

А. В. Зеленко, О. К. Синякова, Е. А. Семушина, Е. С. Щербинская

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТНИКОВ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТВ

РУП «Научно-практический центр гигиены»

Данная статья посвящена разработке новых подходов, направленных на коррекцию состояния здоровья работников в абиотической среде обитания. Воздействие химического производственного фактора на систему защиты организма от неблагоприятных факторов среды обитания работников нарушает функции системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы организма. Данная проблема обуславливает рост заболеваемости, в том числе с временной нетрудоспособностью, тем самым сказывается на демографических, социально-экономических показателях. В этой связи одним из наиболее прогрессивных подходов является разработка стратегии ранней диагностики, прогнозирования и превентивной терапии заболеваний с использованием генетических маркеров. Изучение связи генетических полиморфизмов у работников, занятых в условиях воздействия вредного производственного фактора, с развитием заболеваний позволит выявлять группы повышенного риска и определять меры своевременной профилактики. Также для контроля влияния химического производственного фактора на организм работников представляется перспективным определение целостности генетических структур клеток с использованием цитогенетических методов. Результаты применения данного метода позволят определить степень риска развития заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора. Принятие своевременных профилактических мер будет способствовать сокращению числа и случаев временной нетрудоспособностей работников предприятий приоритетных для Республики Беларусь отраслей промышленности.

**Ключевые слова:** химический производственный фактор, генетические маркеры, заболевания.

**A. V. Zelenko, O. K. Siniakova, A. E. Semushyna,  
E. S. Shcherbinskaya**

### GENETIC MARKERS IN DETERMINING RISK OF NON-INFECTIOUS DISEASES IN WORKERS OF HARMFUL INDUSTRIES

This article focuses on the development of new approaches aimed at correcting the health of workers in the abiotic environment. The influence of chemical factors on the system of protection of the organism from adverse factors of environment workers violates the functions of the system of biotransformation of xenobiotics and antioxidant system of the body. This problem causes the increase of morbidity, including temporary disability, thereby affecting the demographic, socio-economic indicators. In this regard, one of the most progressive approaches is to develop strategies for early diagnosis, prediction and preventive treatment of diseases using genetic markers. To study the Association of genetic polymorphisms in workers employed in conditions of exposure to harmful factors, with the development of disease will help to identify high-risk groups and to identify measures for timely prevention. Also to control the influence of chemical factors on the organism of workers is a promising determination of the integrity of the genetic structures of cells using cytogenetic methods. The results of this method will determine the risk of developing diseases in workers employed in conditions of exposure to chemical industrial factors. The adoption of timely preventive measures will help to reduce the number of cases of temporary incapacity of workers of the enterprises of priority for the Republic of Belarus of industries.

**Keywords:** chemical production factor, genetic markers, disease.

Устойчивый рост благосостояния населения и экономического потенциала страны находится в прямой зависимости от уровня здоровья населения, которое определяется здоровьем каждого индивидуума. Нарушение здоровья и сниже-

ние работоспособности трудящихся могут обусловить экономические потери до 10–20 % валового национального продукта. При этом существенное значение имеют показатели здоровья трудоспособного населения, поскольку именно оно в значи-

тельной степени обеспечивает будущее следующего поколения [2, 9, 10].

Планирование профилактических программ (выбор приоритетов, целей и задач, методов и средств их достижения, прогнозирования ресурсного обеспечения и конечных результатов) невозможно без четкого представления об условиях и факторах, влияющих на формирование здоровья конкретного работника.

Научные исследования, посвященные изучению различных аспектов состояния здоровья трудоспособного населения с социально-гигиенических позиций, позволили выявить наиболее значимые проблемы в заболеваемости, акцентировать внимание на наиболее существенные с точки зрения здоровья факторы и условия образа жизни, что дало возможность предложить и разработать мероприятия, направленные на улучшение здоровья населения [1, 2, 9].

Химические вещества играют важную роль во многих производственных процессах, в ходе которых создаются продукты, необходимые для поддержания глобальных стандартов жизни. Однако возникает дилемма, связанная с рисками воздействия промышленного химического фактора на здоровье работников, так как эти вещества – продукты народного хозяйства – стали неотъемлемой частью жизни общества, и те преимущества, которые они дают, широко известны и неоспоримы.

