

На правах рукописи

Яппаров Рустем Нуриахметович

**СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И АНТИОКСИДАНТНАЯ
ЗАЩИТА КАК КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ
ПРИ ДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТ-
ВЕННОЙ СРЕДЫ**

03.01.04 - биохимия

14.03.03 - патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Уфа - 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Дамир Фаизович Шакиров
Феликс Хусаинович Камилов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Валерий Евгеньевич Высокогорский
Сергей Анатольевич Сторожок

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится ноября 2010 года в часов на заседании диссертационного совета Д. 208.006.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3)

Автореферат разослан октября 2010 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

Мирсаева Г.Х.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Современные предприятия химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности, являются источником поступления в окружающую среду значительного количества различных по степени токсичности загрязняющих веществ, что приводит к напряжению адаптационных механизмов [Н.А. Агаджанян, 2009; С.А. Дворянский, В.В. Овчинников, 2010], возрастанию вероятности формирования различной патологии [В.А. Медик, 2009; В.Ф. Спирин, 2009]. Одной из приоритетных задач современной медицины, является выявление начальных, обратимых стадий нарушений адаптации и развития предпатологических состояний, разработка интегральных неинвазивных способов проведения мониторинга [В.А. Бочановский и соавт., 2008; В.П. Кудрявцев и соавт., 2008; О.Г. Сорокин, И.Б. Ушаков, 2008].

Большую группу химических соединений, используемых на предприятиях резиновой и резинотехнической промышленности, составляют различные органические растворители и, в первую очередь, бензин-растворитель марки БР-1. В отличие от других, он представляет собой сложную многокомпонентную смесь, включающую свыше 50 углеводородов, обладающих различной токсичностью. В процессе его применения возможно загрязнение воздуха производственных помещений и возникновение острых и хронических отравлений [Г.Г. Максимов и соавт., 2007]. Опасность бензина-растворителя для здоровья человека усугубляется наличием примесей высокотоксичных соединений - бензола и его алкилпроизводных (этилбензол, стирол и др.).

Молекулярные механизмы токсического действия бензина-растворителя марки БР-1 изучены недостаточно, а, имеющиеся литературные сведения о патохимических эффектах немногочисленны, отрывочны, подчас противоречивы и не дают целостного представления об изменениях отдельных сторон клеточного метаболизма. Это касается, в частности, состояния процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты. Система свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ), по современным представлениям, обладает высокой чувствительностью к воздействию промышленных поллютантов, поскольку является критической «мишенью» для большинства химических факторов риска [Ю.А. Рахманин, Н.Н. Литвинов, 2004; В.В. Ляхович и соавт., 2006; В.А. Мышкин, 2007; Р.Ф. Камиллов и соавт., 2009; А.И. Савлуков и соавт., 2010; R. Christon et al., 1995]. Поэтому изучение динамики изменений СРО и антирадикальной защиты, зависящие как от физиологических и метаболических особенностей организма, так и качественного и количественного состава экотоксикантов представляет значительный интерес. Соотношение активности окислительных процессов и АОЗ не только отражает, но и во многом определяет интенсивность метаболизма, адаптационные возможности организма [Т.В. Юдина и соавт., 2001; А.Н. Ракитский, Т.В. Юдина, 2006; В.Е. Высокогорский и др., 2008; К.М. Ломоносов, 2009]. В прогностическом плане для оценки патогенного действия промышленных поллютантов и резервных возможностей организма правомерно установление зависимости между выраженностью антирадикальной защиты и показателями общей резистентно-

сти. Это даёт возможность в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов производственной среды не только более глубоко изучить биохимические механизмы интоксикации, но и разрабатывать новые способы проведения мониторинга состояния адаптации и подходы к профилактике возникновения и развития донозологических состояний [Ф.Н. Гильмиярова и соавт., 1995; А.А. Никаноров и соавт., 2003; П.И. Огарков, Ю.Г. Иванников, 2008]. Вышесказанное обосновывает актуальность изучения состояния метаболических систем в процессе формирования адаптационных реакций и патохимических механизмов повреждения при ингаляционном воздействии органических растворителей, наиболее широко используемых в производстве резиновых и резинотехнических изделий.

Цель исследования. Оценить интенсивность процессов свободно-радикального окисления и состояние антиоксидантной защиты как критерии адаптации при воздействии бензина-растворителя марки БР-1 и БР-1 в смеси с хлорированными углеводородами.

Задачи исследования:

1. Изучить активность свободно-радикального окисления по содержанию ТБК-активных продуктов и показателям ХЛ в плазме крови, эритроцитах и смешанной слюне у рабочих основных производственных цехов, связанных с изготовлением резинотехнической продукции.
2. Исследовать состояние ферментативного (активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы) и неферментного (содержание сульфгидрильных групп и восстановленного глутатиона) звеньев антиоксидантной защиты в плазме крови и смешанной слюне у рабочих основных профессий тех же производственных цехов.
3. Установить выраженность свободно-радикальных процессов в крови и тканях печени, головного мозга у животных, подвергнутых однократному и многократному ингаляционному воздействию бензина-растворителя марки БР-1 и в смеси его с хлорированными углеводородами в концентрациях, соответствующих предельно допустимой.
4. Изучить при изолированном и комбинированном действии поллютантов уровень ТБК-активных продуктов в плазме крови и эритроцитах, в тканях печени и головного мозга у подопытных крыс в условиях хронического эксперимента.
5. Оценить состояние антиокислительной защиты в эритроцитах и тканях подопытных животных путём определения активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы, содержания восстановленного глутатиона (GSH) и уровня SH-групп при хронической интоксикации бензином-растворителем марки БР-1 и БР-1 в смеси с хлорированными углеводородами.
6. На основе определения показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты разработать критериальные показатели оценки адаптационных возможностей для прогнозирования состояния здоровья у работающих в производстве резиновых и резинотехнических изделий и дифференцированный подход к выбору лечебно-профилактических мероприятий.

Научная новизна. Впервые на основе оценки состояния свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты проведён комплексный клинико-экспериментальный анализ потенциальной опасности и биологической активности бензина-растворителя марки БР-1 при изолированном и комбинированном с хлорированными углеводородами действии. Получены новые данные, существенно дополняющие сведения о метаболических сдвигах, наблюдаемых в крови и тканях печени и головного мозга при однократном и многократном поступлении указанных растворителей в концентрациях, соответствующих предельно допустимой.

Установлено, что у рабочих при длительном воздействии бензина-растворителя марки БР-1 и в смеси его с хлорированными углеводородами, а также в условиях эксперимента с острой и многократной ингаляцией отмечается интенсификация радикалообразования и липопероксидации, снижается антиоксидантная защита, создающие условия для дестабилизации, наиболее распространённых и чувствительных элементов клетки - биологических мембран. Охарактеризовано состояние компенсаторно-приспособительных реакций у рабочих, постоянно подвергающихся в производственных условиях ингаляционному действию растворителей, широко используемых на предприятиях резиновой и резинотехнической промышленности.

Показано, что изучение интенсивности сверхслабого свечения крови и слюны, показателей антиоксидантного статуса, являются информативными и чувствительными маркерами для установления уровня адаптации, оценки резервных возможностей организма при действии химических факторов производственной среды.

По материалам исследований получен патент РФ на изобретение № 2325649 от 27.05.08 «Способ прогнозирования донозологических состояний у работников химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности, имеющих контакт с повреждающими патогенными факторами химической природы».

Теоретическая и практическая значимость. Получен блок данных, раскрывающих неспецифические молекулярные механизмы развития преморбидного состояния у рабочих при действии бензина-растворителя и его смеси с хлорированными углеводородами в условиях производства.

Уточнены биохимические маркеры, по выраженности которых можно судить об опасности воздействия химических соединений и возможности развития состояний, лежащих на грани нормы и патологии. Количественная оценка интенсивности свободно-радикальных процессов и антирадикальной защиты позволяет индивидуально оценить состояние каждого работника по стадиям адаптации: компенсации, напряжения, перенапряжения. Выявленные закономерности влияния основных растворителей, широко применяемых в резиновой и резинотехнической промышленности, можно использовать для организации лечебно-профилактических мероприятий по оздоровлению работников, имеющих производственный контакт с этими растворителями.

Результаты диссертации легли в основу методической рекомендации «Клинико-биохимические подходы к изучению состояния здоровья рабочих химиче-

ской, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности» (Уфа, 2005). Разработаны и проведены оздоровительные мероприятия на производстве ЗАО «Каучук» (г. Стерлитамак), на что получен положительный отзыв от Профсоюза работников химических и нефтехимических отраслей промышленности Республики Башкортостан (№ 285 от 16.09.10).

По итогам конкурса «Здоровье и безопасность-2008», проводимого под патронажем Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заявленная работа получила диплом (Москва, 2008).

Положения, выносимые на защиту:

1. При однократном и многократном экспериментальном воздействии бензина-растворителя марки БР-1 и в смеси его с хлорированными углеводородами имеет место усиление процессов свободно-радикального окисления в плазме крови, печени и головном мозге, изменения антиоксидантных ферментов - каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы в эритроцитах и тканях, снижение антиокислительных резервов в крови и тканях.

