

Н.М. Мещачкова, В.С. Рукавишников

**ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У РАБОТНИКОВ
СОВРЕМЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА СУЛЬФАТНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Иркутск)

Известно, что продукты свободнорадикального окисления оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны, способствуя развитию патологических процессов на уровне целостного организма. Под влиянием многих факторов, в том числе и химических, может происходить чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), при этом предполагается, что продукты ПОЛ опосредуют токсическое действие различных химических соединений, попадающих в организм извне.

Исследования состояния ПОЛ у работников целлюлозно-бумажных производств ранее не проводились. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей изменений ПОЛ и показателей антиоксидантной защиты у работников основных профессий производства сульфатной целлюлозы, испытывающих преимущественное воздействие метилсернистых соединений (МСС). Объектом исследований являлись работники основных профессий сульфат-целлюлозного производства Восточной Сибири. Состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали путем определения в плазме крови первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Для оценки состояния антиоксидантной защиты в крови определяли активность антиперекисного фермента глутатионредуктазы (ГР), а также содержание в крови SH-глутатиона и общих SH-групп цельной крови. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы Statistica v.6 for Windows с применением расчета средних значений, стандартных ошибок средних, оценки значимости различий по критерию Стьюдента.

Установлено, что у работников, испытывающих влияние химического фактора, наблюдается существенное накопление в плазме крови первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. При этом, у работников варочных цехов, испытывающих воздействие МСС, по сравнению с контрольной и сопоставимой группами, выявлено достоверное снижение активности глутатионредуктазы – антиперекисного фермента тиолдисульфидного обмена, а также SH-глутатиона, существенное снижение содержания в крови общих SH-групп крови. Установлена статистически значимая зависимость содержания в крови промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, а также антиоксидантов от длительности контакта с химическим фактором. Наиболее существенное накопление продуктов ПОЛ и снижение показателей антиоксидантной защиты наблюдалось у работников со стажем работы свыше 10 лет, испытывающих преимущественное воздействие МСС.

Ключевые слова: работники производства сульфатной целлюлозы, перекисное окисление липидов, показатели антиоксидантной защиты

**INDICES OF OXIDATIVE STRESS STATE IN EMPLOYEES WORKING AT MODERN
PRODUCTION OF SULFATE CELLULOSE**

N.M. Meshchakova, V.S. Rukavishnikov

East-Siberian Scientific Centre of Human Ecology SB RAMS, Irkutsk

The products of free radical oxidation are known to exert the harmful effect on the cellular membranes which, in turn, may promote the development of the pathological processes at the level of the whole organism. The excessive process activation of the lipid peroxidation (LPO) may occur under the influence of many factors including the chemical ones, thereto, it is supposed that the LPO products may promote the toxic effects of different chemical compounds which may enter the organism from outside. The studies of the LPO state in the employees of Pulp and Paper productions were not performed. This study aimed to investigate the change features of LPO and the indices of the antioxidant defense in the employees of the main occupations at the production of sulfate cellulose exposed mainly to the methylsulfuric compounds (MSC). The study objects were the employees of main occupations of the sulfate cellulose production in Eastern Siberia. The system state of lipid peroxidation (LPO) was assessed using the determination of the primary, intermediate and final LPO products in blood plasma. The activity of the antiperoxide ferment of glutathione reductase (GR) as well as the content of SH – glutathione in the blood and the common SH – groups of the whole blood were determined to assess the state of the antioxidant defense.

Statistical processing the data was performed using the computer software STATISTICA v. 6 for WINDOWS by means of the average value calculation, the standard errors of the average values, the significance assessment of the differences was performed using the STUDENTS Criterium. The significant accumulation of the primary, intermediate and final LPO products in the blood plasma was found to occur in the employees exposed to the chemical factor. Thereto, the significant decrease in the activity of glutathione reductase antiperoxide ferment of thiol disulfide metabolism as well as of SH – glutathione and the significant content decrease in the common SH-groups in blood were revealed in the employees of the boiling shifts exposed to MSC compared to the control and comparison groups.

The significant statistical content dependence of the intermediate and final LPO products in the blood as well as the antioxidants on the long-term exposure to the chemical factor has been revealed.

The more significant products accumulation of LPO and the index decrease in the antioxidant defense was observed to be in the employees with working period more than 10 years exposed mainly to MSC.