В соответствии с Конвенцией МОТ 1990 года о безопасности при использовании химических веществ на производстве (№ 170) термин «химические вещества» означает химические элементы и соединения, а также смеси из них – как природные, так и искусственные (например, получаемые в ходе различных производственных процессов).

В соответствии с данной Конвенцией термин «использование химических веществ на производстве» означает любую трудовую деятельность, при которой работник может подвергнуться воздействию химического вещества, включая:

- производство химических веществ;
- обращение с химическими веществами;
- хранение химических веществ;
- транспортировку химических веществ;
- удаление и обработку отходов химических веществ;
- выброс химических веществ в результате производственной деятельности;
- эксплуатацию, ремонт и очистку химического оборудования и контейнеров.

Химические вещества ассоциируются в первую очередь с такими промышленными объектами, как нефтехимические комплексы, строительные площадки и автомобильные заводы. Краски, лаки, растворители, клеи, смазочно-охлаждающие жидкости, а также дым и пары, образующиеся при сварке – вот лишь несколько примеров химических веществ, воздействию которых подвергаются работники машиностроительного комплекса по данным МОТ.

По данным Всемирной организации здравоохранения около 25 % заболеваемости трудоспособного населения могут быть связаны с условиями работы.

Воздействие факторов химической природы обуславливает высокие показатели как общесоматической патологии, так и заболеваний кожи, бронхолегочной, нервной, сердечно-сосудистой системы, определяя значительные экономические потери в связи с временной нетрудоспособностью и преждевременным старением работников. В связи с этим, раннее выявление и предупреждение развития заболеваний работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора, представляется актуальной и приоритетной задачей здравоохранения, затрагивающей не только медицинские, но и социально-экономические и экологические проблемы.

Однако, вместе с очевидными научно-техническими достижениями в химической промышленности сформировался комплекс неблагоприятных факторов производства, включающий в себя химические, физические и психо-эмоциональные составляющие.

Химический состав токсических факторов стал более сложным и приобрел комбинированный характер [3, 4]. Загрязнение промышленными выбросами атмосферного воздуха, почвы и воды, химизация производства и быта способствуют тому, что дей-

ствие этих факторов на организм работающих не ограничивается временем пребывания их на производстве.

Многочисленные исследования отечественных авторов свидетельствуют о том, что влияние неблагоприятных условий труда на работников может проявляться увеличением общесоматической заболеваемости, уменьшением продолжительности жизни, ранним старением, увеличением смертности [3].

Известно, что химические факторы, присутствующие на промышленных предприятиях, оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье работающих. Многие авторы отмечают высокую сердечно-сосудистую заболеваемость у рабочих данных производств. Считают, что основной причиной такого положения является прямое проатерогенное действие факторов производства на липидный обмен, приводящее к более раннему возникновению у работников поражений различных органов [7, 8].

Общей чертой условий труда работающих на химических предприятиях является сочетание физических и нервно-эмоциональных нагрузок со значительным числом одновременно действующих иных вредных производственных факторов [5]. Частота и интенсивность неблагоприятных воздействий возрастает при нарушении технологического цикла (работа с негерметично закрытым оборудованием, при недостаточно автоматизированных операциях загрузки сырья и выпуска готовой продукции), при пуска-наладочных и ремонтных работах, при работе на оборудовании, не отвечающем режимным требованиям, что приводит к созданию высоких концентраций вредных веществ в производственных зонах. Поэтому работники химических производств в процессе трудовой деятельности нередко подвергаются сочетанному воздействию различных токсических веществ в концентрациях, часто превышающих предельно допустимые концентрации (ПДК), которые, вступая между собой в неуправляемые химические реакции, создают различные комбинации, сочетающиеся с действием физических факторов (шумом, вибрацией, неблагоприятным микроклиматом), сопряженных с высокой интенсивностью труда [6]. В последние годы все большее внимание привлекает вопрос о возможном неблагоприятном влиянии на организм работающих длительного воздействия химических веществ в малых дозах. Известно, что различные пути, механизмы и направленность воздействия данных соединений, могут негативно отразиться на состоянии здоровья. В настоящее время накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о том, что контакт человека с различными неблагоприятными факторами производственной среды, в том числе химической природы приводит к напряжению различных систем организма, что провоцирует развитие преморбидных состояний, заболеваний, усугубляет течение хронической патологии.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), свыше 100 000 химических веществ, около 50 физических и 200 биологических факторов, около 20 неблагоприятных эргономических условий, 20 видов физических перегрузок наряду с психологическими и социальными проблемами могут быть вредными факторами и повышать риск развития неинфекционной патологии.

