



Медицина труда и экология человека

2019. №2

Сетевое издание ISSN 2411-3794

12+

uniimtech.ru

Медицина труда и экология человека

2019, №2

ISSN 2411-3794

Occupational health and human ecology

2019, №2

Учредитель

Федеральное бюджетное учреждение науки

«Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»

Главный редактор – А.Б. Бакиров, д.м.н., проф., академик АН РБ – директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»

Зам. главного редактора – Г.Г. Гимранова, д.м.н.

Редакционный совет:

А.Ю. Попова, д.м.н., проф. (Россия, Москва),
С.П. Алиев, д.м.н., проф. (Таджикистан, Душанбе),
И.В. Бухтияров, д.м.н., проф. (Россия, Москва),
А.И. Верещагин, к.м.н. (Россия, Москва),
Н.В. Зайцева, д.м.н., ак. РАН (Россия, Пермь),
А.В. Зеленко, к.м.н. (Белоруссия, Минск),
Г.Е. Косяченко, д.м.н. (Белоруссия, Минск),
И.З. Мустафина, к.м.н. (Россия, Москва),
В.Н. Ракитский, д.м.н., ак. РАН (Россия, Москва), С.Х.
Сарманаев, д.м.н., проф. (Россия, Москва),
С.А. Горбанев, д.м.н. (Россия, Санкт-Петербург),
И.В. Май, д.б.н., проф. (Россия, Пермь),

Ю.А. Рахманин, д.м.н., проф. (Россия, Москва),
Р.С. Рахманов, д.м.н., проф. (Россия, Новгород),
А.Я. Рыжов, д.б.н., проф. (Россия, Тверь),
Е.Г. Степанов, к.м.н. (Россия, Уфа),
В.Ф. Спиринов, д.м.н., проф. (Россия, Саратов),
С.И. Сычик, к.м.н. (Белоруссия, Минск),
В.А. Тутельян, д.м.н., проф. (Россия, Москва),
Х.Х. Хамидулина, д.м.н., проф. (Россия, Москва),
С.А. Хотимченко, д.м.н., проф. (Россия, Москва),
Т.Н. Хамитов, к.м.н. (Казахстан, Караганда),
А.Н. Данилов, д.м.н., проф. (Россия, Саратов),
В.Б. Гурвич, д.м.н. (Россия, Екатеринбург),
И.К. Романович, д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия:

Э.Т. Валеева, д.м.н. (Россия, Уфа),
Т.В. Викторова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),
М.Г. Гайнуллина, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),
Т.Р. Зилькарнаев, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),
Л.М. Каримова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),
Л.К. Каримова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),

В.О. Красовский, д.м.н. (Россия, Уфа),
Р.А. Сулейманов, д.м.н. (Россия, Уфа),
З.Р. Тергулова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа)

Редакция

зав. редакцией – Каримов Д.О.
отв. секретарь – Юламанова Г.М.

переводчики – Палютина З.Р., Башарова Г.М.
корректор – Нурғалиева Р.Р.
технический редактор – Батисова С.М.

Адрес редакции: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан,
город Уфа, улица Степана Кувыкина, дом 94
Тел.: (347) 255-19-57, Факс: (347) 255-56-84

E-mail: journal@uniimtech.ru

Электронная версия журнала — на сайте <http://uniimtech.ru/>

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ СВЯЗИ, ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И
МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ 27.07.2015, НОМЕР СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭЛ № ФС77-62546

Перепечатка текстов без разрешения редакции запрещена.

При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна.

Возрастное ограничение: 12+. Подписано в печать: 20.06.2019

©ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 2019

5 О РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФБУН «УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» (К 100-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН)

Бакиров А.Б., Гимранова Г.Г.

14 АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Сулейманов Р.А., Бакиров А.Б., Давлетнуров Н.Х., Степанов Е.Г., Валеев Т.К., Туктарова И.О.

24 ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ РАБОТНИКОВ ЖИВОТНОВОДЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ

Масягутова Л.М., Гизатуллина Л.Г.

30 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА ФТАЛАТОВ

Власова Н.В., Берг А.В., Карамова Л.М.

38 ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАЗНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИИ ВНИМАНИЯ СТУДЕНТОВ ТЕХНИЧЕСКОГО ВУЗА В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ И ПРИ МУЗЫКАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Ахмедьянова З.И., Галеева А.Р., Красовский В.О.

45 ДИАГНОСТИКА РАННИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПТИЦЕВОДСТВА

Тимашева В.Г., Масягутова Л.М., Репина Э.Ф., Фагамова А.З.

53 ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА СНК1 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю.

57 СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У РАБОТНИКОВ ПРИ НАЛИЧИИ ХРОМА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Садрутдинова Г.Р., Масягутова Л.М., Чудновец Г.М., Газизова Н.Р.

63 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА ПРИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА НА КУЛЬТУРЕ ГЕПАТОЦИТОВ МН22А

Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В., Данилко К.В., Гимадиева А.Р.

69 ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ КАДМИЯ В ПЕЧЕНИ И ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Даукаев Р.А.

75 АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ GCLC В GSTT ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

Валова Я.В., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С.

80 ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ У БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СМЕСИ КОНСЕРВАНТОВ

Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Курилов М.В., Кутлина Т.Г., Тимашева Г.В.

84 ПРЕВАЛЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МЕДРАБОТНИКОВ

Карамова Л.М., Хафизова А.С., Чурмантаева С.Х., Гирфанова Л.В., Вагапова Д.М., Обухова М.П., Чудновец Г.М., Тихонова Т.П., Нурмухаметова А.А.

92 ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У РАБОТНИКОВ АГРОПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА

Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б.

101 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОРГАНИЗМОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Кутлина Т.Г., Валова Я.В.

УДК 001:061.6

**О РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ФБУН «УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
(К 100-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН)**

Бакиров А.Б.^{1,2}, Гимранова Г.Г.^{1,2}

¹ ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

В марте 2019 года в Башкортостане прошли масштабные мероприятия, приуроченные к 100-летию образования республики. Были объявлены результаты социального, политического и экономического развития Башкортостана за обозначенный период. Итоги научной деятельности за всю историю существования подвели и в ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека».

Обобщены итоги научной деятельности за всю историю существования ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». В период становления основным направлением научно-исследовательской деятельности института стало изучение гигиенических условий труда и состояния здоровья рабочих нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей промышленности.

В настоящее время важнейшими направлениями научных исследований являются актуальные проблемы медицины труда, экология человека, гигиена окружающей среды, охрана здоровья промышленных рабочих и населения в регионе с преимущественным развитием нефтяной, нефтеперерабатывающей, нефтехимической и химической промышленности.

В институте проводятся исследования аналогичных проблем и в других отраслях экономики, в том числе цветной металлургии, горнорудной промышленности, агропромышленном комплексе, здравоохранении.

Для цитирования: Бакиров А.Б., Гимранова Г.Г. О результатах научной деятельности ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» (к 100-летию образования Республики Башкортостан). Медицина труда и экология человека. 2019; 2: 5-13

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10015>

**THE RESULTS OF RESEARCH ACTIVITIES OF UFA INSTITUTE OF
OCCUPATIONAL HEALTH AND HUMAN ECOLOGY
(TO THE 100-TH ANNIVERSARY OF THE REPUBLIC OF
BASHKORTOSTAN FOUNDATION)**

Bakirov A.B.^{1,2}, Gimranova G.G.^{1,2}

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²FSBEI HE «Bashkir State Medical University» MZ RF, Ufa, Russia

In March 2019, large-scale events were held in Bashkortostan, dedicated to the 100th anniversary of the Republic. The results of the social, political and economic development of Bashkortostan within this period were announced. The results of research activities of the Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology were also generalised.

The results of research activities carried out at the Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology have been summarized. During the foundation period, the mainstream of the Institute research activities was the study of hygienic working conditions and the health status of workers in oil-extraction and oil-refining industry.

Currently, the most important areas of research are relevant issues of occupational health, human ecology, environmental hygiene, health protection of industrial workers and the population in the region with the predominant development of oil, petrochemical and chemical industries.

The studies on similar problems in other economic sectors including non-ferrous metallurgy, the mining industry, the agro-industrial complex, and public health are currently underway at the Institute.

For quotation: Bakirov A.B., Gimranova G.G. *The results of research activities of ufa institute of occupational health and human ecology (to the 100-th anniversary of the Republic of Bashkortostan foundation). Occupational health and human ecology. 2019; 2: 5-13*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10015>

Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» (ранее — Уфимский НИИ гигиены и профзаболеваний) организовано на основании приказа Минздрава РСФСР № 367 от 19 сентября 1955 года. Открытие института было связано с началом интенсивной добычи и переработки башкирской нефти, что повлекло за собой необходимость изучения санитарно-гигиенических условий труда и профилактики профессиональных заболеваний в этой отрасли.

Основным направлением научно-исследовательской деятельности института стало изучение гигиенических условий труда и состояния здоровья рабочих нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей промышленности.

В связи с возникновением необходимости изучения загрязнения окружающей среды в районах размещения нефтедобывающих и нефтеперерабатывающих предприятий их выбросами в атмосферу и водоемы были организованы лаборатория гигиены атмосферного воздуха; лаборатория гигиены воды и санитарной охраны водоемов, которые были объединены с лабораторией атмосферного воздуха в отдел гигиены окружающей среды (ныне — отдел медицинской экологии), созданы лаборатория промышленной токсикологии, промышленно-санитарной химии, научно-организационный отдел.

Работы специалистов института высоко оценивались не только в нашей республике, но и во всем Советском Союзе. Уфимский институт был в числе первых, где были созданы и успешно развивались такие новые направления, как гигиена труда, профессиональная патология и токсикология в нефтяной и нефтехимической промышленности, гигиена и профессиональная патология женского труда, гигиена труда подростков, гигиена окружающей среды.

Учеными института были разработаны физиолого-гигиенические характеристики нескольких десятков новых производств нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей, нефтехимической, газовой и микробиологической промышленности (д.м.н. Чевпцов В.Р., к.м.н. Лядова Е.В., Коваленко А.И., д.м.н. Трофимов В.А., Полянский В.А., Бойко В.И., Монкевич А.К., Еникеева И.А.).

Научные исследования легли в основу обоснования предельно допустимых концентраций (ПДК) сотен новых химических веществ, изучены токсические свойства более 200 новых химических соединений, разработано и освоено около ста новых методов исследований, подготовлены десятки санитарных правил, выдано более пятисот рекомендаций по оздоровлению производственной и окружающей среды и улучшению состояния здоровья рабочих и населения. Наиболее значительные результаты научных исследований экспонировались в павильоне «Здравоохранение» ВДНХ СССР.

Институтом были выполнены крупные государственные заказы по гигиенической оценке санитарно-защитных зон таких гигантов, как Оренбургский и Астраханский газоконденсатные комбинаты, изучены условия труда на строительстве крупнейших магистральных нефтепроводов «Надым-Пунга», «Уренгой-Помары-Ужгород», институту в значительной степени принадлежит первенство в гигиенической оценке объектов добычи нефти и газа в Западной Сибири, он являлся главным экспертом на этапах проектирования и исследования реальной гигиенической и экологической ситуации в Нижнекамске и Павлодаре, в Мозыре и Астрахани, в Казахстане и Когалыме и многих других регионах страны. Сотрудниками института впервые была разработана вахтово-экспедиционная форма организации труда, которая впоследствии получила широкое распространение и в других отраслях промышленности.

С 1997 до 2011 гг. институт как Сотрудничающий Центр Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по медицине труда во взаимодействии с Иллинойским университетом (Чикаго, США) и Институтом медицины труда Российской Академии медицинских наук (Москва) в рамках Глобальной стратегии ВОЗ по медицине труда для всех (WHO Global Strategy on Occupational Health for All) участвовал в выполнении проектов:

- «Научные обоснования для критериев риска на рабочем месте в современной нефтехимической промышленности»;
- «Оценка условий труда и особенности формирования здоровья медицинских работников Республики Башкортостан в современных условиях»;
- «Медико-биологические последствия диоксинов»;
- «Пилотное внедрение Европейской модели управления здоровьем, окружающей средой и безопасностью «HESSME» в сельском хозяйстве»;
- «Физиолого-гигиеническая диагностика безвредного стажа как универсальная оценка и прогноз профессионального риска здоровья работника в нефтегазодобывающей промышленности»;
- «Экологические и профессиональные критерии риска работников производств и населения, проживающего на территории размещения нефтехимических производств».

В настоящее время важнейшими направлениями научных исследований являются актуальные проблемы медицины труда, экология человека, гигиена окружающей среды, охрана здоровья промышленных рабочих и населения в регионе с преимущественным развитием нефтяной, нефтеперерабатывающей, нефтехимической и химической промышленности.

В институте проводятся исследования аналогичных проблем и в других отраслях экономики, в том числе цветной металлургии, горнорудной промышленности, агропромышленном комплексе, здравоохранении.

Выполнение научно-исследовательских работ ведется в научных подразделениях, осуществляющих исследования по гигиене труда, медицинской экологии, общей и коммунальной гигиене, профессиональной патологии, гигиене питания, а также в подразделениях теоретического профиля, разрабатывающих проблемы медицинской генетики и токсикологии, иммунологии.

За последние годы учеными института большое внимание уделяется изучению теоретических и практических аспектов анализа и оценки профессиональных и экологических техногенных рисков и разработке системы управления рисками, разработке научно-методических основ изучения особенностей формирования профессиональных и производственно обусловленных, социально значимых неинфекционных заболеваний у работников основных отраслей промышленности РБ, разработке гигиенических рекомендаций для оптимизации условий проживания населения.

С 2006 по 2010 гг. в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути обеспечения» выполнены следующие научные исследования.

Изучение закономерностей формирования окислительного стресса при воздействии антропогенных ядов. Впервые на основании анализа литературы и экспериментальных исследований проведена комплексная оценка роли окислительного стресса в механизме прооксидантного действия промышленных ядов (дихлорэтана, совтола, хлорфенолов), острой гипоксии и иммобилизационного стресс-синдрома.

Разработана новая модель хронической гепатопатии. Получены новые данные о сравнительной эффективности тиетазола и комплекса лекарственных средств (рецептуры), включающих цитохром С (цитомак), витамины группы В и оксиметилурацил при хроническом поражении печени хлорфенолами. В условиях профилактического и лечебного применения тиетазол оказывает выраженный антидотный эффект при смертельном отравлении 2,4-дихлорфенолом.

Совместные исследования с Институтом органической химии УНЦ РАН позволили сформировать новое направление по синтезу комплексных соединений (фармакологических комплексов) и определить перспективы их применения при патологиях (повреждениях), сопровождающихся развитием окислительного стресса.

Научно обоснована система управления профессиональными рисками на основе гигиенической оценки производственной среды у рабочих химической промышленности. На основании анализа проблем медицины труда, сложившихся в современных социально-экономических условиях на химических производствах (на примере хлорорганического синтеза), разработан методический подход к оценке профессионального риска ущерба здоровью и управлению им. Выявлены многоуровневые морфофункциональные нарушения в органах и системах организма, характеризующиеся повышением ферментной активности, мембраноповреждающим эффектом, снижением антиоксидантных функций, липидемией, сдвигами в клеточных структурах крови, гемостазе, подавлением иммунитета, аутоиммунитацией, вегетативно-сосудистой дезрегуляцией. Их выраженность и вариабельность могут служить критериями оценки степени ущерба здоровью.

Предложена схема стандарта в медицине труда, включающая концептуальную модель оценки и управления риском, основанную на комплексе показателей, отражающих ассоциативные связи условий труда и состояния здоровья для разных степеней вредности, алгоритм действий врача при распознавании производственно обусловленных заболеваний.

Проведены исследования управления профессиональными рисками на основе гигиенической оценки производственной и окружающей среды у работающих в горнодобывающей промышленности. Получены новые научные данные, характеризующие особенности формирования хронических неинфекционных заболеваний под влиянием производственных факторов у рабочих, занятых подземной добычей и переработкой медно-цинковых руд в современных условиях, определена частота и структура профессиональных заболеваний. Результаты исследований позволили выявить высокую частоту профессиональной заболеваемости, значительную распространенность среди горнорабочих хронических неинфекционных заболеваний, в частности сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и ряда нарушений в метаболическом статусе, разработать научно обоснованные комплексы мероприятий, направленных на первичную и вторичную профилактику наиболее распространенных хронических неинфекционных и профессиональных заболеваний с использованием современных медицинских технологий.

Научно обоснованы медико-гигиенические и социальные критерии безопасности проживания и трудовой деятельности работников сельского хозяйства. Проведен эпи-

демиологический и медико-статистический анализ особенностей формирования состояния здоровья сельских жителей.

По гигиеническим критериям определена классификация водных объектов в зависимости от интенсивности загрязнения. Наибольший удельный вклад в общую загрязненность поверхностных водоемов вносят ртуть, марганец, цинк, медь, железо, никель, сульфаты, фенол, нефтепродукты.

Характер накопления металлов в продовольственном сырье и пищевых продуктах отражает уровень геохимической и антропогенной нагрузки на регион. Отмечен повышенный уровень в молоке — меди, хрома, никеля, свинца и ртути; в мясе — хрома, никеля и цинка; в продукции растениеводства — хрома, никеля, кадмия, свинца и цинка. Микроэлементный состав молока отражает региональные особенности загрязнения и может быть использован в качестве интегрального биогеохимического показателя.

«Медико-биологические последствия воздействия диоксинов». Впервые в мировой практике проводились многолетние динамические комплексные исследования в закрытой когорте рабочих, экспонированных хлоракногенными концентрациями диоксинов на производстве 3,4,5-Т в 1965–1967 гг. Изучена клиническая картина острых и хронических отравлений. Установлены ранние признаки нарушения здоровья, выделены органы-мишени, поражающиеся диоксинами, определены диагностически значимые признаки отравления.

Дано описание отсроченных нарушений здоровья, особенности формирования здоровья в постконтактном периоде в течение всей последующей жизни после прекращения контакта с диоксинами и перенесенного отравления. Определены критерии диоксиновой обусловленности выявленных нарушений здоровья, степень их риска.

Научно обоснованы меры профилактики, диагностики, лечения, реабилитации пострадавших от воздействия диоксинов и сохранения здоровья работающих на диоксиноопасных производствах.

Определены эколого-гигиенические и профессиональные риски в условиях эксплуатации предприятий нефтепереработки и нефтехимии.

Разработанные методики определения содержания алкилфенолов в атмосферном воздухе создают основу для оптимизации санитарного и экологического контроля загрязнения окружающей среды.

Предложены рекомендации по снижению уровней загрязнения природной среды нефтеперерабатывающими и нефтехимическими предприятиями, включающие мероприятия в источниках нефтехимических загрязнений, мероприятия по оздоровлению окружающей среды, мероприятия по совершенствованию санитарного надзора.

С 2011 по 2015 гг. в рамках Отраслевой программы «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» выполнены исследования, связанные с изучением *гигиенической безопасности водоснабжения сельского населения*. Многолетние наблюдения показывают, что в районах интенсивной нефтедобычи наблюдается загрязнение пресных подземных вод комплексом токсичных соединений (бор, бром, стронций, нефтепродукты, фенолы, бензол и др.) вследствие увеличивающихся объемов нефтепромысловых сточных вод и коррозии нефтепромыслового оборудования. Определены канцерогенные и неканцерогенные риски, связанные с использованием питьевых вод этих территорий.

Результаты оценки неканцерогенного риска, связанного с использованием питьевых вод, свидетельствуют о том, что для жителей изучаемых территорий существует опасность развития патологии со стороны системы крови (превышает допустимое значение в 5,77 раза), сердечно-сосудистой системы (в 5,75 раза). Выявлены также достаточно высокие (сигнальные) показатели риска развития патологии со стороны костной системы, обусловленные

присутствием стронция, почек, связанные с повышенным содержанием в подземных водах кальция и лидана.