Key words: employees of sulfate cellulose production, Lipid peroxidation, indices of antioxidant defense

В настоящее время большое внимание уделяется изучению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Это объясняется тем, что перекиси ли-

пидов, являясь неотъемлемой частью нормального гомеостаза, накапливаются в результате процессов свободнорадикального окисления, изменяют струк-

турно-функциональные свойства клеточных мембран, что способствует развитию патологических процессов на уровне целостного организма [1, 4, 7, 10, 11, 13]. Чрезмерная активация ПОЛ и патогенное действие продуктов пероксидации происходят под влиянием многих факторов внешней среды, в том числе и химических, при этом предполагается, что продукты ПОЛ опосредуют токсическое действие различных химических соединений, попадающих в организм извне [4]. Исследования состояния ПОЛ у работников целлюлозно-бумажных производств, испытывающих воздействие комплекса метилсернистых соединений (МСС), ранее не проводились. Известны лишь экспериментальные исследования по изучению влияния на показатели ПОЛ метилмеркаптана – одного из основных компонентов МСС, загрязняющих воздух рабочей зоны сульфат-целлюлозных производств [2, 8]. Авторами установлен синдром пероксидации у подопытных животных, характеризующийся значительным накоплением в плазме крови первичных и конечных продуктов ПОЛ, существенным изменением показателей функционального состояния мембран, при этом длительность экспозиции метилмеркаптаном усиливало его повреждающий эффект.

Учитывая вышеизложенное, **целью** настоящего исследования явилось изучение особенностей изменений ПОЛ и показателей антиоксидантной защиты у работников основных профессий производства сульфатной целлюлозы, испытывающих преимущественное воздействие МСС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследований являлись 198 работников основных профессий сульфат-целлюлозного производства Восточной Сибири.

Состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали путем определения в плазме крови первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГПЛ), малонового диальдегида (МДА) [5, 6]. Одновременно, для оценки состояния антиоксидантной защиты, в крови определяли активность антиперекисного фермента глутатионредуктазы (ГР), а также содержание в крови SH-глутатиона и общих SH-групп цельной крови [3, 17, 19], играющих важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза и регуляции активности структурных белков и ферментов [14].

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы Statistica v.6 for Windows с применением расчета средних значений, стандартных ошибок средних, оценки значимости различий по критерию Стьюдента; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Выполненная работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие субъектов исследования, осуществлялась с их информированного согласия в соответствии с требованиями биоэтической этики, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности технологии получения сульфатной целлюлозы, а именно, ее многостадийность, использование в качестве реагентов вредных химических соединений, создают предпосылки к формированию неблагоприятных условий труда. Ранее проведенными нами исследованиями [15, 16] показано, что основным неблагоприятным фактором в производстве сульфатной целлюлозы является химический – загрязнение воздуха рабочей зоны комплексом МСС (меркаптаны, диметилдисульфид, диметилсульфид), аэрозолем щелочи, хлором, пылью извести, концентрации которых превышают гигиенические нормативы в 2–5 раз. Степень превышения гигиенических нормативов вредных производственных факторов с учетом их сочетанного действия соответствует категории вредных и опасных условий труда (класс 3.2–3.3). Уровень риска по степени превышения нормативных показателей оценивается как высокий для всех профессиональных групп, занятых процессами варки, отбелики и сушки целлюлозы, регенерации щелока.

Состояние ПОЛ и показателей антиоксидантной защиты изучено у 198 работников основных профессий сульфат-целлюлозного производства. В зависимости от специфики влияния производственных факторов выделено 4 группы обследованных:

- 1-я группа – работники варочно-промывных цехов, испытывающие преимущественное влияние комплекса МСС;
- 2-я группа – работники отбельных цехов, подвергающиеся преимущественному воздействию хлора и хлор диоксида;
- 3-я группа – работники цехов регенерации щелока, испытывающие влияние известковой пыли и аэрозоля щелочи;
- 4-я группа – работники сушильных цехов, подвергающиеся влиянию интенсивного шума и нагревающего микроклимата. Поскольку работники сушильных цехов не испытывали влияния химического фактора, они являлись сопоставимой группой по отношению к рабочим других профессиональных групп. Контрольной группой служили работники ремонтно-механических цехов, не испытывающие влияния указанных производственных факторов. Основную долю обследованных в основной группе и в контроле составляли лица в возрасте 30–49 лет (70,0 и 62,0 % соответственно). Удельный вес лиц со стажем 10 и более лет составил среди рабочих целлюлозного производства 38,5 %, в контроле – 39,5 %.