2. У рабочих, имеющих производственный контакт с бензином-растворителем марки БР-1 и в смеси его с хлорированными углеводородами, отмечается интенсификация радикалообразования и липопероксидации, снижается антиокислительная защита.

3. Критериальные показатели адаптационных возможностей организма, разработанные на основе оценки интенсивности свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты позволяют прогнозировать состояние здоровья у работающих в производстве резиновых и резинотехнических изделий.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на: межрегиональной научно-практической конференции «Новая идеология в единстве фундаментальной и клинической медицины» (Самара, 2005); научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2005); 9-й Республиканской научно-практической конференции с Международным участием «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения» (Рязань, 2005); Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития медико-профилактического дела в РФ» (Казань, 2006); 1-й конференции молодых учёных медико-биологической секции Поволжской ассоциации государственных университетов (Ульяновск, 2007); 10-м Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей «Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» (Москва, 2007); 74-й научной сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН (Курск, 2009); Всероссийской конференции с Международным участием «Профилактическая медицина в России: истоки и современность» (Казань, 2009); Республиканской конференции молодых учёных РБ с Международным участием «Медицинская наука - 2010» (Уфа, 2010); Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда» (Уфа, 2010); на совместном заседании кафедр биологической и биоорганической химии, патологической

физиологии, общей гигиены с экологией, с курсом гигиенических дисциплин (Уфа, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 работы, в том числе из 5 статей в журналах, рекомендованном ВАК для публикации материалов диссертации, и 1 патент РФ на изобретение.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практической рекомендации и списка литературы, включающего 320 источников, из которых 230 опубликовано в отечественных и 90 в зарубежных изданиях. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследований. В работе были использованы промышленные образцы бензина-растворителя марки БР-1, а также смесь бензина той же марки с хлорированными углеводородами (хлористый метилен и 1,2-дихлорэтан).

Эксперименты проведены на 360 белых половозрелых крысах массой 180-220 г., подвергнутых острому или хроническому ингаляционному воздействию бензина-растворителя марки БР-1 и в смеси с хлорированными углеводородами в концентрациях, соответствующих предельно допустимой. Животные содержались в условиях вивария на стандартной диете. Экспозиция режима многократного воздействия поллютантов составляла 5 раз в неделю на протяжении 4-х месяцев, согласно «Методическим указаниям к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны, М., 1980». Эксперименты проводились в стандартных камерах ёмкостью 200 литров, изготовленных в НИИ гигиены и профзаболеваний АМН СССР, предназначенных для работы с парообразными, газообразными и пылеобразными веществами. Контрольные животные находились в камерах, куда подавался чистый воздух. Эвтаназия животных проводилась на 1-3-5-7 и 14-е сутки после острого воздействия, а также на 1-2-3-4-е месяцы хронического поступления ксенобиотиков и через месяц после прекращения воздействия поллютантов (восстановительный период) в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1999).

Было обследовано 155 рабочих ЗАО «Каучук» (г. Стерлитамак). Из них 21 мужчин и 65 женщин подвергались в производственных условиях воздействию смеси бензина-растворителя марки БР-1 с хлорированными углеводородами (хлористый метилен, дихлорэтан 1,2), а 18 мужчин и 51 женщин - действию только БР-1. Контрольную группу составили 25 работников административно-управленческого аппарата того же предприятия.

Кровь из вены и смешанную слюну у работников отбирали утром натощак с соблюдением правил лабораторных исследований во время проведения плановых профилактических медицинских осмотров.

Кровь стабилизировали гепарином, отделяли центрифугированием плазму, осадок эритроцитов трижды промывали холодным изотоническим раствором

NaCl. Отмытые эритроциты гомогенизировали на холоду в 5,0 мМ ТРИС-НСI буфере с рН 7,6 в соотношении 1:9. Слюну разводили фосфатным буфером и для удаления клеток и клеточного детрита центрифугировали. Навески тканей печени и головного мозга отмывали на холоду ледяным солевым раствором, содержащим KCl - 105 мМ, KH_2PO_4 - 20 мМ, рН 7,45 (доводили 0,1 N KOH), измельчали, гомогенизировали при температуре +4 °С. Полученный гомогенат фильтровали через капроновый фильтр, разводили солевым раствором до 20 мг/мл и использовали для проведения исследования.

Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови, слюнной жидкости гомогената тканей оценивали с помощью хемилюминометра ХЛ-003 (Россия), согласно рекомендациям Р.Р. Фархутдинова и В.А. Лиховских (1995).

Выраженность липопероксидации определяли по содержанию ТБК-активных продуктов, активность каталазы - по М.А. Королюку и соавт., (1987), супероксиддисмутазы - по Н.А. Терехиной и Ю.А. Петровичу (1995), глутатионпероксидазы - по D.E. Paglia (1967) в модификации А.Н. Гавриловой и Н.Ф. Хмара (1986), глутатион-S-трансферазы - по W.H. Habig (1974), содержание восстановленного глутатиона - по G.L. Ellman (1959) в модификации А.Н. Гавриловой и Н.Ф. Хмара (1986) и сульфгидрильных групп - по В.Ф. Фоломеевой (1981). Содержание белка в пробах измеряли по О. Lowry (1951), количество гемоглобина - гемоглобинцианидным методом.

Анализ заболеваемости с ВУТ проводился на основе полицевого учёта и систематизации данных о круглогодичных рабочих, их возраста и профессионального стажа за 5-летний период с 2003-2007 гг., на базе поликлиники МБУЗ КБ № 1 у 328 работников, подвергшихся в процессе изготовления резинотехнической продукции комбинированному и изолированному действию химических загрязнителей. Основным первичным источником информации явилась медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/У). Учитывая характер и особенность профессиональной деятельности, пути поступления токсичных веществ (через органы дыхания и кожу рук), мы сочли возможным при изучении ЗВУТ выделить следующие группы обследованных. Контрольная группа - административно-управленческий аппарат (АУА), трудовой процесс, которых исключает воздействие факторов производственной среды.

Основная группа была представлена клейщиками, машинистами и аппаратчиками вулканизации, контролерами и мастерами производств. В зависимости от производственного контакта с разными растворителями они были разделены на подгруппу А, контактирующую с бензином-растворителем марки БР-1 и подгруппу Б, подвергающимся смеси БР-1 с хлорированными углеводородами (комбинированный растворитель). Воздух рабочих помещений этих работающих содержит средневзвешанный уровень БР-1 в воздухе рабочей зоны, превышающий ПДК в 1,1-2,1 раз и более с «пиковыми» концентрациями, превышающими в 6,0-8,0 и более раз (подгруппа А), смесь бензина с углеводородами при средневзвешанной концентрации, превышающей ПДК в 1,5-3,5 раз с «пиковыми» подъемами в 12,0-16,0 раз.

Для оценки состояния адаптации был проведён расчёт коэффициента адаптационного риска (КАР) с использованием уравнения на основе показателей

ХЛ плазмы крови и смешанной слюны, характеризующих интенсивность радикалообразования и состояния антиокислительной защиты. В отличие от имеющихся сложных формул определения индекса функциональных изменений, нами предложено простое уравнение, показавшее свою достоверность и информативность для расчёта адаптационного потенциала на основе определения показателей СРО и АОЗ: $KAP = C_{\Pi} + A/\pi$.

Статистическая обработка результатов исследований включала определение средней величины, стандартного отклонения, стандартной ошибки средней (О.Ю. Реброва, 2002). Для оценки достоверности различий двух совокупностей применяли t-критерий Стьюдента: разность считалась достоверной при ($p < 0,05$). Сравнительный анализ проводился с помощью процентных соотношений. Математическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ «Statgraphics plus for Windows», версия 5.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Острое ингаляционное воздействие бензина-растворителя марки БР-1 и в смеси с хлорированными углеводородами в концентрациях, соответствующих предельно допустимой, характеризуется у подопытных животных существенными изменениями в интенсивности ХЛ плазмы крови, печени и головного мозга (C_{Π} – спонтанное свечение, A – амплитуда быстрой вспышки, S – светосумма излучения, Max – максимальная амплитуда), выражающимися в усилении их свечения. Они более выражены при комбинированном действии поллютантов (рис. 1).

При хроническом воздействии ксенобиотиков в плазме крови и эритроцитах, тканях печени и головного мозга подопытных животных, наблюдается существенное увеличение содержания ТБК-активных продуктов, определяемых в наибольшем количестве на 4-й месяц эксперимента (таблица 1). В плазме крови и тканях этих животных регистрируется активация всех показателей хемилюминесценции, также достигающих наибольшей выраженности на 4-й месяц интоксикации (рис. 1).

