)	150/50	3		Р _к , Р _г , КР, РТ, Т, М	Н, Р, ОТ

¹³ СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

Таблица 3.1 – Продолжение

1	2	3	4	5	6	7
Стирол	алкены (в пересчете на углерод) (этилен)	300/100	4			Н, Р
Бензол	бензин (растворитель, топливный)	300/100	4			
	углеводороды алифатические предельные (C ₂ –C ₁₀)	900/300	4			Н
	алкены (в пересчете на углерод)	300/100	4			Н, Р
	бензол ⁺	15/5	2	К	Р _к , Р _г , С, КР, РТ, Т, М, К	Н, Р, А, К
АБС-пластик	проп-2-енонитрил ⁺ (акриловой кислоты нитрил; акрилонитрил)	1,5/0,5	2	А	Р _к , Р _г , С, КР, РТ, Т, М, К	
	этилбензол (стирол)	30/10	3		Р _к , Р _г , С, КР, РТ, Т, М, К	
	бута-1,3-диен (дивинил)	100	4		Р _г , КР, РТ, Т, М, К	

П р и м е ч а н и е. ¹ – согласно СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», в числителе максимальная разовая ПДК, в знаменателе – среднесменная ПДК;

² – по данным Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ (ФРПОХБВ) (<https://www.rpohv.ru/online/>);

³ – согласно справочнику: Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов: справочное издание / под ред. В.А. Филова и др. – Л.: Химия, 1990. – 732 с. Список сокращений: Р_к – раздражающее действие на кожу, Р_г – раздражающее действие на глаза, КР – кожно-резорбтивное, С – sensibilizing, РТ – репротоксическое, Т – тератогенное, М – мутагенное, К – канцерогенное; Н – наркотическое, А – аллерген, ОТ – общетоксическое, ⁺ – проникает через кожу.

Основной контингент работников изученных производств представлен профессиональными группами аппаратчиков и слесарей по ремонту и

обслуживанию контрольно-измерительных приборов и автоматике (слесарей КИП и А).

Трудовая деятельность аппаратчиков связана преимущественно с ведением технологического процесса из операторной посредством контроля показаний приборов, аппаратуры, которые выведены на центральный пульт управления и мониторы компьютеров.

Аппаратчики регулярно не менее 10 раз за смену осуществляют визуальный осмотр оборудования, размещенного на открытых технологических площадках и производственных помещениях, что занимает около 20 – 25% времени рабочей смены. Кроме того, регламент работы аппаратчиков всех типов установок предусматривает выполнение ряда газоопасных работ, в том числе ручной отбор технологических проб в начале и по окончании смены (5 – 10% рабочей смены).

Слесари КИП и А выполняют должностные функции, связанные с обслуживанием приборов и аппаратуры. Примерно 15% рабочей смены у слесарей КИП и А затрачивается на обслуживание манометров, термометров, расходомеров, которые непосредственно смонтированы на технологическом оборудовании, замену прокладок, хроматографических колонок для анализа качества продукции непосредственно на территории наружных установок. Основное время смены (до 75%) занимает работа с устройствами, передающими данные в операторные залы на пульта управления процессом. Работы по профилактическому осмотру и текущему ремонту приборов автоматического контроля выполняются в специализированных помещениях.

Согласно данным анализа материалов производственного контроля и специальной оценки условий труда, при нормальном режиме работы технологических установок концентрации токсичных веществ в воздухе рабочей зоны во всех производствах не превышали установленных предельно допустимых уровней. Так, в воздухе помещений операторных содержание вредных примесей регистрировалось на уровне значительно ниже гигиенических нормативов. При выполнении аппаратчиками газоопасных работ, а также мероприятий по подготовке оборудования к ремонту имело место кратковременное повышение

концентраций вредных веществ, превышающих соответствующие нормативные значения (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Средние значения содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны аппаратчиков химических производств

Произ- водство	Наименование вещества	ПДК, мг/м ³	Значение макси- мальной разовой концен- трации ($\bar{c}_{\text{мр}} \pm \Delta$), мг/м ³	Значение средне- сменной концен- трации ($\bar{c}_{\text{сс}} \pm \Delta$), мг/м ³	Класс условий труда по максима- льно разовым концентра- циям/ среднесме- нным	Класс условий труда по химичес- кому фактору
1	2	3	4	5	6	7
Стирола	этилбензол	150/50	69,5±10,2	15,6±8,7	2/2	3.1
	этилбензол (стирол)	30/10	51,9±15,2	9,1±1,1	3.1/2	
	бензол ⁺	15/5	21,2±5,0	4,3±1,9	3.1/2	
	метилбензол (толуол)	150/50	44,2±13,1	6,9±1,1	2/2	
	алкены (в пересчете на углерод) (этилен)	300/100	57,8±12,4	15,6±3,9	2/2	
Бензола	бензин (растворитель, топливный)	300/100	91,3±12,1	26,5±6,7	2/2	3.2
	углеводороды алифатические предельные (C ₂ -C ₁₀)	900/300	206,8±30,1	56,2±6,5	2/2	
	алкены (в пересчете на углерод)	300/100	69,8±11,4	21,7±4,6	2/2	
	бензол ⁺	15/5	48,2±7,3	4,1±0,9	3.1/2	
АБС- пластика	проп-2-енонитрил ⁺ (акриловой кислоты нитрил; акрилонитрил)	1,5/0,5	1,1±0,3	0,3±0,1	2/2	3.2
	этилбензол (стирол)	30/10	102,7±16,5	8,7±1,2	3.1/2	
	бута-1,3-диен (дивинил)	100	26,9±4,7		2	

Так, в рабочей зоне аппаратчиков производства бензола зафиксированы повышенные уровни бензола до 3,2 ПДК_{м.р.}. В производстве стирола концентрации бензола превышали установленные нормативы до 1,4 раза, стирола – до 1,7 раза. В

производстве АБС-пластика зафиксировано 3,4-кратное превышение максимальной разовой ПДК стирола. Значения максимальных разовых концентраций других вредных веществ в воздушной среде оставались в пределах нормы.

Расчет средневзвешенных во времени концентраций вредных химических веществ для аппаратчиков показал, что они не превышают величин ПДК, либо соответствуют им.

Степень вредности условий труда устанавливали по каждому веществу, присутствующему в воздухе рабочей зоны, с учетом их максимальных разовых и/или среднесменных концентраций, в зависимости от наличия у данного вредного вещества наличия одной или двух величин ПДК (Таблица 3.2).

Общий класс условий труда аппаратчиков по химическому фактору выставлен по наиболее высокой степени вредности. В производстве бензола и АБС-пластика условия труда соответствовали третьему классу второй степени вредности (классу 3.2), в производстве стирола - классу 3.1.

Необходимо отметить, что химические соединения (бензол, этилбензол, метилбензол, этенилбензол), одновременно присутствующие в воздухе рабочей зоны производства стирола, образуют комбинацию вредных веществ со схожим химическим строением, для которой был рассчитан коэффициент суммации (КС) (Таблица 3.3). По максимальным разовым концентрациям КС превысил единицу в 3,90 раза, по среднесменным – в 1,92 раза. Полученные данные позволили установить класс условий труда по максимально разовым концентрациям 3.2, по среднесменным – 3.1. Общая оценка условий труда по химическому фактору с учетом коэффициента суммации для аппаратчиков производства стирола отнесена к третьему классу второй степени вредности (класс 3.2).

Таблица 3.3 – Комбинация вредных веществ со схожим химическим строением, воздействующая на организм аппаратчиков и слесарей КИП и А в производстве стирола

Профессия	Наименование вещества в комбинации	ПДК, мг/м ³	Значение максимальной разовой концентрации ($\bar{c}_{\text{мр}} \pm \Delta$), мг/м ³	Значение средней суточной концентрации ($\bar{c}_{\text{сс}} \pm \Delta$), мг/м ³	КС _{мр} /КС _{сс}	Класс условий труда с учетом коэффициента суммации	Общий класс условий труда по химическому фактору с учетом КС
1	2	3	4	5	6	7	8
Аппаратчик	этилбензол	150/50	69,5±10,2	15,6±8,7	3,90/ 1,92	3.2/3.1	3.2
	этилбензол (стирол)	30/10	51,9±15,2	6,1±1,1			
	бензол ⁺	15/5	21,2±5,0	4,3±1,9			
	метилбензол (толуол)	150/50	44,2±13,1	6,9±1,1			
Слесарь КИП и А	этилбензол	150/50	35,6±3,4	6,6±1,3	0,89/ 0,90	2/2	2
	этилбензол (стирол)	30/10	6,9±2,3	3,8±1,1			
	бензол ⁺	15/5	4,5±1,1	1,8±0,6			
	метилбензол (толуол)	150/50	17,9±1,4	2,8±0,8			

Средние значения концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны слесарей КИП и А представлены в таблице 3.4. Содержание вредных веществ в рабочей зоне слесарей КИП и А изученных химических производств находилось в пределах гигиенических нормативов, что позволило отнести условия труда по химическому фактору к допустимому классу (класс 2).

Для слесарей КИП и А производства стирола, в котором циркулирующие в воздухе рабочей зоны вредные вещества составляют комбинацию соединений со схожим химическим строением, рассчитаны коэффициенты суммации, численные значения которых не достигали единицы (Таблица 3.3). Таким образом, учет эффекта суммации химических веществ при одновременном их присутствии в воздухе рабочей зоны при оценке условий труда по химическому фактору слесарей КИП и А производства стирола не изменил класс условия труда по данному фактору (класс 2).

Таблица 3.4 – Средние значения содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны слесарей КИП и А химических производств

Произ- водство	Наименование вещества	ПДК, мг/м ³	Значение макси- мально разовой концен- трации ($\bar{c}_{\text{мр}} \pm \Delta$), мг/м ³	Значение средне- сменной концентра- ции ($\bar{c}_{\text{сс}} \pm \Delta$), мг/м ³	Класс условий труда по макси- мально разовым / средне- сменным концен- трациям	Класс условий труда по хими- ческому фактору
1	2	3	4	5	6	7
Стирола	этилбензол	150/50	35,6±3,4	6,6±1,3 9,6±1,9	2/2	2
	этинилбензол (стирол)	30/10	6,9±2,3	3,8±1,1	2/2	
	бензол ⁺	15/5	4,5±1,1	1,8±0,6	2/2	
	метилбензол (толуол)	150/50	17,9±1,4	2,8±0,8	2/2	
	алкены (в пересчете на углерод) (этилен)	300/100	44,7±5,8	10,2±2,3	2/2	
Бензола	бензин (растворитель, топливный)	300/100	66,6±10,4	27,8±8,4	2/2	2
	углеводороды алифатические предельные (C ₂ - C ₁₀)	900/300	99,8±16,3	46,3±4,4	2/2	
	алкены (в пересчете на углерод)	300/100	39,8±6,7	15,0±3,7	2/2	
	бензол ⁺	15/5	9,6±2,0	3,7±1,0	2/2	
АБС- пластика	проп-2-енонитрил ⁺ (акриловой кислоты нитрил; акрилонитрил)	1,5/0,5	0,7±0,4	0,2±0,1	2/2	2
	этинилбензол (стирол)	30/10	26,3±6,1	5,9±1,1	2/2	
	бута-1,3-диен (дивинил)	100	18,8±3,5	12,0±4,5	2/2	

Оценка условий труда свидетельствует, что на работников оказывал негативное влияние комплекс неблагоприятных факторов, где приоритетная роль принадлежала химическому воздействию (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Оценка условий труда работников в химических производствах

Производство	Профессия	Класс условий труда					Общая оценка
		химический	шум	микро-климат	тяжесть	напря-женность	
1	2	3	4	5	6	7	8
Стирола	аппаратчик	3.2*	3.1	2	2	3.1	3.2
Бензола	аппаратчик	3.2	3.1	2	2	3.1	3.2
АБС-пластика	аппаратчик	3.2	3.1	2	2	3.1	3.2
Стирола, бензола, АБС-пластика	слесарь КИП и А	2	2	2	2	2	2

П р и м е ч а н и е. * – класс условий труда по химическому фактору с учетом эффекта суммации.

Аппаратчики подвергались влиянию химических веществ (класс 3.2), производственного шума (класс 3.1), а также напряженности труда (класс 3.1), обусловленной эмоциональными нагрузками. Итоговый класс условий труда для данной группы с учетом комбинированного действия факторов определен как вредный второй степени (класс 3.2).

Слесари КИП и А находились в условиях воздействия вредных производственных факторов, уровни которых ниже установленных пределов. Общая оценка условий труда слесарей КИП и А соответствует допустимому классу 2, поскольку все производственные факторы укладывались в допустимые значения.

Таким образом, резюмируя результаты гигиенических исследований, можно заключить, что условия труда аппаратчиков на изученных производствах характеризуются значениями среднесменных концентраций отдельно взятых химических веществ, не превышающих ПДК, на фоне периодических кратковременных «пиковых» подъемов при выполнении газоопасных операций. Интенсивность шумового воздействия на аппаратчиков классифицируется как вредная (класс 3.1). Напряженность труда аппаратчиков характеризовалась по совокупности оцениваемых показателей вредным классом 1 степени (класс 3.1). Общая оценка условий труда аппаратчиков всех производств соответствовала вредному классу 3.2.

На организм слесарей КИП и А воздействовал аналогичный комплекс вредных производственных факторов, значения которых не превышали допустимых уровней, что дало основание оценить их условия труда как допустимые (класс 2).

При оценке воздействия химического фактора на работников изученных производств выявлена определенная разница: у аппаратчиков класс условий труда 3.2, слесарей КИП и А – класс 2, что дало основание при клиническом обследовании распределить работников на две профессиональные группы.

В первую вошли аппаратчики, подвергающиеся воздействию вредных веществ, соответствующих вредному классу 3.2, при общей оценке условий труда - класс 3.2.

Вторую группу составили слесари КИП и А, подвергающиеся вредному воздействию вредных веществ в концентрациях, не превышающих ПДК (группа сравнения), с условиями труда, оцененными классом 2.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

4.1 Оценка состояния здоровья работников по данным периодических медицинских осмотров

Изучение состояния здоровья работников проводилось в 2018–2019 годах при непосредственном участии сотрудников института¹⁴ в рамках периодического медицинского осмотра работников, выполненного в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 №302н¹⁵ с проведением необходимых клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. При изучении состояния здоровья работников химических производств оценивалось состояние кожных покровов, параметры сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, опорно-двигательной и пищеварительной систем. Критериями включения работников в основную группу послужили: мужской пол, профессия – аппаратчик, вредные условия труда по химическому фактору (класс 3.2). В группу сравнения вошли работники (мужчины) – слесари КИП и А, имеющие допустимые условия труда (класс 2).

Сравнение основной группы из выборки работников химических производств (167 человек) по возрасту и стажу с группой сравнения (138 человек), проведено с использованием метода Хи-квадрат Пирсона. В результате было выявлено, что распределение работников в группах между собой не различались по возрасту и стажу ($p > 0,05$) (Таблицы 4.1 и 4.2).

¹⁴ Галимова Р.Р., Чудновец Г.М., Гирфанова Л.В., Вагапова Д.М., Салаватова Л.Х., Нигматуллин И.М., Хайруллин Р.У., Зайдуллин И.И. и др.

¹⁵ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 №302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».

Таблица 4.1 – Распределение работников в группах по возрасту, абс., %

Группа	Возраст, лет											
	18 – 29		30 – 39		40 – 49		50 – 59		60 – 69		70 – 79	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Основная	14	8,4	27	16,2	45	26,9	48	28,7	27	16,2	6	3,6
Сравнения	5	3,6	18	13,0	41	29,7	43	31,2	25	18,1	6	4,4

Таблица 4.2 – Распределение работников в группах по стажу, абс., %

Группа	Стаж, лет					
	0 – 9		10 – 19		20 и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Основная	35	21,0	57	34,1	75	44,9
Сравнения	33	23,9	40	29,0	65	47,1

В таблице 4.3 приведена частота хронических неинфекционных заболеваний в выборке работников химических производств на основании оценки состояния здоровья в основной группе и в группе сравнения.

Поскольку обследованные лица работали в химическом производстве при воздействии токсичных веществ гепатотропного действия, нами была проведена оценка распределения патологий гепатобилиарной системы в основной группе, что составило 126 случаев заболеваний у 93 человек (33,9% от общего числа случаев неинфекционных заболеваний в основной группе у 55,7% работников основной группы).

На основании данных из амбулаторных карт у 93 работников из основной группы были диагностированы следующие болезни органов пищеварения: дискинезия желчевыводящих путей выявлена у 20,4% работников ($RR = 1,52$; $EF = 34,05\%$), НАЖБП – у 33,5% ($RR = 0,98$; $EF = -2,56\%$), хронический холецистит – у 18,6% ($RR = 1,39$; $EF = 28,00\%$), хронический панкреатит – у 3,0% ($RR = 1,02\%$; $EF = 1,49\%$).

Таблица 4.3 – Частота хронических неинфекционных заболеваний у работников химических производств, абс., %

№ п/п	Диагнозы по международной классификации болезней 10-го пересмотра [17]	Основная группа (n = 167)		Группа сравнения (n = 138)	
		абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6
1	Болезни органов пищеварения, в том числе:	93	55,7%	52	37,7%
	-неалкогольная жировая болезнь печени	56	33,5%	48	34,8%
	-дискинезия желчевыводящих путей	34	20,4%	10	7,2%
	-хронический холецистит	31	18,6%	12	8,7%
	-хронический панкреатит	5	3,0%	4	2,9%
2	Болезни системы кровообращения, в том числе:	59	35,3%	42	30,4%
	-артериальная гипертензия	48	28,7%	22	15,9%
	-атеросклероз сосудов головного мозга	21	12,6%	15	10,9%
3	Болезни нервной системы	42	25,1%	21	15,2%
4	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, в том числе:	39	23,4%	20	14,5%
	Ожирение	37	22,2%	29	21,0%
	Сахарный диабет 2-го типа	14	8,4%	12	8,7%
5	Болезни костно-мышечной системы и соединительных тканей	35	21,0%	25	18,1%
6	Болезни органов дыхания	27	16,2%	26	18,8%
7	Доброкачественные новообразования	3	1,8%	3	2,2%
8	Болезни уха и сосцевидного отростка	10	6,0%	3	2,2%
9	Болезни кожи и подкожной клетчатки	9	5,4%	6	4,3%

В группе сравнения НАЖБП и хронический панкреатит так же были представлены у 34,8% и у 2,9% работников, соответственно.