Оценка и управление профессиональным риском нарушения здоровья работников, занятых добычей и первичной переработкой нефти. Обоснована модель системы оценки и управления рисками в нефтедобывающей промышленности. Разработана система мер по сохранению здоровья нефтяников, направленная на снижение риска формирования профессиональных, производственно обусловленных заболеваний, включающая меры первичной и вторичной профилактики.

Разработанная система мер по сохранению здоровья нефтяников, направленная на снижение риска формирования профессиональных, производственно обусловленных заболеваний, включающая меры первичной и вторичной профилактики, внедрена в практику лечебно-профилактических учреждений Республики Башкортостан, обслуживающих работников ОАО АНК «Башнефть», ОАО «Сургутнефтегаз».

Научно обоснованы безопасные условия труда в нефтехимических производствах на основе оценки профессионального риска. Впервые выявлены генетические маркеры риска развития отдельных нозологических форм профессиональных заболеваний у работников различных химических производств. Установлено, что аллели Pro и dup16 гена супрессора опухолевого роста TP 53 повышают риск развития профессиональных онкологических заболеваний кожи у работников производства непрерывного стекловолокна; у работников производства гептила генотип Val/Val гена GSTP1 рекомендован в качестве маркера устойчивости организма к действию гепатотропных веществ.

Результаты исследований внедрены на промышленных предприятиях химической промышленности: ОАО «Газпром нефтехим Салават», ОАО «Нижнекамскнефтехим», ОАО «Стеклолит»; Региональном управлении № 20 ФМБА России, Росхимпрофсоюзе Республики Башкортостан, что позволило добиться улучшения условий труда на ряде производств, снизить производственно обусловленную заболеваемость, заболеваемость с ВУТ. С экономической точки зрения внедрения позволили сохранить предприятиям до 50–70 млн рублей в год.

Изучена распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у работников нефтяной, нефтехимической промышленности и разработаны меры профилактики. На основании проведенных исследований разработан комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья работников, включающих раннее выявление заболеваний, причин и условий их возникновения, а также на устранение отрицательного воздействия факторов внутренней и внешней среды на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях.

Разработаны новые подходы к профилактике поврежденной печени при воздействии химических веществ техногенного происхождения. Проведены экспериментальные исследования по изучению гепатопротекторной эффективности оксиметилурацила и 6 новых комплексных соединений производных пиримидина с дикарбоновыми кислотами, изучены антигипоксические свойства 9 новых комплексов. Установлено, что в основе гепатозащитного действия комплексных соединений лежит их благоприятное влияние на перекисное окисление липидов и ферменты антиоксидантной защиты. Показано, что важнейшим механизмом гепатопротекторного действия комплексных соединений является их антигипоксическая активность.

Проведены экспериментальные исследования по моделированию гепаторенального синдрома при остром поражении организма животных тетрахлорметаном, проведено изучение дезинтоксикационной функции печени по показателям кинетики реакций азотистого метаболизма в условиях гепатопротекции. Полученные результаты исследований свидетель-

ствуют о сопряженности патологических процессов, происходящих в печени, поджелудочной железе и почках под воздействием гепатотоксикантов.

С помощью метода ДНК-комет проведен анализ эффективности производных пиримидина на репарационную активность в клетках, подвергавшихся воздействию токсиканта. Показано, что указанные соединения оказывают активизирующее действие на репарационные процессы в клетках.

Проведенные экспериментальные исследования позволили установить доклинические метаболические нарушения, сформулировать принципы выявления токсических гепатопатий и предложить программу обследования лиц, контактирующих с потенциальными гепатотоксикантами.

«Роль иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических аспектов в развитии профессиональных аллергических заболеваний работников промышленных предприятий». Разработан алгоритм прогнозирования риска развития профессиональных аллергических заболеваний. Найденные молекулярно-генетические маркеры позволяют более детально проводить периодические медицинские осмотры с целью выявления восприимчивых к аллергопатологии индивидов, что в дальнейшем позволит оградить их от воздействия вредных веществ для предотвращения развития тяжелых профессиональных заболеваний.

Научно обоснованы региональные эколого-гигиенические риски с целью обеспечения безопасности проживания населения. Воздух населенных мест в районах размещения крупных нефтеперерабатывающих и нефтехимических комплексов загружен сложным составом химических веществ, и уровень этого загрязнения не удовлетворяет существующим гигиеническим требованиям. Основными вредными веществами являются углеводороды, оксид и диоксид серы, диоксид азота, сероводород, аммиак, фенол и др.

Материалы исследований позволили обосновать основные приоритетные факторы опасности, формирующие главный вклад в риски для здоровья населения на территориях размещения предприятий нефтехимии и нефтепереработки с учетом развития новых технологий и производств: взвешенные вещества, сероводород, бензол, серы диоксид, оксид этилена, 1,3-бутадиен, пары серной кислоты, формальдегид, ксилол, толуол, изопропилбензол, этилбензол, бенз(а)пирен, тетрахлорметан, аммиак, фенол, диметиламин, предельные углеводороды.

Присутствие этих химических веществ в атмосфере населенных мест обуславливает увеличение риска повышенной смертности населения, распространенности болезней органов дыхания, крови и кроветворных органов, иммунной и центральной нервной системы, злокачественных новообразований.

С 2016 г. выполняются фундаментальные и прикладные научные исследования Отраслевой научно-исследовательской программы «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» по 16 НИР:

«Изучение воздействия тяжелых металлов на живые системы и разработка новых методов их детоксикации»;

«Исследование патогенетических механизмов действия химических веществ, имеющих гепатотоксические и канцерогенные эффекты и разработка новых способов защиты человека»;

«Подготовка научных обоснований по оценке риска при установлении гигиенических нормативов и принятии санитарных мер в соответствии с международными стандартами»;

«Совершенствование методических подходов по обеспечению гигиенической безопасности почвенного покрова и питьевого водоснабжения на отдельных территориях крупных промышленных центров и сельских населенных пунктов»;

«Разработка принципов снижения рисков воздействия промышленных аэрозолей на здоровье работников»;

«Научное обеспечение гигиенических исследований и разработка управленческих решений по санитарно-гигиенической оптимизации условий труда и повышения уровня здоровья трудоспособного населения России»;

«Гигиенические аспекты оценки и управления профессиональным риском (в том числе индивидуальным) и профилактики профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний у работников ведущих отраслей промышленности и сельского хозяйства»;

«Экспертиза связи злокачественных новообразований с условиями труда. Первичная и вторичная профилактика профессионального рака»;

«Апробация и научное обоснование методов профилактики, диагностики и реабилитации при оказании медицинской помощи населению, подверженному воздействию вредных факторов окружающей и производственной среды»;

«Оптимизация подходов к диагностике, профилактике и экспертизе трудоспособности при профессиональной нейросенсорной тугоухости»;

«Оценка профессионального риска и разработка мероприятий по сохранению здоровья медицинских работников»;

«Обоснование и принципы формирования баз данных производственного контроля для предприятий отдельных отраслей промышленности»;

«Разработка методов оценки риска нарушений репродуктивного здоровья у работников, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов, и рекомендаций по их применению в практике санитарно-эпидемиологического надзора»;

«Совершенствование гигиенических, лечебно-профилактических мероприятий по охране здоровья и снижения профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства»;

«Совершенствование нормативно-методической базы государственного надзора на основе оценки безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов, производимых на территории промышленно развитого региона»;

«Научное обоснование, разработка и мониторинг способов обнаружения новых видов ГМО».

Фундаментальные исследования, научно-практические разработки, проводимые научными сотрудниками и врачами клинических подразделений, легли в основу 154 кандидатских и 29 докторских диссертаций, защищенных на базе учреждения.

Современная медицина представляет собой высокотехнологичную область человеческой деятельности, а ее развитие обеспечивается не только материально-технической базой, но и инновационной деятельностью. Инновационное развитие невозможно без создания, правовой охраны и использования результатов интеллектуальной деятельности. Это подразумевает, что в медицинских изделиях, составах и технологиях производства лекарственных веществ и материалов, а также в лечении и диагностике применяются новейшие технические решения. Создание охраноспособных результатов интеллектуальной деятельности, способных к коммерциализации, и стимулирование изобретательской деятельности являются важной составляющей деятельности Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека.

В настоящее время институт располагает всеми необходимыми резервами поддержки молодых специалистов: высококвалифицированным научно-педагогическим штатом сотрудников, высокотехнологичной материальной базой.

Проводится подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре по профилю «Гигиена», обучение ординаторов по специальности «Профпатология» и программе дополнительного профессионального образования повышения квалификации специалистов по специальности «Профпатология».

С января 2015 года в институте начал издаваться электронный ежеквартальный журнал с открытым доступом ISSN 2411-3794 «Медицина труда и экология человека».

Активно развивается международное сотрудничество института с Таджикским НИИ профилактической медицины, Национальным центром гигиены труда и профзаболеваний Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Поступила/Received: 22.04.2019
Принята в печать/Accepted: 22.04.2019

УДК:314.4:616-006.04(450.57)

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Сулейманов Р.А.¹, Бакиров А.Б.^{1,3}, Валеев Т.К.¹, Давлетнуров Н.Х.², Степанов Е.Г.^{2,4},
Туктарова И.О.⁴

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²Управление Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, Уфа, Россия

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Уфа, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», Уфа, Россия

В статье представлен анализ динамики, структуры, уровня заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований в Республике Башкортостан по данным социально-гигиенического мониторинга, проведена гигиеническая оценка факторов окружающей среды за 2014–2018 гг. Результаты анализа показателей динамики и структуры злокачественных новообразований населения республики, в том числе детского, показали достоверный рост заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований. На отдельных территориях наблюдается повышенный уровень загрязнения атмосферного воздуха, почвы, питьевых вод.

Ключевые слова: социально-гигиенический мониторинг, злокачественные новообразования, факторы окружающей среды.

Для цитирования: Сулейманов Р.А., Бакиров А.Б., Валеев Т.К., Давлетнуров Н.Х., Степанов Е.Г., Туктарова И.О. Анализ заболеваемости и смертности населения Республики Башкортостан злокачественными новообразованиями. Медицина труда и экология человека. 2019;2: 14-23

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10016>

ANALYSIS OF MORBIDITY AND MORTALITY OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN MALIGNANT NEOPLASMS

Suleimanov R.A.¹, Bakirov A.B.^{1,3}, Valeev T.K.¹, Davletnurov N.Kh.², Stepanov E.G.^{2,4},
Tukhtarova I.O.⁴

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²Department of Rospotrebnadzor in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

³FSBEI HE «Bashkir State Medical University» MZ RF, Ufa, Russia

⁴Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, Russia

The article presents an analysis of the dynamics, structure, level of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Republic of Bashkortostan according to the socio-hygienic monitoring, conducted a hygienic assessment of environmental factors for 2014-2018. The results of the analysis of indicators of dynamics and structure of malignant neoplasms of the population of the Republic, including children, showed a significant increase in morbidity and mortality from malignant tumors. In some areas there is an increased level of air pollution, soil, drinking water.

Key words: social and hygienic monitoring, malignant neoplasms, environmental factors.

For quotation: Suleimanov R.A., Bakirov A.B., Valeev T.K., Davletnurov N.Kh., Stepanov E.G, Tukhtarova I.O. Analysis of morbidity and mortality of the population of the Republic of Bashkortostan malignant neoplasms. Occupational health and human ecology. 2019; 2: 14-23

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10016>

Введение. За последние годы в России и во всем мире наблюдается рост числа злокачественных новообразований. По данным ВОЗ, 19% всех случаев онкологических заболеваний в мире обусловлены факторами окружающей среды, что в совокупности вызывает ежегодно 1,3 млн случаев смерти. Онкологическая заболеваемость населения, являясь одним из критериев оценки качества среды обитания, рекомендуется для использования при оценке санитарно-эпидемиологического неблагополучия населения техногенных территорий. Среди эколого-гигиенических проблем, определяющих национальную безопасность Республики Башкортостан (РБ), особое внимание должно быть уделено оценке и обоснованию канцерогенных рисков. Наиболее критическое положение сложилось на территориях с развитой нефтедобычей и нефтехимией, горнорудной промышленностью, где загрязнение окружающей среды и экологический риск определяется на высоком уровне из-за недостаточной эффективности очистных сооружений, несовершенства применяемых технологий, значительного износа оборудования, низкого внедрения природоохранных и здоровьесберегающих мероприятий.

К числу факторов, оказывающих прямое, косвенное опосредованное влияние на динамику и структуру заболеваемости злокачественными новообразованиями, следует отнести социально-экономические условия и демографические процессы. По материалам исследований установлено, что злокачественные новообразования являются одной из причин повышенной заболеваемости, инвалидности и ранней смертности населения. Так, в последние годы на учете в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (РКОД) Минздрава РБ состоит 2,1% от общей численности населения республики. Учитывая это, является актуальным проведение анализа заболеваемости и смертности населения РБ злокачественными новообразованиями в зависимости от природно-техногенных факторов, социально-экономических условий проживания.

Материал и методы исследований.

В работе был использован комплекс современных санитарно-гигиенических, эпидемиологических и статистических методов исследований.

Источниками информации являлись:

- данные социально-гигиенического мониторинга содержания загрязняющих веществ в объектах окружающей среды РБ за 2014-2018 гг.;
- данные социально-гигиенического мониторинга показателей заболеваемости и смертности населения РБ от злокачественных новообразований в 2013-2017 гг.;
- основные показатели онкологической службы РБ за 2018 г. [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ MS Excel XP.

Результаты исследования и их обсуждение.

РБ является одним из ведущих индустриальных и сельскохозяйственных регионов Российской Федерации. Ведущими отраслями специализации являются топливная промышленность, химия и нефтехимия, электроэнергетика, металлургия, машиностроение, сельскохозяйственная, легкая и пищевая промышленности. В большинстве случаев воздействие выбросов предприятий этих отраслей связано с загрязнением окружающей среды (атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы, продовольственного сырья и продуктов питания) полициклическими ароматическими углеводородами, ароматическими аминами, аминокислотами, нитроаренами, нитрозосоединениями, тяжелыми металлами и их соединениями, волокнистыми и неволокнистыми силикатами и радионуклидами. Данные соединения, поступая в организм, оказывают токсическое, канцерогенное и мутагенное действия.

Экологическая и медико-демографическая ситуация на территории РБ свидетельствует о том, что обстановка в промышленных центрах продолжает характеризоваться относительным неблагополучием, сформировавшимся не столько в результате кризисных явлений в экономике, сколько вследствие накопленных за многие десятилетия структурных деформаций хозяйственной деятельности, приведших к чрезмерной концентрации производства в городах, падению технологической дисциплины, использованию устаревшей технологии [5, 6]. В то же время гигиеническая оценка факторов окружающей среды показала, что за анализируемый период на территории РБ не выявлено случаев высокого и экстремально высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха населенных мест (кроме г.Сибай), питьевой воды систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, почвы, а также радиационного загрязнения. Не были зарегистрированы и экологически обусловленные заболевания, связанные с загрязнением окружающей среды. Вместе с тем, несмотря на общие положительные тенденции, остаются актуальными отдельные проблемы:

1. Увеличение удельного веса проб атмосферного воздуха с превышением гигиенических нормативов в диапазонах 2,1–5,0 ПДК и более 5,0 ПДК. Высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха такими загрязняющими веществами, как этилбензол, дигидросульфид, аммиак, бензол, взвешенные вещества, гидроксibenзол, гидрохлорид, диметилбензол, хлорбензол, диоксид азота, серы диоксид, метилбензол, оксид углерода, этенилбензол, формальдегид, наблюдаются в городах Салават, Стерлитамак, Благовещенск, Туймазы, Сибай, Уфа, под потенциальным воздействием этих веществ проживает более 30% жителей РБ. Атмосферные загрязнения могут оказывать острое и хроническое специфическое и неспецифическое действие на организм человека. Наличие в воздухе вредных химических веществ в таких концентрациях может способствовать формированию патологических изменений со стороны отдельных органов и систем организма человека, росту злокачественных раковых новообразований, повышению детской смертности.

2. Несоответствие гигиеническим нормативам качества питьевой воды в отдельных населенных пунктах РБ по таким показателям, как общая жесткость, железо, сульфаты, микробиологическое загрязнение. Вред здоровью жителей связан с особенностями химического состава воды. Химические вещества, содержащиеся в питьевой воде в различных сочетаниях, часто являются факторами малой интенсивности, способствующими увеличению частоты болезней уже ранее распространенных среди населения. Одним из источников загрязнения питьевой воды органическими соединениями является процесс хлорирования, который выполняет роль барьера в отношении поступления патогенных микроорганизмов в водопроводные сети городских агломераций. Основным недостатком дезинфекции питьевой воды хлором является образование токсичных галогенорганических продуктов, что приводит к снижению качества питьевой воды. Наиболее распространенными из них являются тригалогенметаны (бромформ, хлороформ, бромдихлорметан, дибромхлорметан) и галогенуксусные кислоты (моноклоруксусная, дихлоруксусная, трихлоруксусная и др.). Кроме того, на отдельных территориях добычи нефти, рудодобывающей и рудоперерабатывающей промышленности местное население для питьевых нужд использует воду колодцев, скважин, родников с высоким содержанием нитратов, нефтепродуктов, хлоридов, сульфатов, меди, цинка, кадмия, хрома, никеля, мышьяка и др.

3. Несоответствие почвы отдельных муниципальных образований РБ гигиеническим требованиям по уровню загрязнения тяжелыми металлами (медь, цинк, никель). Следует отметить, что вся территория РБ является геохимической провинцией с недостатком микроэлементов фтора и йода. Восточная и юго-восточная части РБ, а это 7 районов, являются естественными геохимическими провинциями с избытком железа, марганца, хрома, меди. Кроме того, для территории РБ характерен дефицит такого микроэлемента, как селен. Нарушение биохимического состава почвы приводит к изменению содержания в воде, растениях,

организме животных и человека таких важных микроэлементов, как йод, кобальт, фтор, марганец, бор, стронций и многих других. Помимо этого, в почве накапливаются болезнетворные микроорганизмы, яйца и личинки червей, паразитирующих в организме человека и животных и вызывающих различные заболевания [2].

Несмотря на то что деятельность многих предприятий РБ не отличается прежней активностью, влияние их на окружающую среду и здоровье населения, обусловленное длительным предшествующим воздействием, продолжает играть значительную роль и проявляется в настоящее время. На это указывает рост числа заболеваний, отнесенных к экозависимой патологии, — на 3,2–73,2% за последние 5 лет по болезням сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, органов дыхания, крови и кроветворных органов, кожи и подкожной клетчатки, врожденным порокам развития, патологии беременности и родов. Особую значимость среди них имеют злокачественные новообразования, которые обуславливают определенные социальные, материальные и социально-психологические проблемы населения, связанные с дорогостоящим лечением, длительной утратой трудоспособности, высоким уровнем инвалидизации и смертности. Рост злокачественных новообразований усугубляется также демографическими и социально-экономическими процессами, такими как депопуляция и старение населения, половозрастной состав, уровень жизни, миграции населения, динамика объемов промышленного производства, качество и доступность медицинской помощи. Кроме того, проведение оптимизации сети лечебных учреждений привело к тому, что жители малых поселков и сел практически остались без возможности получить медицинскую помощь.

Эти данные свидетельствуют о необходимости масштабного развертывания профилактических мероприятий. В современном здравоохранении профилактика представляет собой наиболее целесообразную с экономической точки зрения долгосрочную стратегию борьбы против рака. По оценкам специалистов, до 80% причин и факторов риска возникновения рака можно устранить, однако профилактические меры должны быть комплексными и постоянными. К развитию онкологических заболеваний могут привести много причин и способствующих факторов, длительно действующих на организм, к их числу также относится курение, особенности питания и образа жизни.