Результаты изучения состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у обследованных лиц отражены в таблице 1. Установлено, что у работников, испытывающих влияние химического фактора, наблюдается существенное накопление в плазме крови первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Так, уровень малонового диальдегида (МДА) у них превышал показатели контрольной и сопоставимой групп соответственно в 1,5–1,7 раза ($p < 0,001$); гидроперекисей липидов (ГПЛ) в 1,4–1,5 раза ($p < 0,001$); диеновых конъюгатов (ДК) в 1,2–1,5 раза ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Параллельно с

этим у работников варочных цехов, испытывающих воздействие МСС, по сравнению с контролем и сопоставимой группой, выявлено достоверное снижение активности глутатионредуктазы (ГР) – антиперекисного фермента тиолдисульфидного обмена, а также SH-глутатиона. Существенное снижение содержания в крови общих SH-групп крови наблюдалось у работников варочных и отбельных цехов. Вместе с тем, у работников 3-й группы, испытывающих преимущественно воздействие пыли извести, существенных отклонений в показателях антиоксидантной защиты не отмечалось.

Установлена статистически значимая зависимость содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ (ГПЛ и МДА) и антиоксидантов от длительности контакта с химическим фактором (табл. 2), при этом наиболее существенное накопление продуктов ПОЛ и снижение показателей антиоксидантной защиты наблюдалось у высокостажированных работников варочно-промывных цехов, испытывающих воздействие МСС.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Г.В. Ананьевой и Е.Г. Рябцевой [2], которыми в эксперименте при воздействии МСС установлен синдром пероксидации (значительное накопление первичных и конечных продуктов ПОЛ в крови животных), Ю.А. Ковальским и соавт. [9], вы-

явившим значительное накопление МДА в плазме крови у детей, испытывающих воздействие МСС.

По мнению Н.П. Сетко [18], при воздействии серосодержащих веществ, в результате обмена серы, в организме накапливаются ее окисленные фракции, способствующие усилению процессов ПОЛ.

ВЫВОДЫ

1. Условия труда в производстве сульфатной целлюлозы соответствуют категории вредных и опасных (класс 3.2–3.4) и характеризуются воздействием на работающих комплекса химических соединений, среди которых основное значение имеют МСС.

2. Длительное воздействие комплекса химических соединений приводит к существенным нарушениям липоперекисного гомеостаза у работающих, характеризующихся значительной активацией процессов ПОЛ, а также снижением активности антиоксидантной защиты, особенно у высокостажированных работников варочно-промывных цехов, испытывающих воздействие МСС.

3. Указанные сдвиги в биохимическом статусе работников сульфат-целлюлозного производства можно расценивать как признаки напряжения и истощения адаптационных возможностей организма в условиях длительного воздействия комплекса химических соединений.

Таблица 1
Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у работников сульфат-целлюлозного производства (M ± m)

Показатели	Группы работников, испытывающих воздействие химического фактора и пыли извести				Работники сушильных цехов (n = 48)	Контроль (n = 70)
	1 (n = 82)	2 (n = 46)	3 (n = 22)	Итого (n = 150)		
ДК, усл.ед./мл	0,92 ± 0,05*	1,17 ± 0,13 *	1,005 ± 0,11 *	1,01 ± 0,026 *	0,96 ± 0,03	0,773 ± 0,03
ГПЛ, усл.ед./мл	3,356 ± 0,13 **, **	2,98 ± 0,12 **, **	3,28 ± 0,10 **, **	3,120 ± 0,58 **, **	2,38 ± 0,11	2,20 ± 0,08
МДА, мк/моль/мл	2,19 ± 0,07 **, **	2,36 ± 0,08 **, **	2,24 ± 0,10 **, **	2,26 ± 0,05 **, **	1,83 ± 0,06	1,83 ± 0,06
ГР, мк моль/мл	5,82 ± 0,17 *	6,71 ± 0,36 **, **	6,88 ± 0,60	6,47 ± 0,154 *	6,82 ± 0,36	7,01 ± 0,19
SH-глутатион, мк моль/мл	1,81 ± 0,01	1,98 ± 0,08	2,17 ± 0,15	1,97 ± 0,01	2,13 ± 0,09	2,15 ± 0,07
Общие SH-группы крови, мк моль/мл	6,90 ± 0,34 **, **	8,16 ± 0,45 **, **	9,12 ± 0,46	8,06 ± 0,34 **, **	9,26 ± 0,42	10,2 ± 0,48

Примечание: 1-я группа – работники варочно-промывных цехов; 2-я группа – работники отбельных цехов; 3-я группа – работники цехов регенерации щелока. * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, ** – различия статистически значимы по сравнению с работниками сушильных цехов.