Таким образом, многократное поступление бензина-растворителя марки БР-1 и его смеси с хлорированными углеводородами сопровождается у экспери-

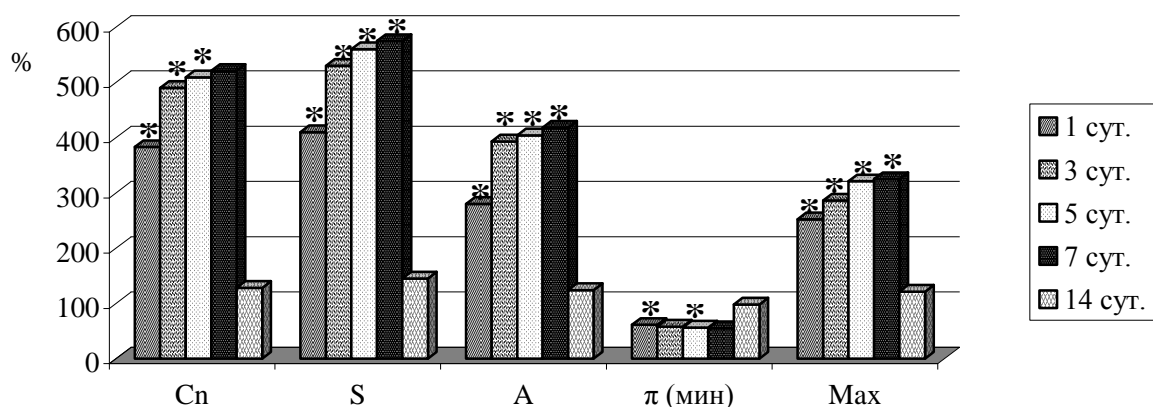


Рисунок 1. Изменения характера ХЛ плазмы крови у крыс, подвергнутых воздействию комбинированного растворителя в концентрациях, соответствующих предельно допустимой (в % к контролю).

Таблица 1 – Содержание ТБК-активных продуктов в крови и тканях крыс при хронической интоксикации растворителями БР-1 и смеси БР-1 с хлорированными углеводородами (КР), $M \pm m$, $n=10$

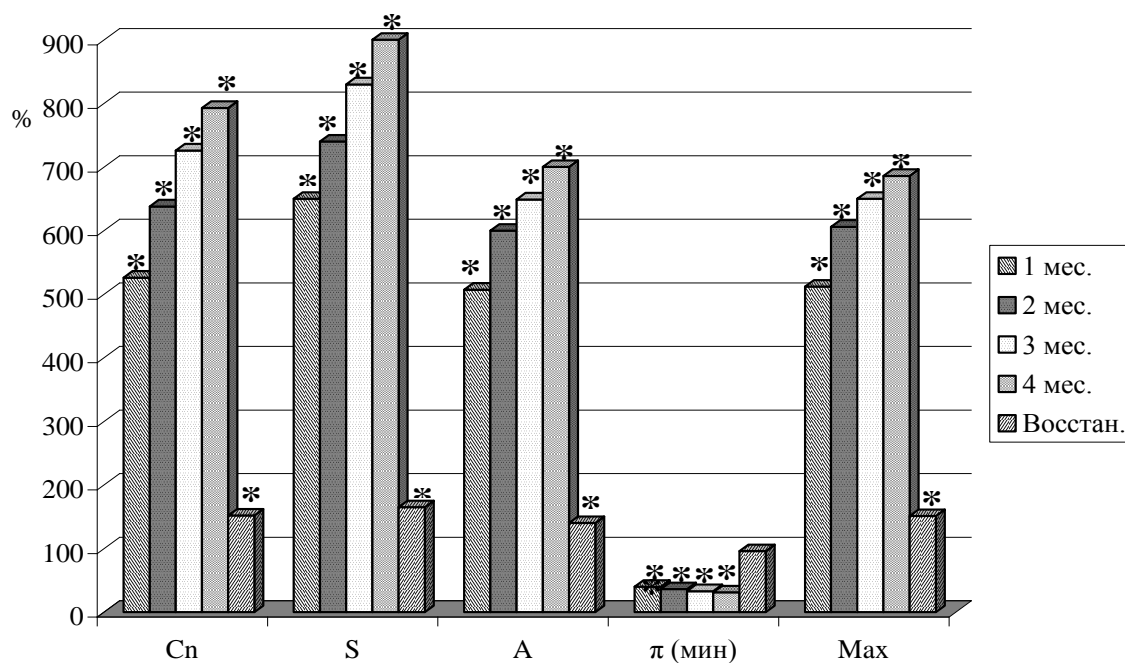
Сроки исследования	Растворитель	Биосреда			
		Плазма мкМ/г липидов	Эритроциты мкМ/г липидов	Печень мкМ/г липидов	Мозг мкМ/г липидов
Интактные животные		2,42±0,02	0,48±0,04	0,20±0,02	0,33±0,03
1-й месяц	БР-1	10,85±1,62***	1,61±0,23***	0,78±0,14***	1,36±0,21***
	КР	13,73±1,74***	2,11±0,26***	1,17±0,22***	1,96±0,28***
2-й месяц	БР-1	16,10±2,10***	2,00±0,28***	0,97±0,18***	1,73±0,26***
	КР	18,05±2,48***	2,77±0,46***	1,59±0,31***	2,68±0,42***
3-й месяц	БР-1	17,35±2,46***	2,38±0,35***	1,44±0,25***	2,43±0,35***
	КР	20,77±3,36***	3,15±0,54***	1,95±0,43***	3,27±0,46***
4-й месяц	БР-1	21,63±4,28***	2,77±0,44**	1,91±0,32***	3,22±0,44***
	КР	23,64±5,07***	4,00±0,60***	2,38±0,48***	4,00±0,60***
Период восстановления	БР-1	3,83±0,65*	0,62±0,05*	0,33±0,06*	0,55±0,10*
	КР	4,07±0,62**	0,75±0,09**	0,51±0,11**	0,85±0,18**

Примечание: *) - $P < 0,05$; **) - $P < 0,01$; ***) - $P < 0,001$

ментальных животных усилением процессов СРО, выраженность которого зависит от вида растворителя. Отражением интенсификации свободно-радикальных окисления липидов является повышение содержания в крови и тканях (печень, мозг) вторичных продуктов ПОЛ - ТБК-реагирующих соединений. При этом имеется сильная корреляционная связь между показателями хемилюминесценции в тканях и плазме крови: для Сп - $r=0,84$ ($P < 0,001$) между печенью и плазмой крови, $r=0,88$ ($P < 0,001$) между головным мозгом и плазмой крови; для А - $r=0,78$ ($P < 0,001$) и $r=0,91$ ($P < 0,001$); для S - $r=0,71$ ($P < 0,002$) и $r=0,73$ ($P < 0,001$) соответственно.

Длительная интоксикация бензин-растворителем и его смеси с хлорированными углеводородами сопровождается изменениями антирадикальной и антиокислительной активности. У подопытных животных наблюдается статистически значимое снижение при хемилюминесценции латентного периода (π) после добавления в реакцию пробу ионов двухвалентного железа (рис. 2), а также падение содержания в плазме крови и тканях печени и головного мозга уровня свободного глутатиона и SH-групп (таблица 2). При этом динамика изменений активности основных антиоксидантных ферментов была неоднозначной: активность СОД и каталазы по мере интоксикации нарастали, достигая своего максимума к 4-у месяцу интоксикации, а активность глутатионзависимых ферментов – глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, наоборот

А



Б

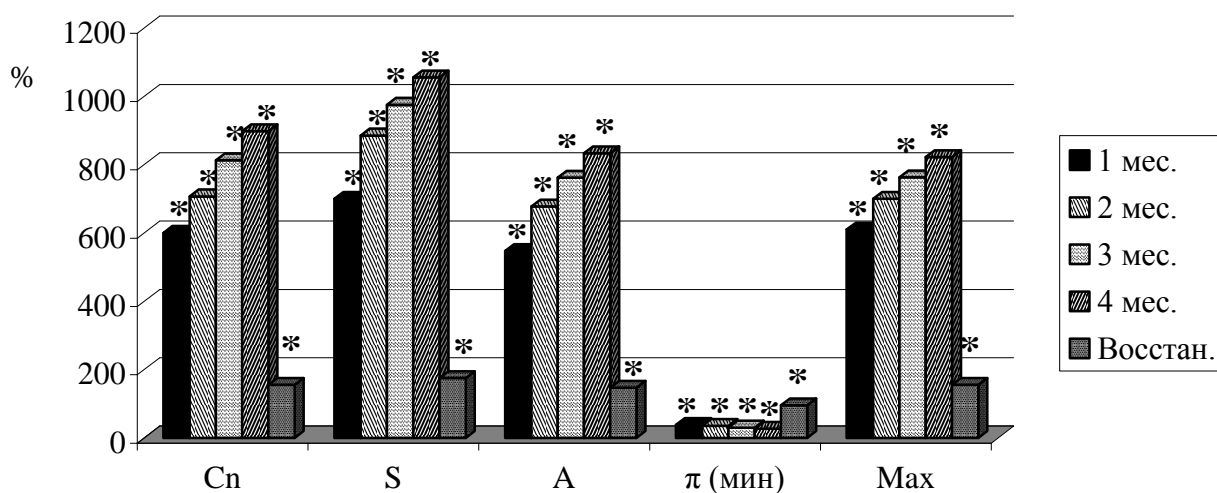


Рисунок 2. Изменение ХЛ плазмы крови (А) и печени (Б) у подопытных крыс, подвергнутых многократному воздействию бензина-растворителя марки БР-1 в концентрации, соответствующей предельно допустимой (в % к контролю).

