УДК 579.222:577.1:616-057:001.5

ВПЛИВ ПИЛУ ПРОДУКТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СИНТЕЗУ НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ОКРЕМИХ КАТЕГОРІЙ ПРАЦЮЮЧИХ

Стежка В.А.**ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ**

У 256 робочих основних і допоміжних професій та інженерно-технічного персоналу заводу з мікробіологічного синтезу протеолітичних ферментів (лужна і нейтральна фосфатази, глюкоамілаза, пектофосфатидин, протосубтілін) з використанням мікроорганізмів-продуцентів *Bac. subtilis*, *Asp. foetidus*, *Asp. Awamori* проведено дослідження активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові та аналіз частоти виявлення хронічної соматичної патології. Встановлено, що інтенсивність експозиції пилом протеолітичних ферментів та мікроорганізмів-продуцентів бронхолегеневої системи робочих, формування вільнорадикального патологічного процесу перекислення на фоні функціональної недостатності антиоксидантного захисту організму є провідними ланками механізму пошкодження цієї системи, наслідком чого є зростання її патології запального генезу. Виходячи з встановлених особливостей порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі, у окремих категорій працюючих доцільно застосування для корекції останніх та профілактики можливих віддалених наслідків для здоров'я спеціальних фармакологічних засобів з антиоксидантним типом фармакологічної дії.

Ключові слова: мікробіологічний синтез, мікроорганізми-продуценти, протеолітичні ферменти, вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів, хронічна соматична патологія

Вступ

Загальноприйнято вважати, що здатністю до індукції вільнорадикальних реакцій в організмі володіють переважно неорганічні токсичні хімічні речовини у складі аерозолів, кремній- і азбест-вміщуючий пил та фізичні фактори виробничого і навколишнього середовища [1–14].

Відносно можливості впливати на активність вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) органічних речовин-забруднювачів виробничого і навколишнього середовища існують лише поодинокі роботи. Вони стосуються експериментального дослідження впливу на активність процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у тканинах внутрішніх органів і крові лабораторних тварин пестицидів різних класів та гербіцидів з метою удосконалення методології їхньої гігієнічної регламентації. Зокрема, показана здатність хлор- та фосфор-органічних пестицидів, синтетичних перитроїдів, препаратів міді, терпеноїдів при ізольованому або комбінованому введенні тваринам у широкому діапазоні доз викликати зрушення у прооксидантно-антиоксидантному статусі організму [15]. Препаративні форми похідних сульфонілсечовини (метсульфурон-метил та хлорсульфурон) при щоденному, протягом 30 діб, пероральному введенні у дозах на рівні порогів пошкоджуючої та не-

ефективної дії викликали активацію процесу ПОЛ у плазмі і еритроцитах крові, тканині печінки та інтенсифікацію окислювальної модифікації білкових молекул плазми крові [16]. У цій же роботі показано, що похідні сульфонілсечовини не викликають закономірних, дозозалежних порушень у клітинній і гуморальній ланках імунної системи, але суттєво впливають на стан неспецифічної резистентності організму, знижуючи фагоцитарну активність нейтрофілів та їхні функціонально-метаболичні резерви. В обох наведених роботах зроблено висновки про те, що більш біологічно значимими для гігієнічної регламентації пестицидів є порушення перебігу процесу ПОЛ та прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі тварин.

Мета роботи — з'ясувати особливості поєднаного впливу пилу протеолітичних ферментів та їхніх мікроорганізмів-продуцентів на системний окислювальний гомеостаз у робочих основних та допоміжних професій заводу мікробіологічного синтезу.

Матеріали та методи дослідження

В умовах експедиції обстежено 256 робочих основних і допоміжних професій та інженерно-технічного персоналу (ІТП) заводу з мікробіологічного синтезу протеолітичних ферментів (лужна і нейтральна фосфатази, глюкоамілаза, пектофосфатидин,

протосубтілін). У технологічному процесі, як мікроорганізмів-продуцентів використовувалися *Bac. subtilis*, *Asp. foetidus*, *Asp. awamori*. За результатами гігієнічних досліджень умов праці на заводі виявлено високе обмінення повітря робочої зони мікроорганізмами-продуцентами від $4,1 \cdot 10^6$ до $2,6 \cdot 10^{12}$ мікробних тіл у 1 м^3 . Запиленість повітря робочої зони протеолітичними ферментами у десятки разів перевищувала ГДК. Крім цього, у більшості виробничих приміщень рівень шуму перевищував нормативні величини на 10–18 Дб [17, 18].

Дослідження активності системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) проведено у мікро кількостях плазми крові методом реєстрації її спонтанного (СХЛ) та індукованого іонами заліза (Fe^{2+} -ІХЛ) надслабкого світіння (хемілюмінесценції) [10, 24]. Для цього у учасників обстеження відбирали 0,1 мл капілярної крові з пальця та змішували її з 4,5 мл буферного розчину для хемілюмінесценції, для попередження згортання (розведення 1:46). Склад буферного розчину: 100 мМ КСІ, 20 мМ $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Величину рН 7,4 буферного розчину доводили, відповідно 0,1 N розчином КОН або НСІ. Форменні елементи відділяли від плазми крові центрифугуванням її зразків протягом 15 хв при 3000 обертах/хвилину. Підготовлену таким чином плазму крові можна зберігати до проведення досліджень при кімнатній температурі протягом 6 годин.

Перед вимірюванням зразок плазми крові переносили у кювету і термостатували при $+37^\circ\text{C}$ протягом 10 хв у світлонепроникному блоці хемілюмінометра ПХЛ-1. Після цього реєстрували у режимі «накопичення» її СХЛ протягом 60 с, додавали до неї стандартну дозу $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,85 мг/мл) у 0,5 мл бідистильованої води та протягом 360 с реєстрували ІХЛ у режимі «стеження» з використанням самописця КСП-4.