Между временем воздействия канцерогена и возникновения ракового заболевания проходит определенный скрытый период, продолжительность которого зависит от половых и возрастных индивидуальных особенностей организма: типа нервной системы, состояния иммунной и эндокринной системы, а также подверженности организма к факторам окружающей среды. Большинство болеющих онкологическими заболеваниями — это люди старше 60 лет, так как пожилые люди, как правило, имеют множество хронических заболеваний внутренних органов (легких, почек, желудочно-кишечного тракта, печени и др.), которые являются предраковыми. Поэтому своевременное лечение данных заболеваний является эффективной профилактикой онкологических заболеваний и, соответственно, смертности от них.

По статистике, каждый четвертый житель страны встречается в своей жизни с раковыми заболеваниями. Практически в каждой семье есть родственники, у которых обнаруживаются онкологические заболевания. В 2018 г., по данным Башкортостанстата, среди основных классов причин смерти в РБ по-прежнему лидирующей остается доля умерших от болезней системы кровообращения — 44,5% (РФ — 46,3%). Высокой остается доля умерших от новообразований — 14,6%, от внешних причин — 8,3%. В РБ от новообразований в 2018 г. умерло 7380 человек, или 181,9 на 100 тыс. населения (2017 г. — 7207 человек, или 179,5 на 100 тыс. населения).

По данным РКОД МЗ РБ, в 2018 г. в РБ взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО — 13 094 человек. Заболеваемость за последние 5 лет выросла

на 0,6% и составила 322,3 на 100 тыс. населения, смертность — на 26,5% и составила 181,9 на 100 тыс. населения (табл. 1, рис. 1) [1, 3, 4].

Таблица 1

Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Республике Башкортостан в 2014–2018 гг., на 100 тыс. населения

Показатели	Годы					Средний за 2014–2018 гг.	Темп прироста (снижения) в 2018 г. в сравнении, %	
	2014	2015	2016	2017	2018		со средним	с 2014 г.
Заболеваемость	320,4	321,4	324,8	334,2	322,3	324,6	-0,7	+0,6
Смертность	143,8	148,7	153,1	177,3	181,9	161,0	+13,0	+26,5
Болезненность	1884,4	1879,4	1946,4	1982,7	2067,1	1952,0	+5,9	+9,7

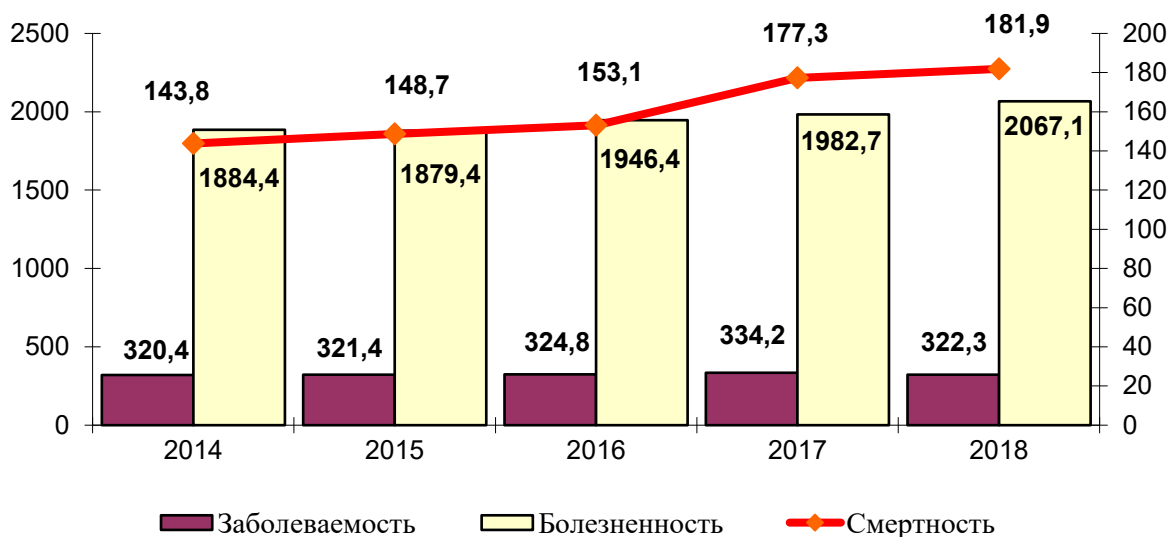


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Республике Башкортостан в 2014–2018 годах, на 100 тыс. населения

Средние уровни показателей заболеваемости больных онкологическими заболеваниями, рассчитанные для указанного периода, в различных муниципальных образованиях РБ значительно отличались: более высокие показатели заболеваемости характерны для крупных промышленных центров и на территориях со значительным удельным весом лиц пожилого и старческого возрастов. В муниципальных образованиях РБ заболеваемость варьирует от 181,5 (Бурзянский район) до 430,5 на 100 тыс. населения (Бакалинский район) (рис. 2).

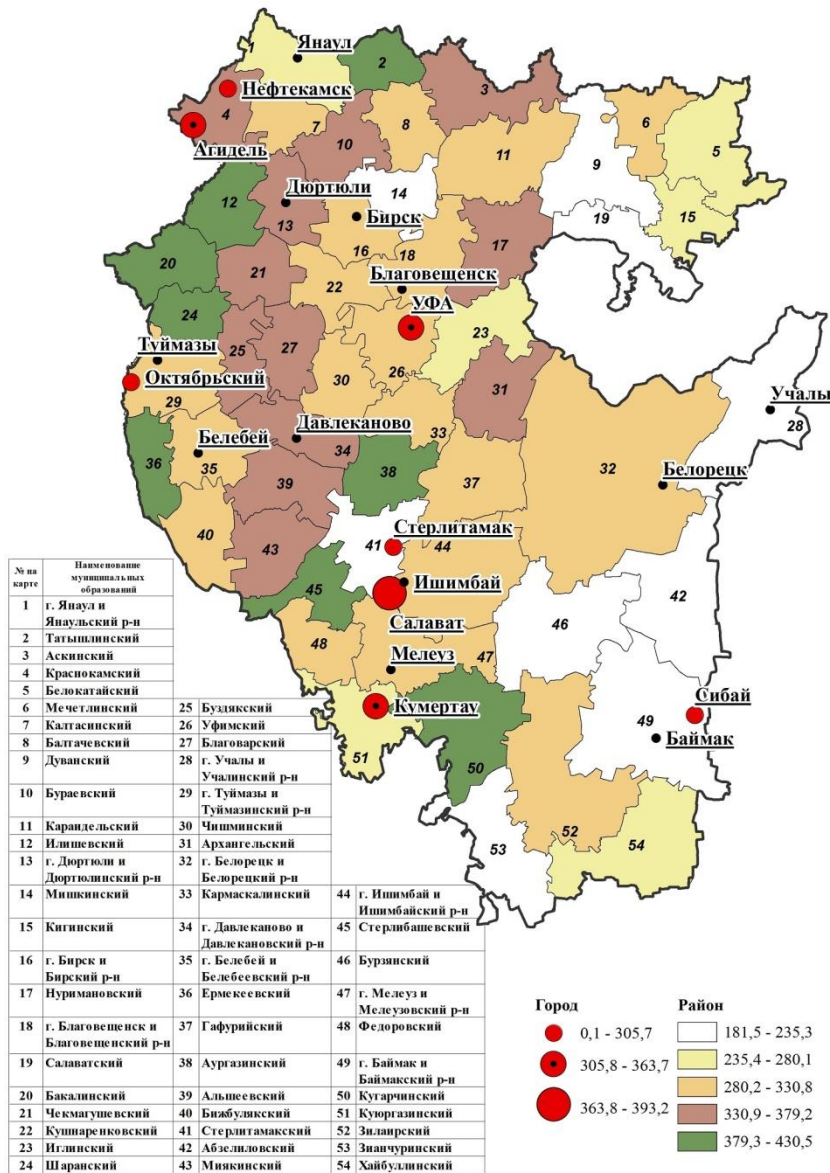


Рис. 2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Республики Башкортостан в 2018 г., на 100 тыс. населения

Также наиболее высокие показатели заболеваемости населения онкологическими заболеваниями в 2018 г. отмечены в Ермекеевском (429,6), Стерлибашевском (413,2), Татышлинском районах (409,6), г. Салават (393,2), Илишевском (390,2), Кугарчинском (385,5), Аургазинском (385,0), Шаранском (384,2), Давлекановском (379,2), Чекмагушевском (369,7), Альшеевском (364,7), Краснокамском районах (363,8), г. Кумертау (363,7), Архангельском (359,4), Благоварском районах (359,3), городах Агидель (354,3), Уфе (353,8), Миякинском (353,0), Нуримановском (352,9), Буреевском (351,7), Аскинском (345,1), Дюртюлинском (345,0), Буздякском (344,0), Балтачевском (330,8), Мелеузовском (330,5), Мечетлинском (330,3), Белорецком (329,6), Туймазинском районах (323,9 на 100 тыс. населения).

На конец отчетного 2018 г. в РБ состоит под диспансерным наблюдением — 83 992 человека. Болезненность за последние 5 лет выросла на 9,7% и составила 2067,1 на 100 тыс. населения (2014 г. — 1884,4), в муниципальных образованиях РБ варьирует от 956,0 (Бурзянский район) до 3157,1 на 100 тыс. населения (г. Салават). Наиболее высокие показатели болезненности населения онкологическими заболеваниями отмечены в Белорецком районе (2677,0), городах Кумертау (2505,7), Уфа (2446,2), Агидель (2346,4), Буреевском (2192,6), Альшеевском (2185,7), Миякинском (2185,5), Давлекановском (2172,2), Чекмагушевском

(2144,1), Стерлибашевском районах (2143,9), городах Межгорье (2110,2), Стерлитамак (2100,3), Балтачевском (2080,7 на 100 тыс. населения) (рис. 3).

Смертность от новообразований в 2018 г. выросла на 17,1%, за последние 5 лет на 26,5% и составила 161,0 на 100 тыс. населения.

В структуре заболеваемости в целом по РБ на I месте злокачественные новообразования молочной железы (12,7%), на II — трахеи, бронхов, легкого (11,1%), на III — новообразования кожи (8,8%), на IV — предстательной железы (7,0%).

Как у мужчин, так и у женщин максимальное число заболевших приходится на возрастную группу 55–69 лет. Различия возрастной структуры заболеваемости мужского и женского населения проявляются отчетливо после 30 лет. Удельный вес больных в возрасте 30–59 лет в группе заболевших женщин выше, чем в группе заболевших мужчин.

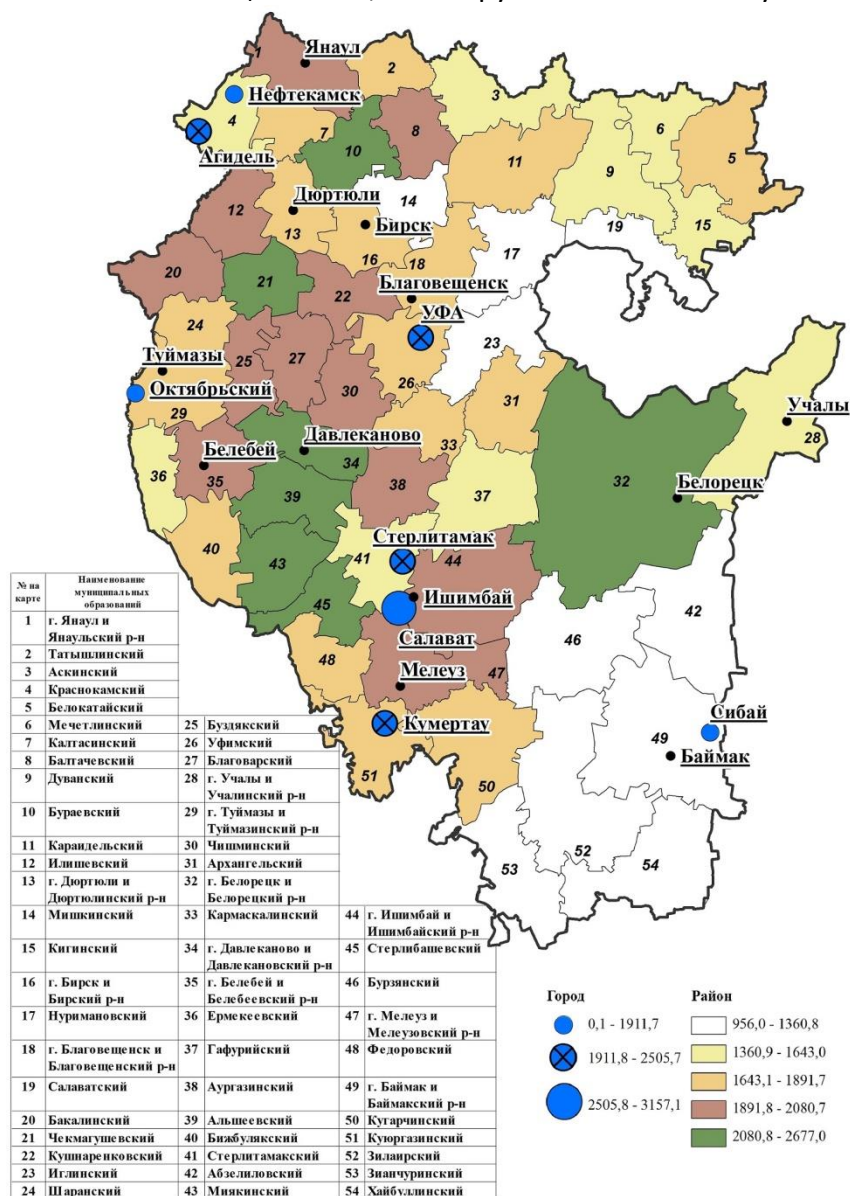


Рис. 3. Болезненность злокачественными новообразованиями населения Республики Башкортостан в 2018 г., на 100 тыс. населения

Рост доли лиц пожилого возраста (75–84 лет) более выражен в женской популяции в связи с аномально высокой смертностью мужчин трудоспособного возраста от неонкологических заболеваний. Оценка реального роста заболеваемости зависит в основном от 2 обстоятельств: процесса старения населения и специфики возрастной особенности вероятности заболеть отдельными формами новообразований (табл. 2).

Таблица 2

Сведения о морфологическом подтверждении и распределении по стадиям злокачественных новообразований, выявленных по Республике Башкортостан в 2016-2018 гг. (форма №7)

Годы	Выявлено злокачественных новообразований (без выявленных посмертно)	Из числа злокачественных новообразований									
		диагноз подтвержден морфологически		имели стадии							
		всего	%	I		II		III		IV	
				всего	%	всего	%	всего	%	всего	%
2016	13 050	11 262	86,3	2935	22,5	3624	27,8	3030	23,2	3087	23,7
2017	13 329	11 655	87,4	3170	23,8	3584	26,9	3111	23,3	3015	22,6
2018	12 844	11 295	87,9	3126	24,3	3540	27,6	2829	22,0	2974	23,2

В 2018 г. в РБ большинство случаев злокачественных новообразований выявлено на I–II стадиях развития — 24,3 и 27,6% соответственно, на III и IV стадиях — 22,0 и 23,2% соответственно. Кроме того, выявляемость больных злокачественными новообразованиями на ранних стадиях опухолевого процесса в РБ характеризуется менее благоприятной картиной, чем по России в целом.

Особенно важными являются данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями детей, в силу более высокой, чем у взрослых, чувствительности к действию канцерогенных факторов окружающей среды, что объясняется, в том числе, особенностями их возрастного поведения и более высокими энергетическими затратами и уровнями метаболизма. В 2018 г. в РБ зарегистрировано 95 случаев впервые выявленных злокачественных новообразований, или 7,6 на 100 тыс. детского населения (2014 г. — 85; 2015 г. — 107; 2016 г. — 91; 2017 г. — 97). Заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей в РБ за 5 лет снизилась на 32,7%. На конец 2018 г. состоят под диспансерным наблюдением 653 ребенка.

Анализ показателей динамики и структуры злокачественных новообразований населения РБ, в том числе детского, показал достоверный рост заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований. Загрязнение среды обитания, по данным социально-гигиенического мониторинга, характеризуется сравнительно невысокими уровнями и связано в основном с длительным предшествующим антропогенным воздействием, в том числе канцерогенным. При этом относительно высокими уровнями заболеваемости и темпами прироста новообразований у детей характеризуются не только крупные промышленные города РБ, относящиеся к территориям риска, такие как Уфа, Стерлитамак, Салават и др., но и отдаленные сельские районы, традиционно считающиеся экологически чистыми. Вероятно, на развитие злокачественных опухолей, помимо экологического фактора, могут оказывать существенное влияние генетические и социально-экономические факторы, включающие особенности питания и образа жизни.

Наиболее эффективными мероприятиями, снижающими онкологическую заболеваемость, являются борьба с курением, изменение питания, снижение ультрафиолетового облучения, массовые профилактические осмотры (скрининг), распространение рекомендаций, повышающих уровень гигиенической культуры населения (санитарно-просветительная работа). Профилактика рака сегодня должна включать, кроме природоохранных мероприятий, направленных на снижение загрязнения среды обитания канцерогеноопасными веществами, мероприятия по повышению гигиенической культуры населения и повышения мотива-

ции жителей РБ к здоровому образу жизни. Профилактика представляет собой наиболее целесообразную с экономической точки зрения долгосрочную стратегию борьбы против рака. Профилактические мероприятия эффективны вдвойне, поскольку они также способствуют предупреждению других хронических болезней, развитие которых обусловлено теми же факторами риска.

Заключение.

Злокачественные новообразования являются экологически индикаторной патологией, высокоинформативным и социально значимым показателем состояния здоровья популяции в целом. Важной задачей в решении региональных медико-экологических проблем является дальнейшее изучение особенностей формирования онкопатологии населения, выявление и комплексная оценка факторов риска для здоровья населения, установление приоритетных факторов формирования здоровья популяции, противораковая просветительская работа среди населения, создание нормативно-правовой и методической основы первичной профилактики рака, прогнозирование эколого-гигиенической ситуации и, как результат, разработка комплекса профилактических мероприятий, основной целью которых является снижение онкологической заболеваемости и смертности населения РБ.

В связи с вышеизложенным, предлагаем провести следующие мероприятия:

- выявление и учет предприятий, учреждений, производств, технологических процессов, отдельных цехов и производственных участков, на которых работники могут подвергаться, подвергаются или подвергались воздействию химических канцерогенных факторов и принятие решений для устранения выявленных нарушений санитарного законодательства;
- гигиеническая оценка качества объектов окружающей среды на отдельных территориях с идентификацией приоритетных загрязнителей, формирующих вероятность канцерогенного риска здоровью населения;
- адресные меры по обеспечению гигиенической безопасности отдельных территорий РБ, снижению канцерогенных рисков здоровью и улучшению медико-демографических показателей населения;
- проведение гигиенического воспитания и обучения с работниками, занятыми на канцерогеноопасных производствах; населением, проживающим на канцерогеноопасных территориях;
- улучшение ранней диагностики злокачественных новообразований, повышение онкологической настороженности врачей первичного звена и внедрение четкой маршрутизации в диагностике и лечении больных;
- совершенствование санитарно-просветительской противораковой пропаганды среди населения и пропаганда здорового образа жизни.

Список литературы:

1. Анализ заболеваемости и смертности населения Республики Башкортостан от злокачественных новообразований по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2013-2017 годах. <http://02.rospotrebnadzor.ru/content/136/37374/>
2. Давлетнуров Н.Х., Степанов Е.Г., Жеребцов А.С., Пермина Г.Я. Заболеваемость злокачественными новообразованиями как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Республики Башкортостан). Медицина труда и экология человека. 2017; №2: 53-64.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году по Республике Башкортостан. Материалы к государственному докладу. Уфа: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав по-

требителей и благополучия человека по Республике Башкортостан, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», 2019.