волнообразно снижается (рис. 3), хотя и остается статистически значимо повышенной.

Возрастание активности глутатионзависимых ферментов в начальный период указывает, прежде всего, на купирование усиления процессов СРО, показателем которого является накопление ТБК-активных продуктов, с одной стороны, и на сдвиг равновесия между про- и антиоксидантными системами, в пользу которой свидетельствует снижение уровня основного низкомолекулярного антиоксиданта - восстановленной формы глутатиона и сульфгидрильных групп, с другой. Полученные данные позволяют предположить, что хроническая интоксикация, как бензином-растворителем, так и его смеси с хлорированными

Таблица 2 – Содержание восстановленного глутатиона (GSH) в плазме крови и тканях крыс при хронической интоксикации БР-1 и его смеси с хлорированными углеводородами (в мкМ/л или г ткани)

Сроки исследования	Растворитель	Биосубстрат		
		Плазма	Печень	Головной мозг
Интактные животные		2,12±0,04	10,55±0,46	2,02±0,02
1-й месяц	БР-1	1,74±0,13**	9,30±0,40*	1,77±0,12*
	КР	1,67±0,15**	8,52±0,54**	1,65±0,14**
2-й месяц	БР-1	1,63±0,17**	8,22±0,68**	1,61±0,14**
	КР	1,52±0,12***	7,90±0,50***	1,54±0,18**
3-й месяц	БР-1	1,48±0,12***	7,60±0,70***	1,53±0,17**
	КР	1,44±0,18***	7,36±0,44***	1,48±0,15***
4-й месяц	БР-1	1,55±0,14***	7,17±0,65***	1,45±0,11***
	КР	1,37±0,11***	6,86±0,56***	1,37±0,12***
Восстанов. период	БР-1	1,96±0,08	9,72±0,42	1,90±0,05*
	КР	1,92±0,09*	9,45±0,26*	1,86±0,07*

Примечание: *) - $P < 0,05$; **) - $P < 0,01$; ***) - $P < 0,001$

углеводородами приводят к развитию состояния, получившего название «перекисный стресс» или стадийный процесс, включающий в себя фазу активации функции ферментов антирадикальной защиты, в результате накопления органических гидроперекисей, и фазу недостаточной активности этих же ферментов с истощением запасов восстановленного глутатиона и SH-групп, и накопления продуктов пероксидации в тканях [В.Н. Кулинский, Л.С. Колесниченко, 2007; Е.В. Калинина и соавт., 2010; D.A. Dickinson, H. J. Forman, 2002].

В целом, направленность и выраженность сдвигов в процессах свободно-радикального окисления, состояния антиоксидантной ферментативной и неферментативной систем в крови отражают изменения этих процессов в организме в целом.

С целью определения роли органических растворителей и хлорированных углеводородов, широко используемых в различных отраслях нефтехимической промышленности, как фактора профессионального риска в развитии нарушений здоровья, нами были проведены обследования рабочих производственных цехов ЗАО «Каучук».

На основании выявленных вредных факторов, определяющих условия и характер труда в производстве резинотехнических изделий нефтехимической промышленности, изучение условий труда рабочих, связанных с производством резинотехнических изделий позволило выявить, что условия труда клейщиц, контролёров, аппаратчиков, машинистов и мастеров производства согласно

требованиям Руководства по гигиенической оценке факторов рабочей среды и тру-

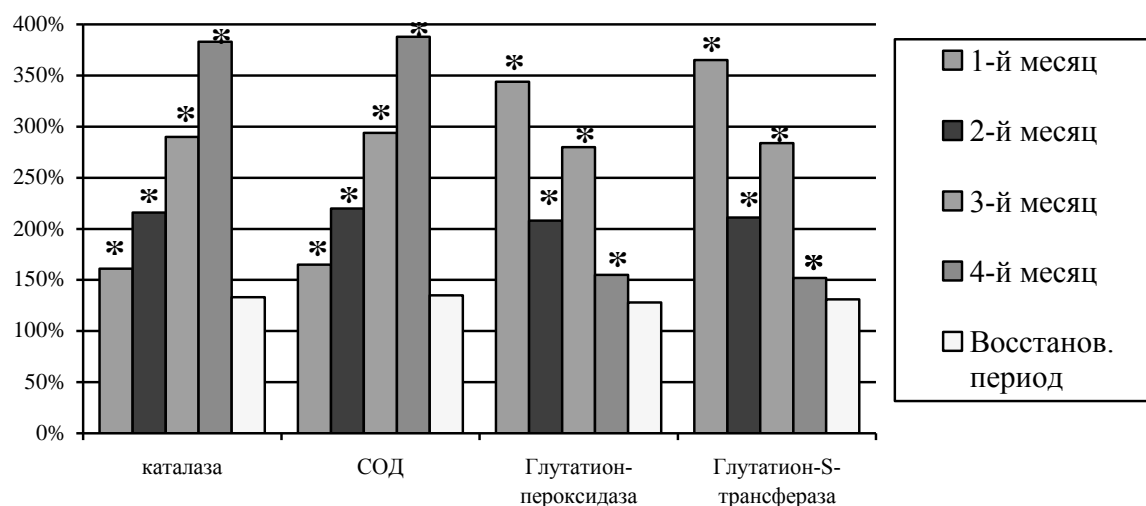


Рисунок 3. Изменения активности антиоксидантных ферментов в ткани головного мозга у крыс при хроническом действии смеси бензина-растворителя марки БР-1 с хлорированными углеводородами в концентрациях, соответствующих предельно допустимой (в % к контролю).

дового процесса. Критерии и классификация условий труда (Р 2.2.2006-05) относятся к 3 классу (3.1. степень) вредности [В.П. Кудрявцев и др., 2010; Д.Ф. Шакиров и др., 2010].

Анализ заболеваемости с ВУТ показывает, что число случаев в основной группе рабочих, контактирующих с комплексом химических факторов в 2,0-2,5 раза выше, чем у работников контрольной группы. Число случаев в группе рабочих, контактирующих в течение смены с комплексом химических поллютантов и ряда других неблагоприятных факторов производственной среды, статистически значительно превышает таковое в контрольной группе, трудовая деятельность которых исключает указанные неблагоприятные факторы. Число дней нетрудоспособности, процент заболевших, число повторно заболевших также статистически значительно выше, чем в контрольной группе.

При оценке структуры здоровья среди лиц различной профессии, объединённых в подгруппы А и Б в зависимости от характера растворителей, с которыми работники имеют производственный контакт, обнаруживаются статистически значимые различия по числу случаев и дней заболеваний с ВУТ, а также по числу случаев и дней на одного болевшего. Так, напряжение механизмов адаптации по показателям заболеваемости с ВУТ чаще выявляются у клейщиц, входящих в группу А (лица, контактирующие с бензином-растворителем марки БР-1), в то время как у лиц из группы Б, контактирующие со смесью БР-1 с хлоруглеводородами, показатели ЗВУТ по числу случаев и дней заболеваний, и по числу случаев и дней на одного болевшего статистически выше. Уровень адаптационных процессов или состояние общей резистентности организма тесно связаны показателями заболеваемости с временной утратой трудоспособно-

сти [Н.А. Агаджанян, 2005; В.М. Баевский и соавт., 2009]. Чем ниже уровень здоровья, тем менее надёжны механизмы защиты и компенсации.

Учитывая высокую заболеваемость с ВУТ у рабочих, контактирующих в течение смены с комплексом химических веществ и других неблагоприятных факторов производственной среды, в целях выявления лиц «группы риска» на фоне различного уровня адаптационных реакций, нами в плазме крови и смешанной слюне было проведено изучение ряда показателей, характеризующих состояние свободно-радикального окисления и антиокислительной защиты, как маркёров общей резистентности и формирования патологических состояний, предшествующих дизадаптации и развитию заболеваний. Обследуемые с учётом интенсивности воздействия химических загрязнителей были разделены на группы А и Б, в каждой из которой были выделены две подгруппы. В группу А вошли лица, имеющие производственный ингаляционный контакт с БР-1: подгруппа 1А - рабочие (n=36), имеющие производственный контакт с парами бензина до 5 лет; подгруппа 2А - рабочие (n=33), имеющие контакт - 5 лет и бо-лее. В группу Б вошли лица, имеющие в своей профессиональной деятельности производственный ингаляционный контакт со смесью БР-1 с хлорированными углеводородами (хлористый метилен, дихлорэтан-1,2): подгруппа 1Б - рабочие (n=44), имеющие производственный контакт со смесью БР-1 с хлорированными углеводородами до 5 лет; подгруппа 2Б - рабочие (n=42), имеющие производственный контакт со смесью БР-1 с хлорированными углеводородами в течение 5 и более лет.

У лиц, подвергшихся в своей профессиональной деятельности воздействию негативных факторов производственной среды в плазме крови, эритроцитах и слюнной жидкости обнаруживаются весьма существенные сдвиги в изучаемых показателях. В частности, в плазме крови, эритроцитах и слюне у обследованных лиц 1А и 1Б, особенно, во 2А и 2Б подгруппах, выявляется увеличение уровня ТБК-активных продуктов (таблица 3).