За параметрами хемілюмінограми визначали: амплітуду швидкого спалаху світіння (h), яка відображує вміст у ньому гідроперекисів ліпідів; — максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння (H) та його амплітуду на 6-й хвилині реєстрації ІХЛ (I_6), які характеризують інтенсивність перебігу процесу ВРПОЛ; — величину P_a нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ, який відображує швидкість окислення ліпідів; — латентний період реакції ініціації хемілюмінесценції — час від моменту внесення до плазми крові стандартної дози іонів Fe^{2+} до початку повільного спалаху ІХЛ (t_1 , с) та час виходу кривої ІХЛ на плато (t_2 , с), які харак-

теризують співвідношення у біосубстраті прооксидантів та антиоксидантів; — світлосуму ІХЛ за 360 с реєстрації (S), яка відображує вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій у плазмі крові, що накопичилися у ньому за цей час внаслідок ініціювання ВРПОЛ іонами Fe^{2+} . При використанні в умовах експедиції портативного переносного хемілюмінометра ПХЛ-1 рівень СХЛ плазми крові визначався за його показаннями у режимі роботи «накопичення», показники ІХЛ у режимі «стеження» виражалися у умовних одиницях після вимірювання амплітудних характеристик хемілюмінограми (у мм), а світлосума — як площа у мм^2 під кривою хемілюмінограми.

Обстежені за фаховою належністю були розділені на наступні групи: робочі (14 осіб) та ІТП (9 осіб), які професійно не контактували з пилом продуктів мікробіологічного синтезу (ПМС), що склали відповідні контрольні групи; робочі (33 особи) та ІТП (14 осіб), які умовно (не повний робочий день) контактували з ними; робочі основних професій за особливостями технологічного процесу розділені на: робочих відділення підготовки поживних середовищ (36 осіб); робочих відділення ферментації (27 осіб); робочих відділення обробки культурального середовища (24 особи); робочих відділення сушки і грануляції (48 осіб); співробітників мікробіологічної (21 особа) та біохімічної лабораторій (14 осіб). У окрему групу були виділені 16 осіб обстежених, у яких виявлено феномен «гасіння» індукованої іонами Fe^{2+} хемілюмінесценції плазми крові.

Результати дослідження активності системи ВРПОЛ у плазмі крові у виділених групах учасників обстеження аналізувалися з урахуванням стану їхнього здоров'я і частоти виявлених хронічних соматичних захворювань по окремих системах організму за результатами клінічного обстеження. Серед останніх лікарі клініки професійних захворювань ДУ «Інститут медицини праці АМН України» виділяли: хвороби серцево-судинної системи з органічними ушкодженнями тканин і судин міокарда — міокардіосклероз, атеросклеротичний кардіосклероз, ішемічну хворобу серця; функціональні розлади серцево-судинної системи — гіпертонічну хворобу, вегетосудинну та нейроциркуляторну дистонію. Патологія шлунково-кишкового каналу (ШКК) була представлена гастро-дуоденітом, виразковими хворобами шлунка та 12-палої кишки, колітом; патологія гепато-біліарної системи — захворюваннями жовчних шляхів; патологія бронхолегеневої системи — трахеїтом, бронхітом, пнев-

москлерозом. Категорія «інша патологія» включала алергічні захворювання (бронхіальна астма, дерматит), ожиріння, сечокам'яну хворобу, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, цукровий діабет, панкреатит, які виявлялися у учасників обстеження у поодиноких випадках.

Дослідження проведені у травні місяці, практично одночасно (протягом 2 тижнів), що у значній мірі дозволило нівелювати встановлені нами раніше сезонні особливості у перебігові ВРПОЛ в організмі людини [25].

Результати досліджень оброблено статистично з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

При співставленні активності системи ВРПОЛ у плазмі крові у групах робочих, які не мали професійного контакту з ПМС та мали його не повний робочий день, у останніх виявлено достовірне зростання рівня СХЛ плазми крові ($0,078 \pm 0,004$) ум. один. проти ($0,063 \pm 0,005$) ум. один., $p < 0,05$) та тенденція до накопичення в ній первинних продуктів ВРПОЛ – гідроперексидів ліпідів після індукції іонами Fe^{2+} ($4,0 \pm 0,3$) ум. один. проти ($3,3 \pm 0,3$) ум. один., $p < 0,1$) (табл. 1).

При цьому у плазмі крові робітників, які контактували з ПМС, нижчою була інтенсивність перебігу процесу ПОЛ ($6,3 \pm 0,6$) ум. один. проти ($7,5 \pm 0,4$) ум. один., $p < 0,1$), швидкість окислення ліпідів ($6,4 \pm 0,6$)° проти ($7,9 \pm 0,7$)°, $p < 0,1$) та вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій ($278,6 \pm 24,6$) мм² проти ($364,9 \pm 51,1$) мм², $p < 0,1$). Зменшення останніх трьох показників

Таблиця 1

Активність системи ВРПОЛ в плазмі крові учасників обстеження ($M \pm m$)