Артериальная гипертензия встречалась почти у каждого третьего (28,7%) работника ($RR = 1,35$; $EF = 26,15\%$). Из других болезней системы кровообращения встречался атеросклероз сосудов головного мозга ($RR = 1,07$; $EF = 6,96\%$) и ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения) ($RR = 0,86$; $EF = -15,67\%$).

Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ были представлены в форме ожирения (23,4% случаев, $RR = 1,03\%$; $EF = 2,97\%$) и сахарного диабета 2-го типа (8,4% случаев, $RR = 0,98\%$; $EF = -1,84\%$).

У каждого четвертого (25,1%) работника основной группы были диагностированы болезни нервной системы ($RR = 1,29$; $EF = 22,52\%$).

Болезни костно-мышечной системы (21,0%) находились на пятом месте по распространённости в основной группе работников ($RR = 1,08$; $EF = 7,64\%$). Заболевания костно-мышечной системы и соединительных тканей были представлены вертеброгенными болями в спине, дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, сухожилий и связок.

На основании собранных данных о частоте заболеваний печени и поджелудочной железы у работников в химическом производстве были рассчитаны относительные риски развития выявленных заболеваний и определена их степень производственной обусловленности в группах лиц, сформированных по длительности трудового стажа (Таблица 4.4).

Малая и средняя степень производственной обусловленности развития дискинезии желчевыводящих путей у работников химических производств основной группы выявлена при трудовом стаже более 10 лет, а хронического холецистита – при стаже более 20 лет. Наличие трудового стажа менее 20 лет характеризует малую степень производственной обусловленности развития хронического холецистита у работников основной группы. Также трудовой стаж менее 10 лет обуславливает в малой степени производственно-обусловленное развитие неалкогольной жировой болезни печени у работников основной группы.

Таблица 4.4 – Относительные риски развития неинфекционных заболеваний печени и поджелудочной железы у работников основной группы в зависимости от трудового стажа

Диагноз	Трудовой стаж, лет	RR	EF, %	ДИ _{95%}		Степень производственной обусловленности
1	2	3	4	5	6	7
Неалкогольная жировая болезнь печени	0 – 9	1,30	22,81	0,77	2,18	малая
	10 – 19	0,91	-9,40	0,72	1,16	нулевая
	≥ 20	0,93	-7,40	0,68	1,27	нулевая
Дискинезия желчевыводящих путей	0 – 9	0,97	-3,13	0,35	2,66	нулевая
	10 – 19	1,42	29,46	1,01	1,98	средняя
	≥ 20	1,71	41,35	1,30	2,23	средняя
Хронический холецистит	0 – 9	1,18	15,34	0,55	2,52	малая
	10 – 19	1,21	17,40	0,83	1,77	малая
	≥ 20	1,57	36,39	1,17	2,10	средняя
Хронический панкреатит	0 – 9	0,97	-3,03	0,24	3,96	нулевая
	10 – 19	0,56	-78,72	0,11	2,80	нулевая
	≥ 20	1,42	29,41	0,79	2,55	средняя

Для повышения эффективности периодического медицинского осмотра предложено рассмотреть возможность бинарной классификации стажа: от 0 до 9 лет либо 10 и более лет, основываясь на том, что минимальный стаж, при котором наблюдается средняя степень производственной обусловленности риска развития заболеваний в таблице 4.4 равен 10 годам.

У работников химических производств в основной группе наблюдается средняя степень производственной обусловленности развития дискинезии желчевыводящих путей и хронического холецистита при трудовом стаже 10 лет и более (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Относительные риски развития неинфекционных заболеваний печени и поджелудочной железы у работников основной группы с трудовым стажем 10 лет и более

Диагноз	RR	EF, %	ДИ _{95%}		Степень производственной обусловленности
1	2	3	4	5	6
Неалкогольная жировая болезнь печени	0,91	-9,40	0,72	1,16	нулевая
Дискинезия желчевыводящих путей	1,58	36,55	1,28	1,94	средняя
Хронический холецистит	1,41	29,07	1,12	1,78	средняя
Хронический панкреатит	1,03	2,61	0,54	1,97	малая

При оценке здоровья работников в основной группе и группе сравнения были обнаружены случаи болезней органов пищеварения, системы кровообращения, нервной системы, костно-мышечной системы, соединительной ткани, эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ. В связи с наличием контакта на рабочем месте с вредными химическими соединениями общетоксического и гепатотропного действия и выявлением более высоких частот по встречаемости хронического холецистита и дискинезии желчевыводящих путей работники основной группы были отнесены нами к группам высокого риска развития болезней органов пищеварения, что требует динамического наблюдения и более тщательного периодического обследования у них на наличие нарушений в функционировании печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей.

4.2 Оценка гематологических и биохимических показателей у работников химических производств

Для осуществления поставленных задач нами проанализированы результаты исследования гематологических и биохимических показателей крови у 167 работников основной группы (аппаратчики) и группы сравнения в количестве 138 человек (слесари КИП и А). Результаты исследования представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Гематологические и биохимические показатели крови у работников химических производств

Показатель	Группа	
	Основная (n = 167)	Сравнения (n = 138)
1	2	3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,32 $\pm$ 2,14	6,26 $\pm$ 1,83
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,01 $\pm$ 0,35	4,72 $\pm$ 0,29
Гемоглобин, г/л	139,82 $\pm$ 6,72	134,48 $\pm$ 3,16
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	220,47 $\pm$ 64,28	220,25 $\pm$ 43,81
СОЭ, мм/час	8,05 $\pm$ 1,14	7,05 $\pm$ 2,64
Активность АЛТ, Ед/л	30,16 $\pm$ 6,04*	24,20 $\pm$ 4,52
Активность АСТ, Ед/л	32,30 $\pm$ 14,79	30,12 $\pm$ 5,42
Активность ГГТ, Ед/л	40,27 $\pm$ 7,50*	35,42 $\pm$ 2,18
Активность ЩФ, Ед/л	97,22 $\pm$ 6,89*	88,10 $\pm$ 6,29
Холестерин, ммоль/л	4,92 $\pm$ 0,85	4,66 $\pm$ 0,62
Глюкоза, ммоль/л	4,88 $\pm$ 1,27	5,61 $\pm$ 2,40
Билирубин общий, мкмоль/л	15,11 $\pm$ 4,17	13,54 $\pm$ 6,72

П р и м е ч а н и е. *Статистическая значимость различий между группами установлена при $p < 0,05$.

Как видно из данных таблицы 4.6, показатели общего анализа крови основной группы не отличаются от показателей группы сравнения, и соответствовали возрастной физиологической норме ($p > 0,05$).

Исследования биохимических показателей крови в основной группе (аппаратчики) выявили изменения в показателях индикаторных ферментов печени: повышение средней ферментативной активности АЛТ в 1,25 раз (на 5,96 Ед/л) ($p < 0,05$), ЩФ в 1,10 раз (на 9,12 Ед/л) ($p < 0,05$) и ГГТ в 1,14 раз (на 4,85 Ед/л) ($p < 0,05$).

Таблица 4.7 – Частота отклонений в показателях биохимического анализа крови работников химических производств, абс. (%)

Показатель	Группа		Статистический критерий	p
	Основная (n = 167)	Сравнения (n = 138)		
1	2	3	4	5
Лейкоциты, выше нормы	15 (9,0)	13 (9,4)	0,005*	0,947
Активность АЛТ выше нормы	34 (20,4)	11 (8,0)	9,220*	0,003
Активность АСТ выше нормы	20 (12,0)	23 (16,7)	1,373*	0,242
Активность ГГТ выше нормы	13 (7,8)	4 (2,9)	2,562*	0,110
Активность ЩФ выше нормы	34 (20,4)	6 (4,3)	15,624*	<0,001
Глюкоза выше нормы	14 (8,4)	15 (10,9)	0,543*	0,462
Холестерин выше нормы	17 (10,2)	35 (25,4)	12,316*	<0,001
Холестерин ниже нормы	39 (23,4)	23 (16,7)	2,086*	0,149
Билирубин общий ниже нормы	14 (8,4)	6 (4,3)	1,404*	0,237
Билирубин общий выше нормы	43 (25,7)	45 (32,6)	1,732*	0,189
Билирубин прямой выше нормы	36 (21,6)	42 (30,4)	3,129*	0,077
Билирубин не прямой ниже нормы	14 (8,4)	6 (4,3)	1,404*	0,237
Билирубин не прямой выше нормы	57 (34,1)	58 (42,0)	2,006*	0,157

П р и м е ч а н и е. * – критерий χ^2 Пирсона. * – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Наблюдалось статистически значимое повышение частоты случаев превышения норм активности АЛТ (чаще на 12,4%) и ЩФ (чаще на 16,1%) у работников основной группы относительно группы сравнения (Таблица 4.7; $p < 0,05$). Однако в группе сравнения работники с повышенным содержанием холестерина встречались чаще на 15,2% ($p < 0,05$). Наблюдавшиеся отклонения в показателях биохимического анализа крови указали на признаки хронической патологии печени у лиц, работающих в химических производствах.

4.3 Клинико-лабораторная характеристика работников химических производств с признаками неалкогольной жировой болезни печени

Нами проведен анализ результатов углубленного обследования 114 из 167 работников основной группы (аппаратчики), среди которых у 29 работников выявлены признаки токсического поражения печени, и 92 из 138 работников группы сравнения (слесари КИП и А), из которых у 48 лиц была обнаружена неалкогольная жировая болезнь печени. В связи с этим представилось важным обнаружение отличительных особенностей токсического поражения печени от неалкогольной жировой болезни печени при сходстве их клинических проявлений. Обследование указанных работников выполнено в терапевтическом профпатологическом отделении клиники ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека».

Работники были разделены на когорты в соответствии с классифицирующими признаками (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Классифицирующие признаки для включения работников в когорты

Группа	Химические факторы риска	Когорта	Патология печени
1	2	3	4
Основная	наличие	1	признаки токсического поражения
		2	отсутствует
Сравнения	отсутствие	3	неалкогольная жировая болезнь
		4	отсутствует

Работники основной группы, которые контактировали с вредным химическим фактором (класс условий труда 3.2) и имели признаки патологии печени представлены 29 лицами, включены в когорту 1. В когорту 3 были отобраны 48 работников с допустимым классом условий труда, но имеющих признаки хронической патологии печени (неалкогольная жировая болезнь печени). В когорты 2 и 4 включены работники без признаков патологии печени при наличии и отсутствии вредного химического фактора на рабочем месте, соответственно. Количество лиц в каждой исследуемой когорте представлено в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Абсолютное и относительное количество работников в исследуемых когортах, абс. (%)

Основная группа (n = 114)		Группа сравнения (n = 92)	
Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
1	2	3	4
29 (25,4%)	85 (74,6%)	48 (52,2%)	44 (47,8%)

Результаты исследования антропометрических показателей работников в когортах 1 – 4 представлены в таблице 4.10. Работники когорт 1 – 4 находились в зрелом трудоспособном возрасте (средний возраст был $47,52 \pm 0,84$ лет). Средний стаж работников был равен $20,63 \pm 0,83$ лет. Значительная доля работников (от 69,4% до 91,7%) в каждой когорте имела стаж 10 лет и более.

Таблица 4.10 – Антропометрические показатели работников химических производств

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
1	2	3	4	5
Возраст, лет	$48,69 \pm 1,69$	$43,22 \pm 1,22$	$46,08 \pm 1,71$	$45,70 \pm 1,59$
Стаж, лет	$22,18 \pm 2,03^{***}$	$17,29 \pm 1,26$	$23,39 \pm 1,48^*$	$18,69 \pm 1,78$
Стаж 10 лет и более, абс. (%)	25 (86,2)	59 (69,4)	44 (91,7)	31 (70,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,75 \pm 0,95^{*,***}$	$25,08 \pm 0,34^{**}$	$29,80 \pm 0,82^*$	$24,06 \pm 0,36$
Окружность талии, см	$91,86 \pm 1,50^{*,***}$	$87,24 \pm 0,59$	$91,56 \pm 1,39^*$	$85,00 \pm 0,59$
Лица с избыточной массой тела, абс. (%)	10 (34,5) ^{*,***}	20 (23,5) ^{**}	12 (25,0) [*]	8 (18,2)
Лица с ожирением I–III степеней, абс. (%)	12 (41,4) ^{*,***}	6 (7,1) ^{**}	28 (58,3) [*]	1 (2,3)

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий при сравнении когорт статистическими методами: * – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 4, ** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3, *** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 2.

Различия дисперсии по возрасту, стажу, индексу массы тела и окружности талии, а также различия по частоте лиц с избыточной массой тела и с ожирением между двумя когортами работников с признаками хронической патологии печени не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Различия по тем же показателям между двумя когортами работников без патологии печени также не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Таким образом, сформированные когорты работников с патологией печени в основной и сравниваемой группах являлись

однородными по антропометрическим показателям. Аналогичным образом, однородными по антропометрическим показателям являлись когорты работников без патологии печени в основной и сравниваемой группах. Однако было обнаружено, что в обеих группах ожирение I–III степеней и избыточная масса тела встречались чаще в когортах работников с хронической патологией печени, чем в когортах работников без неё в среднем на $45,15 \pm 15,34\%$ и на $8,90 \pm 2,97\%$, соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 4.10). На основании этого наблюдения было выдвинута гипотеза, что избыточная масса тела и ожирение I–III степеней могут являться факторами риска хронической патологии печени. Для оценки ассоциативной связи были рассчитаны показатели отношения шансов наступления патологии печени при наличии ожирения I–III степеней или избыточной массы тела (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Ассоциация избыточной массы тела и ожирения I–III степеней и патологий печени у работников химических производств

Масса тела	Признаки токсического поражения печени (основная группа)			Неалкогольная жировая болезнь печени (группа сравнения)		
	OR	95%ДИ	p	OR	95%ДИ	p
1	2	3	4	5	6	7
Ожирение I–III степеней	9,294	3,059–28,239	0,0000843	60,200	7,642–474,235	0,0000998
Избыточная масса тела	3,202	1,202–8,525	0,0199	1,542	0,564–4,213	0,399

Анализ рассчитанных показателей ассоциативной связи выявил, что частота ожирения I–III степеней имела статистически значимую ассоциацию с частотой патологии печени в обеих группах работников химических производств ($p < 0,001$). Частота избыточной массы тела имела статистически значимую ассоциацию с частотой работников с признаками токсического поражения печени только у работников основной группы (95%ДИ не включает 1) ($p < 0,05$).

Поскольку изменение массы тела является более общей характеристикой, характеризующей организм в целом, то было сделано допущение, что ожирение I–III степеней и избыточная масса тела могут рассматриваться в качестве факторов

риска здоровью работника поскольку увеличивают нагрузку на системы организма, и, следовательно, они являются источниками риска для нормального состояния печени.

Проведена оценка риска патологии печени при наличии у работников избыточной массы тела и ожирения I–III степеней (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Относительный риск и этиологическая доля избыточной массы тела и ожирения в патологии печени у работников химических производств

Факторы риска	Признаки токсического поражения печени		Неалкогольная жировая болезнь печени	
	RR	EF, %	RR	EF, %
1	2	3	4	5
Ожирение I–III степеней	5,86	82,94	25,67	96,10
Избыточная масса тела	2,44	59,06	1,38	27,27

Как видно из таблицы 4.12 выявлены средняя степень риска патологии печени у работников основной группы при избыточной массе тела ($2 < RR < 4$, $33 < EF < 66\%$), высокая степень риска патологии печени у работников обеих групп при ожирении I–III степени ($RR > 4$, $EF > 66\%$) и низкая степень риска патологии печени у работников группы сравнения при избыточной массе тела ($RR < 2$, $EF < 33\%$).

Наличие избыточной массы тела и ожирения I–III степеней у работников химических производств обуславливает сложность в определении этиологических причин у лиц из основной группы, которые могут быть обусловлены как токсическим воздействием химического фактора, так и/или развитием НАЖБП. В связи с этим с целью выявления патологии печени проведен анализ биохимических показателей сыворотки крови и ультразвуковая диагностика органов брюшной полости.

Изучение биохимических показателей позволило констатировать, что в когорте 1 статистически значимо чаще встречаются превышения нормальных значений активности АЛТ (у 34,5% работников), чем в когортах 2, 3 и 4 ($p < 0,05$) (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Биохимические показатели крови в когортах работников химических производств

Показатель		Основная группа		Группа сравнения	
		Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
1		2	3	4	5
Аланин-амино-трансфераза	Среднее, Ед/л	32,64±8,63 ^{*,***}	26,92±4,44	28,35±12,35	27,36±5,03
	Выше нормы, абс. (%)	10 (34,5) ^{*,***}	1 (1,2)	3 (6,3)	1 (2,3)
Аспартат-амино-трансфераза	Среднее, Ед/л	28,51±3,84 ^{*,***}	24,40±3,28 ^{**}	29,08±8,72	25,16±3,36
	Выше нормы, абс. (%)	12 (41,4) ^{*,***}	2 (2,4) ^{**}	20 (41,7) [*]	3 (6,8)
Холестерин	Среднее, мМоль/л	4,47±0,93 ^{**}	4,20±0,69 ^{**}	5,90±1,72 [*]	4,23±0,62
	Ниже нормы, абс. (%)	8 (27,6) ^{**}	19 (22,4) ^{**}	1 (2,1) [*]	10 (20,5)
	Выше нормы, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (18,8)	0 (0,0)
Глюкоза	Среднее, мМоль/л	6,19±1,33 ^{*,***}	5,41±0,80	5,88±1,27 [*]	5,14±0,64
	Выше нормы, абс. (%)	10 (34,5) ^{*,***}	6 (7,1) ^{**}	13 (27,1) [*]	2 (4,5)
Билирубин общий	Среднее, мкМоль/л	17,29±8,00 ^{*,***}	11,60±5,4 ^{**}	16,69±6,25 [*]	11,50±5,53
	Ниже нормы, абс. (%)	0 (0,0)	10 (11,8)	0 (0,0)	4 (9,1)
	Выше нормы, абс. (%)	13 (44,8) ^{*,***}	17 (20,0) ^{**}	23 (47,9) [*]	7 (15,9)
Билирубин прямой	Среднее, мкМоль/л	3,46±1,63 ^{*,***}	1,43±1,37 ^{**}	3,53±1,69 [*]	1,16±1,02
	Выше нормы, абс. (%)	15 (51,7) ^{***}	10 (11,8) ^{**}	28 (58,3)	0 (0,0)
Билирубин непрямой	Среднее, мкМоль/л	13,83±6,93	10,16±4,63 ^{**}	13,16±5,23	10,35±4,78
	Ниже нормы, абс. (%)	0 (0,0)	9 (10,6)	0 (0,0)	4 (9,1)
	Выше нормы, абс. (%)	15 (51,7)	24 (28,2) ^{**}	23 (47,9)	16 (36,4)

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий при сравнении когорт с помощью дисперсионного анализа Фишера с поправкой на множественность Тьюки: * – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 4, ** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3, *** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 2. Перед применением параметрических критериев были проверены нормальность распределения (критерий Колмогорова-Смирнова) и равенство дисперсий (тест Левена).