4. Основные показатели онкологической службы Республики Башкортостан за 2018 год. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Уфа, 2019.
5. Давлетнуров Н.Х., Степанов Е.Г., Пермина Г.Я., Жеребцов А.С. Экологическая обусловленность распространения онкологических заболеваний в Республике Башкортостан. Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей. Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2018.
6. Валеев Т.К., Сулейманов Р.А., Бактыбаева З.Б., Рахматуллин Н.Р., Давлетнуров Н.Х., Иванов Д.Е., Спиринов В.Ф. Эколого-гигиеническая оценка влияния горнорудной промышленности на качество окружающей среды и здоровье населения. Безопасность жизнедеятельности. 2018; №5: 14-18.

References:

1. Analysis of morbidity and mortality rate caused by malignant neoplasms among the Bashkortostan population according to social and hygienic monitoring indicators between 2013 and 2017. <http://02.rospotrebнадзор.ru/content/136/37374/>
2. Incidence of malignant neoplasms as an indicator of medico-environmental safety of territories (based on the example of the Republic of Bashkortostan) / Davletnurov N.Kh., Stepanov E.G., Zherebtsov A.S., Permina G.Ya. // Occupational health and human ecology, 2017, №2. P.53-64.
3. Proceedings of the state report "The state of sanitary and epidemiological welfare of the Russian population in 2018" within the Republic of Bashkortostan: - Ufa: Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Bashkortostan, Federal Healthcare Institution "Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Bashkortostan", 2019 - 277p.
4. The basic indicators of oncology service of the Republic of Bashkortostan for 2018 / The State Healthcare Institution "Republican Oncologic Dispensary of the Bashkortostan Health Ministry: - Ufa, 2019, table.
5. Environmental relatedness to cancer diseases prevalence in the Republic of Bashkortostan / N.Kh. Davletnurov, E.G. Stepanov, G.Ya. Permina, A.S. Zherebtsov // In the collection: Current issues of risk analysis in ensuring sanitary and epidemiological and consumer rights protection: Proceedings of the VIII All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation. Ed. A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva. 2018. P.43-50.
6. Environmental and hygienic assessment of the impact of the mining industry on the quality of environmental and public health / T.K. Valeev, R.A. Suleymanov, Z.B. Baktybaeva, N.R. Rakhmatullin, N.Kh. Davletnurov, D.E. Ivanov, V.F. Spirin // Scientific-practical and educational-methodical journal "SAFETY OF LIFE ACTIVITY", №5 (209), 2018. P. 14-18.

УДК 636:616-074

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ РАБОТНИКОВ ЖИВОТНОВОДЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ

Масягутова Л.М., Гизатуллина Л.Г.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

Предложена и научно обоснована система наблюдения за состоянием здоровья работников, с обоснованием этапности, регламентированного объема медицинского обследования в зависимости от уровня микробиологического риска. Определены первоочередные мероприятия комплексной профилактики нарушений здоровья у работников животноводческих производств.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, алгоритм лечебно-профилактических мероприятий, загрязнение воздушной среды производственных помещений условно-патогенной и сапрофитной микрофлорой.

Для цитирования: Масягутова Л.М., Гизатуллина Л.Г. Особенности организации риск-ориентированного медицинского наблюдения работников животноводческих комплексов. Медицина труда и экология человека. 2019; 2: 24-29.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10017>

PECULIARITIES OF ORGANIZATION OF RISK-ORIENTED MEDICAL MONITORING OF WORKERS OF LIVESTOCK COMPLEXES

Masyagutova L.M., Gizatullina L.G.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The system of monitoring the health state of workers has been proposed and scientifically substantiated, with justification for the phasing, regulated volume of medical examination depending on the microbiological risk level. Priority measures of comprehensive prevention of health disorders in livestock production workers have been identified.

Key words: laboratory diagnostics, algorithm of treatment-and-prophylactic measures, air pollution of production premises with opportunistic and saprophytic microflora.

For quotation: Masyagutova L.M., Gizatullina L.G. Peculiarities of organization of risk-oriented medical monitoring of workers of livestock complexes. Occupational health and human ecology. 2019; 2: 24-29.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10017>

Введение.

Современные социально-экономические условия диктуют необходимость расширения отечественного сельскохозяйственного производства. При этом неизбежно вовлечение в обеспечение технологического процесса большого количества лиц трудоспособного возраста. Условия труда работников, занятых в производстве сельскохозяйственной продукции зачастую характеризуются как неблагоприятные. Одним из факторов в формировании заболеваемости является микробная загрязненность производственных помещений [1].

Система иммунитета наиболее чувствительна к неблагоприятному воздействию факторов среды обитания биологической, химической и физической природы, характерной особенностью которой является неодинаковая чувствительность отдельных ее звеньев к одному и тому же фактору. Эти различия обусловлены высокой структурно-метаболической гетеро-

генностью, а также значительной сложностью сетевых взаимодействий отдельных ее компонентов [2, 3].

Создание систем наблюдения за состоянием здоровья работников с целью выявления ранних или так называемых некротических повреждений здоровья является приоритетом в большинстве исследований. При этом одна из главных задач, которая стоит перед нами, — ответить на вопрос, какие профилактические мероприятия и когда необходимо проводить для повышения уровня здоровья и предотвращения заболеваний у данной группы [4].

Целью настоящей работы является научное обоснование и разработка риск-ориентированного медицинского наблюдения работников на основе оценки микробной нагрузки условно-патогенными микроорганизмами.

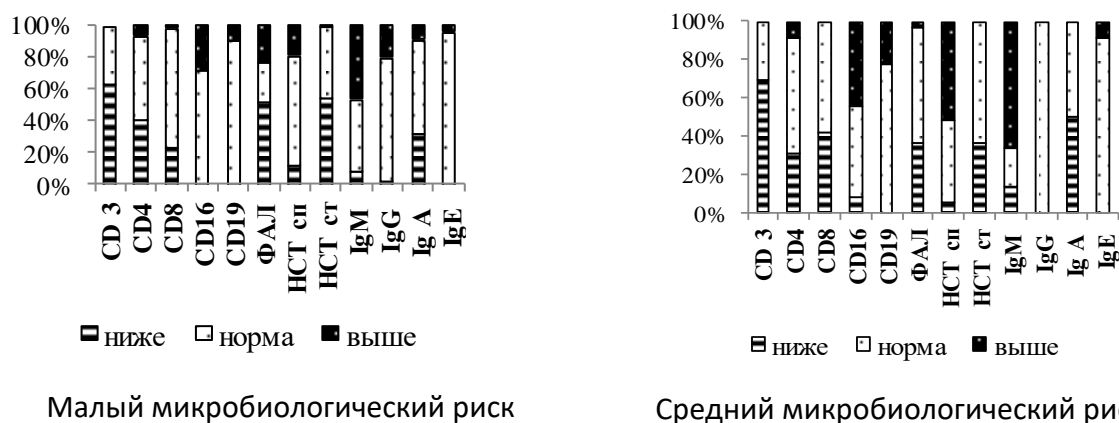
Материалы и методы.

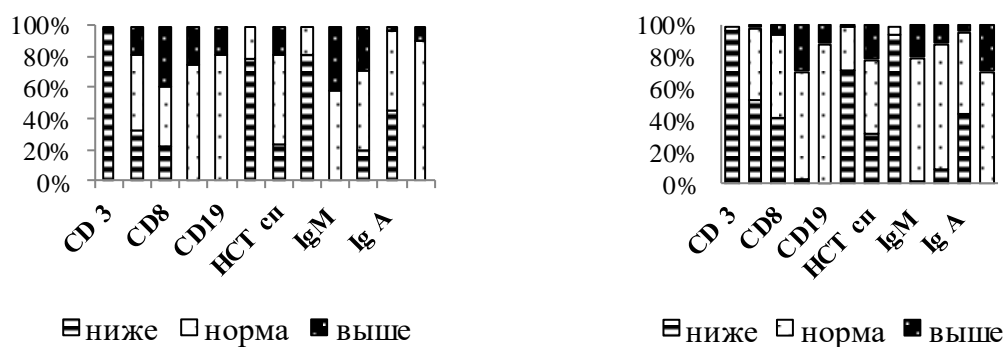
Для решения задач, поставленных в работе в качестве модельных, были использованы результаты комплексных клинико-гигиенических исследований, проведенных на различных предприятиях животноводства. Дополнительно, применительно к поставленным задачам исследования, был проведен анализ микробиологической обсемененности воздуха рабочей зоны, по результатам которого сформированы четыре группы в зависимости от уровня микробиологического риска (MR). Для уточнения патогенетических механизмов развития, обоснования алгоритма диагностических и профилактических мероприятий из общей группы обследованных иммунологические исследования (с использованием 50 различных показателей) проведены 399 работникам.

Результаты.

Проведенный анализ результатов углубленного стационарного обследования продемонстрировал, что патология с вовлечением в той или иной степени системы иммунитета в структуре нарушений здоровья занимает одно из ведущих мест.

Полученные результаты свидетельствуют, что удельный вес лиц с адекватным иммунным ответом по всем показателям коррелирует с уровнем микробной нагрузки (рис. 1).





Высокий микробиологический риск

Очень высокий микробиологический риск

Рис. 1. Соотношение нормативных и отклоняющихся от нормы учетных иммунологических показателей у работников с различным уровнем микробиологического риска (%)

В ответ на микробную нагрузку развиваются разномодальные отклонения показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Установлено, что уровни CD 4, HCT спонтанного и выработка Ig M демонстрируют превышение референтных значений уже при среднем микробиологическом риске, сохраняя при этом стабильность при всех типах нагрузок. Для лиц, работающих в условиях высокого и очень высокого микробиологического риска характерно значимое превышение уровней CD 95 и ФАЛ, особенностью является феномен статистически значимого снижения величины показателя после его первоначального повышения. Показатели HLA-DR, HCT стимулированного, CD 16 и CD 3 реагируют на микробную нагрузку формированием замедленного ответа: формирование статистически значимых изменений только при значительной микробной нагрузке. Для показателей CD 8 и CD 19 характерно статистически достоверное повышение величины показателя в группах среднего и очень высокого микробиологического риска. Уровни IgA и IgE характеризуются разнонаправленным изменением показателей, что является однозначным симптомом развития компенсаторных реакций отдельных звеньев в целях сохранения клинического здоровья.

Дальнейший анализ позволил установить, что низкий уровень микробной нагрузки формирует адекватную реакцию организма, в том числе иммунной системы, на факторы производства, при возрастании количества условно-патогенных микроорганизмов в воздухе рабочей зоны наблюдаются признаки срыва адаптации, а при высоком микробиологическом риске наблюдается развитие клинических симптомов иммунной недостаточности на фоне изменения как клеточного, так и гуморального звена ($p < 0,05$) относительно контроля.

Соответственно полученным результатам, нами разработаны основные принципы и алгоритм организации риск-ориентированного медицинского наблюдения работников животноводческих комплексов (табл. 1).

Таблица 1

Алгоритм медицинского наблюдения за работниками животноводческих комплексов (этапность и регламентированный объем медицинского обследования в зависимости от уровня микробиологического риска)

1. Гигиеническая оценка (характеристика) условий труда и микробиологического риска				
Класс условий труда; ведущие вредные факторы	Малый микробиологический риск	Средний микробиологический риск	Высокий микробиологический риск	Очень высокий микробиологический риск
2. Изучение и анализ показателей здоровья				
Анкетирование (опрос)	Периодический углубленный медицинский осмотр		и/или	Анамнез (данные амбулаторной карты и динамического наблюдения)
3. Формирование групп риска нарушения здоровья, ввод данных в программу ЭВМ				
Здоров	Адаптация		Срыв адаптации	Декомпенсация
4. Решение вопроса о целесообразности расширенного обследования				
Не требуется	Тесты первого уровня		Тесты второго уровня	
5. Лечебно-профилактические мероприятия				
Соблюдение здорового образа жизни; лечебные мероприятия не требуются	Опосредованная иммунокоррекция (витамины, адаптогены, физиотерапия и др.)		Лечение хронических заболеваний; иммунокоррекция	

Учитывая, что в условиях проведения ПМО крайне ограничено время на обследование одного пациента, нами разработана информационная программа для персонального компьютера по формированию групп динамического наблюдения в рамках обязательных медицинских осмотров работников, работающих в условиях микробной нагрузки. Достаточно ввести данные общего анализа крови и показатель микробной обсемененности воздуха, и будут рассчитаны предложенные интегральные гематологические индексы, а также программа сама предложит отнести обследуемого в одну из четырех групп (рис. 2).

Общее кол-во лейкоцитов	Индекс алергизации
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Палочкояд %	Индекс интоксикации
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Сегмент%	Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Эозиноф%	Индекс иммунореактивности
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Базофилы%	ИСЛ индекс сдвига лейкоцитов
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Моноциты%	Номер группы
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Лимфоциты%	
<input type="text"/>	
ОМЧ	
<input type="text"/>	
<input type="button" value="Получить результат"/>	

Рис. 2. Информационная программа для персонального компьютера по формированию групп динамического наблюдения.

В целом система мер комплексной профилактики нарушений здоровья у работников животноводческих производств включает:

1. Анализ условий труда (включая данные о профессии, профессиональном маршруте, поле, возрасте, стаже работы, уровнях воздействия вредных факторов на рабочем месте).
2. Анкетирование (отношение к работе, условия труда, склонность к аллергии, наличие хронических заболеваний).
3. Проведение медицинского обследования, с учетом данных лабораторных и функциональных исследований в соответствии с действующими медицинскими регламентами.
4. Решение вопроса о необходимости выполнения дополнительных исследований, выделение групп повышенного риска развития иммуноопосредованных заболеваний.
5. Дополнительное обследование работников из групп повышенного микробиологического риска (иммунология, направление на консультации, направление в ЦПП).
6. Разработка групповых и индивидуальных рекомендаций по оздоровлению.
7. Алгоритм выполнения групповых рекомендаций с указанием этапа выполнения и исполнителя (здравпункты, профилактика ВДП и др.).

Таким образом, система первичной профилактики нарушений здоровья работников животноводческих комплексов, подвергающихся повышенному микробиологическому риску, может быть обеспечена за счет совершенствования технологического процесса и оборудования в целом, специальных мероприятий, направленных на снижение микробиологического риска, а также оптимизации режимов труда и отдыха персонала. В совокупности это позволит снизить суммарные дозные нагрузки вредных факторов на организм работников и обеспечить достижение допустимых гигиенических параметров вредных факторов рабочей среды и трудового процесса, включая биологические факторы.

Список литературы:

1. Артамонова В.Г., Баянов Э.И. Факторы риска и их роль в развитии заболеваний органов дыхания у рабочих современных птицефабрик. Медицина труда и промышленная экология 2005; 4: 6-12.
2. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Изучение уровней иммуноглобулинов, фибронектина и миелопероксидазы при пылевых заболеваниях легких. Санитарный врач; 2016; 7: 12-20.
3. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса. Патологическая физиология и экспериментальная терапия; 2014; 4: 4-16.
4. Безрукова Г.А., Спиринов В.Ф., Варшамов Л.А. Опыт организации профпатологической помощи работникам сельского хозяйства Саратовской области. Здоровье населения и среда обитания; 2011; 11:7 - 10.
5. Бакиров А.Б., Масыгутова Л.М., Бадамшина Г.Г. Способ прогнозирования развития болезней органов дыхания у лиц, подвергающихся воздействию биологического фактора: пат. 2500353 Рос. Федерация— № 2011152688/14; опублик. 27.06.2013, Бюл. № 18.

References:

1. Artamonova V.G., Bayanov E.I. Risk factors and their role in the development of respiratory diseases in workers of modern poultry farms. Occupational health and industrial ecology. 2005; 4: 6 - 12.
2. Babanov S.A., Budash D.S. Study of levels of immunoglobulins, fibronectin and myeloperoxidase in dusty lung diseases. Sanitary doctor; 2016; 7: 12-20.
3. Gusev E.Yu. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 4. The dynamics of the process. Pathological physiology and experimental therapy. 2014; 4: 4-16.
4. Bezrukova G.A., Spirin V.F., Varshamov L.A. Experience in organizing occupational medical care for agricultural workers in the Saratov region. Public health and environment; 2011; 11: 7–10.
5. Bakirov AB, Masyagutova L.M., Badamshina G.G. A method for predicting the development of respiratory diseases in persons exposed to a biological factor: Pat. 2500353 of Rus. Federation – № 2011152688/14; publ. 06/27/2013, Bull. No. 18.

Поступила/Received: 27.03.2019
Принята в печать/Accepted: 16.04.2019

УДК 661.8...784: 613.62

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА ФТАЛАТОВ

Власова Н.В.¹, Берг А.В.², Карамова Л.М.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия,
²ФКУ "ГБ МСЭ по Республике Башкортостан" Минтруда России, Уфа, Россия

Проведены комплексные гигиенические и физиологические исследования условий труда работников в производствах терефталевой кислоты (ТФК), очищенной терефталевой кислоты (ОТФК), полиэтилентерефталата (ПЭТФ). Выполнены медицинские исследования рабочих основных профессий предприятия. Установлены наиболее выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, ЛОР-органов и болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани. У работников основной группы выявлены однонаправленные изменения в показателях периферической крови, характеризующиеся анемическим синдромом, нейтрофильным лейкоцитозом, лимфоцитозом, эозинофилией и выраженной тромбоцитопенией.

Ключевые слова: химическое производство, состояние здоровья, профессиональная обусловленность заболеваний, лабораторная диагностика.

Для цитирования: Власова Н.В., Берг А.В., Карамова Л.М. Состояние здоровья работников производства фталатов. Медицина труда и экология человека. 2019; 2: 30-37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10018>

HEALTH CONDITION OF WORKERS OF PHALATAL PRODUCTION

N.V. Vlasova¹, A.V. Berg², L.M. Karamova¹

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²FSI "GBMSE in the Republic of Bashkortostan" Ministry of Labor of Russia, Ufa, Russia

Comprehensive hygienic and physiological studies of the working conditions of workers in the production of terephthalic acid (TPA), purified terephthalic acid (OTFC), polyethylene terephthalate (PET) were carried out. Medical research has been performed on the workers of the main professions of the enterprise. The most pronounced changes in the cardiovascular, nervous systems, ENT organs and diseases of the musculoskeletal system and connective tissue were established. Unidirectional changes in peripheral blood indices characterized by anemic syndrome, neutrophilic leukocytosis, lymphocytosis, eosinophilia, and severe thrombocytopenia were revealed in workers of the main group.

Key words. chemical production, state of health, professional conditionality of diseases, laboratory diagnostics.

For quotation: N.V. Vlasova, A.V. Berg, L.M. Karamova. Health condition of workers of phalatal production. Occupational health and human ecology. 2019; 2:30-37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10018>

Фталаты широко применяются в качестве пластификаторов при производстве различных полимерных материалов промышленного, медицинского, строительного, бытового, пищевого назначения [1, 2].

Данные о воздействии фталевых кислот на организм установлены в основном на животных [3-5]. В производствах, где имеется загрязнение воздушной среды эфирами фталевой кислоты, у работников отмечены раздражение слизистых оболочек верхних дыхательных

путей, глаз, боли в верхних и нижних конечностях, чувство онемения, реже судороги рук и ног, заболевания нервной системы, снижение количества гемоглобина [1, 2, 6-8].

В 2005 году в Уфе стало функционировать первое в стране производство сложных эфиров терефталевой кислоты — ОАО «ПОЛИЭФ».

Цель исследования.

Оценить особенности здоровья работников производства фталатов.

Материалы и методы.