Групи учасників обстеження	СХЛ, умовні один.	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесенція					t ₁ , с	t ₂ , с	S, мм ²
		h, умовн. од.	H, умовн. од.	I ₆₃₀ , умовн. од.	∠α, 0				
Робочі, які не контактували з ферментними препаратами	0,063±0,005	3,3±0,3	7,5±0,4	7,5±0,4	7,9±0,7	69,6±22,7	338,9±15,0	364,9±51,1	
Робочі, які контактували з ферментними препаратами	0,078±0,004 [#]	4,0±0,3 [@]	6,3±0,6 [@]	6,2±0,6 [@]	6,4±0,6 [@]	75,0±10,5	329,7±8,0	278,6±24,6 [@]	
ГПП, які не контактували з ферментними препаратами	0,066±0,006	3,9±0,7	8,6±0,8	8,6±0,8	8,1±0,8	52,2±4,8	353,3±6,3	356,0±38,1	
ГПП, які контактували з ферментними препаратами	0,072±0,008	3,8±0,6	6,7±0,6 [@]	6,7±0,6 [@]	6,8±0,6 [@]	82,1±13,6 [#]	353,9±5,8 ⁺⁺	277,9±40,0 [@]	
Робочі відділення підготовки поживних середовищ	0,071±0,003 [@]	3,6±0,3	6,3±0,4 [#]	6,2±0,4 [#]	6,4±0,6 [@]	69,1±7,0	322,3±11,2	291,2±18,6 [@]	
Робочі відділення ферментації	0,106±0,031 [@]	3,4±0,4	6,6±0,7 [@]	6,5±0,7 [@]	6,3±0,6 [@]	79,6±11,9	334,7±12,8	280,2±27,7 [@]	
Робочі відділення обробки культурального середовища	0,073±0,004 [@]	3,5±0,5	7,4±0,6 [*]	7,4±0,6 [*]	7,3±0,6 [*]	74,4±14,5	350,8±5,5 [*] *	310,3±28,1	
Робочі відділення сушки і грануляції	0,093±0,014 [@]	3,5±0,3	7,6±0,5 [*]	7,6±0,5 [*]	8,1±0,7 [*] *	77,5±8,2	346,7±3,9 [*] *	322,0±22,6 [*] *	
Робочі мікробіологічної лабораторії	0,078±0,004 [@]	3,6±0,5	7,3±0,6 [*]	7,3±0,6 [*]	7,5±0,6 [*]	91,2±20,5	342,6±7,8 [*]	339,7±41,8 [*]	
Робочі біохімічної лабораторії	0,087±0,006 [@]	3,8±0,4	6,0±0,9 [@]	5,6±0,8 [#]	6,6±0,9 [@]	107,0±22,4	347,9±6,8 [*]	262,3±37,4 [@]	
Робочі, у яких виявлено ефект "гасіння" ХЛ	0,113±0,004	3,8±0,5	-4,0±1,1	-4,0±1,1	0,3±0,3	355,0±5,1	360,0±0,0	-220,0±52,9	

Примітки: Тут і в таблицях 1 і 2 позначено: 1. + тенденція до різниці ($p < 0,1-0,2$) та ++ статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками у групах обстежених, які не контактували з протеоолітичними ферментами; 2. * тенденція до різниці ($p < 0,1-0,2$) та ** - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками, відповідно, у групах обстежених, які контактували з протеоолітичними ферментами. 3. @ тенденція до різниці ($p < 0,1-0,2$) та # - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками, відповідно, у групах обстежених, які не контактували з протеоолітичними ферментами.

ІХЛ у плазмі крові робітників цієї групи при відсутності порушень у антиоксидантному забезпеченні організму (тривалість t_1 та t_2) свідчить за пригнічення активності ВРПОЛ у них у порівнянні з групою робітників, які професійно не контактували з ПМС. Останнє характерно для порушень ліпідного складу плазми крові та мембран клітин у внутрішніх органах, як наслідку тривалої некомпенсованої активації ВРПОЛ [10].

При порівнянні стану здоров'я у цих групах робітників встановлена однакова частота виявлення серед них здорових осіб та осіб з наявністю хронічної соматичної патології (табл. 2).

Але, якщо частота виявлення хронічної патології серцево-судинної системи у них не відрізнялася, то захворювання бронхо-легеневої системи запального генезу і шлунково-кишкового каналу (ШКК) та гепато-біліарної системи виявлялися частіше у робітників, які професійно контактували з ПМС. Останнє являє собою опосередковане підтвердження пригнічення ВРПОЛ у плазмі крові, поскільки свідчить про наявність пошкодження цих систем організму.

При співставленні активності системи ВРПОЛ у плазмі крові у групах ІТП, які не мали професійного контакту з ПМС та мали його не повний робочий день, у останніх також виявлено пригнічення вільнорадикальних процесів (див. табл. 1). У плазмі крові ІТП, які контактували з ПМС, нижчою була інтенсивність перебігу процесу ПОЛ ($6,7 \pm 0,6$) ум. один. проти ($8,6 \pm 0,8$) ум. один., $p < 0,1$), швидкість окислення ліпідів ($6,8 \pm 0,6$)° проти ($8,1 \pm 0,8$)°, $p < 0,1$) та вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій ($277,9 \pm 40,0$) мм² проти ($356,0 \pm 38,1$) мм², $p < 0,1$). Зменшення останніх трьох показників ІХЛ у плазмі крові ІТП цієї групи при достовірному зростанні тривалості латентного періоду перед розвитком повільного спалаху ІХЛ ($8,1 \pm 13,6$) с проти ($52,2 \pm 4,8$) с, $p < 0,05$) також свідчить за пригнічення активності ВРПОЛ у порівнянні з групою ІТП, які професійно не контактували з ПМС, що характерно для

Таблиця 2

Частота виявленої хронічної соматичної патології по окремих системах організму в групах учасників обстеження (М $\pm$ m, %)