У 41,4% работников в когорте 1 и у 41,7% в когорте 3 активность АСТ превышает нормальные значения, и они статистически значимо выше частот обнаружения высоких значений в когортах 2 и 4, соответственно (в обоих сравнениях $p < 0,05$). Средние концентрации глюкозы и фракций билирубина в когортах 1 и 3 превышают значения, наблюдаемые в когорте 4 ($p < 0,05$). Содержание холестерина у работников из когорты 1 было на 1,43 мМоль/л ниже, чем в когорте 3 ($p < 0,05$). У 18,8% работников из когорты 3 (НАЖБП) содержание

холестерина превышало норму. В когортах 1 и 2 у 27,6% и 22,4% работников, соответственно, содержание холестерина было ниже нормы.

В совокупности обнаруженная картина биохимических изменений состава крови указывает на ранние признаки цитолитических и пигментных нарушений, а также на повреждение клеток печени у работников в когортах 1 и 3, что соответствует сведениям о ранних признаках токсического поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени из литературных источников [28, 108, 170].

Для исследования физических параметров печени было проведено ультразвуковое исследование у 124 работников (60,2%) (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Параметры групп работников химических производств, прошедших ультразвуковые исследования органов брюшной полости, абс. (% когорты)

Параметр	Основная группа		Группа сравнения	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
1	2	3	4	5
Количество лиц, прошедших исследование методами ультразвуковой диагностики	28 (96,6)	33 (38,8)	35 (72,9)	28 (63,6)
Количество лиц с отклонениями в ультразвуковой картине печени	17 (58,6)	6 (7,1)	31 (64,6)	2 (4,5)

При интерпретации результатов УЗИ следует учитывать различный охват обследованием в когортах, что может ограничивать сопоставимость групп. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнен ограниченному числу лиц в каждой когорте ввиду неравномерной потребности в данном виде исследования у категорий относительно здоровых лиц и работников с болезнями органов брюшной полости. В ходе данного этапа исследования было обнаружено статистически значимое повышение средней частоты встречаемости признаков поражения печени у нуждавшихся в обследовании работников в когортах 1 и 3 относительно когорт 2 и 4, соответственно: дистального затухания эхосигнала (на $45,1 \pm 25,0\%$), гиперэхогенности печени (на $51,4 \pm 24,3\%$), нечёткости и обеднения сосудистого рисунка (на $50,0 \pm 22,9\%$), а также наличие диффузных изменений в структуре печени (на $61,9 \pm 17,4\%$) ($p < 0,05$) (Таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Показатели ультразвуковых исследований печени у работников химических производств, абс. (% когорты)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
1	2	3	4	5
Гепатомегалия	5 (17,9)*	3 (9,1)**	12 (34,3)*	2 (7,1)
Дистальное затухание эхосигнала	9 (32,1)*,**,***	4 (12,1)**	27 (77,2)*	2 (7,1)
Гиперэхогенность печени	11 (39,3)*,**,***	4 (12,1)**	29 (82,9)*	2 (7,1)
Нечёткость и обеднение сосудистого рисунка	11 (39,3)*,**,***	4 (12,1)**	28 (80,0)*	2 (7,1)
Наличие диффузных изменений печени	15 (53,6)*,**,***	3 (9,1)**	29 (82,9)*	1 (3,6)

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий частот по показателям в когортах методом хи-квадрат Пирсона: * $p < 0,05$ при сравнении с когортой 4, ** $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3, *** $p < 0,05$ при сравнении с когортой 2.

Как видно из таблицы 4.15, у работников с признаками токсического поражения печени (когорта 1) частоты перечисленных изменений были ниже в 1,5 – 2,4 раза, чем в когорте работников с НАЖБП ($p < 0,05$). Так, у работников когорты 1 (с ранними признаками токсического поражения печени), по сравнению с работниками когорты 3 (с НАЖБП) в среднем реже наблюдались дистальное затухание эхосигнала (на 45,1%), гиперэхогенность печени (на 43,6%), нечёткость и обеднение сосудистого рисунка (на 40,7%) и диффузные изменения ультразвуковой картины печени (на 29,3%) ($p < 0,05$). Результаты ультразвукового исследования печени работников когорт 1 и 3 указывают на статистически значимое повышение средних частот встречаемости морфологических признаков поражения печени в среднем на $52,1 \pm 7,1\%$ относительно когорт работников без обнаруженных заболеваний печени (когорты 2 и 4) ($p < 0,05$). У работников когорты 1 частоты измененных ультразвуковых показателей печени были ниже в среднем в 2 раза, чем в когорте 3, но статистически значимо превышали частоты по четырём аналогичным показателям в когортах 2 и 4 (дистальное затухание эхосигнала – в 3,3 раз, гиперэхогенность – в 4,1 раз, нечёткость и обеднение сосудистого рисунка – в 4,1 раз, диффузные изменения – в 8,4 раз) ($p < 0,05$).

Таким образом, у работников когорты 1 изменения в физических, биохимических и ультразвуковых показателях подтверждают наличие признаков патологий печени характерных как для токсического поражения печени, так и для

неалкогольной жировой болезни печени. Однако, для идентификации этиологических причин наблюдаемых изменений необходимо обнаружение дифференцирующих признаков, которые позволили бы применить персональный подход для каждого обследуемого работника и провести более точную диагностику токсического поражения печени и НАЖБП.

4.4 Исследование фрагментации ДНК в периферической крови работников химических производств

Актуальной междисциплинарной задачей является обнаружение маркеров и предикторов развития токсического поражения печени и его отличие от НАЖБП при их клиническом сходстве. Для поиска дифференцирующих предикторов ранних проявлений признаков токсического поражения печени от НАЖБП были проведены исследования микропрепаратов «ДНК-комет» из мононуклеарных клеток периферической крови 114 работников химических производств (аппаратчики, мужчины, класс условий труда 3.2) и 92 работников, трудящихся в допустимых условиях (слесари КИП и А, мужчины, класс условий труда 2).

При исследовании микропрепаратов из мононуклеарных клеток периферической крови работников обнаружено наличие «ДНК-комет» без фрагментации (класс 0 в соответствии с системой оценки Collins) и с выраженной фрагментацией молекул ДНК (классы 1 – 4 по Collins) [100]. «ДНК-кометы» из классов 2, 3 и 4 встречались редко. В основном множество «ДНК-комет» было представлено классами 0 и 1. Для дальнейшего анализа объективно возникла необходимость в разделении наблюдаемых «ДНК-комет» на 2 типа: (условно-нормальные (УНК) и повреждённые (АК). Тип «ДНК-комет» АК характеризуется фрагментацией более 5% ДНК мононуклеарной клетки, сконцентрированной в хвосте.

По результатам проведённого теста на нормальность с помощью Z-критерия Колмогорова-Смирнова по основным показателям «комет» (среднее содержание ДНК в хвосте «кометы», медианное содержание ДНК в хвосте «кометы», процент «комет» АК) было выявлено отсутствие нормальности в распределении значений по каждому из них (Таблица 4.16) ($p < 0,001$).

Таблица 4.16 – Проверка распределения выборок по основным показателям «ДНК-комет» у работников химических производств с помощью Z-критерия Колмогорова-Смирнова

Наименование проверяемого показателя	Z-критерий Колмогорова-Смирнова	p*	Вывод о распределении выборки
1	2	3	4
Среднее содержание ДНК в хвосте «кометы»	2,591	<0,001	ненормальное
Медианное содержание ДНК в хвосте «кометы»	3,110	<0,001	ненормальное
Процент «комет» АК	3,853	<0,001	ненормальное

П р и м е ч а н и е. *Точная двухсторонняя статистическая значимость. Нулевая гипотеза соответствует тому, что распределение значений в исследуемой выборке соответствует нормальному. Выбранный уровень значимости статистического теста (вероятность ошибки первого рода) $\alpha = 0,05$.

Результаты описательной статистики параметров «ДНК-комет» исследуемых групп работников представлены в таблице 4.17. Для всех показателей «ДНК-комет» приводятся медиана и межквартильный интервал, так как распределение всех трёх параметров отличается от нормального.

Таблица 4.17 – Значения параметров «ДНК-комет» в группах работников химических производств

Параметр		Основная группа	Группа сравнения
1		2	3
Количество лиц, абс. (% выборки)	N	114 (55,3)	92 (44,7)
Среднее содержание ДНК в хвосте «кометы», %	Med	4,35*	3,05
	IQR	[3,70; 4,86]*	[2,54; 4,14]
Медианное содержание ДНК в хвосте «кометы», %	Med	3,69*	2,28
	IQR	[3,10; 3,98]*	[2,08; 2,94]
Процент «комет» АК, %	Med	16,35	13,38
	IQR	[12,88; 35,08]	[7,26; 23,37]

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий при сравнении с группой сравнения: * – $p < 0,05$.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения имеются отличия основной группы от группы сравнения по показателям «ДНК-комет». Медианы среднего содержания

ДНК в хвосте «кометы» у аппаратчиков статистически значимо выше значений группы сравнения в 1,43 раз (на 1,30%) ($p < 0,05$). Также медианы медианного содержания ДНК в хвосте «кометы» у аппаратчиков выше значений в группе сравнения в 1,62 раз (на 1,41%) ($p < 0,05$).

В результате корреляционного анализа Пирсона у работников основной группы были обнаружены слабые корреляционные взаимосвязи между медианным содержанием ДНК в хвостах «комет» и активностями АСТ и АЛТ крови ($r < 0,3$; $p < 0,05$) и между медианным содержанием ДНК в хвостах всех «комет» и активностью АЛТ крови ($r < 0,3$; $p < 0,05$).

В группе аппаратчиков процент «комет» АК в 1,2 раз выше, по отношению к группе сравнения, но статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$). По результатам парного корреляционного анализа Пирсона была обнаружена статистически значимая взаимосвязь средней силы у работников основной группы между процентом «комет» АК и активностью ферментов: АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ ($0,3 < r < 0,6$; $p < 0,05$). Полученные данные позволили предположить, что процент «комет» АК может представлять собой предиктор негативного воздействия вредных веществ на печень работника в химических производствах.

Для проверки гипотезы о прогностической значимости состояния ДНК мононуклеарных клеток периферической крови были оценены повреждения ДНК (Таблица 4.18) и проанализировано их распределение в исследуемых когортах работников, описанных ранее в таблице 4.8.

Так, при сравнении частот методом хи-квадрат Пирсона обнаружено, что у 31,03% работников, контактирующих во вредных условиях труда с химическими веществами и имеющих признаки токсического поражения печени (когорта 1), среднее содержание ДНК в хвосте «кометы» выше 5%, и такие же изменения наблюдались лишь у 6,25% работников группы сравнения с неалкогольной жировой болезнью печени (когорта 3) ($p < 0,05$).

Таблица 4.18 Показатели повреждения ДНК мононуклеарных клеток периферической крови у работников химических производств

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
1	2	3	4	5
Количество лиц, абс. (% группы)	29 (25,4)	85 (74,6)	48 (52,2)	44 (47,8)
Средний процент ДНК в хвосте «кометы»	4,95±0,56 ^{*,**}	3,75±0,35 ^{**}	2,44±0,25	3,29±0,22
Медианный процент ДНК в хвосте «кометы», Med [IQR]	2,92 ^{**,***} [2,23; 6,34]	2,21 ^{**} [1,78; 2,97]	1,73 [1,05; 2,23]	2,24 [1,73; 2,96]
Лица со средним содержанием ДНК выше 5% в хвосте «кометы», абс. (%)	9 (31,03) ^{*,**,***}	10 (11,76) ^{**}	3 (6,25)	4 (9,09)
Средний индекс повреждения ДНК по Collins	24,79±8,59 ^{*,**,***}	14,14±4,34 ^{**}	1,77±0,68 [*]	7,64±1,58
Средний процент «комет» АК	30,61±4,81 ^{*,**,***}	17,58±2,60 ^{**}	11,29±2,86 [*]	17,37±2,52

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий при сравнении когорт:

* – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 4, ** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3,

*** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 2.

Средний индекс повреждения ДНК по Collins в 14,01 раз выше в когорте 1, по сравнению с когортой 3 (Рисунок 2) ($p < 0,05$).

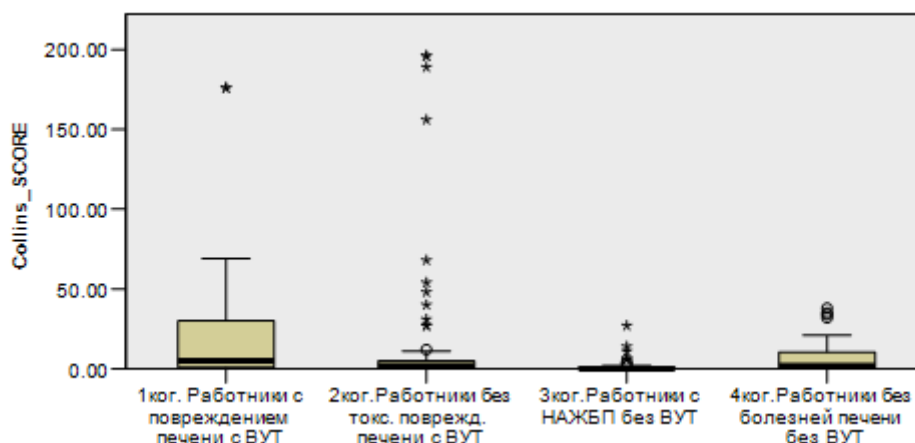


Рисунок 2 – Гистограмма индекса повреждения ДНК по Collins в исследованных когортах работников

Также в когорте 1 средний процент «комет» АК в 2,71 раз, средний и медианный процент ДНК в хвосте «кометы» в 2,03 раз и в 1,69 раз, соответственно, превышали значения аналогичных показателей в когорте 3 (Рисунок 3) ($p < 0,05$).

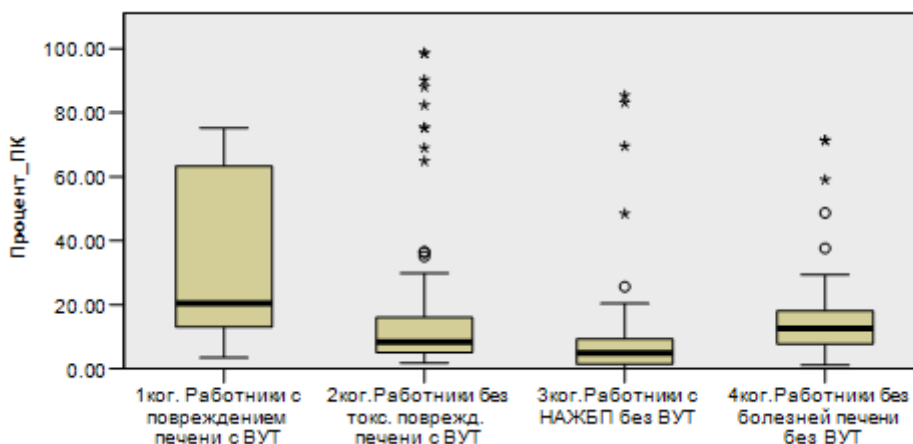


Рисунок 3 – Гистограмма значений процента «комет» АК в исследованных когортах работников

Наблюдаемые различия позволили нам сделать предположение о значимости исследования повреждений ДНК для дифференциальной диагностики токсического поражения печени от остальных случаев повреждённого или здорового состояния печени, имеющих у работников в случае наличия контакта с химическими веществами или в его отсутствие. Для более подробного исследования прогностических возможностей биохимических и молекулярно-генетических показателей был проведён сравнительный характеристический (ROC) анализ предполагаемых предикторов токсического поражения печени (из таблицы 4.16) и построены графики характеристических кривых (ROC-кривых) зависимости чувствительности от параметра «1 - Специфичность» (Рисунки 4 и 5).