Интенсивность спонтанного свечения (Сп) в плазме крови и слюне у тех же обследованных лиц весьма значимо превышает исходное значение, в то время как усиление светосуммы излучения, регистрируемое в соответствующих подгруппах 1А и 1Б, в подгруппах 2А и 2Б резко увеличивается. Амплитуда быстрой вспышки (А) и максимальная амплитуда медленной вспышки (S) усиливается, а латентный период (π) во 2А и 2Б подгруппах у лиц, подвергнутых действию, как самого бензина-растворителя марки БР-1, так и в смеси с хлорированными углеводородами существенно снижается, что свидетельствует о падении уровня антиокислительных процессов в крови и ротовой жидкости (рис. 4).

На фоне усиления процессов СРО и липопероксидации в эритроцитах и слюнной жидкости у обследованных лиц группы А и Б обнаруживается в 1А подгруппе активация ферментов антиоксидантной защиты, в то время как в 2А подгруппе или у лиц, подвергшихся длительному и многократному воздействию бензина-растворителя, выявляется разнонаправленность их изменений. В частности, активность ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах и слюне у лиц 1А подгруппы существенно возрастает, во 2А подгруппе актив-

Таблица 3 - Содержание ТБК-активных продуктов в плазме крови, эритроцитах и смешанной слюне у работников производства резинотехнических изделий, $M \pm m$

Статистические показатели	Плазма крови	Эритроциты	Слюна
	нМ/мл	мкМ/г · Нв	нМ/мл
Контрольная группа, n=25	2,16±0,19	0,92±0,08	0,10±0,009
1А подгруппа, n=36	2,75±0,22	1,15±0,09	0,12±0,007
Р	<0,05	<0,01	<0,02
2А подгруппа, n=33	3,57±0,41	1,46±0,15	0,18±0,019
Р	<0,001	<0,001	<0,001
Р ₂	<0,05	<0,05	<0,05
1Б подгруппа, n=44	4,12±0,54	1,57±0,18	0,16±0,014
Р	<0,001	<0,001	<0,001
Р ₁	<0,05	<0,05	<0,05
2Б подгруппа, n=42	6,33±1,16	2,44±0,41	0,28±0,048
Р	<0,001	<0,001	<0,001
Р ₁	<0,001	<0,001	<0,001
Р ₂	<0,05	<0,05	<0,001

Примечание: Р - к контролю; Р₁ - к группе А; Р₂ - между подгруппами 1 и 2

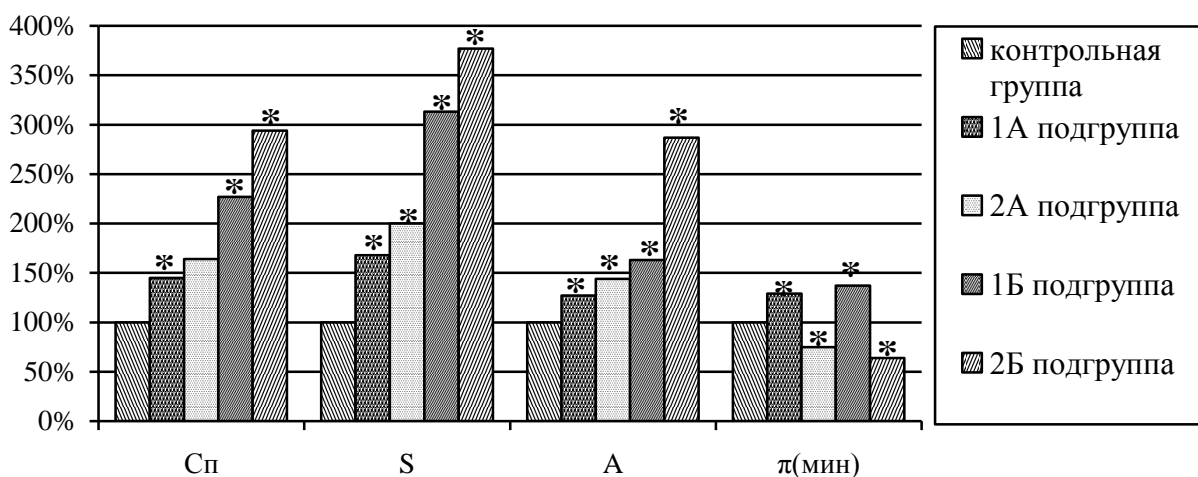
ность глутатионзависимых ферментов на фоне дальнейшего повышения каталазы и супероксиддисмутазы понижается. Аналогичная динамика изменений активности этих энзимов наблюдается и у лиц, подвергшихся действию смеси растворителей: в 1Б подгруппе отмечается нарастание активности ферментов, а во 2Б - напротив, она уменьшается (таблица 4).

Необходимо также отметить, что у рабочих, имеющих постоянный производственный контакт с растворителями в плазме крови статистически значимо снижается и уровень свободного глутатиона (рис. 5)

Таким образом, результаты исследований состояния процессов свободно-радикального окисления, липопероксидации и компонентов антиокислительной защиты у рабочих основных профессий производственных цехов изготовления резинотехнических изделий свидетельствуют, во-первых, об интенсификации свободно-радикальных процессов при действии органических растворителей.

Выраженность инициации СРО зависит от длительности производственного контакта с растворителями и от характера самого растворителя. Смесь бензина-растворителя марки БР-1 хлорированными углеводородами обладает более вы-

А



Б

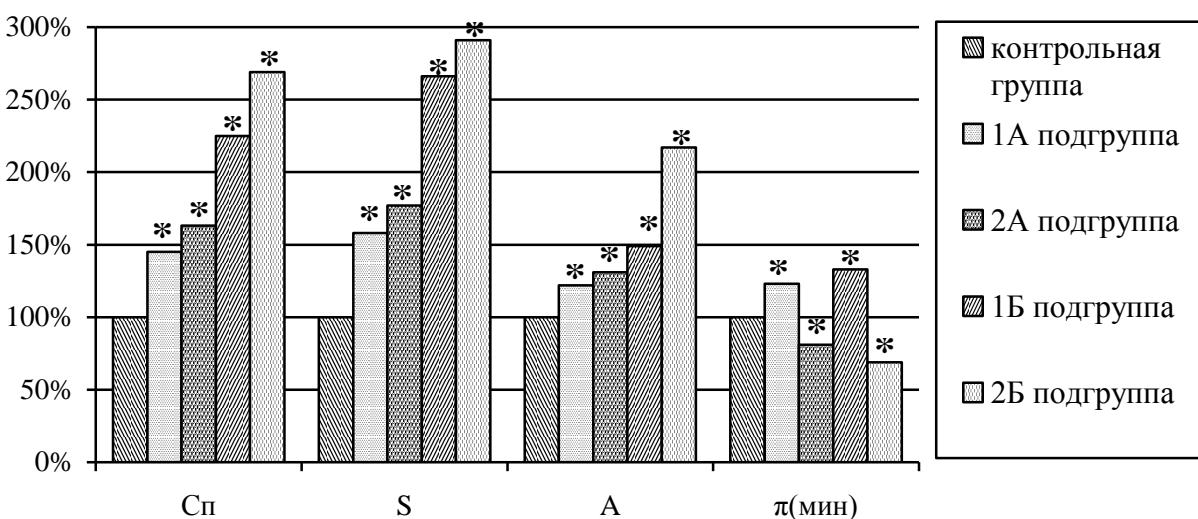


Рисунок 4. Показатели железоиндуцируемой ХЛ плазмы крови (А) и смешанной слюны (Б) у обследованных лиц, имеющих производственный контакт с органическими растворителями (в % к контролю).

раженным прооксидантным действием. Выявляется усиление процессов СРО у рабочих, имеющих профессиональный стаж работы в нефтехимическом производстве 5 и более лет. Во-вторых, однонаправленная динамика изменений показателей ХЛ плазмы крови и смешанной слюны, активности основных антиоксидантных ферментов в эритроцитах и смешанной слюне у рабочих позволяет использовать ротовую жидкость, как надёжный биосубстрат для скрининговых исследований с целью оценки состояния свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при действии органических растворителей могут

Таблица 4 - Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах у работников производства резинотехнических изделий, $M \pm m$

Статистические показатели	Изучаемые показатели			
	Каталаза	Супероксид-дисмутаза	Глутатион-пероксидаза	Глутатион-S-трансфераза
	усл. ед./мг · Нв		мкмоль/мг · Нв/мин	
Контрольная группа, n=25	25,5±1,2	1,24±0,04	16,2±0,84	10,12±0,46
1А подгруппа, n=36	29,4±1,5	1,45±0,09	18,1±0,42	11,48±0,49
Р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
2А подгруппа, n=33	31,9±2,5	1,69±0,14	14,1±0,51	9,00±0,30
Р	<0,02	<0,005	<0,05	<0,01
Р ₂	>0,5	<0,05	<0,001	<0,001
1Б подгруппа, n=44	36,3±2,4	1,81±0,14	21,6±1,91	14,62±1,25
Р	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
Р ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
2Б подгруппа, n=42	18,4±1,3	0,93±0,07	13,3±0,42	8,64±0,44
Р	<0,001	<0,001	<0,005	<0,02
Р ₁	<0,001	<0,001	<0,005	<0,02
Р ₂	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05

Примечание: Р - к контролю; Р₁ - к соответствующим подгруппам А; Р₂ - между подгруппами 1 и 2

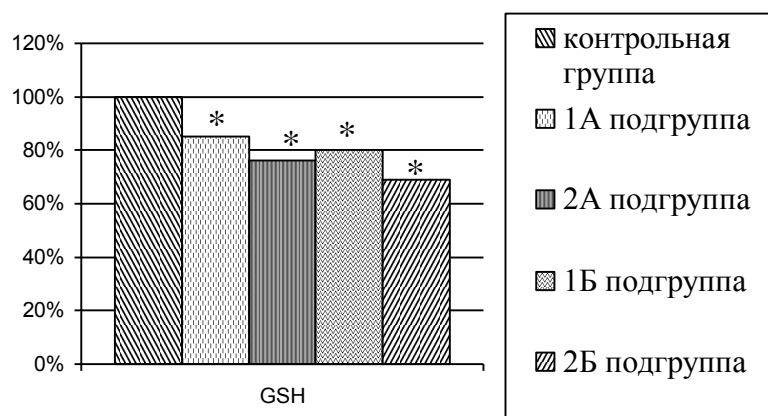


Рисунок 5. Содержание GSH в плазме крови у рабочих, контактирующих на производстве с органическими растворителями (в % к контролю).