Проведены гигиенические и физиологические исследования условий труда работников основных технологических процессов — аппаратчиков в производстве терефталевой кислоты (ТФК), очищенной терефталевой кислоты (оТФК), полиэтилентерефталата (ПЭТФ). Выполнен комплексный медицинский осмотр 150 работников основных технологических процессов — аппаратчиков, средний возраст которых составил $37,4 \pm 1,7$, средний стаж — $17,0 \pm 2,0$. В группу сравнения вошли рабочие, не связанные с воздействием токсического фактора. Все обследованные были идентичны по возрасту и полу. Гематологическое исследование включало определение содержания гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов и лейкоцитарную формулу. Подсчет форменных элементов проводился на гематологическом анализаторе «Sysmex KX-21» согласно общепринятым методикам. Проводимые исследования включали в себя изучение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), показателя гиперчувствительности (содержание иммуноглобулина Е общего), индекса аллергизации (ИА). Все методики выполнялись с использованием стандартных наборов фирмы «Вектор – Бест». Результаты исследований обрабатывались с использованием программного пакета прикладных программ статистического анализа «Statistika for Windows» с определением средних величин, показателя достоверности по коэффициенту Стьюдента (t) и уровня значимости (p).

Результаты и обсуждение.

Санитарно-гигиенические исследования установили, что важнейшей особенностью производства фталатов является присутствие большого комплекса вредных веществ, применяемых и получаемых в технологических процессах (азота диоксид, ацетальдегид, бутилацетат, бензол-1,4 дикарбоновая кислота, диметилбензол, метилацетат, полиокси-1,2-этан, диплоксикарбонил-1,4, кислоты, щелочи, тетрабромэтан, углерода оксид, этиленгликоль и др.). Гигиеническую значимость имеет химический фактор, который во всех производствах (ТФК, оТФК, ПЭТФ) оценен по классу 3.3, так как в комплексе химического фактора имеются вещества 1-4 класса опасности. Расчет коэффициентов суммации веществ, обладающих односторонним действием, показал превышение единицы по раздражающему эффекту до 9,8 раза, аллергенному — 4,0 раза, общетоксическому — 5,8 раза, канцерогенному — 4,6 раза в производстве оТФК. Химический фактор по условиям Руководства Р.2.2.2006-05 определен как вредный третьей степени (3.3) [9]. По результатам замеров уровни шума в производстве ТФК относятся к классу условий труда 3.1-3.2, в производствах оТФК и ПЭТФ — 3.2-3.3. Микроклиматические параметры, освещение на всех производственных участках соответствуют допустимым и оптимальным условиям Руководства Р.2.2.2006-05. Психофизиологические исследования позволили оценить труд аппаратчика по тяжести классом 3.1, по напряженности классом 3.2. Общая оценка условий труда работников производства фталатов соответствовала 3 классу 3 степени вредности (табл. 1).

Таблица 1

Общая оценка условий труда

Производства	Оценка факторов по критериям					Общая оценка условий труда*
	Химический фактор	Производственный шум	Микроклимат	Тяжесть труда	Напряженность труда	
ТФК	3.3	3.2	3.1	3.1	3.2	3.3
оТФК	3.3	3.2	2.0	3.1	3.2	3.3
ПЭТФ	3.3	3.3	2.0	3.1	3.2	3.3

Примечание: * Руководство Р 2.2.2006-05

На 1000 аппаратчиков производства терефталевой кислоты выявлено 1144,6‰ заболеваний (в группе сравнения — 902,7‰). Наиболее высокие уровни заболеваемости установлены среди аппаратчиков производства очищенной терефталевой кислоты (оТФК) — 1344,3‰, наименьшие уровни — среди аппаратчиков производства ПЭТФ — 983,7‰. Чем выше стаж, тем выше уровень заболеваемости и он на 341,2 заболевания на 1000 работающих опережает ее возрастные показатели (рис. 1).

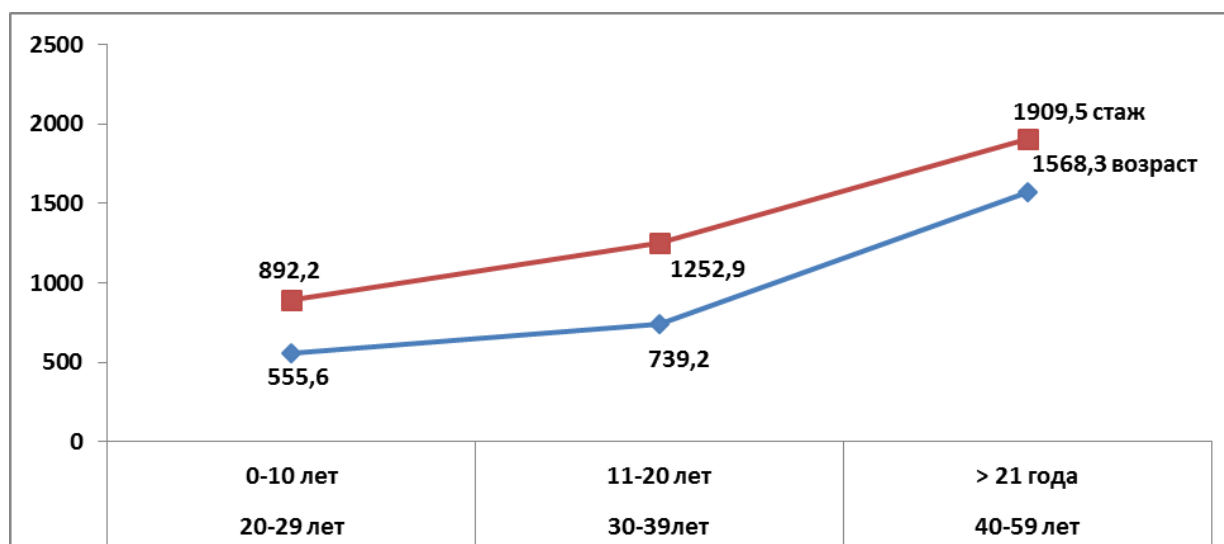


Рис. 1. Распространенность заболеваний среди рабочих производства фталатов в соответствии со стажем и возрастом (‰) (Показатели по стажу усредненные за 10 лет)

В структуре общей заболеваемости первое место (23,3%) принадлежит заболеваниям системы кровообращения. Количество болезней системы кровообращения растет с увеличением возраста и стажа. Они выявлены у 20-30-летних (15,5±2,7%) рабочих и со стажем 0-5 лет (3,7±0,5%), что также свидетельствует об участии производственных факторов в их формировании. Большая часть сердечно-сосудистых заболеваний выявлена в производстве ТФК и оТФК, где обнаружены более высокие концентрации химических веществ, особенно терефталевой кислоты, и уровни производственного шума. Среди рабочих установлены случаи гипертонической и цереброваскулярной болезни. Коэффициент корреляции ($r=0,97$) указывает на очень сильную прямую функциональную связь между кардиоваскулярной патологией и стажем работы. Для исключения влияния возраста на показатели сердечно-сосудистой патологии мы провели стандартизацию косвенным методом. Расчет показал стандартизованный коэффициент для основной группы — 19,9, для контрольной группы — 11,6. Они от-

ражают соотношение фактических показателей и подтверждают более высокий уровень заболеваемости среди рабочих.

Болезни центральной нервной системы занимают 15,8% всей заболеваемости. Самые высокие уровни диагностированы у рабочих производства оТФК. Они представлены вегетативно-сосудистыми расстройствами, выявлены чаще среди женщин, при стаже более 10 лет, ($r=0,70$) в возрастном интервале 20-39 лет (в группе сравнения — 11,1±1,4%).

Болезни периферической нервной (15,6%) и костно-мышечной систем (14,7%) занимают 30,3% всей заболеваемости. Более высокие уровни зарегистрированы в производстве оТФК, что можно объяснить высоким уровнем неблагоприятных факторов этого производства. На сильную прямую связь этой патологии со стажем указывает коэффициент корреляции ($r=0,85$).

Болезни ЛОР-органов занимают 13,7% всех заболеваний. Статистически достоверно наиболее высокие уровни выявлены среди аппаратчиков производства оТФК. Во всех производствах терефталевой кислоты более половины (ТФК-57,6%, оТФК-50,0%, ПЭТФ-65,5%) всей ЛОР-патологии приходится на нейросенсорную тугоухость и наличие признаков воздействия шума, уровни которого в этих производствах по критериям Р.2.2 оценены классом 3.2-3.3 (превышением ПДУ от 6 до 21 дБА) в производстве оТФК, ПЭТФ и 3.1-3.2 в производстве ТФК. Коэффициент корреляции связи (r) сенсорных нарушений и времени экспозиции практически достигает единицы (0,94).

Болезни органов верхних дыхательных путей наблюдались у рабочих оТФК, их частота нарастала с увеличением стажа работы ($r=0,62$).

Изменения со стороны органов пищеварения среди всех заболеваний занимают 8,5% и встречаются в 1,2 раза чаще, чем в группе сравнения. Стажевую зависимость этой патологии подтверждает коэффициент корреляции ($r=0,89$).

С увеличением стажа определяется четкая тенденция к нарастанию степени выраженности и частоты ретикулоцитоза, эритропении и гипохромии, тромбоцитопении. Установлена высокая степень функциональной связи этих показателей со стажем ($r=0,7-1,0$). Токсическое влияние фталатов на систему красной крови, раздражение костного мозга, развитие анемии подтверждено в экспериментах и клинических исследованиях [7, 8, 10]. Поэтому изменения в содержании гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов у рабочих данного производства, где установлены высокие уровни ПДК фталатов, можно считать ответной реакцией организма на влияние конкретных условий труда.

Заметной особенностью периферической крови у рабочих производства полиэфирных кислот оказалась тромбоцитопения. Она встречается у 20,0±4,5% рабочих ПЭТФ и 26,7±8,1% рабочих ТФК. Тромбоцитопения проявляется уже при стаже работы до 5 лет (14,8±4,6%) и возрастает с увеличением стажа ($r=0,79$), что является показателем проявления токсического воздействия.

Установлено также повышение содержания и активности ферментов АЛТ и АСТ, ферментов холестаза, холестерина, глюкозы. Выявленные мембранно-цитотоксические действия ферментов печени, углеводного и липидного обменов, нарастающие со стажем также можно рассматривать как специфические изменения, возникающие под действием вредных производственных факторов. Реакция иммунной системы характеризуется развитием вторичного и иммунодефицитного состояния по панцитопеническому типу. Угнетение выработки иммуноглобулинов свидетельствует об уменьшении резистентности организма. Выраженная эозинофилия, дисиммуноглобулинемия, высокий уровень Ig E указывают на sensibilization организма, что прогностически является признаком формирования аллергических и аутоиммунных заболеваний.

В результате сравнения показателей распространенности общесоматической патологии у работников производства фталатов (терефталевых кислот и полиэтилентерефталата) и

аналогичных показателей у работников группы сравнения выявлены различия в частоте отдельных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной систем и соединительной ткани, ЛОР-органов. Наиболее высокие достоверно повышенные показатели распространенности болезней выявлены для органов кровообращения, нервной, костно-мышечной систем и соединительной ткани, ЛОР-органов.

Нарушения здоровья многофакторной этиологии, если частота их распространенности превышает аналогичные показатели в контроле, при наличии в производственной среде факторов, обладающих биологическим эффектом воздействия на те системы и органы, изменения в функциональном состоянии которых определили формирование повышенных уровней заболеваемости, с большей долей вероятности можно считать производственно обусловленными. Среди биологических эффектов терефталатов имеются указания на повреждения органов кровообращения, функций нервной и мышечной систем, иммунитета, сенсибилизацию, развитие анемии. Для более детального обоснования реального профессионального риска ущерба здоровью мы провели сопоставление выявленных клинико-функциональных сдвигов в состоянии здоровья и нозологических форм патологии с биологическим действием вредных веществ, присутствующими в рабочей зоне (табл. 2).

Таблица 2

Сопоставление биологических и клинико-лабораторных показателей нарушений здоровья для оценки профессионального риска

Вредные вещества в воздухе рабочей зоны и характер их действия	Клинико-лабораторные показатели	Частота нарушений по средним показателям	Отклонение клинико-лабораторных показателей
1	2	3	4
Раздражающее действие 3.3 $\Sigma=3,0-9,82$ (пр. оТФК) азота диоксид, ацетальдегид, бутилацетат, метилацетат, серная к-та, тетра-бромэтан, углерода оксид, щелочи, этиленгликоль, уксусная кислота. Класс 3.3	Изменения в периферической крови: анемия, лейкопения, лейкоцитоз, снижение активности миелопероксидазы	16,9%	Лейкоцитоз 4,0% (производство ТФК) Лимфоцитоз 40,0% (производство ТФК, жен.) 21,2% (производство оТФК, муж.) Анемия 43,8% (производство оТФК, жен.), Подавление активности миелопероксидазы у 90,7-100% рабочих
Аллергены ТФК, ПЭТФ $\Sigma=1,66-4,0$ (пр. оТФК) Класс 3.3	Эозинофилия, аллергия	8,8%	Эозинофилия 6,1% (производство оТФК) IgE-до 115г/л-34,7% (производство оТФК) Индекс аллергии-100,0% (первичные рабочие)

Вещества общетоксического действия $\Sigma=2,87-5,85$ (пр. оТФК) азота диоксид, ацетальдегид, диметилбензол, метилацетат, ПЭТФ, тетрабромэтан, этиленгликоль. Класс 3.3	Изменения в периферической крови, цитохимических, биохимических показателях: изменение ферментной активности, нарушения углеводного и липидного обменов, в иммунологических показателях.	45,9% 100,0%	Анемия 43,8% (производство оТФК, жен.), Ретикулоцитоз у 45,9% рабочих, Тромбоцитопения у 23,3% рабочих, Лимфоцитоз 40,0% (производство ТФК, жен.) Ферментемия у 10,4% рабочих, Липидемия у 18,8% рабочих, Дисиммуноглобулинемия: повышение IgA 23,8% (производство ПЭТФ), снижение IgA 30,0% (производство ТФК)
		21,8%	
		25,8%	

Вещества однонаправленного действия влияют на клинко-функциональное состояние здоровья и с различной степенью значимости определяют производственную обусловленность полиэтиологических заболеваний. Наиболее детерминированными являются нарушения со стороны органов пищеварения, вегетативно-сосудистой регуляции, костно-мышечной системы, верхних дыхательных путей, вегетативной нервной системы, периферической крови, липидного обмена ферментативной системы, иммунитета.

Для выявления взаимосвязи между факторами профессионального риска и показателями здоровья, определения силы влияния и степени производственной обусловленности различных видов нарушений здоровья нами проведена количественная оценка относительного риска по их максимальным значениям и этиологической доли. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и патологией и является мерой влияния фактора профессионального риска, определяет вероятность заболевания в популяции, обусловленную воздействием фактора риска [11]. Расчеты относительного риска и этиологической доли по максимальным значениям позволили установить среднюю степень производственной обусловленности показателей общей заболеваемости, гипертонической болезни, расстройства вегетативной нервной системы, болезни верхних отделов дыхательных путей. Высокую степень этиологической доли имеют производственные факторы в формировании болезней органов пищеварения ($RR=2,0$, $EF=50,0\%$), особенно в развитии хронического холецистита, ДЖВП ($RR=2,8$, $EF=60,0\%$), а также сенсорных нарушений органов слуха ($RR=6,0$, $EF=83,0\%$).

Высокие коэффициенты относительного риска ($RR=2,0-3,5$, $EF=50-65\%$) лабораторных показателей, их этиологическая роль в формировании отклонений от клинических норм и в сравнении с аналогичными показателями группы сравнения позволяет отнести их к производственно обусловленным и признать ранними признаками неблагоприятного воздействия на организм фталатов. К ним относятся показатели красной крови ($RR=2,53$, $EF=60,4\%$), холестерин ($RR=3,5$, $EF=71,4\%$), IgE ($RR=14,3$, $EF=93,2\%$), ЩФ ($RR=2,3$, $EF=57,1\%$), ГГТ ($RR=1,8$, $EF=44,4\%$). Очень высокую степень производственной обусловленности ($RR=3,5-6,0$, $EF=65-80\%$) имеют показатели ретикулоцитов ($RR=6,0$, $EF=83,0\%$), эозинофилов ($RR=4,0$, $EF=75,0\%$), тромбоцитов ($RR=3,5$, $EF=71,4\%$). В средней степени ($RR=1,5-2,0$, $EF=33-50\%$) производственные условия играют этиологическую роль в изменениях со стороны лимфоцитов, гликогена, миелопероксидазы, показателей лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса аллергии.

Выводы:

1. Ведущим вредным фактором рабочей среды и трудового процесса в производстве сложных полиэфиров терефталевой кислоты является загрязнение воздуха рабочей зоны химическими веществами 1-4 классов опасности.
2. Выявлены многоуровневые морфофункциональные нарушения в органах и системах, характеризующиеся анемическим синдромом, полиморфными регуляторными нарушениями метаболизма, сенсibilизацией и аллергизацией организма, вегетативно-сосудистой дезрегуляцией клинико-структурных нарушений здоровья.
3. Уровень заболеваемости работников на 1000 осмотренных составляет 1144,4. В структуре заболеваемости значимыми явились болезни системы кровообращения (23,3%), нервной системы (15,8%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (14,7%).
4. По итогам работы предложен комплекс клинико-лабораторных показателей, информативных для раннего выявления нарушений здоровья, связанных с условиями труда.

Список литературы:

1. Алимбетова Г.З., Гайнуллина М.К. Профессиональный риск нарушения репродуктивного здоровья работниц производства искусственных кож. Успехи современного естествознания. 2004 - № 12: 31 - 32.
2. Бадамшина Г.Г., Каримова Л.К., Бакирова А.Э., Тимашева Г.В., Ахметшина В.Т. Влияние условий труда на состояние здоровья работников производства полиэфирных смол. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; Т. 5 (№ 5): 82 - 85.
3. Алдырева М.В., Гафуров Ш.А. Гигиена труда в производстве искусственных кож. М., 1980; 167.
4. Тимофиевская Л.А., Алдырева М.В. Экспериментальные и научные исследования токсичности группы фталатных пластификаторов. Токсикология и гигиена продуктов нефтехимии и нефтехимических производств: материалы II Всесоюзной конференции. Ярославль, 1972.
5. Тимофиевская Л.А. Эфиры о-фталевой кислоты. Под ред. Н.Ф. Измерова. - Вып. 23. - М., 1983; 58. (Серия «Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ»).
6. Милков Л.Е., Алдырева М.В., Сайтанов А.О и др. В клинике хронической интоксикации фталатными пластификаторами. Первая Всесоюзная конференция по ранней диагностике, лечению, экспертизе трудоспособности и профилактике профессиональных заболеваний химической этиологии. М., 1971; 120 - 123.
7. Гарипова Л.Н., Писаренко К.Г. Организация периодических медосмотров промышленных рабочих. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2006; № 2: 42 - 45.
8. Карамова Л.М., Власова Н.В. Десятилетняя гемограмма работников производства фталатов. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; №1: 28-31.
9. Руководство Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005; 142.
10. Воронин А.П. Токсикологическая и гигиеническая характеристика пластификаторов дибутилфталата. Токсикология и гигиена продуктов нефтехимии и нефтехимических производств: материалы доклада на Всесоюзной конференции. Ярославль, 1972.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: «Медиа Сфера». 1998; 332.