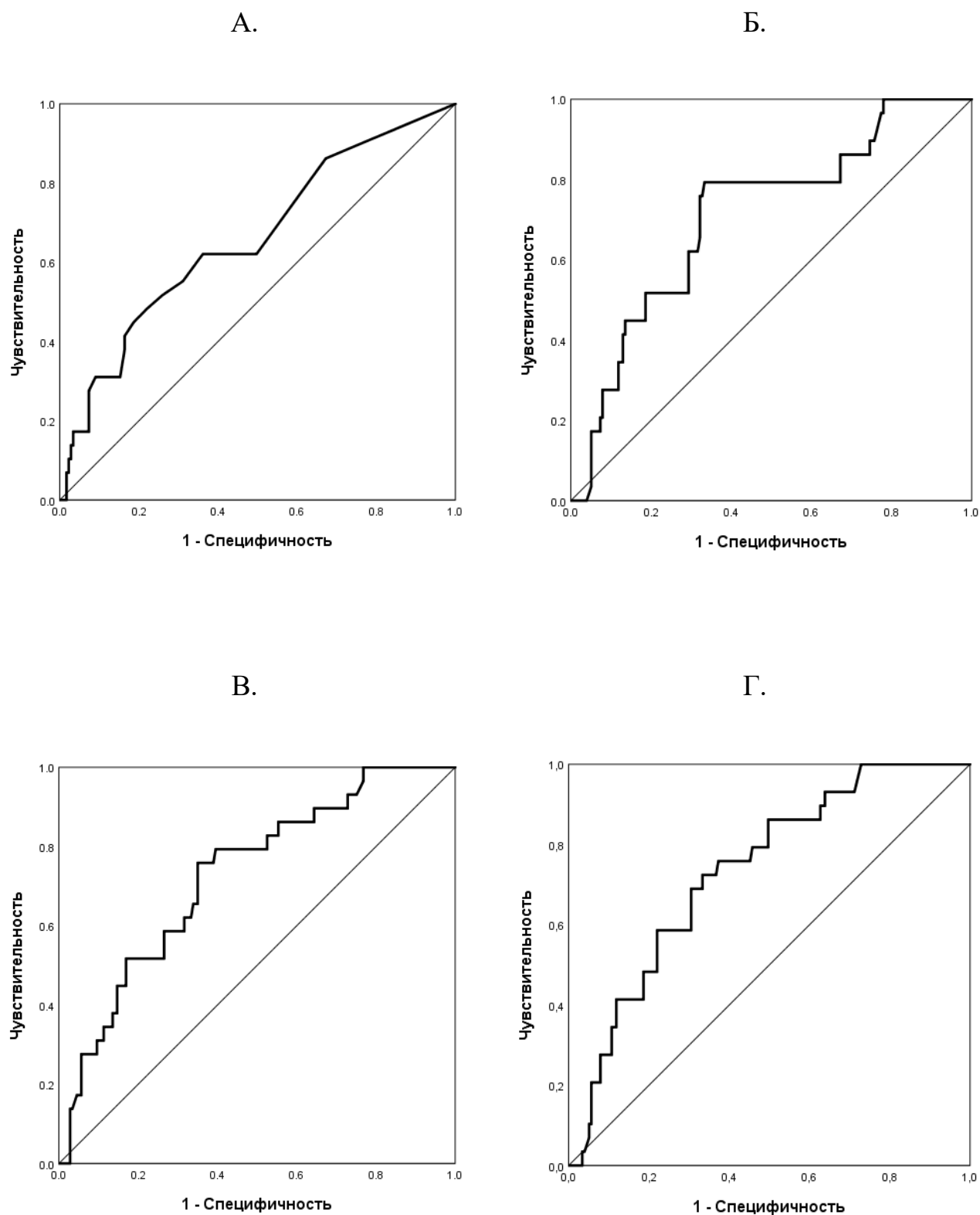


Рисунок 4 – ROC-кривые зависимости «1 - Специфичность» и чувствительности предполагаемых молекулярно-генетических предикторов развития токсического поражения печени у работников химических производств: А. Индекс повреждения ДНК по Collins; Б. Процент «комет» АК; В. Средний процент ДНК в хвосте «кометы»; Г. Медианный процент ДНК в хвосте «кометы»

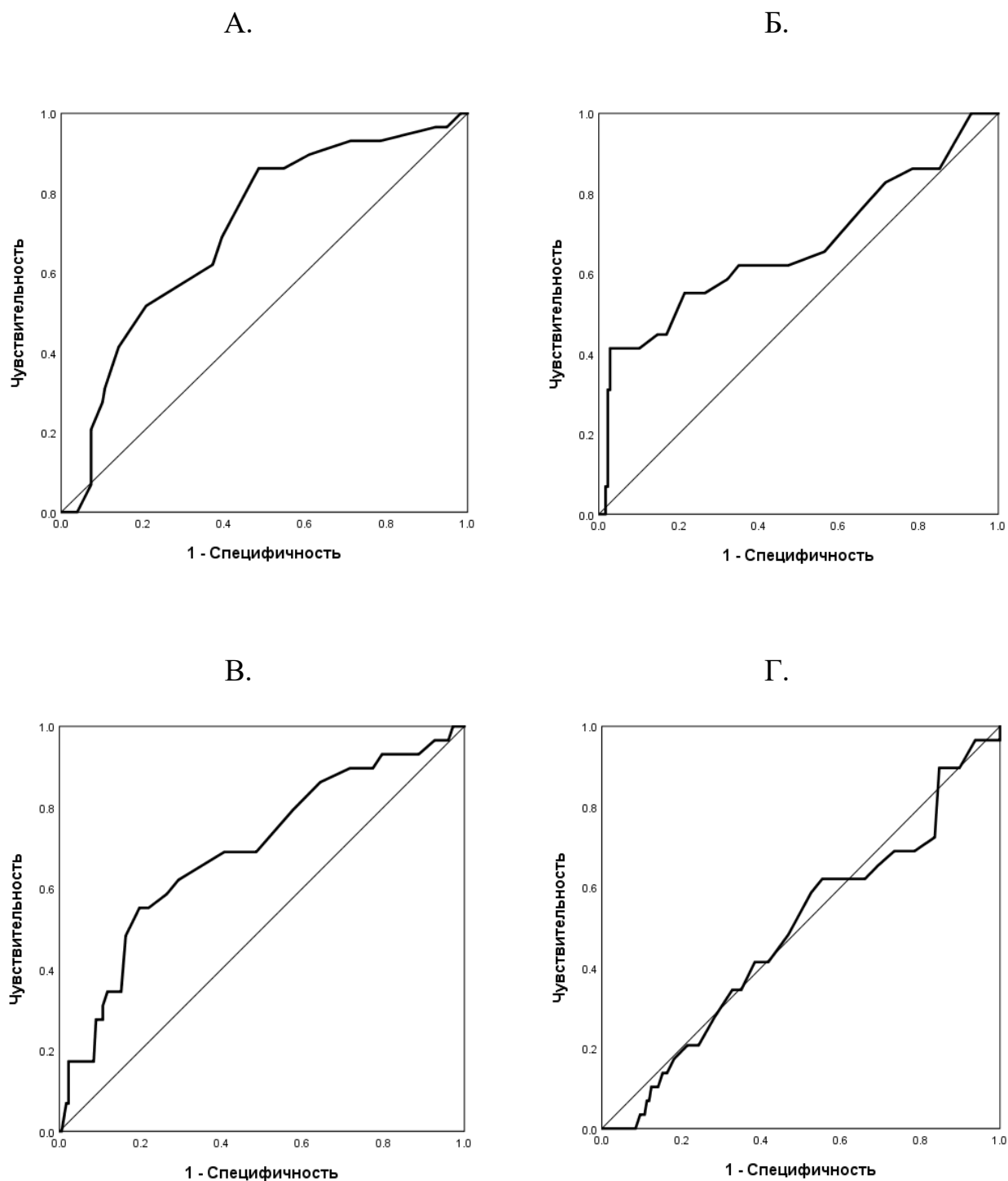


Рисунок 5 – ROC-кривые зависимости «1 - Специфичность» и чувствительности биохимических предикторов развития токсического поражения печени у работников химических производств:

А. Активность аспаратаминотрансферазы; Б. Активность аланинаминотрансферазы; В. Содержание холестерина; Г. Содержание глюкозы;

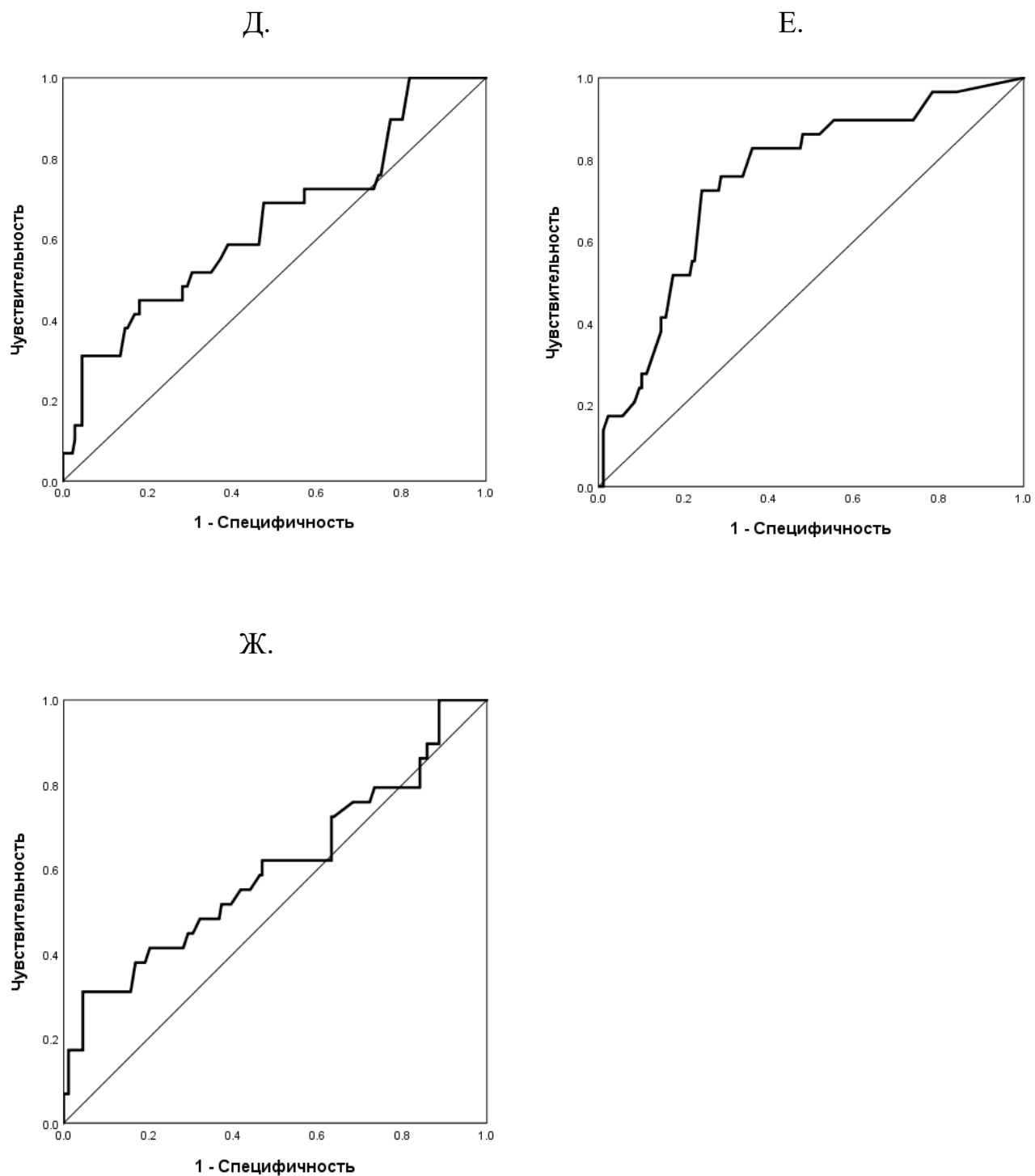


Рисунок 5 (продолжение) – ROC-кривые зависимости «1 - Специфичность» и чувствительности биохимических предикторов развития токсического поражения печени у работников химических производств:
 Д. Содержание билирубина общего; Е. Содержание билирубина прямого;
 Ж. Содержание билирубина непрямого

По результатам ROC-анализа (Таблица 4.19) статистическую значимость для дифференцирования признаков токсического поражения печени от НАЖБП имеют большинство исследованных биохимических показателей, за исключением холестерина и билирубина непрямого, и четыре молекулярно-генетических показателя, что позволяет отнести их к предикторам токсического поражения печени ($p < 0,05$).

Таблица 4.19 Результаты сравнительного ROC-анализа предполагаемых предикторов токсического поражения печени у работников химических производств

Показатель	Порог отсечения	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Статистическая значимость	Индекс Юдена
1	2	3	4	5	6	7
Молекулярно-генетические показатели						
Индекс повреждения ДНК по Collins	5,50	0,658 (0,547; 0,769)	48,3	78,0	0,006	0,263
Процент «комет» АК	12,24	0,711 (0,612; 0,810)	79,3	66,7	< 0,001	0,460
Средний процент ДНК в хвосте «кометы»	2,80	0,727 (0,634; 0,821)	79,3	60,5	< 0,001	0,398
Медианный процент ДНК в хвосте «кометы»	2,16	0,734 (0,646; 0,822)	79,3	54,2	< 0,001	0,335
Биохимические показатели						
Аспартатамино-трансфераза, Ед/л	25,5	0,707 (0,610; 0,804)	86,2	48,6	< 0,001	0,348
Аланинамино-трансфераза, Ед/л	31,5	0,667 (0,542; 0,792)	55,2	78,5	0,004	0,337
Холестерин, ммоль/л	4,45	0,487 (0,374; 0,600)	48,3	53,1	0,823	0,014
Глюкоза, ммоль/л	5,55	0,692 (0,583; 0,800)	62,1	70,6	< 0,001	0,327
Билирубин общий, мкмоль/л	14,80	0,640 (0,524; 0,756)	58,6	61,0	0,015	0,196
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,05	0,752 (0,658; 0,845)	72,4	75,7	< 0,001	0,481
Билирубин не прямой, мкмоль/л	11,35	0,602 (0,478; 0,726)	62,1	53,1	0,078	0,152

Значения площади под ROC-кривой указывают на высокую прогностическую ценность двух молекулярно-генетических (процент «комет» АК, средний процент ДНК в хвосте «кометы») и двух биохимических (активность АСТ, билирубин прямой) показателей. У пяти исследованных показателей (индекс повреждения ДНК по Collins, медианный процент ДНК в хвосте «кометы», активность АЛТ, глюкоза, билирубин общий) обнаружена средняя прогностическая ценность. Наиболее важными показателями по размеру индекса Юдена среди предикторов являются билирубин прямой, процент «комет» АК и средний процент ДНК в хвосте «кометы».

Результаты проведённого исследования характеристических кривых позволили проанализировать и сопоставить применение традиционных биохимических и молекулярно-генетических показателей для дифференциального прогноза токсического поражения печени. Высокая степень значимости для прогнозирования риска токсического поражения печени у работников, контактирующих с вредными химическими факторами, выявлена у таких показателей фрагментации ДНК, как процент «комет» АК и средний процент ДНК в хвосте «кометы».

На основании проведённых исследований фрагментации ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, анализа её взаимосвязей с биохимическими показателями у аппаратчиков и сравнительного ROC-анализа биохимических и молекулярно-генетических показателей в исследуемых группах выявлены молекулярно-биохимические предикторы токсического поражения печени у работников химических производств.

4.5 Анализ полиморфных вариантов генов *OGG1*, *XRCC1* и *XPC* у работников химических производств

Нами проведено исследование полиморфных вариантов генов репарации *XPC*, *XRCC1*, *OGG1* для определения их значения в формировании рисков развития токсического поражения печени у 71 работника основной группы и 69 работников группы сравнения.

В результате амплификации были определены генотипы полиморфных вариантов генов репарации, участвующих в поддержании здорового состояния клеток печени (Таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Распределение работников химических производств по генотипам полиморфных вариантов генов репарации

Группа	rs1052133 (<i>OGG1</i>)			rs2607737 (<i>XPC</i>)			rs915927 (<i>XRCC1</i>)		
	C/C	C/G	G/G	C/C	C/T	T/T	A/A	A/G	G/G
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Основная	28	34	9	23	37	11	32	26	13
Сравнения	50	15	4	22	29	18	22	31	16

Для оценки риска нарушения репарации при наличии определённого генотипа полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* было рассчитано отношение шансов у работников. У аппаратчиков с генотипом */G (G/G или C/G) выявлен риск развития нарушения репарации (OR = 4,041; 95%ДИ 1,985–8,229; $p < 0,001$). Аппаратчики с генотипом C/* (C/C или C/G) по полиморфному варианту rs1052133 характеризуются низким риском нарушения репарации (OR = 0,424; 95%ДИ 0,124–1,448; $p > 0,05$).

Риски снижения репарации ДНК могут являться следствием инактивирующей димеризации молекул фермента Ogg1, транслированных с копий гена *OGG1*, содержащих рецессивную аллель G [148].

Для оценки влияния полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* на здоровье работников химических производств был проведён анализ статистической значимости различий между работниками с одинаковыми генотипами в подгруппах аппаратчиков и слесарями КИП и А и между аппаратчиками подгрупп с разными генотипами в каждой профессии по биохимическим и гематологическим показателям (Таблица 4.21).

Таблица 4.21 – Средние значения показателей работников химических производств в подгруппах по генотипу полиморфного варианта rs1052133

Группа	Генотип/ количество человек (n)	Актив- ность АСТ, Ед/л	Актив- ность АЛТ, Ед/л	Холестерин, ммоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Медианное содержание ДНК в хвосте «комет», %
1	2	3	4	5	6	7
Основная	C/C (n = 28)	24,71± 3,73	27,17± 3,06	4,63± 0,65*	9,98± 6,14	3,38± 0,81
	C/G (n = 34)	25,93± 3,13	28,43± 5,50*	4,87± 0,54*	11,82± 5,08	3,69± 0,78
	G/G (n = 9)	24,83± 2,48	30,64± 4,97*	5,08± 0,82*	11,92± 3,99	5,21± 3,32*
Сравнения	C/C (n = 50)	23,76± 2,91	20,48± 4,60	3,85± 0,80	9,36± 5,27	3,53± 0,49
	C/G (n = 15)	23,10± 3,90	19,35± 3,93	4,17± 0,18	11,87± 6,87	3,28± 0,52
	G/G (n = 4)	22,52± 0,71	17,81± 5,19	4,65± 0,21	11,25± 2,37	3,03± 0,48

П р и м е ч а н и е. Знаком «*» обозначено статистически значимое различие основной подгруппы с однотипной подгруппой сравнения по критерию Крускала-Уоллиса ($p < 0,05$).

В ходе сравнения методом однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса были подтверждены статистически значимые различия по содержанию АЛТ между аппаратчиками с генотипом */G и соответствующими им по генотипу полиморфного варианта rs1052133 подгруппами сравнения ($p < 0,05$). Аппаратчики с генотипом */G имели активность АЛТ в 1,5–1,8 раз выше, чем работники из группы сравнения с тем же генотипом ($p < 0,05$). Медианное содержание ДНК в хвосте «комет» у аппаратчиков с генотипом G/G в 1,72 раза (на 2,18%) выше, чем у работников из группы сравнения с тем же генотипом ($p < 0,05$).