изменяться разнонаправлено, что свидетельствует о необходимости исследования не отдельных показателей неферментативного и ферментативного звеньев системы, а их комплекса. В-четвёртых, состояние СРО-АОЗ как метаболического неспецифического компонента резистентности организма отражает выраженность адаптационных реакций к действию агрессивных факторов производственной среды.

В связи с вышесказанным, следующим этапом нашей работы явилось выявление степени адаптации у обследованных лиц к производственным условиям, поскольку на основе определения адаптационных реакций возможно прогнозирование развития заболеваний ещё до того, как появляются её клинические признаки.

Для характеристики адаптационных процессов, в системе свободно-радикальное окисление - антиоксиданты, в литературе [Г.Ю. Мальцев, А.В. Васильев, 1999; В.Н. Ракитский, Т.В. Юдина, 2006; Н.Н. Егорова, 2006] рассматривают соотношение различных показателей ХЛ: светосуммы свечения (S) и периода индукции (длительность латентного периода) или время от окончания быстрой вспышки до начала медленного свечения (π), зависящего от антиокислительной активности. При этом следует выделить три основных состояния адаптационных процессов: компенсации, характеризующейся усилением окисления и антиокисления или физиологическим уровнем соотношения этих процессов; напряжения, дифференцируемое противоположной направленностью изменений окисления и антиокисления; перенапряжения, заканчивающаяся срывом, ослаблением окисления и антиокисления.

Для оценки состояния адаптационных процессов, характеризующих общую резистентность организма обследованных работников производства резинотехнических изделий, нами предложен коэффициент адаптационного риска, рассчитываемый на основе уравнения с использованием показателей ХЛ плазмы крови и смешанной слюны: $КАР = Sp + A/\pi$, спонтанная светимость и амплитуда быстрой вспышки точно отражает интенсивность радикалообразования, чем светосумма свечения, характеризующая лишь способность биоматериала подвергаться окислению.

Результаты исследования представленные в таблице 5 показывают, что по мере увеличения стажа работы в условиях воздействия органических растворителей, используемых в производстве резинотехнических изделий, наблюдается повышение КАР, свидетельствующий о снижении общей резистентности организма работающих. Коэффициент адаптационного риска, у работников, имеющих производственный контакт более 5 лет (подгруппа 2А и 2Б), статистически значимо выше по сравнению с таковым у рабочих с производственным стажем менее 5 лет (подгруппа 1А и 1Б). Следовательно, по мере увеличения стажа работы напряжённость адаптационных процессов в организме работающих возрастает. Во-вторых, динамика изменений КАР, полученных при расчёте с использованием показателей ХЛ в плазме крови и смешанной слюне практически не отличаются, что позволяет при соблюдении определённых правил забора биоматериала использовать ХЛ слюны, как неинвазивный скрининговый метод оценки состояния адаптации. В-третьих, в величинах КАР существенных раз

Таблица 5 - Коэффициент адаптационного риска (КАР) работников производства резинотехнических изделий

Группа обследованных	Коэффициент адаптационного риска	
	Плазма крови	Смешанная слюна
Контрольная группа, n=25	4,18±1,20	4,65±1,20
Подгруппа 1А, n=36	4,21±1,22 P>0,5	4,84±1,33 P>0,5
Подгруппа 2А, n=33	8,21±1,60 P<0,05 P ₁ <0,05	8,05±1,10 P<0,05 P ₁ <0,05
Подгруппа 1Б, n=44	4,96±1,03 P>0,5	5,94±1,04 P>0,5
Подгруппа 2Б, n=42	11,78±2,33 P<0,02 P ₁ <0,05	12,75±2,04 P<0,01 P ₁ <0,05

Примечание. P - к контролю; P₁ - к группе А; P₂ - между подгруппами 1 и 2

личий между рабочими, контактирующими, в основном, с растворителем БР-1 (подгруппа А) и рабочими, имеющими производственный контакт с комбинированными растворителями (бензин-растворитель с хлорированными соединениями) не выявляется.

Индивидуальные расчёты КАР с учётом направленности изменений оксидантных показателей ХЛ и антиоксидантного потенциала плазмы крови и смешанной слюны позволяют установить, что у лиц контрольной группы коэффициент адаптационного риска колебался в пределах 3,0-5,46 (плазма крови) и 3,43-5,86 (смешанная слюна). В случае, если КАР не выходит за эти пределы у рабочих, контактирующих на производстве с органическими растворителями, адаптацию следует считать удовлетворительной или компенсированной. Увеличение данного показателя более верхней границы этих параметров в биосубстратах, обусловленное усилением процессов радикалообразования, на фоне повышения антирадикальной защиты, представляется как процесс напряжения адаптационных процессов. Увеличение адаптационного потенциала более верхней границы этих показателей, обусловленное повышением интенсивности радикалообразования на фоне снижения антирадикальной защиты, представляется как состояние перенапряжения или неудовлетворительной адаптации.

Данный подход позволяет установить, что из 155 обследованных работников 80 человек или 51,6% находились в состоянии удовлетворительной адаптации к условиям производства или с физиологическим уровнем общей резистентности организма, 59 человек (38,1%) - в состоянии напряжения и 16 человек (10,3%) - в состоянии перенапряжения адаптационных процессов (рис. 6). Следовательно, каждый десятый работник предприятия характеризуется пониженной резистентностью, что отражается на заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

В профессиональной группе 1А из 36 человек у 29 из них (80,6%) выявлена удовлетворительная адаптация, у 7 (19,4%) - напряжение адаптационных механизмов (рис. 7). В профессиональной группе 2А из 33 обследованных удовлетворительная адаптационная реакция на воздействие бензина-растворителя БР-1 в течение 5 лет и более установлена у 11 лиц (33,3%), напряжение механизмов

адаптации - у 6 лиц (18,2%), перенапряжение - у 16 лиц (48,5%). Рабочие, контактирующие с комбинированным растворителем, состоящим из смеси бензина с хлорированными углеводородами были выделены в подгруппы 1Б и 2Б в зависимости от длительности производственного стажа. В подгруппе 1Б из 44 обследованных лиц у 33 работников было выявлено состояние удовлетворительной адаптации, что составило 75%. У 10 человек (22,7%) из 44, процессы адаптации были в состоянии напряжения, а у 1 (2,3%) из 44 рабочих - перенапряжения (рис. 14). В подгруппе 2Б из 42 обследованных рабочих у 7 из них (16,6%) адаптационные процессы были в состоянии компенсации, у большинства обследованных выявилось напряжение механизмов адаптации - 26 человек (61,9%), а у 9 лиц (21,4%) - перенапряжения.

Таким образом, с учетом состояния процессов адаптации у рабочих, имеющих контакт с органическими растворителями, используемые в производстве резинотехнических изделий, можно выделить следующие группы:

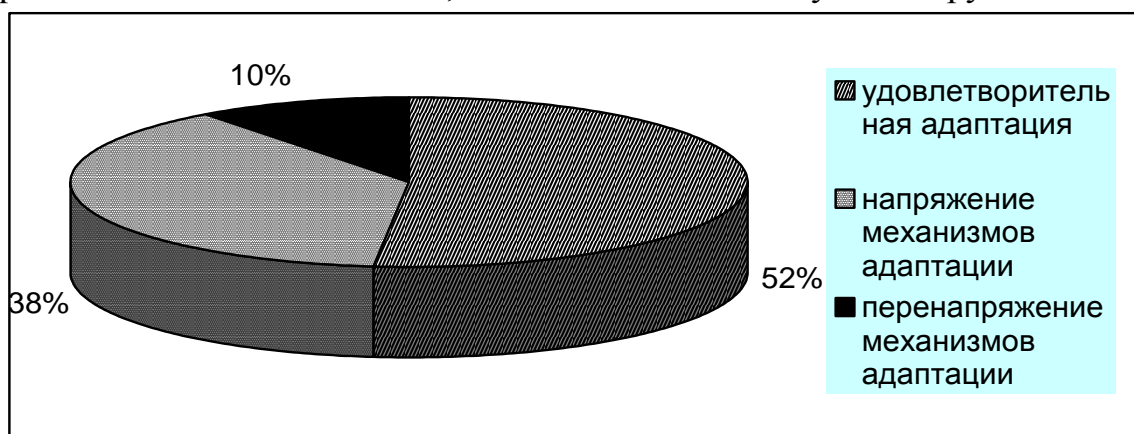


Рисунок 6. Распределение адаптационных реакций у работников ЗАО «Каучук», занятых в производстве резинотехнических изделий.