Групи учасників обстеження	Здорові, %	З наявністю патології, %	Частота виявлених патологічних процесів у системах:			
			серцево-судинній	бронхо-легеневій	ШКК і гепато-біліарній	артеріальна нестабільність
Робочі, які не контактували з ферментними препаратами	21,4 $\pm$ 11,0	78,6 $\pm$ 11,0	50,0 $\pm$ 13,4	21,4 $\pm$ 11,0	7,1 $\pm$ 6,9	28,6 $\pm$ 12,1
Робочі, які контактували з ферментними препаратами	27,3 $\pm$ 7,8	72,7 $\pm$ 7,8	33,3 $\pm$ 8,2	45,4 $\pm$ 8,7 [@]	30,3 $\pm$ 8,0 [#]	24,2 $\pm$ 7,4
ІТП, які не контактували з ферментними препаратами	33,3 $\pm$ 15,7	66,7 $\pm$ 15,7	11,1 $\pm$ 10,5 ⁺⁺	44,4 $\pm$ 16,6	22,2 $\pm$ 13,8	33,3 $\pm$ 15,7
ІТП, які контактували з ферментними препаратами	7,1 $\pm$ 6,9 [@]	92,8 $\pm$ 6,9 [@]	21,4 $\pm$ 11,0	37,5 $\pm$ 12,8	64,3 $\pm$ 12,8 [#]	33,3 $\pm$ 12,6
Робочі відділення підготовки поживних середовищ	19,4 $\pm$ 6,6	80,6 $\pm$ 6,6	11,1 $\pm$ 5,2 [#]	2,8 $\pm$ 2,7 [@]	47,2 $\pm$ 8,3 [#]	41,7 $\pm$ 8,2
Робочі відділення ферментації	11,1 $\pm$ 6,0	88,9 $\pm$ 6,0	11,1 $\pm$ 6,0 [#]	44,4 $\pm$ 9,6 [@]	18,5 $\pm$ 7,5	55,6 $\pm$ 9,6 [@]
Робочі відділення обробки культурального середовища	12,5 $\pm$ 6,8	87,5 $\pm$ 6,8	25,0 $\pm$ 8,8 [@]	29,2 $\pm$ 9,3	20,8 $\pm$ 8,3 [@]	58,3 $\pm$ 10,1 [#]
Робочі відділення сушки і грануляції	16,7 $\pm$ 5,4	83,3 $\pm$ 5,4	18,8 $\pm$ 5,6 [#]	60,4 $\pm$ 7,0 [#]	18,8 $\pm$ 5,6 [@]	45,8 $\pm$ 7,2 [@]
Робочі мікробіологічної лабораторії	9,5 $\pm$ 6,4	90,5 $\pm$ 6,4	28,6 $\pm$ 9,8 [@]	23,8 $\pm$ 9,3	47,6 $\pm$ 10,9 [#]	61,9 $\pm$ 10,6 [#]
Робочі біохімічної лабораторії	14,3 $\pm$ 9,4	85,7 $\pm$ 9,4	14,3 $\pm$ 9,4 [#]	50,0 $\pm$ 13,4 [@]	42,8 $\pm$ 13,2 [#]	42,8 $\pm$ 13,2
Робочі, у яких виявлено ефект "тушіння" ХЛ	18,8 $\pm$ 9,8	81,2 $\pm$ 9,8	18,8 $\pm$ 9,8	31,2 $\pm$ 11,6	37,5 $\pm$ 12,1 ⁺	56,2 $\pm$ 12,4 ⁺
						6,2 $\pm$ 6,0 ⁺

порушень ліпідного складу плазми крові та структурно-функціонального ушкодження мембран клітин у внутрішніх органах, як наслідок тривалої некомпенсованої активації ВРПОЛ [10].

Серед ІТП цієї групи частіше виявлялися хворі на хронічні соматичні захворювання, ніж у аналогічній групі обстежених, які професійно не контактували з ПМС, за рахунок більш високої частоти виявлення у них патології ШКК і гепато-біліарної системи (табл. 2).

Отже, наявність професійного контакту у робітників та ІТП з ПМС призводить до пригнічення активності системи ВРПОЛ у плазмі крові та поєднується зі зростанням кількості хворих на хронічні соматичні захворювання серед ІТР і підвищенням виявлення хронічної патології бронхо-легеневої системи у робітників та ШКК і гепато-біліарної системи у робітників і ІТП.

При порівнянні активності системи ВРПОЛ у плазмі крові в групах робітників та ІТП, які не контактували з ПМС, статистично вірогідної різниці між окремими показниками, що її характеризують, не виявлено (див. табл. 1). Але все ж потрібно звернути увагу на те, що в цілому на межі статистичної тенденції в групі робітників виявлялися зниженими інтенсивність перебігу процесу ПОЛ у плазмі крові (на 14,7%) та подовжувався латентний період ініціації повільного спалаху ІХЛ (на 33,3%) у порівнянні з ІТП. Це свідчить за деяке, незначне зниження активності ВРПОЛ у плазмі крові робітників у порівнянні з групою ІТП. Незначна різниця у активності ВРПОЛ у плазмі крові обстежених цих груп поєднувалася з достовірно вищою частотою хронічної патології серцево-судинної системи у робітників ($50,0 \pm 13,4\%$) у порівнянні з ІТП ($11,1 \pm 10,5\%$), $p < 0,05$), що, вірогідно, і обумовлювало цей ефект (див. табл. 2). На важливу роль ВРПОЛ у патогенезі формування цієї патології вказують численні публікації інших авторів.

При порівнянні активності системи ВРПОЛ у плазмі крові в групах робітників і ІТП, які контактували не повний робочий день з ПМС, статистично вірогідної різниці між окремими показниками, що її характеризують, не виявлено, окрім достовірного подовження часу виходу кривої ІХЛ на плато в групі ІТП ($353,9 \pm 5,8$) с проти ($329,7 \pm 8,0$) с, $p < 0,05$) (див. табл. 1). У цій групі обстежених частіше виявлялися хворі з хронічною соматичною патологією ШКК та гепато-біліарної системи (див. табл. 2).

Отже, при порівнянні активності системи ВРПОЛ у плазмі крові груп робітників і ІТП, які

професійно контактували або не контактували з ПМС, суттєвої різниці не виявлено. Більша частота виявлення хронічної органічної патології серцево-судинної системи у групі робітників, які не контактували з ПМС, у порівнянні з ІТР, вірогідно, обумовлена особливостями їхньої професійної діяльності, зокрема наявністю більшого фізичного навантаження. У той же час, більша частота виявлення хронічної соматичної патології ШКК та гепато-біліарної системи у групі ІТП, які контактували з ПМС не повний робочий день, у порівнянні з аналогічною групою робітників, вірогідно, обумовлена вищою чутливістю їхнього організму до цього впливу. Слід також відзначити, що у групі ІТП, які контактували з ПМС, на відміну від аналогічної групи робітників, не виявлено приросту частоти виявлення хронічної патології бронхолегеневої системи у порівнянні з робітниками, які з ними не контактували. Це, вірогідно, пов'язано з тим, що у робітників у процесі їхньої трудової діяльності більш значне місце займає її фізичний компонент у порівнянні з ІТП. Внаслідок цього у них вища частота дихання і рівень експозиції бронхолегеневої системи аерозолем, який містить пил протеолітичних ферментів і мікроорганізмів-продуцентів, а також частота виявлення її патології.