Медианное содержание ДНК в хвосте «комет» у аппаратчиков с генотипами G/G на 2,18% выше аналогичных значений в подгруппе сравнения ($p < 0,05$).

Носительство аллели G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* у работников, имеющих изменения негативного характера в активностях индикаторных ферментов и в медианном содержании ДНК, позволяет их включить в группу риска, которая нуждается в динамическом медицинском наблюдении. Содержание холестерина у аппаратчиков независимо от генотипа статистически значимо превышало значения в группе сравнения в среднем на 0,64 ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по содержанию холестерина между тремя подгруппами работников, сформированных по генотипам внутри каждой из групп, не обнаружено ($p > 0,05$).

На основании обнаруженных статистически значимых различий по биохимическим и генетическим показателям при сравнительном анализе между подгруппами аппаратчиков и группы сравнения по отдельным генотипам в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* выдвинуто предположение, что носительство генотипа */G не только способствует риску нарушения репарации ДНК, но и может сопутствовать развитию признаков токсического поражения печени, что позволяет отнести наличие данного генотипа к молекулярно-генетическим предикторам токсического поражения печени у работников химических производств.

Белок, кодируемый геном *ХРС* человека, является ключевым компонентом комплекса *ХРС*, который играет важную роль при эксцизионной репарации нуклеотидов¹⁶. Белок *Хрс* необходим для обнаружения и связывания свободного конца нуклеотидной цепи при разрыве одной из двух цепей ДНК. Полиморфный вариант rs2607737 располагается в локусе 3p25.1, является малоизученным, локализуется в интронной области, и может косвенно влиять на процессы репарации ДНК внутренних органов при воздействии вредных химических веществ при транскрипции ДНК или процессинге мРНК. В исследовании было выявлено, что наиболее выраженным фактором риска может являться носительство доминантной аллели С в полиморфном варианте гена *ХРС*, но статистическая

¹⁶ URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=XPC&keywords=xpc> (дата обращения: 12.05.2022).

значимость исследованного генотипа как фактора риска с использованием точного критерия Фишера не подтверждена ($OR = 1,925$; 95%ДИ 0,833–4,450; $p > 0,05$).

Ген *XRCC1* кодирует белок, выполняющий функцию сборки мультибелковых комплексов, необходимых для репарации ДНК у млекопитающих¹⁷. В нашем исследовании встречались лица с гомозиготными генотипами (A/A или G/G) с более выраженными повреждениями ДНК, чем гетерозиготы (A/G), но данные различия оказались статистически незначимыми ($OR = 1,347$; 95%ДИ 0,593–3,062; $p > 0,05$).

Подводя итоги исследований генетических аспектов групп, среди исследованных генотипов работников в результате проведённых исследований к группам риска по развитию токсического поражения печени отнесены работники основной группы с полиморфным вариантом rs1052133 гена *OGG1*, несущим рецессивную аллель G (генотипы G/G и C/G). Несмотря на тенденцию к повышению отношения шансов нарушения репарации ДНК у носителей некоторых генотипов, статистически значимой ассоциации генотипов исследованных полиморфных вариантов генов *XPC* (rs2607737) и *XRCC1* (rs915927) с токсическим поражением печени выявлено не было.

¹⁷ URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=XRCC1&keywords=XRCC1> (дата обращения: 12.05.2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования было проведено комплексное медико-биологическое исследование работников химических производств с аналогичными технологическими процессами и уровнем организации производства.

Первый этап исследования включал в себя комплексную оценку условий труда работников, занятых в химических производствах. Интегральная оценка условий труда аппаратчиков с учетом сочетанного и комбинированного характера воздействия факторов производственной среды производств бензола, стирола и АБС-пластика соответствовала вредному классу 3.2 (третьему классу, второй степени), слесарей КИП и А – допустимому классу (классу 2).

Проведенный анализ установил, что условия трудовой деятельности для работников основной профессии (аппаратчики) на изученных производствах бензола, стирола, АБС-пластика определялись воздействием комплекса вредных производственных факторов. Согласно результатам исследований ведущим вредным фактором производственной среды на всех химических производствах являлся многокомпонентный химический фактор, представленный в производстве стирола бензолом с канцерогенным действием на организм, относящимся ко 2 классу опасности, стиролом, толуолом, алканами и алкенами, в производстве бензола – бензолом, алканами, алкенами, а в производстве АБС-пластика – акрилонитрилом (2 класс опасности), стиролом, дивинилом. Слесари КИП и А подвергаются воздействию тех же вредных химических веществ, что и аппаратчики, однако уровни их воздействия не достигали ПДК.

Выявленные различия в условиях труда позволили распределить всех обследованных на две группы. В первую вошли аппаратчики, подвергающиеся воздействию вредных веществ, соответствующих вредному классу 3.2, при общей оценке условий труда - класс 3.2. Вторую группу составили слесари КИП и А, подвергающиеся вредному воздействию вредных веществ в концентрациях, не

превышающих ПДК (группа сравнения), с условиями труда, оцененными классом 2.

В производственных условиях воздействие вредных соединений общетоксического и гепатотропного действия на организм работника в химических производствах (глава 1), может приводить к развитию нарушений в функционировании желчеобразующей и желчевыводящей систем печени, что послужило основным поводом для проведения углублённого обследования гепатобилиарной системы. Поэтому на втором этапе исследования был проведён анализ состояния здоровья работников химических предприятий по результатам периодических и углубленных медицинских осмотров.

Анализ результатов исследования здоровья выборки из 305 работников (мужчин) после проведения периодического медицинского осмотра показал высокую представленность болезней органов пищеварения у 145 (47,5%) работников. Частыми заболеваниями у лиц основной группы (167 человек) являлись НАЖБП (33,5%), дискинезия желчевыводящих путей (20,4%) и хронический холецистит (18,6%). Относительные частоты дискинезии желчевыводящих путей и хронического холецистита были статистически значимо выше в 2,8 и 2,1 раз в основной группе работников, имевших контакт с концентрациями вредных веществ, превышавшими $\text{ПДК}_{\text{м.р.}}$, по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Среднюю степень производственной обусловленности из обнаруженных болезней органов пищеварения продемонстрировали дискинезия желчевыводящих путей ($\text{RR} = 1,52$; $\text{EF} = 34,0\%$) и хронический холецистит ($\text{RR} = 1,39$; $\text{EF} = 28,00\%$). Наряду с болезнями органов пищеварения в основной группе встречались такие заболевания как артериальная гипертензия (у 28,7% работников; $\text{RR} = 1,35$; $\text{EF} = 26,15\%$) и болезни нервной системы (у 25,1% работников; $\text{RR} = 1,29$; $\text{EF} = 22,52\%$).

Для обнаружения ранних признаков нарушения состояния гепатобилиарной системы нами были проанализированы результаты общего клинического и биохимического анализа крови работников химических производств в стационаре. По результатам клинико-лабораторных исследований был выделен ряд

показателей, характеризующих нарушения гепатобилиарной системы. Наиболее выраженные изменения у аппаратчиков наблюдались в показателях индикаторных ферментов печени. У аппаратчиков были повышены средние активности АЛТ до 1,5 раз (в среднем на 24,6%) и ЩФ до 1,2 раз (в среднем на 10,4%) относительно группы сравнения ($p < 0,05$). Обнаруженные различия выражают наличие нарушений в функционировании печени у некоторых работников и указывают на негативное влияние вредных химических веществ при исключении других этиологических факторов (вирусные гепатиты, заболевания печени, возникающие на фоне бытовых интоксикаций, неалкогольная жировая болезнь печени).

По окончании анализа результатов медицинского осмотра на основании двух классифицирующих признаков (химический фактор, патология печени) на третьем этапе исследования были выбраны 206 работников, которых распределили на 2 группы по принципу наличия/отсутствия вредного производственного химического фактора, и на 2 когорты в каждой группе по наличию/отсутствию патологии печени для поиска маркеров риска токсического поражения печени у работников химических производств и достижения цели исследования. Работники с избыточной массой тела и ожирением I–III степеней с равной частотой встречались в когорте работников с признаками токсического поражения печени, контактирующих с вредными производственными химическими факторами (когорта 1), и в когорте работников с неалкогольной жировой болезнью печени, трудящихся в допустимых условиях (когорта 3) ($p > 0,05$). Частоты встречаемости лиц с избыточной массой тела и ожирением I–III степеней среди работников, имеющих патологии печени, были выше в среднем на $8,90 \pm 2,97\%$ и $45,15 \pm 15,34\%$, соответственно, чем в когортах работников без патологий печени (когорты 2 и 4) ($p < 0,05$). В результате анализа рисков было выявлено, что наличие ожирения I–III степеней и избыточной массы тела у работников химических производств обуславливает сложность в определении у лиц из основной группы этиологических причин клинических признаков хронической патологии печени, которые могут быть обусловлены как токсическим воздействием химического фактора, так и/или развитием НАЖБП.

Для уточнения клинического состояния печени у 114 работников основной группы и 92 лиц группы сравнения были проведены дополнительные клинико-биохимические исследования крови и анализ результатов ультразвуковой диагностики органов брюшной полости с выделением клинико-лабораторных и ультразвуковых признаков патологии гепатобилиарной системы. В совокупности обнаруженная картина биохимических изменений состава крови указывает на ранние признаки цитолитических и пигментных нарушений, а также на повреждение клеток печени у работников в когортах 1 и 3, что соответствует ранним признакам как токсического поражения печени, так и неалкогольной жировой болезни печени. На третьем этапе исследования после обнаружения биохимических изменений в крови возникла необходимость в уточнении физического состояния печени у 124 работников (60,2% выборки), которым были проведены ультразвуковые исследования. Обнаруженные изменения в массе тела, биохимических и ультразвуковых показателях подтвердили наличие признаков хронических патологий печени у работников в когортах 1 и 3, но отсутствие специальных лабораторных диагностических признаков, позволяющих дифференцировать признаки токсического поражения печени от НАЖБП, поспособствовало дальнейшему поиску.

Вследствие экспериментальной работы были накоплены данные о фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови, отраженные в параметрах «ДНК-комет». В результате определения параметров «комет», приготовленных из клеток мононуклеарной фракции периферической крови работников в основных профессиональных группах, обнаружено, что в среднем наибольшая поврежденность ДНК мононуклеарных клеток наблюдалась у аппаратчиков. Так, медианы средних и медианных содержаний ДНК в хвосте «кометы» у аппаратчиков были статистически значимо повышены относительно группы сравнения в среднем на 1,30–1,41%, что поспособствовало началу анализа значимости обнаруженных различий для дифференцирования токсического поражения печени от случаев неалкогольной жировой болезни печени ($p < 0,05$). В группе аппаратчиков процент «комет» АК был в 1,2 раз выше, но статистически

значимо не отличался от значения в группе сравнения ($p > 0,05$). Полученные данные позволили предположить, что процент «комет» АК может представлять собой биологический предиктор негативных последствий воздействия вредных веществ на печень работника в химических производствах и для проверки гипотезы о прогностической значимости фрагментирования ДНК мононуклеарных клеток периферической крови были проанализированы показатели повреждений (разрывов) ДНК в 4 сформированных когортах работников.

Исследование молекулярно-генетических показателей повреждения ДНК показало, что 31,03% работников в когорте 1 имели среднее содержание ДНК в хвосте «кометы» выше 5%, а среди работников когорты 3 таких было лишь 6,25% ($p < 0,05$). Средний индекс повреждения ДНК по Collins примерно в 14,01 раз выше в когорте 1, по сравнению с когортой 3 ($p < 0,05$). Также, в когорте 1 средний процент «комет» АК в 2,71 раз выше, по сравнению с когортой 3 ($p < 0,05$).

Результаты исследования прогностических возможностей предикторов токсического поражения печени с помощью ROC-анализа продемонстрировали хороший потенциал у следующих показателей: процент «комет» АК (cut-off = 12,24%, Sen = 79,3%, Spe = 66,7%, AUC ROC = 0,711, $p < 0,001$), средний процент ДНК в хвосте «кометы» (cut-off = 2,80%, Sen = 79,3%, Spe = 60,5%, AUC ROC = 0,727, $p < 0,001$), активность АЛТ (cut-off = 31,5 Ед/л, Sen = 55,2%, Spe = 78,5%, AUC ROC = 0,667, $p = 0,004$), активность АСТ (cut-off = 25,5 Ед/л, Sen = 86,2%, Spe = 48,6%, AUC ROC = 0,707, $p < 0,001$), билирубин прямой (cut-off = 3,05 мкмоль/л, Sen = 72,4%, Spe = 75,7%, AUC ROC = 0,752, $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют утверждать, что процент «комет» АК (процент «комет» с повреждениями более 5% ДНК) может использоваться в качестве предиктора негативного воздействия вредных веществ на печень у работников химических производств и поможет дифференцировать начальные проявления токсического поражения печени от случаев неалкогольной жировой болезни печени.

На четвёртом этапе исследования установлено, что наличие рецессивной аллели G в полиморфном варианте rs1052133 (генотипы C/G и G/G) гена фермента

репарации *OGG1* является маркером риска развития заболеваний печени и нарушений репарации ДНК у аппаратчиков ($OR = 4,041$; 95%ДИ 1,985–8,229; $p < 0,001$). Носительство рискованных генотипов с полиморфными вариантами генов *XPC* (rs2607737) и *XRCC1* (rs915927) не взаимосвязано с развитием признаков патологий печени в исследуемой выборке. На основании полученных результатов генетических исследований аллель G в полиморфном варианте гена *OGG1* (rs1052133) является предиктором нарушения функционирования печени и при её обнаружении в генотипе работника, контактирующего с химическими веществами на производстве, рекомендуется проводить динамическое медицинское наблюдение.

Таким образом, сделан вывод о том, что среднее содержание ДНК в хвостах «комет», процент «комет» АК из моноклеарной фракции форменных элементов периферической крови и носительство полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1*, являются предикторами (маркерами риска) токсического поражения гепатобилиарной системы у работников химических производств.

На основании анализа выявленных клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей разработан алгоритм раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств (Рисунок 6). При подозрении токсического поражения печени у работника химического производства в процессе периодического медицинского осмотра целесообразно исследовать наличие следующих факторов риска: вредный химический фактор, стаж от 10 лет и более, избыточная масса тела или ожирение I–III степени, наличие в анамнезе клинических сведений о болезнях печени (дискинезия желчевыводящих путей, холециститы, НАЖБП).

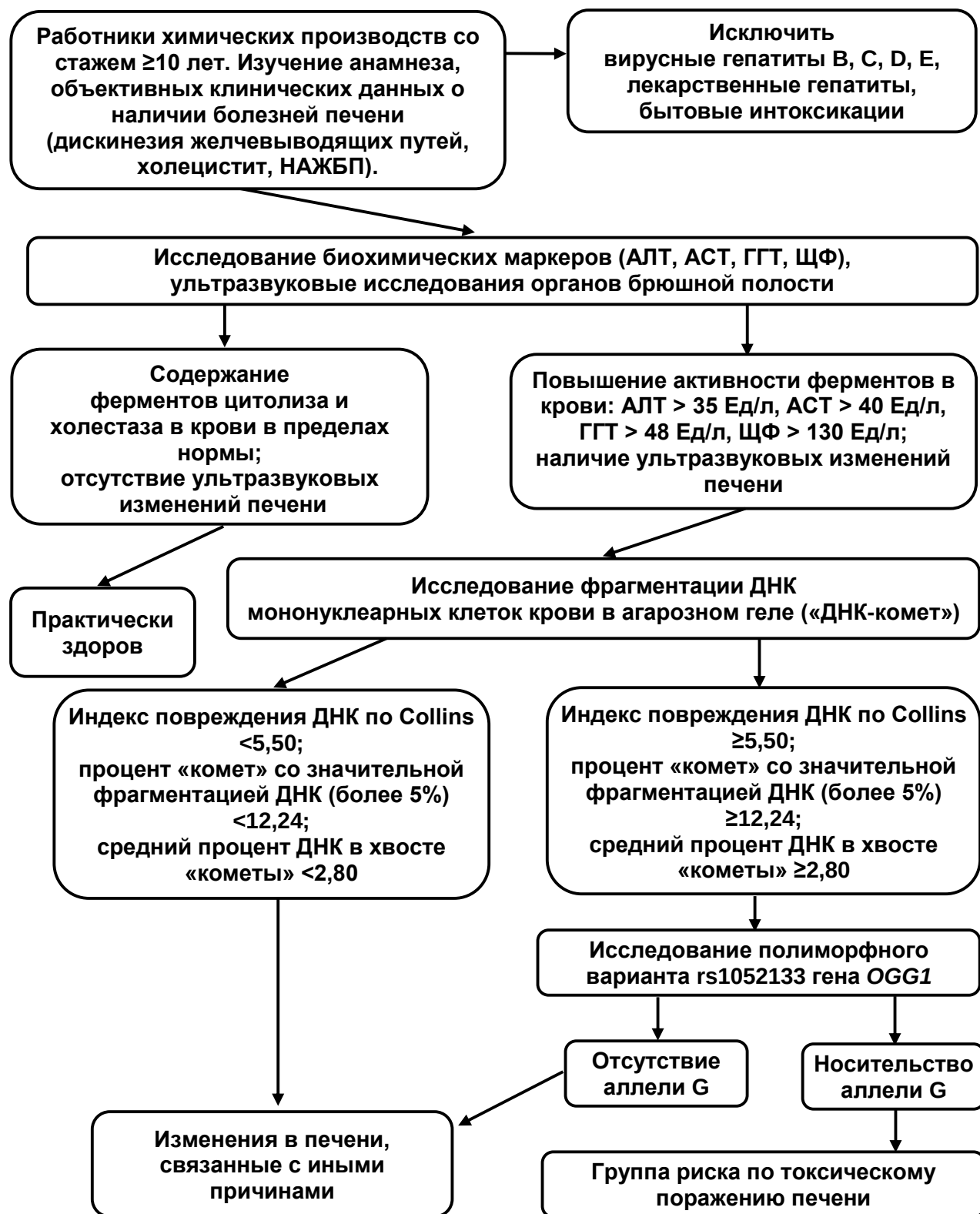


Рисунок 6 – Алгоритм раннего выявления признаков токсического поражения печени у работников химических производств

Для исключения ложноположительного обнаружения производственно-обусловленного токсического поражения печени целесообразно исключить любые формы течения вирусных гепатитов В, С, D, Е, лекарственные гепатиты и бытовые интоксикации. При выявлении вредного химического фактора в условиях труда и одного и более из других факторов риска рекомендуется обязательное исследование биохимических маркеров (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ) и ультразвуковые исследования органов брюшной полости. Повышение активности ферментов в крови (АЛТ > 35 Ед/л, АСТ > 40 Ед/л, ГГТ > 48 Ед/л, ЩФ > 130 Ед/л) и наличие изменений в ультразвуковых показателях печени позволяют на следующем этапе рекомендовать исследование фрагментации ДНК мононуклеарных клеток крови («ДНК-комет»). Превышение пороговых значений по параметрам фрагментации ДНК (индекс повреждения ДНК по Collins = 5,50 и более; процент «комет» со значительной фрагментацией ДНК (более 5%) = 12,24 и более, средний процент ДНК в хвосте «кометы» = 2,80 и более) и носительство аллели G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* при наличии ранее установленных биохимических и ультразвуковых изменений печени интерпретируются как риски токсического поражения печени, на основании чего рекомендуется включить работника в группу риска по токсическому поражению печени и направить в центр профпатологии.