Около 25 % заболеваемости трудоспособного населения могут быть связаны с условиями работы.

Воздействие факторов химической природы обуславливает высокие показатели как общесоматической патологии, так и заболеваний кожи, бронхолегочной, нервной, сердечно-сосудистой системы, определяя значительные экономические потери в связи с временной нетрудоспособностью и преждевременным старением работников.

Уровень трудопотерь имеет прямую связь с производственными, экологическими, демографическими, социально-экономическими факторами, образом жизни, качеством и эффективностью медицинской помощи и выражается уровнем «временной нетрудоспособности».

В этой ситуации одной из стратегических целей профилактической медицины является разработка новых подходов, направленных на коррекцию состояния здоровья людей в абiotической среде обитания.

Исследования последних лет показали, что характер развивающейся патологии, клинические проявления и течение за-

болеванний у работающих в одинаковых условиях определяются не только характером, составом и длительностью воздействия вредных производственных факторов, но и индивидуальными генетическими особенностями организма.

Своевременно полученные знания о персональных генетических особенностях каждого организма могут позволить в значительной степени снизить риск развития патологии и принять адекватные действия в сторону профилактики и полного излечения.

В последнее время перспективным подходом для оценки индивидуальной чувствительности (устойчивости) организма к воздействию неблагоприятных факторов представляется поиск и анализ генетических маркеров и их ассоциаций с различными заболеваниями. Индивидуальные отличия в последовательностях генов, вовлеченных в реакцию организма на условия окружающей среды, могут играть большую роль в развитии предрасположенности к ряду заболеваний [2, 9].

Данная методика позволит разработать стратегию ранней диагностики, прогнозирования и превентивной терапии заболеваний с использованием генетических маркеров.

Изменения последовательности в структуре геномной ДНК (делеции, инверсии, инсерции или хромосомные перестройки) приводят к нарушению работы ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы, оказывая существенное влияние на функцию и активность ферментов. Данные процессы приводят к накоплению токсических веществ в организме, нарушают гомеостаз.

Наиболее широка и многообразна активность семейства генов глутатион-S-трансфераз (GST), белковые продукты которых участвуют во второй фазе детоксикации, метаболизируют тысячи ксенобиотиков и ряд эндогенных веществ. О важности этих ферментов свидетельствует их чрезвычайно широкая распространенность [16]. Частично разнообразие глутатион-S-трансфераз обусловлено тем, что GST-гены, ответственные за их синтез, отличаются выраженным полиморфизмом (наличием различных вариантов последовательности нуклеотидов в гене). У человека можно выделить 4 наиболее важных подсемейства GST обозначаемые как GSTA ( $\alpha$ ), GSTM ( $\mu$ ), GSTT ( $\theta$ ) и GSTP ( $\pi$ ). Каждое из этих подсемейств состоит из нескольких членов, обозначаемых арабскими цифрами (GSTA1, GSTA2 и т. п.). Для многих членов этих семейств GST генов характерно наличие полиморфизмов, значительно снижающих или полностью выключающих функциональную активность соответствующих белковых продуктов. Это может приводить к ряду заболеваний и патологических состояний [12].

Согласно литературным данным, гены глутатион-S-трансфераз, особенно *GSTM1*, вовлечены в патогенез различных раков и выступают в качестве модификаторов и факторов риска при самых различных заболеваниях, связанных с неблагоприятным действием факторов внешней среды [11, 14, 15, 17].