На користь наведеного вище положення свідчать результати дослідження активності ВРПОЛ у плазмі крові робочих основних професій та їхнє співставлення з частотою діагностованої хронічної соматичної патології (див. табл. 1, 2). Зокрема, у учасників обстеження зі всіх груп основних професій виявлено збільшення рівня СХЛ плазми крові у порівнянні з робочими, які професійно не контактували з ПМС. Найбільше значимо це виявлялося у робітників відділень ферментації (на 68,2%), сушки і грануляції (на 47,6%) та біохімічної (на 38,1%) і мікробіологічної лабораторій (на 2,8%). При цьому в умовах стимуляції ВРПОЛ іонами Fe^{2+} вміст первинних продуктів процесу ПОЛ — гідроперексидів ліпідів у плазмі крові робітників всіх груп, які порівнювалися, не розрізнявся. Але у групах робітників відділень підготовки поживних середовищ, ферментації та біохімічної лабораторії виявлялися зниженими інтенсивність перебігу процесу ПОЛ (на 12,0 — 20,0%, $p < 0,1-0,05$) і швидкість окислення ліпідів (на 16,4 — 20,2%, $p < 0,1$) та підвищеною резистентністю ліпідів до переокислення (на 20,2 — 28,1%, $p < 0,1$), тоді як у групах робітників відділень обробки культурального середовища та сушки і грануляції і мікробіологічної лабораторії ці

показники ІХЛ не відрізнялися від таких у робітників, які не контактували з ПМС. Антиоксидантна забезпеченість організму робітників у плазмі крові у всіх групах, які порівнювалися, не розрізнялася.

Отже, у робітників відділень підготовки поживних середовищ, ферментації та біохімічної лабораторії виявлено пригнічення активності ВРПОЛ у плазмі крові у порівнянні з робітниками, які не контактували з ПМС.

Аналіз стану здоров'я у робітників основних професій показав, що частота виявленої у них хронічної серцево-судинної патології органічного генезу (ІХС, міокардіосклероз, атеросклеротичний кардіосклероз) була нижчою, ніж у групі робітників, які не контактували з ПМС. У той же час, функціональні розлади у серцево-судинній системі з нестабільністю артеріального тиску (артеріальна гіпертензія, ВСД, НЦД) у робітників основних професій діагностувалися на 45,8–116,4% частіше. Найбільший їхній рівень виявлявся серед робітників відділень ферментації, обробки культурального середовища, сушки і грануляції та мікробіологічної лабораторії. Частота хронічної патології ШКК і гепато-біліарної системи також була вищою у робітників основних професій. Хронічна патологія бронхо-легеневої системи на такому ж рівні виявлялася у робітників відділення обробки культурального середовища і мікробіологічної лабораторії, суттєво рідше зустрічалася серед робітників відділення підготовки поживних середовищ та частіше у робітників відділень ферментації, сушки і грануляції та біохімічної лабораторії.

При порівнянні активності ВРПОЛ у плазмі крові робочих основних професій з такою у групі робочих, які не повний робочий день контактували з аерозолем ПМС, різниці у рівні СХЛ, вмістові гідроперекисів ліпідів не виявлено (див. табл. 1). У той же час, якщо у робочих відділень підготовки поживних середовищ, ферментації та біохімічної лабораторії інтенсивність перебігу процесу ПОЛ та швидкість окислення ліпідів у плазмі крові не відрізнялися від таких у робочих, які не повний робочий день контактували з ПМС, то у робочих відділень обробки культурального середовища, сушки і грануляції, мікробіологічної лабораторії вони були, відповідно, на 15,9–20,6% ($p < 0,1$) та 14,1–26,6% ($p < 0,1$) вищими. Це призводило до накопичення у плазмі крові робочих останніх трьох груп перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (збільшення показника S), не дивлячись на подовження часу виходу кривої ХЛ на плато (t_2), яке свідчить за

наростання антиоксидантної забезпеченості у цьому біологічному субстраті.

Отже, у робочих відділень обробки культурального середовища, сушки і грануляції, мікробіологічної лабораторії виявлена активація системи ВРПОЛ у плазмі крові як у порівнянні з робочими інших основних професій, так і робочими, які не повний робочий день контактували з аерозолем ПМС. Останнє, вірогідно, відображає більш високу експозицію їхнього організму біологічним фактором на робочих місцях. Зокрема, робота у відділенні сушки і грануляції пов'язана з інтенсивними фізичними навантаженнями та високим рівнем пилового впливу, у складі якого протеолітичні ферменти та мікроорганізми-продуценти. Останнє призводить до найвищої частоти вияву серед них патології бронхолегеневої системи (див. табл. 2). У той же час, у робочих відділень ферментації і обробки культурального середовища, які зазнають поєднаного впливу протеолітичних ферментів і мікроорганізмів-продуцентів, але їхня праця не пов'язана з фізичними навантаженнями, та у робочих відділеннях підготовки поживних середовищ, праця яких характеризується фізичними навантаженнями та впливом компонентів поживних середовищ, а не ПМС, збільшення частоти патології бронхолегеневої системи не виявлено. Ці результати дозволяють вважати, що на фоні виявлених відхилень у функціональному стані системи ВРПОЛ у плазмі крові у всіх групах робочих основних професій та зниження ефективності антиоксидантного захисту їхнього організму, інтенсивність експозиції бронхолегеневої системи ПМС (біологічним фактором) у поєднанні з іншими виробничими факторами, які її підсилюють (зокрема, інтенсивність фізичного навантаження), являється провідною для збільшення частоти патології бронхолегеневої системи запального генезу. Справедливість такого ствердження підтверджується результатами співставлення частоти реєстрації патології бронхолегеневої системи у робочих мікробіологічної та біохімічної лабораторій. Праця перших характеризується професійним контактом з культуральними середовищами і мікроорганізмами-продуцентами, а других — з культуральними середовищами, мікроорганізмами-продуцентами та продуктами їхньої життєдіяльності (протеолітичними ферментами). Причому, додатковий вплив протеолітичних ферментів на робочих біохімічної лабораторії відбувається і інгаляційним шляхом під час відбору проб для аналізу безпосередньо у відділенні ферментації.