ВЫВОДЫ

1. Условия труда работников, занятых в химических производствах, характеризуются наличием комплекса вредных факторов производственной среды и трудового процесса, ведущим из которых является многокомпонентный химический фактор. Общая оценка условий труда аппаратчиков соответствует вредному классу второй степени (3.2).

2. Ведущей патологией в основной группе работников химических производств являлись болезни гепатобилиарной системы: неалкогольная жировая болезнь печени (33,5%), дискинезия желчевыводящих путей (20,4%) и хронический холецистит (18,6%). У работников химических производств выявлена средняя степень производственной обусловленности болезнью органов пищеварения – дискинезии желчевыводящих путей ($RR = 1,58$; $EF = 36,55\%$) и хронического холецистита ($RR = 1,41$; $EF = 29,07\%$) при трудовом стаже 10 и более лет.

3. Установлен относительный риск развития патологии печени у работников химических производств, имеющих избыточную массу тела ($RR = 2,44$; $EF = 59,06\%$) и ожирение I–III степеней ($RR = 5,86$; $EF = 82,94\%$).

4. Признаки токсического воздействия на печень у стажированных работников химических производств проявлялись:

а) биохимическими изменениями: повышение в крови активностей ферментов цитолиза АЛТ (> 35 Ед/л) и АСТ (> 40 Ед/л) и холестаза ГГТ (> 48 Ед/л) и ЩФ (> 130 Ед/л);

б) ультразвуковыми изменениями печени у 20,2% обследованных лиц с ранними признаками токсического поражения печени.

5. Установлено статистически значимое повышение среднего и медианного содержания ДНК в хвосте «кометы» из моноклеарной фракции клеток периферической крови у работников химических производств с признаками токсического поражения печени. Процент «комет» с повреждением более 5% ДНК является предиктором воздействия вредного химического фактора на печень.

6. Носительство рецессивной аллели G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* при ведущем воздействии вредного химического фактора

ассоциировано с рисками токсического поражения печени и нарушения репарации ДНК у основных работников (аппаратчиков) химических производств (OR = 4,041, $p < 0,001$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Абс. – абсолютное значение

АК – класс «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ВУТ – вредные химические факторы в условиях труда

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КИП и А – контрольно-измерительные приборы и автоматика

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПДК – предельно допустимая концентрация

ПДК_{м.р.} – максимальная разовая предельно допустимая концентрация

ПДК_{с.с.} – среднесменная предельно допустимая концентрация

ПЦР-буфер – буферный раствор для полимеразной цепной реакции

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТАСГ – токсикант-ассоциированный стеатогепатит

ТЖБП – жировая болезнь печени, связанная с токсичными веществами

УНК – класс «комет», содержащих не более 5% ДНК в хвосте

ЩФ – щелочная фосфатаза

EF – этиологическая доля

IQR – межквартильный интервал

Med – медиана

OR – отношение шансов

ROC – рабочая характеристика приемника

RR – относительный риск

SD – стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадамшина, Г.Г. Особенности метаболических изменений в лимфоцитах и нейтрофилах крови у работников нефтехимического производства / Г.Г. Бадамшина, Г.В. Тимашева, Л.К. Каримова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7. – №3. – С. 5–8.
2. Бакиров, А.Б. Научные разработки ФГУН УфНИИ медицины труда и экологии человека в нефтяной промышленности / А.Б. Бакиров // Нефть и здоровье: сборник научных трудов Всероссийской конференции. – Уфа, 2009. – С. 18–25.
3. Бакиров, А.Б. Оценка риска нарушений состояния здоровья работающих в нефтехимических производствах Республики Башкортостан / А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева, Л.К. Каримова // Материалы Пятого международного научно-практического конгресса. – М., 2006. – С. 325–327.
4. Бакиров, А.Б. Клинико-биохимические особенности течения хронических токсических гепатитов у работников ОАО «Салаватнефтеоргсинтез» / А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева, С.Х. Чурмантаева [и др.] // Сборник научных трудов «Нефть и здоровье» Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию башкирской нефти. – Уфа, 2007. – С. 196–199.
5. Бакиров, А.Б. Токсикология продуктов нефтеперерабатывающей промышленности: пособие для врачей. Ч. 2: Ароматические углеводороды / А.Б. Бакиров, О.Н. Дубинина, Н.Ю. Хуснутдинова. – Уфа: Мир печати, 2010. – 50 с.
6. Бакиров, А.Б. Влияние различных комбинаций вредных веществ на обменные процессы у работников нефтехимического производства / А.Б. Бакиров, Г.В. Тимашева, Л.К. Каримова [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2011. – №4. – С. 33–37.
7. Бегун, Д.Н. Болезни нервной системы как медико-социальная проблема / Д.Н. Бегун, Т.А. Морозова, А.В. Сурикова // Молодой учёный. – 2019. – №10. – С. 78–80. – URL: <https://moluch.ru/archive/248/57098/> (дата обращения: 05.04.2023).

8. Бухтияров, И.В. Профессиональная патология. Национальное руководство / Под ред. И.В. Бухтиярова. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. – С. 672–682.
9. Валеева, Э.Т. Профессиональные токсические поражения печени у работников производства жидкого топлива / Э.Т. Валеева // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2011. – №4. – С. 50–52.
10. Валеева, Э.Т. Научное обоснование системы охраны здоровья работников химической промышленности на основе оценки профессионального риска: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.02.01; [Место защиты: Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены Роспотребнадзора]. – М., 2013. – 48 с.
11. Валеева, Э.Т. Роль генетической предрасположенности в развитии профессиональных поражений печени у работников нефтехимических производств / Э.Т. Валеева, А.Б. Бакиров, Р.Р. Галимова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №6. – С. 64–68.
12. Валеева, Э.Т. Профессиональный риск здоровью работников отдельных производств химической промышленности / Э.Т. Валеева, А.Б. Бакиров, Л.К. Каримова. – Уфа: Издательство ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 2015. – 278 с.
13. Валеева, Э.Т. Проблемы комбинированного и сочетанного воздействия факторов производственной среды / Э.Т. Валеева, А.Б. Бакиров, Л.К. Каримова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №1. – С. 59–63.
14. Валеева, Э.Т. Условия труда и профессиональные злокачественные новообразования у работников производства стекловолокна / Э.Т. Валеева, Г.Ф. Мухаммадиева, Т.П. Тихонова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – №12. – С. 28–30.
15. Варакин, Ю.Я. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции / Ю.Я. Варакин, Г.В. Горностаева, Л.С. Манвелов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6. – №1. – С. 6–13. – URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskoe-issledovanie-patologii-nervnoy-sistemy-po-dannym-skrininga-otkrytoy-populyatsii> (дата обращения: 05.04.2023).

16. Филов, В.А. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенопроизводные углеводородов: справочное издание / под общ. ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.

17. Всемирная Организация Здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра [Электронный ресурс]. – 2019. – URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 08.04.2022).

18. Галимова, Р.Р. Клинико-биохимические и генетические маркеры токсического поражения печени на производствах нефтехимии / Р.Р. Галимова, Э.Т. Валеева, Г.В. Тимашева [и др.]. – Уфа: ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, 2012. – 35 с.

19. Галимова, Р.Р. Обоснование профилактики профессиональной заболеваемости работников нефтехимических производств / Р.Р. Галимова, Л.К. Каримова, Н.А. Мулдашева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98. – №9. – С. 967–971.

20. Гимаева, З.Ф. Влияние условий труда на формирование хронических неинфекционных заболеваний у работников производства синтетического изопренового каучука и их профилактика / З.Ф. Гимаева, Л.К. Каримова, Д.Ф. Гизатуллина [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2017. – №1. – С. 43–47.

21. Голиков, С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.

22. Гончарова, И.А. Патогенетика цирроза печени: полиморфизмы генов глутатион-S-трансфераз / И.А. Гончарова, М.И. Рачковский, Е.В. Белобородова [и др.] // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44. – № 3. – С. 431–438.

23. Григорьева, Н.Ю. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у пациентов различных возрастных групп / Н.Ю. Григорьева //

Медицинский альманах. – 2020. – №2. – С. 36–41. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskogo-techeniya-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-u-patsientov-razlichnyh-voznrastnyh-grupp> (дата обращения: 05.04.2023).

24. Демидова, Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты ведения коморбидного пациента / Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95 (10). – С. 888–895.

25. Дубинина, Л.Г. Лейкоциты крови человека – тест-система для оценки мутагенов среды / Л.Г. Дубинина. – М.: «Наука», 1977. – 152 с.

26. Зюбина, Л.Ю. Профессионально обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови / Л.Ю. Зюбина, Л.А. Шпагина, Л.А. Паначева // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №11. – С. 15–20.

27. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – 26(2). – С. 24–42. – DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

28. Измеров, Н.Ф. Профессиональная патология. Национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 187–196.

29. Измеров, Н.Ф. Сохранение здоровья и трудового долголетия работников – основа инновационной социально ориентированной экономики России / Н.Ф. Измеров, Л.В. Прокопенко, И.В. Бухтияров // Материалы XI Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. – 2012. – Т. 2. – С. 430–433.

30. Казюлин, А. Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике / А. Н. Казюлин, Е. В. Переяслова // Медицинский совет. – 2012. – №9. – С. 37–44.

31. Капкаев, Э.А. Гигиена труда в нефтехимической промышленности / Э.А. Капкаев, Н.А. Еникеева, А.К. Монкевич [и др.] – Уфа: Башкирское книжное издательство, 1973. – 200 с.
32. Каримова, Л.К. Гигиенические аспекты труда, здоровья и профилактики профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний работников нефтехимической отрасли промышленности Республики Башкортостан / Л.К. Каримова, Э.Т. Валеева // Материалы конференции «Медико-социальная реабилитация работающих и пострадавших на производстве» и «Охрана здоровья работающего населения». – Новосибирск. – 2005. – С. 73–78.
33. Каримова, Л.К. Профилактика нарушений здоровья работников нефтехимических производств / Л.К. Каримова, Э.Т. Валеева, Д.Ф. Гизатуллина [и др.] // Уфа: Мир печати, 2010. – 57 с.
34. Каримова, Л.К. Профессиональные риски нарушения здоровья работающих при переработке нефти / Л.К. Каримова, Г.Г. Гимранова, Т.М. Зотова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – №11. – С. 9–12.
35. Каримова, Л.К. Факторы риска в производствах органического синтеза / Л.К. Каримова, Т.М. Зотова, Л.Н. Маврина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №1. – С. 34–38.
36. Каримова, Л.К. Профессиональные риски нарушения здоровья у работников производств органического синтеза / Л.К. Каримова, Т.М. Зотова, Л.Н. Маврина [и др.]. – Уфа: Мир печати, 2009. – 140 с.
37. Каримова, Л.К. Химический фактор в условиях нефтехимических производств и меры его минимизации / Л.К. Каримова, Н.А. Мулдашева, Т.К. Ларионова [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2021. – №1. – С. 35–48.
38. Кешав, С. Наглядная гастроэнтерология / С. Кешав. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 136 с.
39. Кольман, Я. Печень: общие сведения / В кн.: Я. Кольман, К.-Г. Рём Наглядная биохимия. – М.: Мир, 2000. – 469 с. – URL: <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/kolman/298.htm> (дата обращения: 10.04.2019).

40. Кочетова (Макарова), О.В. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в формировании предрасположенности к токсическому гепатиту у рабочих производств гептила и этилбензола-стирола / О.В. Кочетова (Макарова), Т.В. Викторова, Л.К. Каримова // Экологическая генетика человека. – 2005. – Т. 3. – № 1. – С. 3–10.
41. Кудояров, Э. Р. Клинико-генетические особенности токсического поражения печени у работников химической отрасли / Э. Р. Кудояров, Д. П. Иванова, А. Б. Бакиров [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2025. – № 1. – С. 49-56.
42. Кудояров, Э. Р. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц трудоспособного возраста / Э. Р. Кудояров, Д. П. Иванова, А. Б. Бакиров [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2024. – № 2 (38). – С. 92-109.
43. Кудояров, Э. Р. Особенности воздействия вредных химических веществ на гепатобилиарную систему работников нефтехимических производств (обзор литературы) / Э. Р. Кудояров, Р. Р. Галимова, А. Б. Бакиров // Медицина труда и экология человека. – 2023. – № 2 (34). – С. 6-19.
44. Кудояров, Э. Р. Оценка риска нарушения состояния гепатобилиарной системы у работников производства бутилового каучука с учетом анализа полиморфного варианта rs1052133 гена OGG1 / Э. Р. Кудояров, Д. О. Каримов, А. Б. Бакиров [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 177-185.
45. Кудояров, Э. Р. Исследования полиморфных вариантов генов в медицине труда / Э. Р. Кудояров, Д. О. Каримов, А. Б. Бакиров // Медицина труда и экология человека. – 2020. – № 3 (23). – С. 29-38.
46. Кузнецов, Е.В. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности / Е.В. Кузнецов, Л.А. Жукова, Е.А. Пахомова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (дата обращения: 06.04.2023).
47. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.

48. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 568 с.
49. Макарова, О.В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у рабочих нефтехимических производств: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук: 03.00.15; [Место защиты: Институт биохимии и генетики УНЦ РАН]. – Уфа, 2004. – 22 с.
50. Макарова, О.В. Поиск генетических маркеров прогнозирования эффектов воздействия вредных факторов нефтехимических производств на организм рабочих / О.В. Макарова, Л.К. Каримова, Г.Г. Гимранова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 84. – №4. – С. 311–314. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poisk-geneticheskikh-markerov-prognozirovaniya-effektov-vozddeystviya-vrednyh-faktorov-neftehimicheskikh-proizvodstv-na-organizm> (дата обращения: 15.04.2019).
51. Менщикова, Е.Б. Окислительный стресс: Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Менщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
52. Менщикова, Е.Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Менщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
53. Михайлов, А.О. Состояние ДНК лимфоцитов у больных хроническими вирусными гепатитами: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.09; [Место защиты: Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ]. – Владивосток, 2019. – 24 с.
54. Могиленкова, Л.А. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека / Л.А. Могиленкова, В.Р. Рембовский // Гигиена труда. – 2016. – Т. 95. – №3. – С. 255–262.
55. Мухаммадиева, Г. Ф. Оценка риска развития и течения бронхиальной астмы на основе полиморфизма гена *TNFA* / Г.Ф. Мухаммадиева, Т.Г. Кутлина, Д.О.

Каримов [и др.] //Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. – Т. 61. – №. 3. – С. 128–132.

56. Мышкин, В.А. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров – Уфа: Мир печати, 2010. – 176 с.

57. Мышкин, В.А. Экспериментальная коррекция постинтоксикационных нарушений / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Уфа: ИД «Чурагул», 2005. – 350 с.

58. Мышкин, В.А. Антиоксидантная коррекция отравлений / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Уфа: Диалог, 2009. – 406 с.

59. Мышкин, В.А. Поражение печени химическими веществами (функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция) / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, А.Б. Бакиров. – Уфа: Гилем, 2007. – 180 с.

60. Мышкин, В.А. Экспериментальное моделирование патологии печени и оценка эффективности гепатозащитных средств / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, Т.Р. Мирсаев. – Уфа: ТРАНСТЭК, 2004. – 135 с.

61. Мышкин, В.А. Токсическая гепатопатия (экспериментальная разработка моделей и методов коррекции) / В.А. Мышкин, А.И. Савлуков, Р.Б. Ибатуллина [и др.]. – Уфа, 2004. – 119 с.

62. Осипенко, Б.Г. Цитохром Р-450 в проблеме токсического повреждения печени / Б.Г. Осипенко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1994. – №1–2. – С. 16–18. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitohrom-r-450-v-probleme-toksicheskogo-povrezhdeniya-pecheni> (дата обращения: 16.04.2019).

63. Павлов, Ч.С. Методы ранней диагностики фиброза и цирроза печени / Ч.С. Павлов, Е.А. Коган, Ю.О. Шульпекова [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84. – №4. – С. 53–55.

64. Плеханов, А.Н. Апоптоз, некроз и регенерация печени / А.Н. Плеханов, А.И. Товаршинов // Вестник Бурятского государственного университета. – 2008. – №12. – С. 90–94.