References:

1. Alimbetova, G. Z., Gainullina M. K. Occupational risk of impaired reproductive health of female workers producing artificial leather. *Successes of Modern Natural Science*. 2004; № 12: 31 – 32. (in Russian).
2. Badamshina G. G., Karimova L. K., Bakirova A. E., Timasheva G. V., Akhmetshina V.T. The effect of working conditions on the health of workers in the production of polyester resins. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2010; V.5 (№ 5): 82 – 85. (in Russian).
3. Aldyreva, M.V., Gafurov, Sh. A. Occupational health in the production of artificial leather. *M.*, 1980; 167. (in Russian).
4. Timofievskaya L.A. Aldyreva M.V. Experimental and research groups toxicity phthalate plasticizers. *Toxicology and Hygiene petrochemical products and petrochemical industries: Materials II All-Union Conference*. Yaroslavl. 1972; 206 – 208. (in Russian).
5. Timofievskaya, L.A. Esters of phthalic acid. by ed. N.F. Measured. - Vol. 23. - M., 1983; 58. (Series "scientific reviews of the Soviet literature on the toxicity and hazard of chemicals"). (in Russian).
6. Milken L.E., Aldyreva M.V., Saytanov A.O. et al. The clinic chronic intoxication phthalate plasticizers. *First All-Union Conference on early diagnosis, treatment, examination of disability and prevention of occupational diseases of chemical etiology*. - M., 1971; 120 – 123. (in Russian).
7. Garipova L.N., Pisarenko K.G. Organization of periodic medical examinations of industrial workers. *Problems of social hygiene, health care and medical history*. 2006; № 2: 42 – 45. (in Russian).
8. Karamova L.M. Vlasova N.V. Ten-year hemogram of phthalate production workers. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018; №1: 28-31. (in Russian).
9. Guidance R 2.2.2006-05 «Guidelines for the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions» M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2005; 142. (in Russian).
10. Voronin, A. P. Toxicological and hygienic characteristics of dibutyl phthalate plasticizers. *Toxicology and hygiene of petrochemical products and petrochemical plants: materials of the All-Union Conference report*. - Yaroslavl, 1972. (in Russian).
11. Fletcher, R. *Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine* / R. Fletcher, S. Fletcher, E. Wagner. - M.: «Media Sphere». 1998; 332. (in Russian).

Поступила/Received: 08.04.2019
Принята в печать/Accepted: 10.04.2019

УДК: 159.913, 159.9.075

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАЗНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИИ ВНИМАНИЯ СТУДЕНТОВ ТЕХНИЧЕСКОГО ВУЗА В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ И ПРИ МУЗЫКАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Ахмедьянова З.И.¹, Галеева А.Р.¹, Красовский В.О.²

¹ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», Уфа, Россия

²ФБун «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

Публикация содержит анализ результатов экспериментов, психофизиологические аспекты фазности изменений функции внимания студентов технического вуза во время учебного процесса и при музыкальном воздействии. Актуальность исследования определена современной интенсификацией образовательных процессов за счет внедрения средств технического обучения, повышающих интеллектуальную и, соответственно, зрительную нагрузку на обучаемых. Сложившаяся ситуация требует поиска новых способов психофизиологической оптимизации учебных процессов, в том числе и с использованием метода музыкального сопровождения занятий. Эксперименты были организованы в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования. Отбор испытуемых осуществляли на добровольной основе при строгом соблюдении правил конфиденциальности. Каждый из 60 добровольцев оформлял анкету, которая содержала вопросы о социальном статусе (условия проживания, доходы), затратах времени на учебу и работу с компьютером, особенностях отдыха, культурных и музыкальных предпочтениях. В исследованиях регистрировали время начала и конца опыта, длительность сна, ощущение усталости, «выспался — не выспался». Эксперимент использовал корректурный способ — тест Бурдона, что позволило выявить некоторые закономерности восприятия музыки испытуемыми на фоне учебной и музыкальной нагрузки. В итоге сделаны выводы о положительном влиянии музыкальной нагрузки на студентов и предложены принципы рациональной организации музыкального сопровождения занятий в образовательной организации высшего технического образования.

Ключевые слова: психофизиология, тест Бурдона, учебная нагрузка, статистический анализ, фаза работоспособности.

Для цитирования: Ахмедьянова З.И., Галеева А.Р., Красовский В.О. Психофизиологические аспекты фазности изменений функции внимания студентов технического ВУЗа в учебном процессе и при музыкальном воздействии. Медицина труда и экология человека. 2019; 2: 38-44.

DOI:<http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10019>

PSYCHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF STAGE MOTION CHANGES OF THE FUNCTION OF ATTENTION TECHNICAL UNIVERSITY STUDENTS IN THE LEARNING PROCESS AND MUSICAL IMPACT

Akhmedyanova Z. I¹, Galeeva A. P¹, Krasovsky V. O².

1 - Ufa state aviation technical University, Ufa, Russia;

2-Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The article contains analysis of the results of experiments, psycho-physiological aspects of the stage motion changes of the function of attention technical University students during the learning process and musical impact. The relevance of the study is determined by the modern intensification of educational processes through the introduction of technical training tools that increase the intellectual and visual load of students. The current situation requires the search for new ways of psychophysiological optimization of educational processes, including the use of the method of "musical accompaniment of classes". The experiments were organized in the state budgetary educational institution of higher education. The selection of subjects was carried out on a voluntary basis in strict compliance with the rules of confidentiality. Each of the 60 volunteers prepared a questionnaire, which contained questions on social status (living conditions, income), the cost of time to study and work with a computer, especially recreation, cultural and musical preferences. The studies recorded the time of the beginning and end of the experiment, the duration of sleep, a feeling of fatigue, "slept - did not sleep." The experiment used a proofreading method-the Bourdon test, which allowed to reveal some regularities of perception of music by the subjects against the background of educational and musical load. As a result – conclusions about the positive impact of the musical load on students and the principles of rational organization of musical accompaniment classes in the educational organization of technical higher education.

Key words: *psychophysiology, Bourdon test, training load, statistical analysis, work capacity phase.*

For quotation: *Akhmedyanova Z. I., Galeeva A. P., Krasovsky V. O. Psychophysiological aspects of stage motion changes of the function of attention technical university students in the learning process and musical impact. Occupational health and human ecology.2019;2:38-44.*

Известно, что учебный процесс это особая форма трудового процесса, которая требует от обучаемых напряжения основных психофизиологических функций, таких как память, внимание (концентрация, мощность, устойчивость), переработка информации [1]. Современная интенсификация образовательных процессов из-за внедрения средств технического обучения, таких как компьютеры, экраны дисплеев, чтение лекций при помощи мультимедиа, — все это повышает нагрузку на зрительный анализатор обучаемых. Растут нервно-психологические нагрузки и перегрузки как в процессе получения образования, так и в современной жизни вообще. Поэтому обучающиеся сегодня должны владеть не только хорошими навыками в области интеллектуальных операций, но и знать, как справляться и преодолевать субъективные трудности, неминуемо возникающие на жизненном пути каждого человека. Нынешняя система образования должна всеми возможными средствами помочь обществу решать эти проблемы [2]. В данной ситуации необходимо внедрение новых подходов для разработки мероприятий по предупреждению преждевременного утомления. Одним из таких мероприятий и является музыкальная терапия. Идею применения музыкальных произведений для повышения работоспособности и предупреждения утомления в соответствии с функциональными возможностями и потребностями обучаемых нельзя считать новой [3]. Музыкальная терапия — это система психосоматической регуляции функций организма человека из категории лечебно-профилактических процедур, в которых происходит одновременное влияние акустических волн, организованных в музыкальную структуру на психоэмоциональную, духовную сферу и внутренние органы человека [4].

Цель исследования.

Изучить психофизиологические аспекты фазности изменений функции внимания студентов технического вуза во время учебного процесса и при музыкальном воздействии для

обоснования принципов применения музыкальной терапии для профилактики преждевременного утомления обучаемых и для улучшения образовательных процессов.

Методы исследований.

Работоспособность — это уровень функциональных возможностей организма, характеризующийся эффективностью работ, выполняемых за определенный промежуток времени. Основными фазами работоспособности человека являются: фаза вработывания, фаза устойчивой высокой работоспособности, фаза утомления.

Задачей исследования стало изучение изменений работоспособности, необходимой для обучения функции — мощности внимания [5], в связи с этим был применен метод тестирования студентов — корректурная проба Бурдона [6], процедура которого требует соответствующего напряжения зрительного анализатора.

В качестве места проведения эксперимента был выбран Уфимский государственный авиационный технический университет (УГАТУ). Участники эксперимента — студенты университета, отбор которых осуществлялся на добровольной основе при соблюдении конфиденциальности. Каждый из 60 студентов-участников, средний возраст которых составил $20,1 \pm 0,2$ г, оформлял анкету/опросный лист, которая содержала вопросы о социальном статусе (условия проживания, доходы), затратах времени на учебу/работу, вопросы на знание музыкальных жанров, о музыкальных предпочтениях и культурном облике участников.

По ходу исследования регистрировали время начала и конца опыта, длительность сна, ощущение усталости, самочувствия, а также показатели выполнения тестов.

Известно, чем больше нагрузка в психофизиологическом тестировании на изучаемую функцию, тем более выражена симптоматика стадий работоспособности, поэтому основным условием эксперимента при выполнении тестирующих процедур было создание максимально возможной по длительности нагрузки на зрение испытуемых для более четкого выявления фазности изменений работоспособности [3].

Опыт проводился по следующей схеме (табл. 1): обследуемые лица выполняли первый тест до занятия, чтобы можно было зафиксировать состояние студентов на момент проведения исследования (исходный фон), затем после учебной нагрузки длительностью 60 минут (практически 1 пара) — выполняли второй тест и после пятиминутного прослушивания музыкального произведения — третий тест. Длительность процедур тестирования — пять минут с поминутной регистрацией результатов.

Таблица 1

Схема психофизиологического тестирования

	T1	Учебная нагрузка	T2	Музыкальное воздействие	T3
Значимость	Исходный фон	Зрительное напряжение	Влияние учебной нагрузки по сравнению с исх. фоном	Двух видов: Классическая музыка/Heavy metal	Удвоенная нагрузка: учебная + музыкальная нагрузки
Длительность	5 минут	60 минут (практическое/лабораторное занятие)	5 минут	5 минут прослушивания	5 минут

Результаты эксперимента.

Для сравнения возьмем 2 группы: 1 курс и 4 курс, фазность изменений функции мощности внимания в этих группах будем отображать при помощи графиков кривых работоспособности во время разных музыкальных нагрузок. Из результатов предварительного опроса испытуемых по их музыкальным предпочтениям [7] были выбраны два музыкальных направления: классическая музыка (Classic) — «Лунная соната» Людвига ван Бетховена и тяжелый рок (Heavy metal) — песня группы Metallica Enter Sandman.

Общеизвестно, что динамика работоспособности человека за смену графически представляет собой кривую, нарастающую в первые часы, проходящую затем на достигнутом высоком уровне и убывающую к обеденному перерыву (рис. 1).

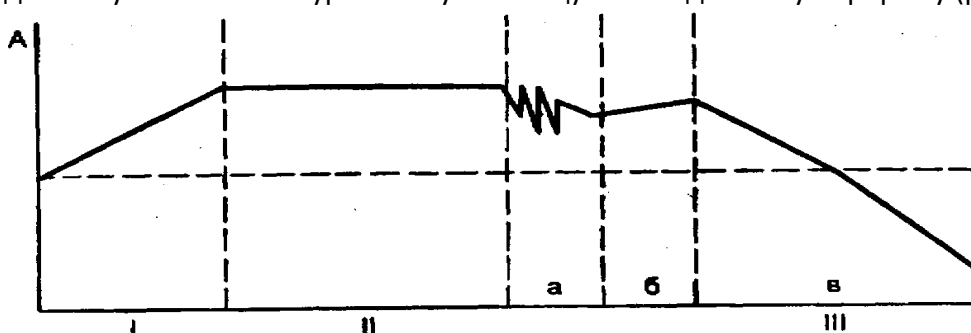


Рис. 1. Кривая изменения работоспособности

I - период вработывания; II - период высокой и устойчивой работоспособности; III - период снижения работоспособности; а - зона неполной компенсации; б - зона конечного порыва; в - зона прогрессивного падения

Анализ динамики поминутных показателей теста до занятия (табл. 1) в обеих случаях обнаруживает достаточно четко выраженные признаки фазности изменений функции внимания. Так, первая минута выполнения теста представляет собой фазу вработываемости, вторая минута характеризует период устойчивой работоспособности. На третьей минуте наблюдается фаза неустойчивой работоспособности. Несмотря на стандартный размер знаков в используемых тестовых листах, примерно одинаковую освещенность поверхностей учебных столов и других равных условий, студенты жаловались на утомление именно на третьей минуте. Интересен тот факт, что в целом на четвертой минуте тестирования показатели функций возрастают и затем, на пятой минуте, снова снижаются.

Тестирование в течение одной–двух минут выявляет только начальные стадии изменения работоспособности. Поэтому выбор пятиминутной нагрузки на зрительный анализатор позволил выявить и охватить три фазы состояния зрительного анализатора [1].

Некоторая закономерность наблюдается во время учебной нагрузки в обеих группах: после 60-минутного занятия мощность внимания студентов сохраняется вплоть до 4 минуты теста, после чего возникает фаза конечного порыва (рис. 2), которую можно объяснить срочной мобилизацией через мотивационную сферу дополнительных сил организма, эмоциональным подъемом, притуплением чувства усталости и повышением работоспособности. То есть основой движущей силой данного порыва является повышенная мотивация, в данном случае конец занятия/пары, после которой у студентов возникает мотивация — желание идти домой. Чем сильнее социальные и материальные стимулы, тем более выражена фаза конечного порыва, изменяющая естественную динамику работоспособности, вызванную ростом утомления.

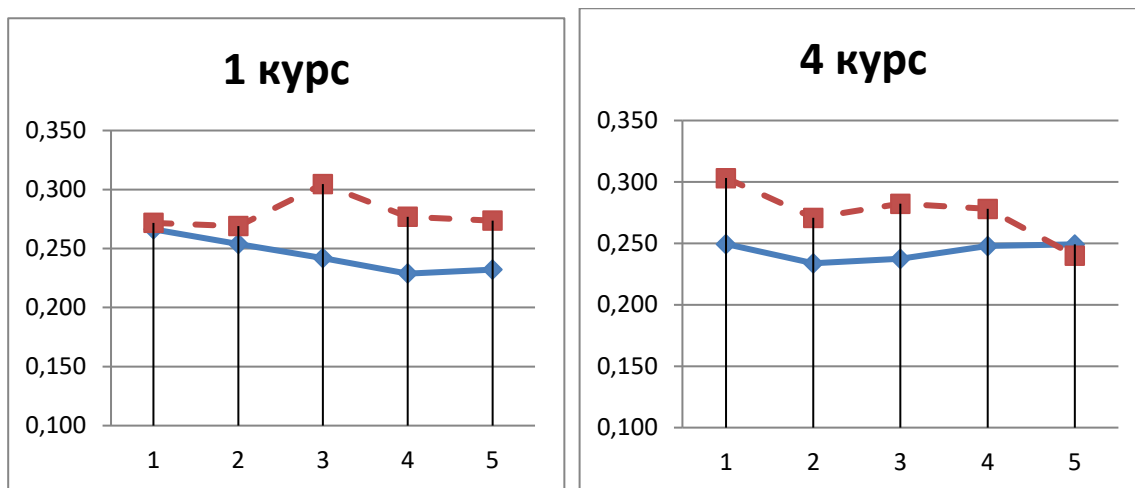


Рис. 2. Показатели динамики изменения функции внимания студентов после учебной нагрузки – 1 курс (левый график) и 4 курс (правый график) при воздействии классической музыки (синяя кривая - КЛ) и heavy metal (красная кривая). По горизонтальным осям показаны минуты тестирования

Влияние музыкального раздражителя/нагрузки изменяет вид поминутных кривых работоспособности: сглаживает «провал» на 3 минуте, который можно заметить на графиках результатов тестирования до занятия, или полностью исключают его за счет повышения кривой работоспособности (рис. 3).

Причем при нагрузке в виде классической музыки утомление у испытуемых наступает быстрее, нежели при нагрузке в виде тяжелого рока. При прослушивании тяжелого рока у студентов наблюдается фаза стабильной работоспособности. Определенно, выбор произведения для тестирования имеет не последнее значение. Считается, что композиция Бетховена «Лунная соната» избавляет от неврозов и раздражительности, когда как тяжелый рок, наоборот, ошибочно обвиняется в негативном воздействии на психику человека.

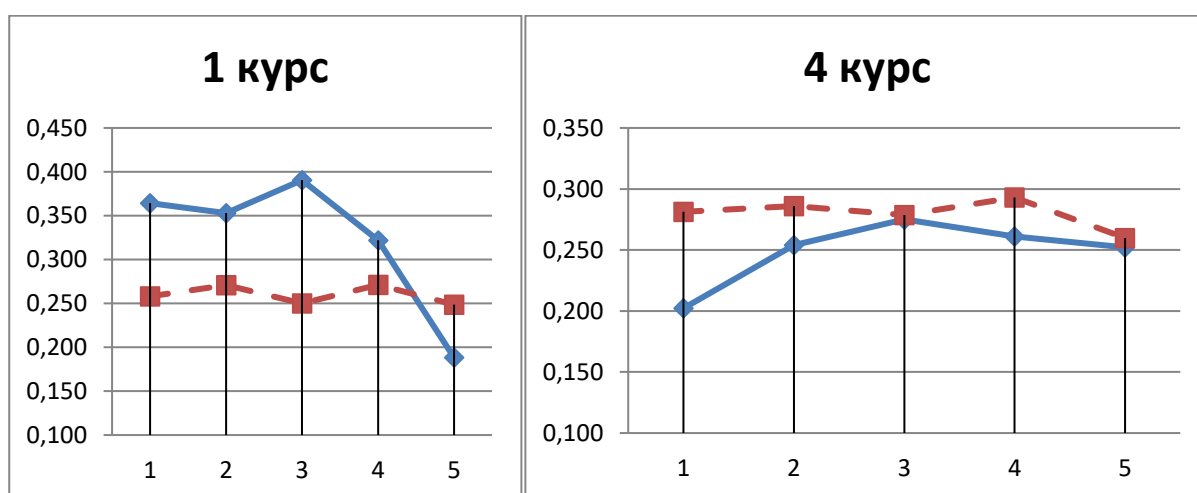


Рис. 3. Показатели динамики изменения функции внимания студентов – 1 курс (левый график) и 4 курс (правый график) при воздействии классической музыки (синяя кривая - КЛ) и heavy metal (красная кривая). По горизонтальным осям – показаны минуты тестирования

Данный график (рис. 3) также подтверждает теорию о том, что музыкальное воздействие некоторым способом улучшает кривую фаз работоспособности, сглаживая «провалы», в которых чувствовалось максимальное утомление студентов. Фаза гиперкомпенсации продолжается вплоть до 2 минуты, переходя в фазу компенсации. Если на графике (рис. 2) утом-

ление при обеих музыкальных нагрузках происходит одновременно, то в данном случае, после прослушивания классической музыки, фаза утомления более выражена.

На первый взгляд, такие изменения в графике позволяют позитивно оценивать музыкальные воздействия в проведенном эксперименте и возможность рекомендовать для внедрения в практику разработанной схемы психофизиологического исследования, но, с другой стороны, музыка как средство поддержания работоспособности и предупреждения преждевременного утомления является только факультативным фактором — позитивный эффект от музыкальных произведений зависит от множества известных и неизвестных влияющих параллельно других причин и обстоятельств.

Заключение.

Эксперимент по изучению психофизиологических аспектов фазности изменений функции внимания студентов во время учебного процесса и при музыкальном воздействии позволяет говорить о положительном воздействии музыкальной нагрузки, однако для более детального анализа необходимо применить объединяющий алгоритм И.А. Сапова с соавт. [8]. Известно, что показатели результатов любого психофизиологического тестирования во многом субъективны, поскольку зависят от желания испытуемых участвовать в исследовании и состояния самого исследователя. А также есть и объективные показатели функциональных способностей выполнять работу независимо от желания испытуемых. Особенность алгоритма состоит в снижении влияния случайных эффектов на результаты психофизиологического тестирования [8].

Для правильного обоснования принципов применения музыкальной терапии необходимо изучить другие действующие известные и неизвестные причины, проанализировать ответы на выданные опросные листы, применив их к расчетам, ведь функциональные изменения в организме обучаемых зависят не только от учебной нагрузки, большое значение имеет также наличие/отсутствие музыкального образования и ряд других обстоятельств.

Таким образом, музыкальные предпочтения не являются значимыми в характеристиках общей работоспособности, поскольку обследованные лица не имеют особых интересов и специальной подготовки в этой области. Данный факт необходимо учитывать при подборе музыки для предупреждения утомления от учебных нагрузок. Музыка будет более позитивным полезным фактором в сохранении работоспособности в аудитории с соответствующей подготовкой и специфическими интересами.