Вірогідно, тому частота виявленої патології бронхолегеневої системи серед них вища, ніж у робочих, які не контактують з протеолітичними ферментами ($5,0 \pm 13,4\%$ та $21,4 \pm 11,0\%$, $p < 0,1$), а також у порівнянні з робочими мікробіологічної лабораторії ($23,8 \pm 9,3\%$, $p < 0,1$).

У робочих основних професій у порівнянні з робочими, які не повний робочий день контактували з пилом ПМС рідше виявлялася органічна патологія серцево-судинної системи. Частота функціональних розладів у цій системі у вигляді артеріальної нестабільності у всіх групах робочих основних професій була вищою, особливо у відділеннях ферментації, обробки культурального середовища, сушки і грануляції і мікробіологічної лабораторії. Патологія бронхолегеневої системи частіше діагностувалася у робочих відділення сушки і грануляції, на одному рівні у робочих відділення ферментації та біохімічної лабораторії, рідше серед робочих відділення підготовки поживних середовищ, обробки культурального середовища та мікробіологічної лабораторії. Патологія ШКК частіше виявлялася серед робочих відділення підготовки поживних середовищ та мікробіологічної лабораторії (див. табл. 2).

Окремий інтерес являють собою порушення активності системи ВРПОЛ у групі робітників з ефектом «гасіння» хемілюмінесценції плазми крові (див. табл. 1). У них виявлено різке підвищення рівня СХЛ плазми крові (на $79,4\%$, $p < 0,001$) та парадоксальне зниження амплітудних характеристик ІХЛ до від'ємних значень. Останнє засвідчує наявність порушень ліпідного складу плазми крові та ліпідного компоненту бішару мембран у клітинах внутрішніх органів за рахунок тривалої активації системи ВРПОЛ і внаслідок цього субстратного дефіциту найбільш легко окислюваних фракцій ліпідів. Згідно розроблених нами оціночних критеріїв функціонального стану системи ВРПОЛ, зниження величини світлосуми ІХЛ, а тим більше її від'ємне значення, відображує високий ступінь пошкодження мембран, наслідком якого є активація лізосомальних ферментів, зростання активності індикаторних ферментів у сироватці крові за рахунок їхньої дистопії з клітин, прояви імунотоксичності, сенсibilізації та аутосенсibilізації [10, 24]. У робітників цієї групи виявлено збільшення частоти патології ШКК і гепато-біліарної системи ($37,5 \pm 12,1\%$) та функціональних розладів у серцево-судинній системі ($56,2 \pm 12,4\%$). В інших дослідженнях ефект «гасіння» хемілюмінесценції плазми крові нами виявлено у робітників заводу з

виробництва шиферу, які зазнавали несприятливого впливу азбоцементного пилу, що проявлялося зниженням у деяких із них адаптаційної здатності організму з розвитком стану переактивації та стресу [22]. Як результат структурно-функціональних ушкоджень мембран клітин, у цих робітників установлено порушення функціонального стану печінки, що маніфестувалося печінково-клітинною недостатністю у вигляді пригнічення її білок-синтетичної функції і зниженням активності у сироватці крові органоспецифічних секреторних ферментів церулоплазміну та холінестерази.

Висновки

На основі аналізу сучасної літератури та результатів раніше проведених досліджень нами було сформульоване узагальнення про те, що гомеостатична реакція організму на наявний екзогенний вплив хімічних сполук включає процеси їхнього метаболізму та детоксикації, які у значній мірі залежать від функціонального стану систем мікросомального і вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту та імунної системи [21]. Ці процеси супроводжуються утворенням біологічно активних метаболітів, вільних радикалів, алергенів та аутоантігенів, що збільшує ризик реалізації пошкоджуючого впливу хімічних сполук на організм. Тому, з нашої точки зору, перспективно спрямовувати комплексний підхід до оцінки функціонального стану фізіологічних систем, які приймають участь у реалізації гомеостатичної реакції організму, на виявлення порушень внутрішньосистемних та співвідношень міжсистемних їхніх зв'язків, що дозволить розмежувати процеси, які пов'язані з адаптаційними реакціями та реакціями пошкодження.

У контексті цієї статті для підтвердження вищенаведеного слід відзначити, що у проведених нами натурних дослідженнях серед окремих професійних категорій працюючих та в експериментальних дослідженнях на щурах було показано, що за наявності екзогенного впливу різноманітних факторів виробничого середовища хімічної і фізичної природи існують певні взаємозв'язки між порушеннями прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму та імунним статусом [1, 3, 11, 14]. Найбільш чітку демонстрацію наявності такого взаємозв'язку нами отримано в дослідженнях *in vitro* на лейкоцитах крові щурів у роботах [23, 26]. Зокрема, показано, що хімічні токсиканти чинять свій вплив на імункомпетентні клітини шляхом активації кисень-залежного метаболізму або шляхом прямого ушкод-

ження цитоплазматичної мембрани, внаслідок чого суттєво порушуються спеціалізовані функції фагоцитів і окремих популяцій лімфоцитів та змінюється їхня чутливість до екзогенних впливів. Ці порушення були якісно аналогічними таким, які виявлялися нами *in vivo* у людей, що зазнавали у виробничих умовах екзогенного впливу токсикантів, та при відтворенні відповідних інтоксикацій у щурів.

В інших наших публікаціях також наведено докази можливості такого взаємозв'язку при впливові на організм фізичних факторів, промислових аерозолів різного хімічного складу та лікарських засобів [11, 14, 19, 20, 22, 26].

В роботі [17] показано, що пил протеолітичних ферментів та їхніх мікроорганізмів-продуцентів викликає у робочих, які контактують з ним у виробничих умовах, значні порушення функціонального стану імунної системи з розвитком вторинного комбінованого імунodefіциту і сенсибілізації організму.