- первую группу рабочих, у которых процессы адаптации находятся в удовлетворительном состоянии и состоянии компенсации. В нее вошли 29 человек из подгруппы 1А, 33 - из подгруппы 1Б, 11 - из подгруппы 2А и 7 лиц из подгруппы 2Б. Всего 80 человек, что составило 51,6% от всех обследованных;
- вторую группу работников, у которых выявилось напряжение механизмов адаптации. В нее вошли 7 человек из подгруппы 1А, 10 - из подгруппы 1Б, 16 - из подгруппы 2А и 26 - из подгруппы 2Б. Всего 59 лиц, что составило 38,1% от обследованных;
- третью группу рабочих, у которых процессы адаптации находятся в состоянии перенапряжения. Эти лица по состоянию общей резистентности относятся к категории с повышенным риском развития заболеваний. В нее вошли 1 человек из подгруппы 1Б, 6 - из подгруппы 2А и 9 лиц из подгруппы 2Б. Всего 16 работников, что составило 10,3% от обследованных работников. Как видно, с увеличением стажа работы на данном производстве доля рабочих с напряжением и перенапряжением адаптационных механизмов возрастает, также как и увеличивается процент работников с напряжением и перенапряжением адаптации, которые по роду производственной деятельности контактируют с

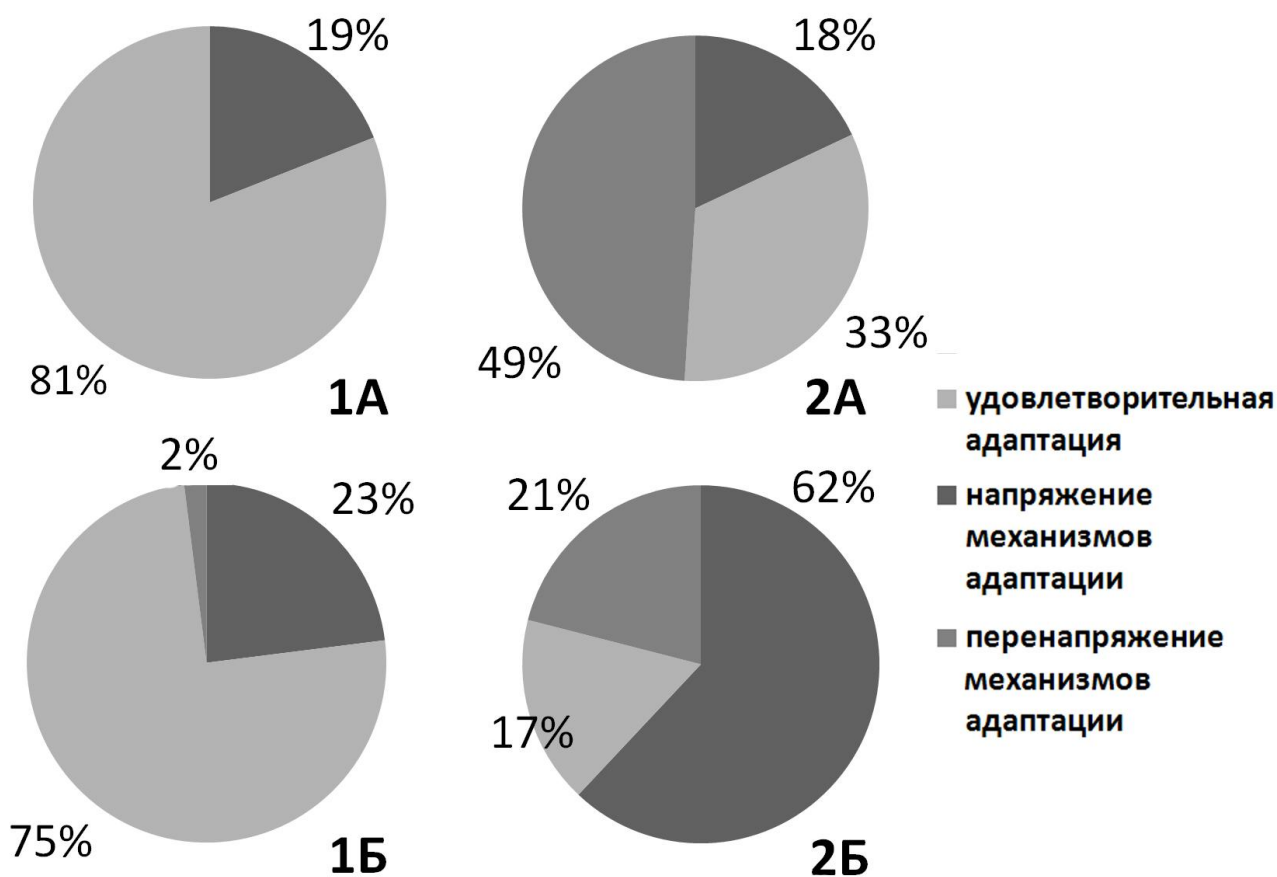


Рисунок 7. Степени адаптации у обследованных работников производства резинотехнических изделий в профессиональных группах 1А, 2А, 1Б, 2Б.

комбинированным растворителем, представляющим собой смесь бензина марки БР-1 с хлорированными соединениями.

Таким образом, на основании полученных данных по определению интенсивности процессов СРО и антиокислительной активности плазмы крови и смешанной слюны, удалось разработать количественные критерии, являющиеся способом оценки адаптационных ресурсов организма. Исследования биохимических показателей в биологических жидкостях у работающих в условиях влияния производственных загрязнителей дают возможность устанавливать выраженность воздействия факторов производственной среды, прежде всего химических, и состояние устойчивости ещё на стадиях адаптационных реакций организма до развития патологии, при отсутствии клинических признаков заболеваний, что позволяет своевременно проводить профилактические и оздоровительные мероприятия.

ВЫВОДЫ

1. Острое и хроническое ингаляционное воздействие бензина-растворителя марки БР-1 и его смеси с хлорированными углеводородами сопровождается в крови и тканях печени и головного мозга экспериментальных животных ускорением свободно-радикального окисления, выражающиеся в усилении интенсивности хемилюминесценции плазмы крови и тканей, а при многократном и

длительном поступлении поллютантов - накоплением ТБК-активных продуктов.

2. Изменение ферментативной и неферментной антиоксидантной системы, характеризуется в эритроцитах и тканях печени и головного мозга подопытных крыс в условиях хронической интоксикации органическими растворителями повышением активности каталазы и супероксиддисмутаза, фазовыми изменениями активности глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, снижением в плазме крови и тканях уровня восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп.

3. Направленность и выраженность сдвигов в процессах свободно-радикального окисления, активности антиоксидантной ферментативной и неферментной систем в плазме крови и эритроцитах в условиях хронической интоксикации при изолированном и комбинированном действии органических растворителей отражают изменения этих процессов в организме в целом.

4. У рабочих, подвергающихся в производственных условиях действию бензина-растворителя марки БР-1 и его смеси с хлорированными углеводородами, в крови и смешанной слюне выявляются изменения состояния свободно-радикальное окисление - антиоксидантная защита, характеризующиеся усилением свободно-радикальных процессов, интенсивности хемилюминесценции, накоплением продуктов липопероксидации, снижением ферментативной и неферментной системы антиоксидантной защиты.

5. Показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты крови и смешанной слюны являются информативными интегральными биомаркерами состояния адаптационных процессов организма работающих, в условиях влияния вредных факторов производственной среды.

6. У 38,1% рабочих производства резинотехнических изделий, контактирующих с органическими растворителями в течение 5 и более лет наблюдается напряжение, у 10,3% - перенапряжение механизмов адаптации к условиям труда, требующих проведения периодических лечебно-профилактических мероприятий. Основные показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности у рабочих цехов по производству резинотехнических изделий в 1,5-2,0 раза выше, чем у работников административно-управленческого аппарата. Установлена связь показателей заболеваемости со стажем работы в основных производственных цехах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Регистрацию интенсивности железоиндуцированной хемилюминесценции смешанной слюны или плазмы крови с расчётом адаптационного потенциала (отношение суммы спонтанного свечения и амплитуды быстрой вспышки в условных единицах к латентному периоду в минутах), можно использовать как скрининговый метод оценки уровня приспособительных реакций организма к условиям производственной среды.