65. Попов, А.Ф. Метод ДНК комет в диагностике фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С / А.Ф. Попов, А.О. Михайлов, Н.С. Иванова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20. – №2. – С. 29–33.
66. Ракитский, В.Н. Современные проблемы диагностики: антиоксидантный и микроэлементный статус организма / В.Н. Ракитский, Т.В. Юдина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №2. – С. 222–227.
67. Ревазова, Ю.А. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека / Ю.А. Ревазова, В.С. Журков // Вестник РАМН. – 2001. – № 10. – С. 77–80.
68. Российский статистический ежегодник. 2019 [Электронный ресурс] / Росстат. (ред. кол. под рук. П.В. Малкова) – М.: Федеральная служба государственной статистики, 2019. – 708 с. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2019.pdf (дата обращения: 18.02.2020).
69. Российский статистический ежегодник. 2024 [Электронный ресурс] / Росстат. (ред. кол. под рук. П.В. Малкова) – М.: Федеральная служба государственной статистики, 2024. – 630 с. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2024.pdf (дата обращения: 04.03.2025). – С. 377.
70. Сайт ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека» [Электронный ресурс]. – URL: <https://uniim.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 17.04.2019).
71. Суханов, Д.С. Внутрипеченочная индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина на фоне различных путей введения комплекса метионин+сукцинат и её роль в коррекции лекарственного поражения печени / Д.С. Суханов, А.Ю. Петров., А.Л. Коваленко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – №3. – С. 86–90.
72. Тимашева, Г.В. Оценка внутриклеточного метаболизма у работников химического производства / Г.В. Тимашева, Г.Г. Бадамшина, Э.Т. Валеева [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2011. – №6. – С. 106–110.

73. Тимашева, Г.В. Диагностическая значимость лабораторных маркеров оценки нарушения метаболических процессов в организме при воздействии химических загрязнителей на производстве / Г.В. Тимашева, А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева [и др.] // Гигиена труда и медицинская экология. – 2016. – №1. – С. 81–88.

74. Тимашева, Г.В. Сравнительная оценка биохимических изменений у работников различных нефтехимических производств / Г.В. Тимашева, Э.Т. Валеева // Нефть и здоровье: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 27 мая 2009 г. – С. 222–226.

75. Тимашева, Г.В. Новые видения оценки эндогенной интоксикации у работников нефтехимических производств / Г.В. Тимашева, Э.Т. Валеева, М.Ф. Кабирова [и др.] // Сборник научных трудов «Нефть и здоровье» Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию башкирской нефти. – Уфа, 2007. – С. 286–288.

76. Тимерзянов, М.И. Условия труда, состояние здоровья рабочих, занятых на производствах оксида этилена и синтетического каучука: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.07, 14.00.50; [Место защиты: Российский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ]. – М., 2006. – 205 с.

77. Удельный вес численности работников организаций, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, по Российской Федерации по отдельным видам экономической деятельности (на конец 2023 года) / Федеральная служба государственной статистики (Росстат) [Электронный ресурс]. – М., 2024. – URL: <https://rosstat.gov.ru/opendata/7708234640-employeesactivity2023> (дата обращения: 04.03.2025).

78. Филиппов, Э. В. Использование метода «ДНК-комет» для детекции и оценки степени повреждений ДНК клеток организмов растений, животных и человека, вызванных факторами окружающей среды (обзор) / Э. В. Филиппов // Наука и образование. – 2014. – №2. – С. 72–78. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-metoda-dnk-komet-dlya-deteksii-i->

otsenki-stepeni-povrezhdeniy-dnk-kletok-organizmov-rasteniy-zhivotnyh-i-cheloveka (дата обращения: 04.10.2020).

79. Фрисс, С.А. Алгоритм морфологической диагностики токсического гепатита при отравлении спиртосодержащими жидкостями с полимерной добавкой / С.А. Фрисс, А.А. Халиков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7. – №2. – С. 72–78.

80. Хавинсон, В.Х. Свободнорадикальное окисление и старение / В.Х. Хавинсон, В.А. Баринков, А.В. Арутюнян [и др.]. – СПб: Наука, 2003. – 327 с.

81. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта [Электронный ресурс]. – URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21 (дата обращения: 02.10.2016).

82. Шарапова, Н.В. Длительное поступление в организм нетоксических доз бензола приводит к развитию окислительного стресса / Н.В. Шарапова, Д.С. Карманова, А.А. Петрова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25. – № 3. – С. 83–86. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dlitelnoe-postuplenie-v-organizm-netoksicheskikh-doz-benzola-privodit-k-razvitiyu-okislitel'nogo-stressa> (дата обращения: 10.11.2018).

83. 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.

84. Alison, M.R. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis / M.R. Alison // Stem Cell Reviews and Reports. – 2005. – Vol. 1. – Iss. 3. – P. 253–260. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17142862> (дата обращения: 07.10.2017).

85. Anakwue, A.-M. Sonographic assessment of petroleum-induced hepatotoxicity in Nigerians: does biochemical assessment underestimate liver damage? / A.-M. Anakwue, R. Anakwue, M. Okeji [et al.] // African Health Sciences. – 2017. – Vol.

17. – Iss. 1. – P. 270–277. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29026402> (дата обращения: 05.05.2018).

86. Arnold, S. M. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study / S.M. Arnold, J. Angerer, P.J. Boogaard [et al.] // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2013. – Vol. 43. – Iss. 2. – P. 119–153.

87. Attarchi, M.S. Evaluation of liver enzyme levels in workers exposed to vinyl chloride vapors in a petrochemical complex: a cross-sectional study / M.S. Attarchi, O. Aminian, M. Dolati [et al.] // *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. – 2007. – Vol. 2. – Article No. 6. – P. 1–6.

88. Azqueta, A. The influence of scoring method on variability in results obtained with the comet assay / A. Azqueta, S. Meier, C. Priestley [et al.] // *Mutagenesis*. – 2011. – Vol. 26. – Iss. 3. – P. 393–399. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21227901> (дата обращения: 05.05.2019).

89. Boiteux, S. The human *OGG1* gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis / S. Boiteux, J.P. Radicella // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2000. – Vol. 377. – P. 1–8. – DOI: 10.1006/abbi.2000.1773

90. Boogaard, P.J. Effects of exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons on the kidney and liver of industrial workers / P.J. Boogaard, P.S. Rocchi, N.J. van Sittert // *British Journal of Industrial Medicine*. – 1993. – Vol. 50. – Iss. 4. – P. 331–339. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8494773> (дата обращения: 12.12.2018).

91. Brady, J.F. Induction of cytochromes P450IIE1 and P450IIB1 by secondary ketones and the role of P450IIE1 in chloroform metabolism / J.F. Brady, D. Li, H. Ishizaki [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 1989. – Vol. 100. – Iss. 2. – P. 342–349. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2781561> (дата обращения: 18.04.2019).

92. Browning, J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J.D. Browning, J.D. Horton // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol. 114. – Iss. 2. – P. 147–152. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15254578/> (дата обращения: 15.06.2018).

93. Carlson, G.P. Modification of the metabolism and toxicity of styrene and styrene oxide in hepatic cytochrome P450 reductase deficient mice and CYP2F2 deficient mice / G.P. Carlson // *Toxicology*. – 2012. – Vol. 294. – Iss. 2–3. – P. 104–108. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386858> (дата обращения: 07.04.2019).
94. Caro, A.A. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1 / A.A. Caro, A.I. Cederbaum // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2004. – Vol. 44. – Iss. 1. – P. 27–42. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744237> (дата обращения: 10.08.2017).
95. Cave, M. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers / M. Cave, K.C. Falkner, M. Ray [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 474–481.
96. Chang, W.-J. The relationship of liver function tests to mixed exposure to lead and organic solvents / W.-J. Chang, K.-T. Joe, H.-Y. Park [et al.] // *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. – 2013. – Vol. 25. – Iss. 1. – Article No. 5. – P. 1–12.
97. Cheng, T.J. Abnormal liver function in workers exposed to low levels of ethylene dichloride and vinyl chloride monomer / T.J. Cheng, M.L. Huang, N.C. You [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 1999. – Vol. 41. – Iss. 12. – P. 1128–1133. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10609234> (дата обращения: 12.12.2018).
98. Cichocki, J.A. Target organ metabolism, toxicity, and mechanisms of trichloroethylene and perchloroethylene: key similarities, differences, and data gaps / J.A. Cichocki, K.Z. Guyton, N. Guha [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2016. – Vol. 359. – Iss. 1. – P. 110–123.
99. Collins, A.R. Controlling variation in the comet assay / A.R. Collins, N. El Yamani, Y. Lorenzo [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2014. – Vol. 5. – Article 359 – P. 1–6. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2014.00359/full> (дата обращения: 05.05.2019).
100. Collins, A.R. The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand breaks and oxidised pyrimidines) in human cells / A.R. Collins, A.G. Ma, S.J. Duthie // *Mutation*

Research. – 1995. – Vol. 336. – Iss. 1. – P. 69–77. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7528897/> (дата обращения: 04.05.2019).

101. Colombo, C. Liver and biliary problems in cystic fibrosis / C. Colombo, P.M. Battezzati, M. Strazzabosco [et al.] // *Seminars in Liver Disease*. – 1998. – Vol. 18. – Iss. 3. – P. 227–235. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773423> (дата обращения: 15.06.2018).

102. COST Association. Memorandum of Understanding for the implementation of the COST Action «The comet assay as a human biomonitoring tool» (hCOMET) CA15132 (Brussels, 30.10.2015) (COST 064/15). – 15 p. – URL: https://e-services.cost.eu/files/domain_files/CA/Action_CA15132/mou/CA15132-e.pdf (дата обращения 12.02.2018).

103. Dere, E. Effect of benzene on liver functions in rats (*Rattus norvegicus*) / E. Dere, F. Ari // *Environmental Monitoring and Assessment*. – 2009. – Vol. 154. – Iss. 1–4. – P. 23–27. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566902> (дата обращения: 15.12.2018).

104. Döring, B. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism / B. Döring, E. Petzinger // *Drug Metabolism Reviews*. – 2014. – Vol. 46. – Iss. 3. – P. 261–282. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24483608> (дата обращения: 07.04.2019).

105. Du, C.L. Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers / C.L. Du, J.D. Wang // *Occupational and Environmental Medicine*. – 1998. – Vol. 55. – Iss. 8. – P. 528–532.

106. Elpek, G.Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update / G.Ö. Elpek // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20. – Iss. 23. – P. 7260–7276. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966597> (дата обращения: 12.05.2018).

107. El-Shakour, A.A. Effect of benzene on oxidative stress and the functions of liver and kidney in rats / A.A. El-Shakour, A.S. El-Ebiarie, Y.H. Ibrahim [et al.] // *Journal of Environmental and Occupational Science*. – 2015. – Vol. 4. – Iss. 1. – P. 34–39.

108. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines on management of occupational liver diseases. // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 71. – P. 1022–1037.

109. Ezejiofor, T.I.N. Anicteric hepatotoxicity: a potential health risk of occupational exposures in Nigerian petroleum oil refining and distribution industry / T.I.N. Ezejiofor, A.N. Ezejiofor, O.E. Orisakwe [et al.] // *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. – 2014. – Vol. 9. – Article No. 3. – P. 1–14.

110. Fang, Z.-Z. Metabolomics reveals trichloroacetate as a major contributor to trichloroethylene-induced metabolic alterations in mouse urine and serum / Z.-Z. Fang, K.W. Krausz, N. Tanaka [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2013. – Vol. 87. – Iss. 11. – P. 1975–1987.

111. Fedeli, U. Occupational exposure to vinyl chloride and liver diseases / U. Fedeli, P. Girardi, G. Mastrangelo // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25. – №33. – P. 4885–4891.

112. Fernández, P.T. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease / P.T. Fernández, P.L. Serrano, E. Tomas [et al.] // *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. – 2004. – Vol. 96. – Iss. 1. – P. 60–73. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14971998> (дата обращения: 20.05.2017).

113. Gonçalves, R.O. Association between occupational exposure to benzene and chromosomal alterations in lymphocytes of Brazilian petrochemical workers removed from exposure / R.O. Gonçalves, N. de Almeida Melo, M.A.V. Rêgo // *Environmental Monitoring and Assessment*. – 2016. – Vol. 188. – Iss. 6. – Art. No. 334. – 6 p. – URL: <http://link.springer.com/10.1007/s10661-016-5340-1> (дата обращения: 18.04.2019).

114. Gong, W. Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report / W. Gong, X. Liu, B. Zhu // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8. – Iss. 6. – P. E408-E411.

115. Grosse, Y. Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide / Y. Grosse, R. Baan, K. Straif [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 8. – Iss. 8. – P. 679–680.

116. Guardiola, J.J. Occupational exposures at a polyvinyl chloride production facility are associated with significant changes to the plasma metabolome / J.J. Guardiola, J.I. Beier, K.C. Falkner [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2016. – Vol. 313. – P. 47–56.

117. Guo, J. Association of *hOGG1* Ser326Cys polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma / J. Guo, J. Yang, Y. Li // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8. – Iss. 6. – P. 8977–8985. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537974/> (дата обращения: 16.05.2022).

118. Hall, A.P. Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes – conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop / A.P. Hall, C.R. Elcombe, J.R. Foster [et al.] // *Toxicologic Pathology*. – 2012. – Vol. 40. – Iss. 7. – P. 971–994. – URL: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0192623312448935> (дата обращения: 05.05.2018).

119. Hamada, M. Occupational liver injury due to N,N-dimethylformamide in the synthetics industry / M. Hamada, M. Abe, Y. Tokumoto [et al.] // *Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 48. – №18. – P. 1647–1650.

120. Hashemi, M. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (*GSTT1*, *GSTM1*, and *GSTP1*) and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Zahedan, Southeast Iran / M. Hashemi, E. Eskandari-Nasab, A. Fazaeli [et al.] // *DNA and Cell Biology*. – 2012. – Vol. 31. – Iss. 5. – P. 672–677. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011249> (дата обращения: 16.04.2019).

121. Henkel, R.R. Chapter 1.5 - Leucocytes as a cause of oxidative stress / R.R. Henkel, M.C. Solomon // In: *Oxydants, antioxydants and impact of the oxidative status in male reproduction* (Ed. by R.Henkel, L.Samanta, A.Agarwal). – London: Elsevier / Academic Press, 2018. – P. 37–44. – URL: https://www.researchgate.net/publication/327552483_Oxidants_Antioxidants_and_Impact_of_the_Oxidative_Status_in_Male_Reproduction (дата обращения: 21.05.2020).

122. Hernandez-Gea, V. Pathogenesis of liver fibrosis / V. Hernandez-Gea, S.L. Friedman // *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*. – 2011. – Vol. 6. – Iss.

1. – P. 425–456. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073339> (дата обращения: 12.05.2018).

123. Hill, J.W. Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic S326C *OGG1* glycosylase / J.W. Hill, M.K. Evans // *Nucleic Acids Research*. – 2006. – Vol. 34. – P. 1620–1632. – DOI: 10.1093/nar/gkl060

124. Hsiao, T.J. Liver fibrosis in asymptomatic polyvinyl chloride workers / T.J. Hsiao, J.D. Wang, P.M. Yang [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2004. – Vol. 46. – Iss. 9. – P. 962–966.

125. Hu, Z.-Y. The effects of dimethylformamide exposure on liver and kidney function in the elderly population: A cross-sectional study / Z.-Y. Hu, J. Chang, F.-F. Guo [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99. – №27. – Article ID e20749. – P. 1–7.

126. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans; v. 29: Some industrial chemicals and dyestuffs. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1982. – 417 p. – URL: <https://publications.iarc.who.int/download/mono29.pdf> (дата обращения: 14.05.2026).

127. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 106: Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. – 525 p. – URL: <https://publications.iarc.who.int/download/mono106-2025.pdf> (дата обращения: 14.05.2026).

128. Idilman, I.S. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification / I.S. Idilman, I. Ozdeniz, M. Karcaaltincaba // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. – 2016. – Vol. 37. – Iss. 6. – P. 501–510. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986169> (дата обращения: 17.08.2017).

129. Jansen, P.L.M. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease / P.L.M. Jansen, A. Ghallab, N. Vartak [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – Iss. 2. – P. 722–738. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.28965> (дата обращения: 15.03.2018).

130. Jiang, H. Association between CYP2E1 and GOT2 gene polymorphisms and susceptibility and low-dose N,N-dimethylformamide occupational exposure-induced

liver injury / H. Jiang, X. Zhang, J. Shen [et al.] // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2019. – Vol. 92. – Iss. 7. – P. 967–975.

131. Joshi-Barve, S. Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences / S. Joshi-Barve, I. Kirpich, M.C. Cave [et al.] // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 1. – Iss. 4. – P. 356–367.

132. Kasper, H.-U. Precision cut tissue slices of the liver as morphological tool for investigation of apoptosis / H.-U. Kasper, V. Dries, U. Drebbler [et al.] // In Vivo. – 2005. – Vol. 19. – Iss. 2. – P. 423–431. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796207> (дата обращения: 12.05.2018).

133. Kelsey, K.T. Sister-chromatid exchanges, glutathione S-transferase theta deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers / K.T. Kelsey, J.K. Wiencke, J. Ward [et al.] // Mutation Research. – 1995. – Vol. 335. – Iss. 3. – P. 267–273. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524342> (дата обращения: 18.04.2019).

134. Kim, T.H. Clinical outcomes of occupational exposure to N, N-dimethylformamide: perspectives from experimental toxicology / T.H. Kim, S.G. Kim // Safety and Health at Work. – 2011. – Vol. 2 – Iss. 2. – P. 97–104.

135. Kim, K.-W. Comparative study on the EC50 value in single and mixtures of dimethylformamide, methyl ethyl ketone, and toluene / K.-W. Kim, Y. L. Won, D. J. Park [et al.] // Toxicological Research. – 2014. – Vol. 30. – Iss. 3. – P. 199–204.

136. Kotnis, A. Multiple pathway-based genetic variations associated with tobacco related multiple primary neoplasms / A. Kotnis, J. Namkung, S. Kannan [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – Iss. 1. – Article No. e30013. – DOI: 10.1371/journal.pone.0030013

137. Kumar, A.K. A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer / A.K. Kumar, V. Balachandar, M. Arun [et al.] // Archives of Environmental Contamination and Toxicology. – 2013. – Vol. 64. – P. 652–658. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271343> (дата обращения: 19.04.2019).