Таблица 2
Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у рабочих, испытывающих воздействие химического фактора (1-я и 2-я группы), в зависимости от стажа работы (M ± m)

Показатели	Стаж работы (лет)			Уровень достоверности p
	до 5 (n = 21)	5–10 (n = 56)	свыше 10 (n = 51)	
ДК, усл.ед./мл	0,99 ± 0,08	0,970 ± 0,06	0,94 ± 0,05	–
ГПЛ, усл.ед./мл	2,61 ± 0,19	2,98 ± 0,12	3,28 ± 0,10*	p _{I-III} < 0,01
МДА, мк моль/мл	2,13 ± 0,10	2,06 ± 0,06	2,37 ± 0,059*	p _{I-III} < 0,05 p _{I-III} < 0,001
ГР, мк моль/мл	7,24 ± 0,79	7,18 ± 0,29	5,67 ± 0,18*	p _{I-III} < 0,001 p _{I-III} < 0,05
SH-глутатион, мк моль/мл	2,10 ± 0,07	1,96 ± 0,05*	1,85 ± 0,03*	p _{I-III} < 0,001 p _{I-III} < 0,05
Общие SH-группы крови, мк моль/мл	8,90 ± 0,53	8,89 ± 0,42	6,96 ± 3,30*	p _{I-III} < 0,001 p _{I-III} < 0,001

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества. – Л., 1985. – 230 с.
2. Ананьева Г.В., Рябцева Е.Т. Влияние метилмеркаптана на показатели перекисного окисления липидов в эксперименте // Экологическая патология. Вопросы биохимии, фармакологии, клиники: Тезисы докладов Всероссийской научной конференции. – Чита, 1995. – С. 79–80.
3. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте / под ред. М.Ф. Савченкова и В.М. Прусакова. – Иркутск: Изд-во Иркутского Университета, 1990. – С. 114–116.
4. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники: серия Биофизика. – М., 1991. – № 29. – 250 с.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
6. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лабораторное дело. – 1985. – № 1. – С. 60–61.
7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
8. Ковальский Ю.Г., Ананьева Г.В. и др. Материалы к токсикологической оценке метилмеркаптана в условиях подострого воздействия // Экологозависимые заболевания (биохимия, фармакология, клиника). – Чита, 1997. – С. 18–20.
9. Ковальский Ю.Г., Ананьева Г.В., Поступаев В.В. и др. Особенности липоперекисного гомеостаза у детей при действии метилмеркаптана // Тезисы докладов VI Русско-Японского медицинского симпозиума. – Хабаровск, 1998. – С. 82.
10. Кудалева И.В. Роль оксидативного стресса в патогенезе профессиональных заболеваний, возникших от воздействия токсических веществ // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 253–255.
11. Кудалева И.В., Бударина Л.А., Маснавиева Л.Б. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксических веществ различной природы // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 7–8.
12. Лазарашвили Н.А., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Безрукавникова Л.М. Система «оксиданты-антиоксиданты» и процессы повреждения ДНК у больных профаллергодерматозами // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 7. – С. 5–9.
13. Маснавиева Л.Б., Бударина Л.А., Кудалева И.В. Показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с нейроинтоксикацией в отдаленном периоде // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4. – С. 115–118.
14. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. /Новосибирск, 1994. – 203 с.
15. Мещакова Н.М., В.С., Рукавишников В.С. Актуальные вопросы медицины труда в современном производстве сульфатной целлюлозы // Материалы II Всероссийского Конгресса «Профессия и здоровье». – М., 2003. – С. 54–55.
16. Мещакова Н.М. Профессиональные факторы риска и состояние репродуктивного здоровья у женщин-работниц в производстве сульфатной целлюлозы // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 12. – С. 5–10.
17. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы // Методы биохимических исследований под ред. М.И. Прохоровой. – М., 1982. – С. 181–186.
18. Сетко Н.П. Биохимические изменения в организме рабочих, занятых в переработке многосернистого газа и конденсата // Гигиена и санитария. – 1998. – № 2. – С. 17–18.
19. Фоломеев В.Ф. Фотометрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Лабораторное дело. – 1981. – № 1. – С. 33–35.

Сведения об авторах

Мещакова Нина Михайловна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медицины труда Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ» СО РАМН, доцент (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (395-5) 55-75-52; e-mail: imt@irmail.ru)
Рукавишников Виктор Степанович – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН, Иркутск (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (395-5) 55-90-70, факс: (3955) 55-40-70; e-mail: mt@irmail.ru)