При плановых профилактических медицинских осмотрах рабочих, контактирующих в условиях производства резинотехнических изделий с растворителями марки БР-1 и его смеси бензина-растворителя с хлорорганическими соединениями, рекомендуется проводить регистрацию хемилюминесценции сме-

шанной слюны с расчётом коэффициента адаптационного риска для выявления группы лиц с высокими значениями данного показателя (более 6.0 адаптационных единиц). Этим работникам необходимо подвергнуть углублённому клинико-лабораторному обследованию с целью уточнения признаков напряжения или перенапряжения процессов адаптации, выявления скрытых признаков хронической интоксикации органическими растворителями. Работникам, отнесённым к «группе риска» развития заболеваний, рекомендовать пройти без отрыва или с отрывом от производства лечебно-профилактические мероприятия, направленные на восстановление и повышение адаптационных ресурсов и общей резистентности организма.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК:

1. Шакирова, Э.Д. Состояние гормонального статуса и свободно-радикального окисления с антиоксидантной защитой у работников нефтехимической промышленности / Э.Д. Шакирова, Р.Н. Яппаров, О.В. Сидорчева, Р.Р. Абзалов // **Вестник РГМУ**. - 2007. - № 2 (55). - С.327-328.
2. Камиллов, Р.Ф. Окислительный стресс и свободно-радикальное окисление / Р.Ф. Камиллов, Т.В. Ханов, Р.Н. Яппаров, Д.Ф. Шакиров // **Казанский медицинский журнал**. - 2007. - № 4. - Т.88. - С.85-86.
3. Яппаров, Р.Н. Свободно-радикальное окисление у работников нефтехимической промышленности / Р.Н. Яппаров, Р.Ф. Камиллов, О.В. Сидорчева, Д.Ф. Шакиров // **Медицина труда и промыш. экология**. - 2007. - № 8. - С.14-19.
4. Состояние здоровья работников нефтехимической промышленности / Р.Ф. Камиллов, Р.Р. Абзалов, Т.В. Ханов, В.П. Кудрявцев, О.В. Сидорчева, Р.Н. Яппаров, Э.Д. Шакирова, Д.Ф. Шакиров // **Медицина труда и промыш. экология**. - 2008. - № 12. - С.10-15.
5. Камиллов, Р.Ф. Хемилюминесценция как метод оценки общей антиокислительной активности крови, слюны, слёзной жидкости и мочи / Р.Ф. Камиллов, Т.В. Ханов, Р.Н. Яппаров, Д.Ф. Шакиров // **Клин. лабораторная диагностика**. - 2009. - № 2. - С.21-24.
6. Способ прогнозирования донозологических состояний у работников химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности, имеющих контакт с повреждающими патогенными факторами химической природы / Р.Ф. Камиллов, Д.Ф. Шакиров, Ф.Х. Камиллов, Э.Д. Шакирова, Р.Н. Яппаров и др. // Патент на изобретение № 2325649 от 27.05.08.

В других изданиях:

7. Яппаров, Р.Н. Свободно-радикальное окисление как критерии оценки адаптационных процессов при действии химических факторов внешней среды / Р.Н. Яппаров, Т.В. Ханов, Р.Р. Абзалов, Р.Ф. Камиллов // **Вестник Российской военно-медицинской академии**. - 2008. - № 2. - Ч.2. - С.786-788.
8. Яппаров, Р.Н. Кислотные эритрограммы у подопытных животных, подвергнутых ингаляционному воздействию органических растворителей / Р.Н. Яппаров, В.П. Кудрявцев // «Новая идеология в единстве фундаментальной и клинической медицины». Материалы межрегиональной научно-практической конференции. - Самара, 2005. - С.220-223.
9. Яппаров, Р.Н. Изучение состояния здоровья при неблагоприятном воздействии факторов производственной среды и коррекция в условиях санаторно-профилакторного лечения / Р.Н. Яппаров, В.П. Кудрявцев, А.В. Мухарямов, Д.Ф. Шакиров // «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов. - Екатеринбург, 2005. - С.102-104.
10. Яппаров, Р.Н. Внутренняя мембрана митохондрий как чувствительная модель для оценки патохимических механизмов влияния химических загрязните-

- лей / Р.Н. Яппаров, Д.Ф. Шакиров // «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». Международный симпозиум. - Тюмень, 2005. - С.129-131.
11. Яппаров, Р.Н. Метаболические процессы в организме у рабочих химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности / Р.Н. Яппаров, Р.Ф. Камилов, Р.Н. Сагитов, Р.Ф. Камилов // «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения». Материалы 9-й Республиканской научно-практической конференции с Международным участием. - Рязань, 2005. - Вып. 9. - С.166-170.
12. Яппаров, Р.Н. Процессы перекисного окисления липидов в организме экспериментальных животных после ингаляционного воздействия химических загрязнителей / Р.Н. Яппаров // Актуальные проблемы и перспективы развития медико-профилактического дела в РФ. - Казань, 2006. - С.317-320.
13. Яппаров, Р.Н. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита в организме у рабочих нефтехимической промышленности / Р.Н. Яппаров, Т.В. Ханов, Д.Ф. Шакиров // Материалы 1-й конференции молодых учёных медико-биологической секции Поволжской ассоциации государственных университетов. - Ульяновск, 2007. - С.84-85.
14. Яппаров, Р.Н. Влияние патогенных факторов производственной среды на показатели биохимии крови, слюны и мочи работников нефтехимической промышленности / Р.Н. Яппаров, Р.Р. Абзалов, Э.Д. Шакирова, Д.Ф. Шакиров // «Актуальные проблемы медицинской науки и образования». Сборник трудов Межрегиональной научной конференции. - Пенза, 2007. - С.4-6.
15. Яппаров, Р.Н. Состояние свободно-радикального окисления у рабочих нефтехимической промышленности / Р.Н. Яппаров, Р.Р. Абзалов, Т.В. Ханов // Материалы X Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. - Москва, 2007. - Т.2. - С.989-991.
16. Яппаров, Р.Н. Влияние негативных факторов воздушной среды нефтехимической промышленности на показатели крови, слюны и мочи у рабочих / Р.Н. Яппаров, Д.Ф. Шакиров, О.В. Сидорчева, Р.Р. Абзалов // Вятский медицинский вестник. - 2007. - № 4. - С.173-176.
17. Яппаров, Р.Н. Критериальная значимость свободно-радикального окисления для оценки вредности и опасности производственных загрязнений / Р.Н. Яппаров // Астраханский медицинский журнал. - 2008. - № 3. - Т.3. - С.294-297.
18. Яппаров, Р.Н. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита в организме у рабочих и лечебно-оздоровительные мероприятия, проводимые в условиях санаторно-профилакторного лечения / Р.Н. Яппаров, Р.Ф. Камилов, Д.Ф. Шакиров // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2008. - № 5. - Т.13. - С.136-138.
19. Яппаров, Р.Н. Состояние здоровья работников нефтехимической промышленности и эффективность оздоровительных мероприятий / Р.Н. Яппаров, Т.В. Ханов, Р.Ф. Камилов, Д.Ф. Шакиров // Университетская наука: теория, практика, инновация. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ, сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН. - Курск, 2009. - Т.1. - С.280-284.
20. Яппаров, Р.Н. Оздоровительные мероприятия, проводимые для работников нефтехимической промышленности в условиях профилактория / Р.Н. Яппаров, Р.Ф. Камилов, Д.Ф. Шакиров, Ф.Х. Камилов // Профилактическая медицина в России: истоки и современность. Всероссийская конференция с Международным участием. - Казань, 2009. - Т.2. - С.108-109.
21. Камилов, Р.Ф. Состояние здоровья работников производства резиновых и резинотехнических изделий нефтехимической промышленности / Р.Ф. Камилов, Р.Н. Яппаров, В.М. Самсонов, Д.Ф. Шакиров // Медицинский вестник Башкортостана. - 2009. - № 5. - С.10-17.
22. Шакиров, Д.Ф. Состояние устойчивости эритроцитов как биологические маркёры на воздействия хлорированных и ароматических углеводородов, органических растворителей и их критериальная значимость / Д.Ф. Шакиров, Р.Н. Яппаров, В.М. Самсонов, Р.Ф. Камилов // «Современные проблемы гигиенической науки». Всероссийская научно-практическая конференция с Международным участием. - Уфа, 2010. - С.231-236.

СПИСОК НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

A - амплитуда быстрой вспышки хемилюминесценции
АОЗ - антиоксидантная защита
АП - адаптационный потенциал
АУА - административно-управленческий аппарат
БР-1 - бензин-растворитель марки БР-1
ЗВУТ - заболеваемость с временной утратой трудоспособности
GSH - восстановленный глутатион
КР - комбинированный растворитель (смесь БР-1 и ХУ)
 $tg<\alpha$ - крутизна нарастания медленной вспышки хемилюминесценции
Max - максимальная амплитуда медленной вспышки хемилюминесценции
ЛПО - липопероксидация
ПОЛ - перекисное окисление липидов
ПДК - предельно допустимая концентрация
 π - период индукции или латентный период хемилюминесценции
СРО - свободно-радикальное окисление
СОД - супероксиддисмутаза
Сп - спонтанное свечение хемилюминесценции
S - светосумма свечения хемилюминесценции
SH - сульфгидрильные группы
ХЛ - хемилюминесценция
ХУ - хлорированные углеводороды (хлористый метилен и 1,2-дихлорэтан)