Виходячи з аналізу можливого патогенетичного механізму взаємозв'язку між порушеннями імунобіологічної резистентності організму та прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму за участю систем біотрансформації і детоксикації хімічних речовин, вільнорадикального окислення, імунної та АОЗ організму проведеного нами у роботі [21], можна припустити, що висока експозиція працюючих пилом протеолітичних ферментів та мікроорганізмів-продуцентів призводить до порушень внутрішньосистемних та співвідношень міжсистемних їхніх зв'язків. При цьому за рахунок високої біологічної агресивності пилу протеолітичних ферментів, яка зводиться до реалізації ними своїх каталітичних властивостей [19,20], у середовищах організму накопичуються активні фор-

ми кисню, метаболіти з антигенними, алергенними та аутоантигенними властивостями, що призводить до порушення імунно-біологічної резистентності організму. Додатковим антигенним навантаженням на імунну систему організму працюючих є присутність у пилові мікроорганізмів-продуцентів. У наведених роботах нами була показано залежність частоти патології бронхолегеневої системи запального генезу у працюючих від якісного складу промислових аерозолів. Аерозоль протеолітичних ферментів викликав формування у значної кількості робітників основних професій, які зазнавали його інгаляційного впливу, імуносупресивних реакцій імунної системи, що поєднувалося з високою частотою виявлення у них патології бронхолегеневої системи.

Отже, отримані в роботі результати дозволяють, з нашої точки зору, зробити наступні висновки: 1. Інтенсивність експозиції пилом протеолітичних ферментів та мікробів-продуцентів бронхолегеневої системи робочих заводу з мікробіологічного синтезу у поєднанні з іншими підсилюючими її факторами умов праці, формування вільнорадикального патологічного процесу переокислення на фоні функціональної недостатності антиоксидантного захисту організму є провідними ланками механізму пошкодження цієї системи, наслідком чого є зростання її патології запального генезу. 2. Виходячи з встановлених особливостей порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі, у окремих категорій працюючих доцільне застосування для корекції останніх та профілактики можливих віддалених наслідків для здоров'я спеціальних фармакологічних засобів з антиоксидантним типом фармакологічної дії.

Література

1. Горбань Л.Н., Стежка В.А., Оникиєнко Ф.А., Блакита И.В. К механизму токсического действия сварочных аэрозолей на организм// Сборник матер. научно-практ. конфер. «Профессиональная патология в восточных регионах страны».- Новокузнецк, 1991.- Т.2.- С.88-94
2. Дзюблик Я.О., Стежка В.А., Недлінська Н.М. та ін. Стан системи вільнорадикального окислення та системи антиоксидантного захисту у працівників вугільної промисловості//Укр. пульмонол. журнал.- 2000.- №3.- С. 36-38.
3. Кундиев Ю.И., Стежка В.А., Дмитруха Н.Н. и др. Экспериментальное исследование зависимости изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от особенностей и вы-

раженности материальной кумуляции свинца в организме// Мед. труда и пром. экология.- 2000.- №5.- С.11-17.

4. Леоненко О.Б., Стежка В.А. Вплив сполук свинцю на процеси вільнорадикального окислення та здатність ліпідів до перекисного окислення// Гигиена труда.- К., 2002. Вып.33.- С. 152-162.

5. Леоненко О.Б., Стежка В.А. Особливості комбінованого впливу свинцю та кадмію на інтенсивність вільнорадикального перекисного окислення ліпідів// Гигиена труда. Вип.34.- 2003.- Т1.- С.190-197.

6. Стежка В.А., Евдокимов Ю.А., Горбань Л.Н., Блакита И.В. Состояние системы свободнорадикального окисления при действии озона и эффективность защиты организма биологически активными веществами// Сборник матер. научно-практ. конфер.

«Профессиональная патология в восточных регионах страны». – Новокузнецк, 1991. – Т.3. – С.32–41.

7. Стежка В.А., Мартиросова В.Г. Состояние системы свободнорадикального окисления у работающих на ЭВМ с видеодисплейными терминалами// Лікарська справа.-1992.- №1.- С. 104–107.

8. Стежка В.А., Оникиенко Ф.А., Блакита И.В. Профессионально обусловленные нарушения биохимического гомеостаза у механизаторов сельского хозяйства//Гигиена труда. Межвед. сборник.- К.:Здоровье, 1993.- Вып. 29.- С. 102–110.

9. Стежка В.А., Оникиенко Ф.А., Блакита И.В. Состояние биохимического и окислительного гомеостаза у механизаторов сельского хозяйства, работающих в чистых и загрязненных радионуклидами районах после аварии на ЧАЭС// Довкілля та здоров'я.- 1998.- №1.- С. 52–57.

10. Стежка В.А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды// Довкілля та здоров'я.- 1999.- №1.- С. 2–9.

11. Стежка В.А., Палийчук С.П. Экспериментальное исследование некоторых патогенетических звеньев механизма повреждающего действия высокой температуры на организм//Довкілля та здоров'я.- 2000.- №2(13).- С. 12–19.

12. Стежка В.А., Мельник Ю.П. Состояние свободнорадикального окислительного гомеостаза у человека при воздействии соединений свинца// Совр. пробл. токсикологии.- 2003.- №2.- С. 50–54.

13. Стежка В.А. Активность свободнорадикального перекисного окисления липидов и состояние системы эндогенных антиоксидантов как критерии качественной оценки влияния на организм человека факторов производственной и окружающей среды// Гігієнічна наука та практика на рубежі століть.- Матер. XIV з'їзду гігієністів.- Дніпропетровськ:АРТ-ПРЕС, 2004.- С.174–176.

14. Стежка В.А., Диденко М.Н., Зинченко В.Н., Матвеева А.Ю. Исследование некоторых биологических эффектов наночастиц аморфного высокодисперсного кремнезема в хроническом эксперименте на крысах//Охорона здоров'я України.- 2007. №1.- С. 20–24.

15. Леоненко О.Б. Процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в механізмі дії пестицидів//Автореф. дис. ... д-ра біолог. наук.- Київ, 1997.- 45 с.

16. Леоненко Н.С. Обґрунтування допустимих рівнів впливу похідних сульфонілсечовини на працюючих за показниками біохімічного та імунного гомеостазу//Автореф. дис. ... канд. біолог. наук.- Київ, 2006.- 20 с.