Важным представляется факт, что около 50 % европейцев несут гомозиготную делецию гена *GSTM1*, 10–20 % – имеют гомозиготную делецию гена *GSTT1*, около 5–10 % – носители генотипа GG по гену *GSTP1*. По данным литературы, носители таких генотипов обладают повышенной чувствительностью к развитию патологических состояний при неблагоприятном влиянии факторов окружающей (производственной) среды. В частности, в ряде исследований установлено, что нулевые генотипы по *GSTM1* и *GSTT1* ассоциированы с повышенным уровнем хромосомных аббераций, и что частота нулевых генотипов была достоверно выше в группе пациентов с определенными онкозаболеваниями, по сравнению с группой контроля. Также установлено, что частота *GSTT1*-генотипов превышала среднюю в популяции у индивидуумов, чувствительных к действию 1,2,3,4-диэпоксибутана. Доказано, что нулевой вариант гена *GSTM1* предрасполагает к тем видам заболеваний, для которых имеет важное значение связь с мутагенными факторами (особенно курением, потреблением алкоголя, пищевыми злоупотреблениями и профессиональным вредом), в то время как для гена *GSTT1* такая связь в большинстве случаев не характерна [15].

Цитохром P450 является уникальным по своим свойствам гемопротеином, обеспечивающим внедрение активированного кислорода непосредственно в молекулу субстрата. В общей слож-

ности известно о 107 генах цитохромов P450 в геноме человека, из них 59 индивидуальных цитохромов P450 и 48 псевдогенов. Цитохромы P450 семейств 1–3 ответственны в большинстве случаев (70–80 % из всех ферментов I-й фазы биотрансформации) за метаболизм используемых в клинической практике лекарственных препаратов. Члены семейства CYP1, 2, 3, 4 – ответственны за метаболизм чужеродных соединений, а CYP11, CYP17, CYP19, CYP21 вовлечены в метаболизм стероидов и желчных кислот [7, 13].

В этой связи, изучение полиморфизма генов, контролирующей активность ферментов, является весьма актуальной задачей, так как установление связи гена/генов с заболеванием у работников химических производств и последующая оценка индивидуального химического риска имеет важное значение для определения и разработки дифференцированных подходов к профилактике, диагностике и лечению патологий в зависимости от конкретной наследственной предрасположенности у пациента. С помощью генетических маркеров, выявленных в процессе исследования, можно заниматься разработкой стратегии ранней диагностики и прогнозированием рисков.

Нарушение целостности генетических структур клеток приводит к наследственным изменениям, передающимся следующим поколениям. Наиболее ярким показателем данного воздействия можно считать увеличение количества микроядер в клетке, определяемый цитогенетическими методами. По наличию микроядер можно судить о степени химического загрязнения среды обитания, что способствует определению степени риска развития заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического фактора.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена и выполняется отраслевая научно-техническая программа «Здоровье и среда обитания», целью которой является разработка научно обоснованных медико-профилактических мер, обеспечивающих благоприятные и безопасные условия жизнедеятельности, системное и последовательное снижение риска здоровью, ассоциированного с влиянием факторов среды обитания человека, в условиях устойчивого развития Республики Беларусь. Головной организацией-исполнителем данной программы является Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены».

Одна из задач программы – снижение риска возникновения профессионально обусловленной патологии, совершенствование методов и средств для ранней функциональной и лабораторной диагностики в медицине труда и профессиональной патологии. В рамках этого направления выполняется научная работа по теме: «Разработать и внедрить метод оценки риска развития заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора, на основе гигиенических и молекулярно-биологических исследований». Исследования выполняются специалистами республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» совместно с Республиканским научно-практическим центром онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Впервые в Республике Беларусь будут выявлены генетические маркеры, определяющие предрасположенность к развитию заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора. Использование разрабатываемого в рамках проекта метода позволит повысить эффективность профилактических мероприятий и снизить заболеваемость работников.

Аналоги методов по выявлению генетической предрасположенности к развитию заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора, в Беларуси и странах СНГ отсутствуют. В связи с тем, что генетические особенности организма определяются как расовой, так и популяционной специфичностью, результаты планируемых в рамках проекта молекулярно-биологических исследований индивидуальных особенностей работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора, являются актуальными и позволяют идентифицировать специфические генетические маркеры, характерные для белорусской популяции.