Данная схема опыта обладает новизной и нуждается в детальном анализе и уточнении.

Список литературы:

1. Красовский В.О., Красногорская Н.Н., Ярмухаметова Л.Н., Набиуллина Д.Ф. Анализ физиологических эффектов музыкального сопровождения занятий в высшей школе. *East European Scientific Journal*. 2018; №12(40): 24-29.
2. Арт-терапия на уроках музыки / Видяпина А.А. [Электронный ресурс]. URL.: <http://открытыйурок.рф/статьи/660567/>. (Дата обращения 18.03.2019).
3. Золина З.М., Измеров Н.Ф., Виру А.А., Виноградов М.И., Горшков С.И., Колотилов А.И. Руководство по физиологии труда. 1983. 328 [Электронный ресурс]. URL.: <http://ru.book.org/book/778096/2d3202> (Дата обращения 18.03.2019).
4. Шушарджан С.В. Руководство по музыкальной терапии. 2005:450 [Электронный ресурс]. URL.: http://kazgik.ru/kcontent/main/conference_competition/electronic_conferences/materialy-k-konferentsii-art-terapiya/9_4.pdf (Дата обращения 19.03.2019).
5. Сидоров К.Р. Количественная оценка продуктивности внимания в методике «корректирующая проба» Б. Бурдона. *Вестник Удмуртского университета*. 2012; №4:50-57. [Электронный

ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/kolichestvennaya-otsenka-produktivnosti-vnimanija-v-metodike-korrektornaya-proba-b-burdona>. (Дата обращения 18.03.2019).

6. Горшков С.И., Золина З.М., Мойкин Ю.В. Методы исследований в физиологии труда. 1974:311.
7. Посыпкина Я.В., Шигабетдинова Г.М. Влияние музыки различных жанров на работоспособность человека. Современные научные исследования и инновации. 2016; № 2 [Электронный ресурс]. [Электронный ресурс]. URL.: <http://web.snauka.ru/issues/2016/02/64377> (Дата обращения 19.03.2019).
8. Сапов И.А., Солодков А.С. Состояние функций организма и работоспособность моряков. 1980:192.

References:

1. Krasovsky V.O., Krasnogorskaya N.N., Yarmukhametova L.N., Nabiullina D.F. Analysis of the physiological effects of music classes in high school. East European Scientific Journal. 2018; No. 12 (40): 24-29.
2. Art therapy in music lessons / Vidyapina A.A. [Electronic resource] .URL .: <http://tkrytyurok.rf/patiya/660567/>. (The date of circulation is 03/18/2019).
3. Zolina Z.M., Izmerov NF, Viru A.A., Vinogradov M.I., Gorshkov S.I., Kolotilov A.I. Guide to the physiology of labor. 1983. 328 [Electronic resource]. URL .: <http://ru.book.org/book/778096/2d3202> (Contact date 03/03/2019).
4. Shushardzhan S.V. Guide to music therapy. 2005.450 p. [Electronic resource].URL:http://kazgik.ru/kcontent/main/conference_competition/electronic_conferences/materialy-k-konferentsii-art-terapiya/9_4.pdf (Appeal date 03/03/2019).
5. Sidorov K.R. Quantitative assessment of the productivity of attention in the method of "proof test" B. Bourdon. Bulletin of the Udmurt University; 2012; № 4: 50-57. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/kolichestvennaya-otsenka-produktivnosti-vnimanija-v-metodike-korrektornaya-proba-b-burdona>. (The date of circulation is 03/18/2019).
6. Gorshkov, SI, Zolina, ZM, Moykin, Yu.V. Research Methods in Physiology of Labor. 1974: 311.
7. Posypkina I.V., Shigabetdinova G.M. The influence of music of different genres on human performance. Modern scientific research and innovations 2016; No. 2 [Electronic resource]. [Electronic resource]. URL .: <http://web.snauka.ru/issues/2016/02/64377> (Contact date 03/03/2019).
8. Sapov I.A., Solodkov A.S. The state of body functions and the performance of seafarers.1980: 192.

Поступила/Received: 25.03.2019

Принята в печать/Accepted: 23.04.2019

УДК 636.6:616-008.9:616-07

ДИАГНОСТИКА РАННИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПТИЦЕВОДСТВА

Тимашева Г.В.¹, Масыгутова Л.М.¹, Репина Э.Ф.¹, Фагамова А.З.²

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

Проанализированы данные углубленного обследования работников крупного птицеводческого комплекса в условиях периодического медицинского осмотра. При воздействии факторов производства у работников основных профессий установлен повышенный индекс аллергизации, отмечаются изменения иммунологической реактивности организма, что может свидетельствовать об угнетении иммунного ответа со стороны слизистых оболочек. Развиваются значительные нарушения липидного и углеводного обменов, характеризующие наличие метаболического синдрома. Данные исследования необходимо проводить при углубленном обследовании работниц птицефабрик в целях профилактики и своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: промышленное птицеводство, лейкоцитарные индексы, иммунологические тесты, биохимические показатели, вредное воздействие факторов производства.

Для цитирования: Тимашева Г.В., Масыгутова Л.М., Репина Э.Ф., Фагамова А.З. Диагностика ранних метаболических нарушений у работников промышленного птицеводства. Медицина труда и экология человека. 2019; 2: 45-52.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10020>

DIAGNOSTICS OF EARLY METABOLIC DISORDERS AMONG INDUSTRIAL POULTRY WORKERS

Timasheva G.V.¹, Masyagutova L.M.¹, Repina E.F.¹, Fagamova A.Z.²

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²FSBEI HE «Bashkir State Medical University» MZ RF, Ufa, Russia

The findings of the in-depth examination of workers of a large poultry complex in the context of the periodic medical check-up have been analyzed. The workers of the main occupations exposed to work environment factors have an increased allergization index in a significant proportion of the examined. There are changes in immunological reactivity of the body, which may indicate the immune response suppression of the mucous membranes. Significant disorders of lipid and carbohydrate metabolism, characterizing the presence of metabolic syndrome, develop. These studies should be carried out with in-depth examination of female workers of poultry farms for the purpose of prevention and the timely implementation of therapeutic and preventive measures.

Key words: industrial poultry farming, leukocyte indices, immunological tests, biochemical parameters, hazardous effects of occupational factors.

For quotation: Timasheva G.V., Masyagutova L.M., Repina E.F., Fagamova A.Z. Diagnostics of early metabolic disorders among industrial poultry workers. Occupational health and human ecology. 2019; 2:45-52.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10020>

Птицеводческая отрасль — наиболее динамично развивающийся сектор агропромышленного комплекса в Республике Башкортостан. В настоящее время промышленное птицеводство характеризуется внедрением современных технологий и оборудования. В то же время условия труда на птицеводческих предприятиях промышленного типа характеризуются

ся высоким содержанием пыли пера и пуха птицы в воздухе производственных помещений, значительным количеством микроорганизмов и грибов, неблагоприятными параметрами микроклимата, значительным содержанием газообразных химических веществ (аммиак, сероводород, диоксид углерода, формальдегид), выделяемых в процессе жизнедеятельности птиц и в результате разложения органического субстрата (корм, подстилка, пух, перо, помет) [1].

Совокупность длительного воздействия неблагоприятных факторов воздуха рабочей зоны, даже на уровне предельно допустимых концентраций, повышает риск формирования патологических состояний различных органов и систем. В процессе формирования компенсаторных реакций и начальных метаболических нарушений значительные отклонения от референтных значений могут не выявляться. В то же время изменения метаболических процессов предшествуют развитию различных заболеваний, в том числе заболеваний, обусловленных профессиональными факторами [4, 6, 10]. В настоящее время исследованиями многих авторов установлены биомаркеры как индикаторы состояния здоровья или риска развития заболевания, связанные с воздействием конкретных вредных факторов производства [8, 11-13]. Подобные исследования в условиях воздействия факторов птицеводческого хозяйства носят крайне ограниченный характер [7].

Для оценки токсического влияния различных производственных факторов существует необходимость количественно-качественной оценки изменений гематологических показателей и интегральных лейкоцитарных индексов (ИЛИ). Интегральные лейкоцитарные индексы помимо того, что являются методом изучения неспецифической резистентности организма и содержат информацию о состоянии нейрогуморального гомеостаза, считаются также одними из показателей, характеризующих степень выраженности эндогенной интоксикации и адаптационного потенциала организма [2, 3]. В системе гомеостаза существуют множественные коррелятивные связи между отдельными показателями метаболических процессов. Иммунная система является мишенью для большого числа биологических и химических факторов, причем ее чувствительность в ряде случаев позволяет констатировать наличие патологических реакций в организме на самых ранних этапах воздействия факторов производственной среды [7, 10].

Цель работы.

На основе комплексных клинико-лабораторных исследований определить ранние метаболические изменения и обосновать информативные лабораторные критерии раннего выявления нарушений состояния здоровья в условиях хронической аэрогенной нагрузки.

Материалы и методы.

Были выполнены комплексные лабораторные исследования у 360 работников крупного птицеводческого комплекса Республики Башкортостан ОАО «Турбаслинский бройлер» в ходе периодического медицинского осмотра. Все обследованные разделены на две группы: 1 группа — работники основных профессий, работающие в условиях воздействия вредных производственных факторов не менее 7 часов в день (птичники, операторы инкубатора, зоотехники, ветеринарные врачи) — 215 человек. 2 группа — рабочие вспомогательных профессий, которые имеют эпизодический контакт с факторами производства (электромонтеры, трактористы, плотники, менеджеры, слесари) — 145 человек.

Оценка метаболических нарушений в организме работников проводилась с использованием гематологических исследований и расчета лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа в модификациях В.К. Островского (1983), по формуле С.Ф. Химич и индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) [2, 3].

В оценке различных звеньев иммунитета использованы иммунологические тесты I-II уровней. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD95, HLA DR, а также проводилось определение содержания IgM, IgG, IgE, IgA [8, 9]. Степень сбалансированности в системе гомеостаза изучена на основании корреляционного анализа. Выполнены биохимические анализы по определению маркеров цитолиза гепатоцитов: активность аланин- и аспартат-аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), γ -глутаминтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), исследования липидного спектра: содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) [5, 9].

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ статистического анализа «Statistica for Windows» с определением средних величин, показателя достоверности по коэффициенту Стьюдента (t) и уровня значимости (p).

Результаты и обсуждение.

Анализ распространенности основных неинфекционных заболеваний позволил установить, что наиболее часто у работников птицефабрики диагностируются заболевания опорно-двигательного аппарата (вертеброгенная цервиалгия, дорсалгия, остеоартроз). Данная патология выявлена у 68,8% обследованных 1 группы и у 58,6% во 2 группе. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы представлены в основном артериальной гипертензией и составили 23,7% в группе основных работников и 31,03% во второй группе. Заболевания верхних дыхательных путей выявлены у 16,7% в группе работников основных профессий и 14,4% в группе рабочих вспомогательных профессий. Болезни желудочно-кишечного тракта суммарно составляют 8,80% в первой и 2,7% во второй группах.

Анализ результатов гематологических исследований установил статистически значимое понижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина у 22,7% и 27,3% работниц основной группы соответственно. У обследованных группы сравнения было выявлено только понижение уровня гемоглобина — 18,8% обследованных. Оценка лейкоцитарной формулы показала лимфоцитоз у 85,0% и эозинофилию у 8% работниц.

Рассчитанные значения лейкоцитарных индексов интоксикации ЛИИ Я.Я. Кальф-Калифа в модификациях В.К. Островского ($1,2 \pm 0,08$), Химич ($0,6 \pm 0,01$) и ИСЛК ($1,2 \pm 0,08$) у работниц птицефабрики были в пределах нормы. Было установлено значительное повышение значений индекса алергизации у 57,9% обследованных. Необходимо отметить, что в первой стажевой группе (0-5 лет) количество лиц с отклонениями индекса алергизации составило 25%, при стаже 6-10 лет и более 10 лет — 66,6 и 75,0% соответственно. Данные изменения, вероятно, связаны со специфическим характером воздействия веществ, присутствующих в воздухе рабочей зоны птицефабрики.

Проведенный анализ показателей системы иммунитета показал, что отклонения уровня лейкоцитоза наблюдаются у 11% обследованных птичниц, лимфоцитоз — у 85%. Показательно, что снижение количества зрелых Т-лимфоцитов -CD3+ и Т-хелперов- CD4+ клеток выявлено нами у 77,8 и 61% обследованных, работающих в неблагоприятных условиях труда. Также у работников основного производства практически в два раза реже отмечается повышение цитотоксической активности лимфоцитов CD8+, чем у работников вспомогательной сферы ($50,0 \pm 11,98$ против 100,0). Повышенная экспрессия маркеров апоптоза — CD95+ отмечена в этой же группе в 61,16% случаев, что абсолютно нехарактерно для группы сравнения. Изучение функциональной активности фагоцитов выявило однонаправленное снижение в обеих группах. В системе гуморального иммунитета у работающих во вредных условиях преобладают тенденции к дефициту содержания основных классов иммуноглобулинов (IgA — 50,0%, М — 20,69%, G — 24,14%), за исключением общего IgE как маркера аллергической патологии (табл. 1).

Нашими исследованиями выявлено, что связь с производственным стажем более характерна для клеточного звена иммунной системы. Выявлена умеренная отрицательная корреляция между стажем и относительным содержанием в периферической крови Т-лимфоцитов -CD3+ (-0,57). Ig M, G (-0,48 и -0,4). Отрицательная корреляция высокой степени отмечается у CD4+ хелперов (-0,96), CD8+ эффекторов (-0,65), спонтанного НСТ-теста (-0,62). Положительная корреляция со стажем выявлена в группе сравнения от умеренной степени с CD95+ (0,47) до высокой с CD16+ и CD19+ (0,65 и 0,91), HLA-DR (0,91). Концентрация лейкоцитов периферической крови также имеет разнонаправленную корреляцию высокой степени с натуральными киллерами CD16+ (0,68), В-лимфоцитами CD19+ (0,75), а также с экспрессией маркера активации HLA-DR на поверхности клеток (0,63).

Как следовало ожидать, выявлена корреляция между CD3+ позитивными Т-лимфоцитами Т-хелперами и Т-эффекторами от умеренной — CD4+ (0,58) до высокой степени CD8+ (0,8). CD4+ имеет отрицательную корреляцию с CD19- позитивными В-лимфоцитами (-0,47) и высокую прямую с CD8 (0,87). Концентрация натуральных киллеров (CD16+) имеет высокую степень корреляции с CD95+ (0,61), CD19+ (0,73) и HLA-DR (0,79).

Исследование функции нейтрофилов периферической крови выявило умеренную отрицательную корреляцию фагоцитарной активности со спонтанным НСТ на уровне -0,54. Корреляция ФАЛ с клеточным звеном иммунной системы имела прямую направленность с высокой степенью - CD16 (+0,63), CD95 (+0,66), CD19 (+0,81). Функциональная активность кислородзависимой бактерицидности нейтрофильных лейкоцитов, исследуемая с помощью спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего нетразолия, коррелировала в разной степени значимости с другими показателями иммунограммы. Так, спонтанный НСТ имел умеренную отрицательную связь с CD8(-0,42) и высокую с CD3 (-0,61), а с HLA-DR и стимулированным НСТ отмечалась прямая корреляция от умеренной до высокой степени (0,44 и 0,74) соответственно. Стимулированный НСТ, кроме аналогичной спонтанному корреляции с CD3 (-0,69) и CD8(-0,58), имеет корреляцию с CD16 (-0,46) и CD95 (-0,62), но теряет при этом свою связь с HLA-DR. Маркер острого воспалительного процесса — IgM с высокой степенью прямо коррелировал как с содержанием общего пула Т-лимфоцитов CD3+ (+0,91), так и CD4+ (+0,69) и CD8+ (+0,91) Т-лимфоцитами.

Таблица 1

**Частота отклонений показателей иммунной системы
у работниц птицефабрики (% P±m)**

Показатель	Отклонения	Основная группа (n=215)	Группа сравнения (n=145)
Лейкоциты	↑	10,94±2,24	5,6±1,96
	↓	3,3±1,23	1,89±1,14
Лимфоциты	↑	84,8±6,25	76,32±7,22
	↓		2,63±1,34
CD3+	↑		
	↓	77,78±5,98*	16,67±3,37
CD4+	↑	11,11±2,26	
	↓	61,11±5,30*	50,0±5,84
CD8+	↑	50,0±4,80	100,0
	↓		
CD16+	↑	22,15±3,19	50,0±5,84
	↓		

CD19+	↑	16,67±2,77	
	↓	55,56±5,06	50,0±5,84
CD95+	↑	61,16±5,31	
	↓	16,67±2,77*	100
HLA-DR	↑		
	↓		33,3±4,77
Фагоцитоз	↑	4,55±1,45	7,14±2,21
	↓	72,73±5,79	85,71±7,65
НСТ спонтанный	↑	9,52±2,09	7,14±2,21
	↓	28,57±3,63	28,57±4,42
НСТ стимулированный	↑		
	↓	90,48±6,45	100,0
IgM	↑	3,45±1,26	
	↓	20,69±3,09*	5,88±2,00
IgG	↑		17,65±3,47
	↓	24,14±3,33	17,65±3,47
IgA	↑	7,14±1,81	11,76±2,83
	↓	50,00±4,80*	32,29±4,70
IgE	↑	24,00±3,32	25,00±4,13

Примечание: * статистическая значимость меньше $p < 0,05$

Биохимические исследования выявили нарушения липидного обмена: значительное повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови — у 53,0% работников первой группы и 38% работников второй группы. Отмечено повышение доли лиц с гиперхолестеринемией с увеличением стажа работы в 1 группе: у 50% обследованных со стажем работы до 10 лет, у 63% — при стаже работы 11-16 лет и у всех обследованных при стаже более 16 лет. Среди обследованных неосновных профессий в каждой стажевой группе доля лиц с гиперхолестеринемией была меньше.

Повышение содержания ТГ как показателя экзогенного липидного обмена выявлено у 16,7% всех обследованных. Среди профессиональных групп гипертриглицеридемия обнаружена у 18,2% обследованных 1 группы и 8,1% 2 группы. Выявлено повышение доли лиц с гипертриглицеридемией при увеличении стажа работы только у рабочих основных профессий. Частота повышения общего холестерина и триглицеридов у работников основных профессий по сравнению с работниками вспомогательных профессий свидетельствует об активации атерогенных процессов у данных категорий работников. Указанное может свидетельствовать об определенной роли вредных факторов производственной среды и трудового процесса в формировании болезней сердечно-сосудистой системы.

При сопоставлении распространенности болезней сердечно-сосудистой системы и нарушений липидного профиля у работников основных профессий установлено, что гиперхолестеринемия встречалась чаще, чем клинические проявления заболевания (53,0 и 38,1% соответственно), что подтверждает диагностическую значимость исследования липидов в донозологической диагностике сосудистой патологии.

Выявлено повышение активности АСТ у каждого пятого обследованного 1 группы и 15% рабочих 2 группы, активность АЛТ была повышена у 3,6% всех обследованных. Определены отношения активности АСТ к АЛТ (коэффициент де Ритиса) для всех обследованных рабочих: у 54% рабочих 1 группы значение данного коэффициента превышало 1,2. Данные результаты являются показателем риска нарушений сердечно-сосудистой системы и подтверждают диагностическую значимость определения АСТ и АЛТ у работников птицефабрики.

Исследование углеводного обмена установило повышение содержания глюкозы у 27,2% всех обследованных. При этом каждый третий работник 1 группы (32%) имел повышенный уровень глюкозы в крови. Одновременно у 25,2% работников изучаемого производства было обнаружено превышение индекса массы тела. Совокупность данных признаков (повышенный уровень общего холестерина, глюкозы, избыточная масса тела) характеризует развитие метаболического синдрома у обследованных. По результатам клинического обследования, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы диагностированы только у 6,6% обследованных, что подтверждает значимость определения показателей углеводного обмена в ранней диагностике нарушений метаболических процессов.