17. Дмитруха Н.Н. Гигиеническая оценка влияния биологического фактора на иммунологическую реактивность организма рабочих микробиологического производства ферментных препаратов//Автореф. дис. ... канд. биол. наук.- Киев, 1992.- 22 с.

18. Цапко В.Г., Краснюк Е.П., Стеренбоген М.Ю., Чудновец А.Я. Условия труда и здоровье рабочих в производстве с биотехнологиями на основе микробного синтеза// Гигиена труда. К., 2004.- Вып. 35.- С. 37–50.

19. Стежка В.А., Кучук А.А., Горбань Л.Н. Иммунный гомеостаз и бронхолегочная патология при хроническом воздействии промышленных аэрозолей различного химического состава//Сборник матер. научно-практ. конф. «Профессиональная патология в восточных регионах страны». – Новокузнецк, 1991. – Т.3. – С. 18–28.

20. Стежка В.А., Кучук А.А., Дмитруха Н.Н., Алексеенко М.В. Иммунный статус лиц, подвергающихся воздействию комбикормовой пыли// Гиг. и сан.- 1991.- №8.- С. 30–33.

21. Леоненко О.Б., Стежка В.А. Сучасні уявлення про механізми гомеостатичної реакції за участю біотрансформації і детоксикації хімічних речовин, вільнорадикального окислення, імунної та антиоксидантної систем організму// Гігієнічна наука та практика на рубежі століть.- Матер. XIV з'їзду гігієністів.- Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004.- С. 176–179.

22. Стежка В.А., Леоненко О.Б., Зинченко В.М., Матвеева О.Ю. Дослідження зв'язку між якістю індивідуальної адаптації та прооксидантно-антиоксидантним статусом організму у робочих заводу з виробництва шиферу//Соврем. пробл. токсикол.- 2007.- №3.

23. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Мельник Ю.П. и др. Применение метода люминол-усиленной хемилюминесценции для исследования механизма токсического и иммунотоксического влияния тяжелых металлов//Гигиена населенных мест.- К., 2001.- Вып.38.- Том II.- С.302–307.

24. Стежка В.А. Спосіб визначення активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у біологічних субстратах//Патент України на корисну модель №14624, 15.05.2006, Бюл.№5, 2006.

25. Стежка В.А., Падакіна О.В. Сезонні та циркадні ритми взаємопов'язаного фізіологічного функціонування систем вільнорадикального окислення та ендогенних антиоксидантів у людини//Науково-практична конф.- Полтава, 1997.- С. 93–95.

26. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Мельник Ю.П. и др. Использование люминол-усиленной хемилюминесценции для скрининга ксенобиотиков с потенциальными токсическими и иммунотоксическими свойствами// Актуальные проблемы токсикологии.- К., 1999.- С.161–162.

Стежка В.А.

ВЛИЯНИЕ ПЫЛИ ПРОДУКТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ РАБОТАЮЩИХ

ГУ «Институт медицины труда АМН Украины», г. Киев

У 256 рабочих основных и вспомогательных профессий и инженерно-технического персонала завода микробиологического синтеза протеолитических ферментов (щелочная и нейтральная фосфатазы, глюкоамилаза, пектофоэтин, протосубтилин) с использованием микроорганизмов-продуцентов *Bac. subtilis*, *Asp. foetidus*, *Asp. Awamori* проведено исследование активности свободнорадикального перекисного окисления липидов в плазме крови и анализ частоты выявления хронической соматической патологии. Установлено, что интенсивность экспозиции пылью протеолитических ферментов и микробов-продуцентов бронхолегочной системы рабочих, формирование свободнорадикального патологического процесса перекисного окисления на фоне функциональной недостаточности антиоксидантной защиты организма являются ведущими звеньями механизма повреждения этой системы, вследствие чего увеличивается частота выявления патологии воспалительного генеза. Исходя из установленных особенностей нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме, у отдельных категорий работающих целесообразно использование для коррекции последних и профилактики возможных отдаленных последствий для здоровья специальных фармакологических средств с антиоксидантным типом фармакологического действия.

Ключевые слова: микробиологический синтез, микроорганизмы-продуценты, протеолитические ферменты, свободнорадикальное перекисное окисление липидов, хроническая соматическая патология

Stezhka V.A.

EFFECT OF DUST OF PRODUCTS OF MICROBIOLOGICAL SYNTHESIS ON FREE RADICAL LIPID PEROXIDATION IN SELECTED CATEGORIES OF WORKERS

SI «Institute for Occupational Health» of AMS of Ukraine, Kyiv

The cohort of 256 workers of main and auxiliary professions and engineering-technical personnel of the plant for microbiological synthesis of proteolytic enzymes (alkali and neutral phosphatase, glucoamylase, pectofetidin, protosubtiline) with the use of microorganisms-producers of *Bac.subtilis*, *Asp. Foetidus*, *Asp.Awamori* was studied in respect of the activity of free radical lipid peroxidation in the blood plasma and for the analysis of the purity of detection of chronic somatic pathology. It was established that the intensity of the exposure to the dust of proteolytic enzymes and microbes-producers of the bronchopulmonary system in workers, formation of free radical pathological process of peroxidation on the background of the functional insufficiency of the body antioxidant defense are leading chains in the mechanism of damaging such system resulting in the increase of the possibility to determine the prevalence of the pathology of the inflammatory genesis. Taking into account the established peculiarities of disorders in the body prooxidant-antioxidant equilibrium it is reasonable to use special pharmacological means with the antioxidant type of pharmacological effect for correcting and preventing the mentioned and probable delayed effects in the selected categories of workers.

Key words: microbiological synthesis, microbes-producers, proteolytic enzymes, free radical lipid peroxidation, chronic somatic pathology

Надійшла: 15.10.08

Контактна особа: Стежка В. А., зав. лабораторії медико-біологічних критеріїв професійних впливів, ДУ «Інститут медицини праці АМН України», вул.Саксаганського, 75, м.Київ, 01033, тел. (044) 289-19-10, e-mail: stezhka@ukr.net.