138. Kumaravel, T.S. Comet assay measurements: a perspective / T.S. Kumaravel, B. Vilhar, S.P. Faux [et al.] // *Cell Biology and Toxicology*. – 2009. – Vol. 25. – Iss. 1. – P. 53–64.
139. Ledda, C. Non-infective occupational risk factors for hepatocellular carcinoma: a review / C. Ledda, C. Loreto, C. Zammit [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. – Vol. 15. – Iss. 2. – P. 511–533.
140. Lee, W.J. Ethylbenzene dehydrogenation into styrene: kinetic modeling and reactor simulation / W.J. Lee, G.F. Froment // *Industrial and Engineering Chemistry Research*. – 2008. – Vol. 47. – N. 23. – P. 9183–9194. – URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie071098u> (дата обращения: 29.10.2024).
141. Lei, Y. N, N-dimethylformamide-induced acute hepatic failure: A case report and literature review / Y. Lei, S. Xiao, S. Chen [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2017. – Vol. 14. – Iss. 6. – P. 5659–5663.
142. Li, S. Study on the potential way of hepatic cytotoxicity of N,N-dimethylformamide / S. Li, C. Wang // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2018. – Vol. 32. – Iss. 9. – Article ID e22190. – P. 1–6.
143. Li, P. Proteomics analysis identified serum biomarkers for occupational benzene exposure and chronic benzene poisoning / P. Li, Y. Wu, Z. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98. – №25. – Article ID e16117. – P. 1–7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636960/pdf/medi-98-e16117.pdf> (дата обращения: 14.10.2021).
144. Lin, H. MicroRNAs as biomarkers for liver injury: current knowledge, challenges and future prospects / H. Lin, L.E. Ewing, I. Koturbash [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2017. – Vol. 110. – P. 229–239.
145. Liu, F. Increased susceptibility of Nrf2-null mice to 1-bromopropane-induced hepatotoxicity / F. Liu, S. Ichihara, W.M. Valentine [et al.] // *Toxicological Sciences*. – 2010. – Vol. 115. – Iss. 2. – P. 596–606.
146. Luo, J.C. Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and glutathione S-transferase polymorphisms / J.C. Luo, T.J. Cheng, H.W. Kuo [et al.] // *Biomarkers*. – 2005. – Vol. 10. – Iss. 6. – P. 464–474.

147. Lynch, D.W. Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-dimethylformamide in F344/N rats and B6C3F1 mice / D.W. Lynch, M.E. Placke, R.L. Persing [et al.] // *Toxicological Sciences*. – 2003. – Vol. 72. – Iss. 2. – P. 347–358.

148. Mahmoud, A.A. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in relation to *XRCC1* rs25487 G/A (Arg399Gln) and *OGG1* rs1052133 C/G (Ser326Cys) DNA repair genes polymorphisms in patients with chronic hepatitis C and related hepatocellular carcinoma / A.A. Mahmoud, M.H. Hassan, A.A. Ghweil [et al.] // *Cancer Management and Research*. – 2019. – Vol. 11. – P. 5343–5351. – DOI: 10.2147/CMAR.S209112

149. Malaguarnera, G. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents / G. Malaguarnera, E. Cataudella, M. Giordano [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18. – Iss. 22. – P. 2756–2766. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374978/pdf/WJG-18-2756.pdf> (дата обращения: 15.02.2019).

150. Maroni, M. Liver function assessment in workers exposed to vinyl chloride / M. Maroni, A.C. Fanetti // *International Archives of Occupational Environmental Health*. – 2006. – Vol. 79. – Iss. 1. – P. 57–65. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16091976> (дата обращения: 12.12.2018).

151. Mezale, D. Chapter 1. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways / D. Mezale, I. Strumfa, A. Vanags [et al.] // In: *Liver cirrhosis Update and Current Challenges* (Ed. by G. Tsoulfas). – London: InTech, 2017. – P. 1–35. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/55784> (дата обращения: 12.09.2018).

152. McEnerney, L. Dual modulation of human hepatic zonation via canonical and non-canonical Wnt pathways / L. McEnerney, K. Duncan, B.-R. Bang [et al.] // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2017. – Vol. 49. – Iss. 12. – Article No. e413. – P. 1–12. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244788> (дата обращения: 12.05.2018).

153. McGill, M.R. Biomarkers of mitotoxicity after acute liver injury: Further insights into the interpretation of glutamate dehydrogenase / M.R. McGill, H. Jaeschke // *Journal of Clinical and Translational Research*. – 2021. – Vol. 7. – Iss. 1. – P. 61–65.

154. McGillicuddy, F.C. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo / F.C. McGillicuddy, M. de la Llera Moy, C.C. Hinkle [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – Iss. 8. – P. 1135–1145.

155. Milić, M. The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders / M. Milić, M. Ceppi, M. Bruzzone [et al.] // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. – 2021. – Vol. 787. – Article No. 108371. – P. 1–28. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8525632/> (дата обращения: 12.08.2021).

156. Mizutani, T. Styrene-induced hepatotoxicity in mice depleted of glutathione / T. Mizutani, Y. Irie, K. Nakanishi // *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*. – 1994. – Vol. 86. – Iss. 3. – P. 361–374. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7712112> (дата обращения: 07.04.2019).

157. Monarca, S. Monitoring airborne genotoxics in the rubber industry using genotoxicity tests and chemical analyses / S. Monarca, D. Feretti, A. Zanardini [et al.] // *Mutation Research*. – 2001. – Vol. 490. – Iss. 2. – P. 159–169. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342241> (дата обращения: 20.04.2019).

158. Moore, M.M. Critical review of styrene genotoxicity focused on the mutagenicity/clastogenicity literature and using current organization of economic cooperation and development guidance / M.M. Moore, L.H. Pottenger, T. House-Knight // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. – 2019. – Vol. 60. – №7. – P. 624–663.

159. Mráz, J. Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans / J. Mráz, H. Nohová // *International Archives of Occupational Environmental Health*. – 1992. – Vol. 64. – Iss. 2. – P. 79–83.

160. Niaz, K. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns / K. Niaz, H. Bahadar, F. Maqbool [et al.] // *Experimental and Clinical Sciences Journal*. – 2015. – Vol. 14. – P. 1167–1186.

161. Niaz, K. Molecular mechanisms of action of styrene toxicity in blood plasma and liver / K. Niaz, F. Mabcool, F. Khan [et al.] // *Environmental Toxicology*. – 2017. –

Vol. 32. – Iss. 10. – P. 2256–2266. – URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/tox.22441> (дата обращения: 07.04.2019).

162. Nirei, K. Steatosis influences the clinical profiles and long-term outcomes of interferon-treated chronic hepatitis C and liver cirrhosis patients / K. Nirei, H. Matsumura, M. Kumakawa [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 14. – Iss. 1. – P. 45–52. – URL: <http://www.medsci.org/v14p0045.htm> (дата обращения: 08.06.2018).

163. Nomiyama, T. N,N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item / T. Nomiyama, H. Nakashima, L.L. Chen [et al.] // *International Archives of Occupational Environmental Health*. – 2001. – Vol. 74. – Iss. 3. – P. 224–228.

164. Pang, Y. 1,2-Dichloroethane-induced hepatotoxicity and apoptosis by inhibition of ERK 1/2 pathways / Y. Pang, Qi G., S. Jiang, Y. Zhou [et al.] // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 96. – Iss. 11. – P. 1119–1126.

165. Rawla, P. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma / P. Rawla, T. Sunkara, P. Muralidharan [et al.] // *Contemporary Oncology (Pozn)*. – 2018. – Vol. 22. – Iss. 3. – P. 141–150.

166. Redlich, C.A. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide / C.A. Redlich, A.B. West, L. Fleming // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – Iss. 3. – P. 748–757.

167. Reif, R. In vivo imaging of systemic transport and elimination of xenobiotics and endogenous molecules in mice / R. Reif, A. Ghallab, L. Beattie [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2017. – Vol. 91. – Iss. 3. – P. 1335–1352.

168. Ren, X. SET mediates TCE-induced liver cell apoptosis through dephosphorylation and upregulation of nucleolin / X. Ren, X. Huang, X. Yang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – №25. – P. 40958–40966.

169. Reshetnyak, V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis / V.I. Reshetnyak // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – Iss. 25. – P. 7683–7708. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167070> (дата обращения: 20.02.2017).

170. Rinella, M.E. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease / M.E. Rinella, B.A. Neuschwander-Tetri, M.S. Siddiqui [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77. – P. 1797–1835. – DOI: 10.1097/HEP.000000000000032 (дата обращения: 01.03.2024).

171. Rolo, A.P. Bile acids affect liver mitochondrial bioenergetics: possible relevance for cholestasis therapy / A.P. Rolo, P.J. Oliveira, A.J. Moreno [et al.] // *Toxicological Sciences*. – 2000. – Vol. 57. – Iss. 1. – P. 177–185. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966524> (дата обращения: 05.04.2018).

172. Romeo, S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo, J. Kozlitina, C. Xing [et al.] // *Nature Genetics*. – 2008. – Vol. 40. – P. 1461–1465.

173. Rusyn, I. Trichloroethylene: mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard / I. Rusyn, W.A. Chiu, L.H. Lash [et al.] // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 141. – Iss. 1. – P. 55–68.

174. Salehpour, S. Volatile organic compounds as a preventive health challenge in the petrochemical industries / S. Salehpour, R. Amani, A. Nili-Ahmadabadi // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2019. – Vol. 10. – Article No. 194. – P. 1–6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6868646/pdf/IJPVM-10-194.pdf> (дата обращения: 02.04.2022).

175. Sampath, H. Roles of *OGG1* in transcriptional regulation and maintenance of metabolic homeostasis / H. Sampath, R.S. Lloyd // *DNA Repair (Amst)*. – 2019. – Vol. 81. – Article No. 102667. – DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102667

176. Schlosser, P.M. Human health effects of dichloromethane: key findings and scientific issues / P.M. Schlosser, A.S. Bale, C.F. Gibbons [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2015. – Vol. 123. – Iss. 2. – P. 114–119.

177. Shen, C. Acute liver failure associated with occupational exposure to tetrachloroethylene / C. Shen, C.Y. Zhao, F. Liu [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2011. – Vol. 26. – Iss. 1. – P. 138–142.

178. Shen, S. Metabolism of styrene to styrene oxide and vinylphenols in cytochrome P450 2F2- and P450 2E1-knockout mouse liver and lung microsomes / S.

Shen, L. Li, J. Zheng // Chemical Research in Toxicology. – 2014. – Vol. 27. – Iss. 1. – P. 27–33. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24320693> (дата обращения: 07.04.2019).

179. Somorovská, M. Biomonitoring of genotoxic risk in workers in a rubber factory: Comparison of the Comet assay with cytogenetic methods and immunology / M. Somorovská, E. Szabová, P. Vodička [et al.] // Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 1999. – Vol. 445. – Iss. 2. – P. 181–192. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10575429> (дата обращения: 18.04.2019).

180. Song, X. Correlation between CAT polymorphism and susceptibility to DMAc-induced abnormal liver function: a case-control study of Chinese population / X. Song, W. Gong, H. Shen [et al.] // Biomarkers. – 2018. – Vol. 23. – Iss. 2. – P. 147–153.

181. Strafella, E. Occupational styrene exposure induces stress-responsive genes involved in cytoprotective and cytotoxic activities / E. Strafella, M. Bracci, S. Staffolani [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – Iss. 9. – Article ID e75401. – P. 1–10.

182. Tadokoro, T. Diagnosis and therapeutic management of liver fibrosis by microRNA / T. Tadokoro, A. Morishita, T. Masaki // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – №15. – Article ID 8139. – P. 1–21.

183. Toyoda, Y. Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis / Y. Toyoda, T. Takada, H. Suzuki // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – Article ID 24586. – P. 1–13.

184. Toyoda, Y. Spontaneous production of glutathione-conjugated forms of 1,2-dichloropropane: comparative study on metabolic activation processes of dihaloalkanes associated with occupational cholangiocarcinoma / Y. Toyoda, T. Takada, H. Suzuki // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 9736836. – P. 1–9.

185. Triebig, G. Clinical and neurobehavioural study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene / G. Triebig, S. Lehl, D. Weltle [et al.] // British Journal of Industrial Medicine. – 1989. – Vol. 46. – P. 799–804.

186. Ukai, H. Occupational exposure to solvent mixtures: effects on health and metabolism / H. Ukai, S. Takada, S. Inui [et al.] // Occupational and Environmental Medicine. – 1994. – Vol. 51. – №8. – P. 523–529.

187. U.S. department of health and human services. Toxicological profile for total petroleum hydrocarbons (TPH) – Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999. – 315 p. – URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/TP.asp?id=424&tid=75> (дата обращения: 16.04.2019).

188. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). EPA/635/R-10/003F Toxicological review of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2). In support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington: U.S. Environmental Protection Agency, 2011. – 567 p. – URL: <https://iris.epa.gov/static/pdfs/0070tr.pdf> (дата обращения: 03.02.2022).

189. Valeeva, E.T. Polymorphism of glutathione S-transferase genes and the risk of toxic liver damage in petrochemical workers / E.T. Valeeva, G.F. Mukhammadiyeva, A.B. Bakirov // International Journal of Occupational and Environmental Medicine. – 2020. – Vol. 11. – Iss. 1. – P. 53–58.

190. Valverde, M. Chapter 11. Comet assay in human biomonitoring / M. Valverde, E. Rojas // In: The comet assay in Toxicology. 2nd edition. (Ed. by Dhawan A., Anderson D.) // Issues in Toxicology. – 2017. – Vol. 30. – P. 264–313.

191. Villalba-Campos, M. High chromosomal instability in workers occupationally exposed to solvents and paint removers / M. Villalba-Campos, L. Chuairé-Noack, M.C. Sánchez-Corredor [et al.] // Molecular Cytogenetics. – 2016. – Vol. 9. – Article №46.

192. Vilas-Boas, V. Industrial, biocide and cosmetic chemical inducers of cholestasis / V. Vilas-Boas, E. Gijbels, A. Cooreman [et al.] // Chemical Research in Toxicology. – 2019. – Vol. 32. – Iss. 7. – P. 1327–1334. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243985/> (дата обращения: 14.08.2021).

193. Wahlang, B. Toxicant-associated steatohepatitis / B. Wahlang, J.I. Beier, H.B. Clair [et al.] // Toxicologic Pathology. – 2013. – Vol. 41. – Iss. 2. – P. 343–360. –

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5114851/> (дата обращения: 14.04.2022).

194. Wang, J.D. Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers / J.D. Wang, M.Y. Lai, J.S. Chen [et al.] // *Archives of Environmental Health*. – 1991. – Vol. 46. – Iss. 3. – P. 161–166.

195. Wang, K. Molecular mechanisms of liver injury: Apoptosis or necrosis / K. Wang // *Experimental and Toxicologic Pathology*. – 2014. – Vol. 66. – Iss. 8. – P. 351–356. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867271> (дата обращения: 12.05.2018).

196. Wang, J. Dimethylacetamide-induced toxic hepatitis in spandex workers: clinical presentation and treatment outcomes / J. Wang, G. Chen // *An International Journal of Medicine (QJM)*. – 2020. – Vol. 113. – Iss. 5. – P. 324–329.

197. Ward, J.M. Long-term effect of benzene in C57BL/6N mice / J.M. Ward, J.H. Weisburger, R.S. Yamamoto [et al.] // *Archives of Environmental Health*. – 1975. – Vol. 30. – Iss. 1. – P. 22–25. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1053658> (дата обращения: 20.10.2018).

198. Weber, L.W.D. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model / L.W.D. Weber, M. Boll, A. Stampfl // *Critical Reviews of Toxicology*. – 2003. – Vol. 33. – Iss. 2. – P. 105–136. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12708612> (дата обращения: 09.01.2019).

199. Werder, E.J. Blood BTEXS and heavy metal levels are associated with liver injury and systemic inflammation in Gulf states residents / E.J. Werder, J.I. Beier, D.P. Sandler [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2020. – Vol. 139. – Article No. 111242. – P. 1–23.

200. Wijdicks, E.F.M. Hepatic Encephalopathy / E.F.M. Wijdicks // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – Iss. 17. – P. 1660–1670. – URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600561> (дата обращения: 12.04.2019).

201. Wong, R. An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan / R. Wong, P. Chen, C. Du [et al.] // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2002. – Vol. 59. – Iss. 6. – P. 405–409.

202. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. // Journal of American Medical Association. – 2013. – Vol. 310 – №20. – P. 2191–2194. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318?resultClick=1> (дата обращения: 23.09.2016).

203. Xu, C. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics / C. Xu, C.Y.-T. Li, A.-N.T. Kong // Archives of Pharmacal Research. – 2005. – Vol. 28. – Iss. 3. – P. 249–268. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832810> (дата обращения: 12.09.2018).

204. Yu, W.-J. 4-week repeated oral dose toxicity study of 1,4-dichlorobutane in rats / W.-J. Yu, I.-C. Lee, J. Lee [et al.] // Laboratory Animal Research. – 2013. – Vol. 29. – Iss. 1. – P. 48–54.

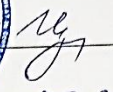
205. Zhang, X. Influence of benzene exposure, fat content, and their interactions on erythroid-related hematologic parameters in petrochemical workers: a cross-sectional study / X. Zhang, Q. Deng, Z. He [et al.] // BioMedCentral Public Health. – 2020. – Vol. 20. – Article ID 382. – P. 1–13.

206. Zhu, S.-M. Evaluation in vinyl chloride monomer-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes / S.-M. Zhu, X.F. Ren, J.-X. Wan, Z.-L. Xia // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11. – Iss. 37. – P. 5821–5827.

207. Zou, H. Association between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and cancer risk: Evidence from 152 case-control studies / H. Zou, Q. Li, W. Xia [et al.] // Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 7. – Iss. 10. – P. 1273–1280.

ПРИЛОЖЕНИЕ**Акт внедрения в учебный процесс ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет»**

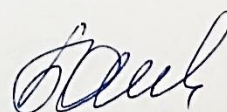
УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России В.Е. Изосимова 28 апреля 2026 г.**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**
результатов научных исследований

Настоящий акт составлен о том, что результаты диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполненного аспирантом ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Кудояровым Э.Р. на тему «Молекулярно-биохимические предикторы токсического поражения печени у работников химических производств», внедрены в учебный процесс кафедры терапии и профессиональных болезней.

Основные положения и выводы работы используются при подготовке лекций, разработке практических занятий для студентов медико-профилактического и лечебного факультетов, а также в учебных модулях повышения квалификации врачей по дисциплинам «Гигиена труда» и «Профессиональные болезни».

СОГЛАСОВАНО:

Заведующий кафедрой
терапии и профессиональных болезней
д.м.н., профессор, академик АН РБ

А.Б. Бакиров