Принятие своевременных профилактических мер будет способствовать снижению заболеваемости, сократит число и дли-

тельность случаев временной нетрудоспособности работников приоритетных для Республики Беларусь отраслей: нефтехимической, машиностроительной, химической и др., а также позволит рационально использовать материальные ресурсы, направленные на охрану труда и здоровья работников.

### **Литература**

1. Аль-Далеми, Ю. М. К. Анализ состояния здоровья рабочих нефтехимических предприятий по производству полиэтилена / Юсра Мохаммед Квиджа Аль-Далеми, П. А. Чеботарев, В. Б. Халил // *Вестн. Полоцк. гос. ун-та. Сер. В. Прикладные науки.* – 2012. – № 11. – С. 129–134.
2. *Гигиена труда и окружающей среды на химических предприятиях* / А. П. Михайлуц [и др.] // *Вестн. межрегион. ассоц. здравоохранения Сибири.* – Кемерово, 2003. – № 1. – С. 27–30.
3. *Директива Европейского парламента и Совета ЕС 2002/44/ЕС. О минимальных требованиях к безопасности и охране здоровья работников от возможных рисков, связанных с действием физических факторов (вибрации).*
4. *Директива Европейского парламента и Совета ЕС 2004/40/ЕС. О минимальных требованиях к безопасности и охране здоровья работников от возможных рисков, связанных с действием физических факторов (электромагнитных полей).*
5. Дьякович, М. П. Оценка риска развития общепатологических синдромов у рабочих – аппаратчиков химического производства с учётом их пола / М. П. Дьякович // *Медицина труда и пром. экология.* – 2000. – № 1. – С. 17–20.
6. Кротов, Ю. А. Принципы нормирования в воздухе рабочей зоны химических соединений, обладающих ольфактивным действием / Ю. А. Кротов, С. А. Дулов, Н. В. Ерунова // *Гигиена и санитария.* – 2005. – № 1. – С. 58–59.
7. Сибиряк, С. В. Цитокины как регуляторы цитохром P450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты / С. В. Сибиряк // *Цитокины и воспаление.* – 2003. – № 2. – С. 27–31.
8. Федорович, Г. В. Основания актуарных расчетов рисков профессиональных заболеваний // *БиОТ.* – 2013. – С. 57–61.
9. Щепин, В. О. Профилактика в условиях реформирования Российского здравоохранения / В. О. Щепин, О. Е. Петручук // *Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины.* – 2004. – № 4. – С. 29–33.
10. Щербинская, И. П. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности рабочих ОАО «Гродно Азот» и рабочих, занятых в производстве капролактама и аммиака за период с 1999–2003 год / И. П. Щербинская // *Белорус. мед. журн.: ежекв. рец. науч.-практ. журн. / Белорус. гос. мед. ун-т.* – Минск: Красико-Принт, 2005. – № 2. – С. 93–95.
11. Gilliland, F. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study / F. D. Gilliland, Y. F. Li, A. Saxon, D. Diaz-Sanchez // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 119–125.
12. *Glutathione S-transferases: biomedical applications* / G. J. Beckett, J. D. Hayes // *Adv. Clin. Chem.* – 1993. – Vol. 30. – P. 281–380.
13. Guengerich, F. Cytochrome P450s, drugs and diseases / F. P. Guengerich // *Molecular Interventions.* – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 8–18.
14. Saadat, M. Influence of polymorphism of glutathione S-transferase M1 on systolic blood pressure of normotensive individuals / M. Saadat, A. Dadbine-Pour // *BiochemBiophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 326 (2). – P.449–454.
15. Strange, R. and Fryer A. The Glutathione S-Transferases: Influence of Polymorphism on Cancer Susceptibility / R. C. Strange, A. A. Fryer // *IARC Scientific Publications, IARC, Lyon.* – 1999. – P. 231–249.
16. Wilce, M. Structure and function of glutathione S-transferases / M. C. J. Wilce, M. W. Parker // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1994. – Vol. 1205. – P. 1–18.
17. Yun, B. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genotypes and rheumatoid arthritis / B. R. Yun, A. El-Sohehy, M. C. Cornelis, S. C. Bae // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32 (6). – P. 992–997.