Обнаружено повышение активности ГГТ у $13,5 \pm 2,1\%$ и ЛДГ у $8,3 \pm 0,9\%$ всех обследованных. Одновременно установлена прямая корреляционная зависимость увеличения доли лиц с повышенной активностью ГГТ в зависимости от стажа работы. Выявленная гиперферментемия ГГТ является одним из диагностических признаков токсического поражения печени. Активность щелочной фосфатазы определялась в пределах физиологической нормы.

Заключение.

Результаты углубленного обследования работников промышленного птицеводства выявили повышенные значения индекса аллергизации у 57,9% обследованных одновременно с лимфоцитозом, установленным у 85,0% обследованных. У работников основных профессий достоверно чаще отмечаются изменения иммунологической реактивности организма: наиболее значимыми из которых является снижение количества CD3+, CD4+ и концентрации IgA и IgM в сыворотке крови, что может свидетельствовать об угнетении иммунного ответа со стороны слизистых оболочек. Обнаружены значительные нарушения липидного и углеводного обменов, что говорит о формировании метаболического синдрома у работников производства. Выраженность изменений липидного обмена подтверждают значимость исследования метаболизма липидов в донозологической диагностике сосудистой патологии. На основании проведенных исследований наиболее информативными, диагностически и прогностически ценными являются исследования гемограммы и индекса аллергизации, показателей липидного и углеводного обменов, активности цитолитических ферментов, количества общих Т-лимфоцитов и концентрации IgA и IgM в сыворотке крови. Данные исследования необходимо проводить при углубленном обследовании работниц птицефабрик в целях своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы:

1. Артамонова В.Г., Баянов Э.И. Факторы риска и их роль в развитии заболеваний органов дыхания у рабочих современных птицефабрик. Медицина труда и промышленная экология. 2005; 4: 6-12.
2. Гринь В.К., Фисталь Э.Я., Сперанский И.И. Интегральные гематологические показатели лейкоцитарной формулы как критерий оценки тяжести течения ожоговой болезни, ее осложнений и эффективности проводимого лечения //Материалы научно-практической конференции «Сепсис: проблемы диагностики, терапии и профилактики». Харьков, 2006: 77-78.
3. Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Профессионально обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови. Медицина труда и промышленная экология. 2008; 11: 15-20.
4. Измеров Н.Ф. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. («стратегия 2020») и сохранения здоровья работающего населения России. Медицина труда и промышленная экология. 2012; 3:1-8.

5. Кишкун А.А., ред. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
6. Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Бурмистрова Т.Б. Патоморфоз современных форм профессиональных заболеваний. Медицина труда и промышленная экология. 2008; 6: 18-24.
7. Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Показатели локального и системного иммунитета в условиях воздействия производственных факторов. Общественное здоровье и здравоохранение. 2012; 1: 25-28.
8. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). Уфа: ФБУН УфНИИ МтЭЧ Роспотребнадзора; 2012.
9. Потапов А.И., ред. Клиническая лабораторная диагностика профессиональных заболеваний. Ярославль: Канцлер; 2013.
10. Рыбаков И.Д., Бакиров А.Б., Гайнуллина М.К., Масыгутова Л.М. Роль условий труда в развитии иммунных нарушений у работников птицефабрик. Казанский медицинский журнал. 2011; 2: 284-286.
11. Слепцова А.И., Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Сравнительная характеристика гематологического статуса у работниц сельского хозяйства и нефтепромышленного комплекса. Общественное здоровье и здравоохранение. 2011; 3: 36-38.
12. Тимашева Г.В., Галимова Р.Р. Критерии ранней диагностики нарушений состояния здоровья у работников производства гептила. Здравоохранение Российской Федерации. 2011; 5: 10.
13. Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Галимова Р.Р., Гильманов А.Ж. Диагностическая значимость определения активности урোকаниназы как биохимического маркера гепатотоксичности. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 9: 122.

References:

1. Artamonova V.G., Bayanov E.I. Faktory riska i ih rol' v razvitii zabolevanij organov dyhaniya u rabochih sovremennyh pticefabrik. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2005; 4: 6-12.
2. Grin' V.K. Fistal' E. Ya., Speranskij I.I. Integral hematological parameters of leukocyte formula as a criterion for assessing the severity of burn disease, its complications and the effectiveness of treatment: Proceedings of the scientific-practical conference "Sepsis: problems of diagnosis, therapy and prevention". [Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Sepsis: problemy diagnostiki, terapii i profilaktiki»]. Kharkiv; 2006:77-78. (in Russian)
3. Zyubina L.Yu., Shpagina L.A., Panacheva L.A. Professional'no obuslovlennyye gemopatii i professional'nye zabolevaniya krovi. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2008; 11: 15-20.
4. Izmerov N.F. The concept of long-term socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2020 ("strategy 2020") and the preservation of the health of the working population of Russia. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2012; 3: 1-8. (in Russian)
5. Kishkun A.A., red. Guidance on the laboratory methods of diagnostics. [Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki]. M.: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
6. Kuz'mina L.P., Izmerova N.I., Burmistrova T.B. Pathomorphosis of modern forms of occupational diseases. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2008; 6: 18-24.

7. Masyagutova L.M., Bakirov A.B. Pokazateli lokal'nogo i sistemnogo immuniteta v usloviyah vozdejstviya proizvodstvennyh faktorov. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie*. 2012; 1: 25-28.
8. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Correction of lipid peroxidation in a damaging effects (hepatotropic poisons, hypoxia, stress). [Korrekcija perekisnogo okisleniya lipidov pri povrezhdayushchih vozdejstviyah (gepatotropnye yady, gipoksiya, stress)]. Ufa: FBUN UfnII MT ECh Rospotrebnadzora; 2012. (in Russian)
9. Potapov A. I., ed. Clinical laboratory diagnosis occupational diseases. [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika professional'nyh zabolevanij]. Yaroslavl: Kancler, 2013. (in Russian)
10. Rybakov I.D., Bakirov A.B., Gajnullina M.K., Masyagutova L.M. Rol' uslovij truda v razvitii immunnyh narushenij u rabotnic pticefabrik. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011; 2: 284-286.
11. Slepčova A.I., Masyagutova L.M., Bakirov A.B. sravnitel'naya harakteristika gematologicheskogo statusa u rabotnic sel'skogo hozyajstva i neftepromyshlennogo kompleksa. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie*. 2011; 3: 36-38.
12. Timasheva G.V., Badamshina G.G, Bakirov A.B., Karimova L.K. Features of the metabolic changes in the blood lymphocytes and neutrophils of the workers of petrochemical production. *Medicinskij Vestnik Bashkortostana*. 2012; 3: 5-8. (in Russian)
13. Timasheva G.V., Kuz'mina L.P., Badamshina G.G, Karimova L.K. The role of laboratory studies in the diagnosis of early metabolic disorders in workers of petrochemical production. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013; 3: 15-20. (in Russian)

Поступила/Received: 1.03.2019

Принята в печать/Accepted: 20.03.2019

УДК 577.218

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА CHK1 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Мухаммадиева Г.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Кутлина Т.Г.¹, Валова Я.В.¹, Репина Э.Ф.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

К токсическим поражениям печени относится широкая группа заболеваний, характеризующихся морфологическими изменениями ткани печени при гепатотоксическом действии веществ различного происхождения. Цель настоящего исследования состояла в анализе изменений экспрессии гена Chk1, вызванных введением разных доз тетрахлорметана. Для моделирования токсического поражения печени использовались белые беспородные крысы-самцы, которым вводили оливковое масло (контрольная группа) и тетрахлорметан в разных дозах (опытная группа). Печень декапитированных крыс подвергали исследованию спустя 24 и 72 часа после затравки. Анализ экспрессии исследуемого гена в печени крыс проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Установлено дозозависимое изменение экспрессии гена Chk1, что позволяет делать предположения о некоторых механизмах развития патологических процессов в печени.

Ключевые слова: токсическое поражение печени, экспрессия генов, тетрахлорметан.

Для цитирования: Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю. Особенности экспрессии гена CHK1 при экспериментальном токсическом поражении печени. Медицина труда и экология человека. 2019;2:53-56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10021>

SPECIFICITIES OF CHK 1 GENE EXPRESSION IN EXPERIMENTAL TOXIC LIVER DAMAGE

Mukhammadieva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B.^{1,2}, Kutlina T.G., Valova Ya.V., Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu.

1-Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

2- FSBEI HE «Bashkir State Medical University» MZ RF, Ufa, Russia

Toxic liver lesions include a wide group of diseases characterized by morphological changes in the liver tissue during the hepatotoxic action of substances of different origin. The purpose of this study was to analyze changes in the expression of the Chk1 gene, caused by the administration of different doses of carbon tetrachloride. To modulate toxic liver damage, mongrel male albino rats were used to administer olive oil (control group) and carbon tetrachloride at different doses (experimental group). The livers of decapitated rats were examined after 24 and 72 hours of administration. Analysis of the gene expression studied in the rat liver was performed by the method of polymerase chain reaction with reverse transcription in real time. A dose-dependent change in the Chk1 gene expression has been established, which allows making assumptions about some of the mechanisms of pathological processes development in the liver.

Keywords: toxic liver damage, gene expression, carbon tetrachloride.

For quotation: Mukhammadieva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Kutlina T.G., Valova Ya.V., Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu. Specificities of CHK 1 gene expression in experimental Toxic liver damage. *Occupational health and human ecology*.2019;2:53-56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10021>

К токсическим поражениям печени относится широкая группа заболеваний, характеризующихся морфологическими изменениями ткани печени при гепатотоксическом действии веществ различного происхождения, в том числе и промышленного. Токсические поражения печени могут протекать в форме массивного некроза гепатоцитов с развитием острой печеночной недостаточности либо в форме хронической интоксикации с постепенным нарастанием дегенеративных изменений в печени. Патогенетические механизмы повреждения печеночных структур многообразны, для них характерно развитие цитолиза, холестаза, воспалительной реакции, нарушения регенерации и метаболических процессов, окислительного стресса [1].

В последние годы как в России, так и за рубежом наблюдается рост распространенности токсических гепатитов [2, 3]. Это обусловлено малой изученностью молекулярных механизмов данных заболеваний. В этом отношении перспективным является исследование особенностей функционирования генетического аппарата в разных условиях и при разных воздействиях. В настоящее время хорошо известны молекулярные механизмы токсического действия тетрахлорметана (CCl₄), который широко используется для моделирования поражения печени у животных [4]. Изучение экспрессии генов в условиях экспериментального токсического поражения печени может помочь уточнить их роль в разворачивании патологического процесса.

Ключевыми сигнальными белками в клеточном ответе на повреждение ДНК являются серин-треониновые киназы Chk1 (киназа 1 контрольной точки клеточного цикла) и CHK2 (киназа 2 контрольной точки клеточного цикла). При повреждении ДНК активируются сенсорные киназы ATM и ATR, которые, в свою очередь, фосфорилируют эффекторные киназы Chk1 и Chk2 соответственно и совместно с ними участвуют в остановке прогрессии клеточного цикла [5]. CHK1 регулирует ход клеточного цикла и является основным фактором в реакции на повреждение ДНК в клетке.

Целью данной работы является анализ изменений экспрессии гена *Chk1*, вызванных введением разных доз CCl₄.

Материалы и методы исследования.

В качестве объекта для моделирования токсического поражения печени использовались 84 белые беспородные крысы-самцы массой 170–190 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Использование животных в эксперименте проводилось в соответствии с правилами, регламентированными законодательством Российской Федерации и рекомендациями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов в научных или иных целях. Все животные были разделены на две группы: контрольную (n=12) и опытную (n=72). Крысам контрольной группы вводили равное количество оливкового масла. Животным опытной группы вводили однократно подкожно CCl₄ в дозе 0,125, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 г/кг массы тела в виде 50% раствора в оливковом масле. На каждую дозу использовали 6 крыс. Через 24 и 72 ч после введения CCl₄ животных декапитировали и извлекали печень.

Суммарную РНК выделяли из замороженных, измельченных в жидком азоте образцов печени с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Россия), согласно инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции и получение кДНК на основе выделенной РНК производили с помощью набора MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Рос-

сия). Для определения уровня экспрессии гена *Chk1* проводили ПЦР в реальном времени в присутствии красителя SYBR Green на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). В качестве референсного гена использовали *Gapdh*.

Все статистические расчеты производили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM, США). Использовали дисперсионный анализ (ANOVA), а также критерий Краскела – Уоллиса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

В эксперименте нами были обнаружены определенные закономерности изменения экспрессии гена *Chk1* через 24 и 72 ч от момента затравки животных CCl_4 . При введении CCl_4 в дозе 0,125 г/кг через 24 ч в печени крыс отмечалось снижение экспрессии гена *Chk1* в сравнении с контрольной группой (рис.). Введение CCl_4 в более высоких дозах увеличивало экспрессию исследуемого гена, достигавшую максимального уровня при дозе 4 г/кг ($p = 0,142$). Таким образом, изменения в экспрессии гена *Chk1* имели более выраженный характер при более высокой дозе токсиканта, при этом статистически значимые различия отсутствовали.

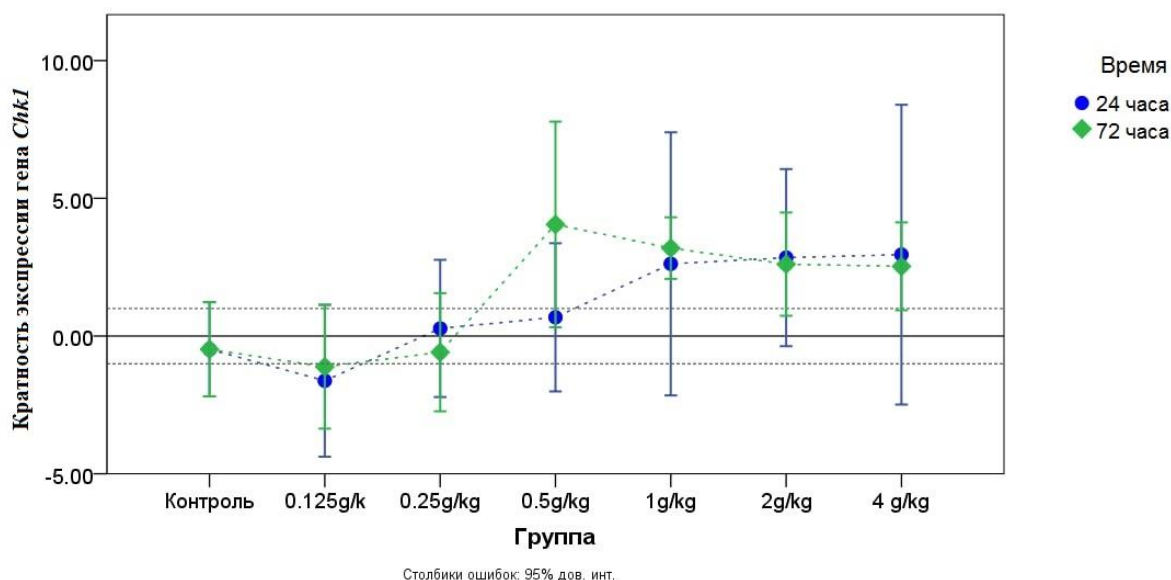


Рис. Кратность экспрессии гена *Chk1* через 24 и 72 ч после воздействия разных доз CCl_4

Интоксикация животных CCl_4 в дозе 0,125 г/кг через 72 ч после воздействия приводила к небольшому снижению экспрессии гена *Chk1* по сравнению с контролем (рис.). Уровень транскриптов гена *Chk1* оставался практически неизменным при увеличении дозы CCl_4 до 0,25 г/кг, тогда как при дозе 0,5 г/кг выявлена наибольшая экспрессия гена *Chk1*, которая возрастала в 4 раза относительно контроля ($p = 0,003$). С увеличением дозы токсиканта наблюдалась тенденция к снижению уровня экспрессии исследуемого гена, но по-прежнему он оставался выше контрольного ($p < 0,05$).

Ген *Chk1* кодирует синтез белка-фермента чекпойнт-киназы 1. Белковый продукт данного гена принимает участие в механизме блокировки клеточного цикла в фазах S и G_2/M [6]. В результате проведенного анализа установлено, что через 24 ч после воздействия CCl_4 экспрессия гена *Chk1* дозозависимо повышается. Возможно, киназа 1 контрольной точки клеточного цикла активируется в ответ на нарушения структуры ДНК, т.к. является одним из ключевых компонентов системы проведения сигналов от поврежденной ДНК к различным эффекторам [7]. Схожая тенденция к повышению экспрессии гена *Chk1* при увеличении дозы CCl_4 наблюдалась через 72 часа после воздействия токсиканта. Однако в диапазоне доз CCl_4

от 1,0 до 4,0 г/кг уровень экспрессии гена *Chk1* сохраняется фактически неизменным. Вероятно, это обусловлено тем, что при воздействии токсических факторов CHK1 фосфорилирует фосфатазу CDC25A, направляя ее на деградацию, что приводит к задержке или остановке клеточного цикла [5].

Заключение.

Таким образом, токсическое воздействие CCl₄ на экспериментальных животных приводит к повышению экспрессии гена *Chk1*, контролирующего клеточный цикл. Знание механизмов прогрессии клеточного цикла при токсическом воздействии имеет большое значение для разработки способов коррекции патологических состояний печени.

Список литературы:

1. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Наумова Т.А. Окислительный стресс в патогенезе алкогольной болезни печени. Вопросы наркологии. 2013; № 2: 82-91.
2. Агзамова Г.С., Алиева А.М. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы). Медицина труда и промышленная экология. 2009; № 12: 44-47.
3. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Колодько Е.И., Черникова Н.В., Запашняя О.В. Проблемы лечения токсического гепатита на фоне хронического вирусного поражения печени HCV-этиологии. Клинический пример успешной терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(1): 50-56.
4. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. Crit. Rev. Toxicol. 2003; 33(2): 105-136.
5. Smith J., Tho L.M., Xu N., Gillespie D.A. The ATM-Chk2 and ATR-Chk1 pathways in DNA damage signaling and cancer. Adv Cancer Res. 2010; 108: 73-112.
6. Janetka J.W., Ashwell S., Zabludoff S., Lyne P. Inhibitors of checkpoint kinases: from discovery to the clinic. Curr Opin Drug Discov Devel. 2007; 10(4): 473-86.
7. Reinhardt H.C., Yaffe M.B. Kinases that control the cell cycle in response to DNA damage: Chk1, Chk2, and MK2. Curr. Opin. Cell Biol. 2009; 21(2): 245-255.

References:

1. Panchenko L.F., Davydov B.V., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Naumova T.A. Oxidative stress in the pathogenesis of alcoholic liver disease. Journal of Addiction Problems. 2013; 2: 82-91.
2. Agzamova G.S., Alieva A.M. Clinical peculiarities and treatment of toxic hepatitis (review of literature). Occupational health and industrial ecology. 2009;12: 44-47.
3. Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Kolod'koYe.I., Chernikova N.V., Zapashnyaya O.V. Problems of treatment of toxic hepatitis on the background of chronic viral lesion of HCV-etiology. Clinical example of successful therapy. Epidemiology and Infectious Diseases. 2018; 23(1): 50-56.
4. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. Crit. Rev. Toxicol. 2003; 33(2): 105-136.
5. Smith J., Tho L.M., Xu N., Gillespie D.A. The ATM-Chk2 and ATR-Chk1 pathways in DNA damage signaling and cancer. Adv Cancer Res. 2010; 108: 73-112.
6. Janetka J.W., Ashwell S., Zabludoff S., Lyne P. Inhibitors of checkpoint kinases: from discovery to the clinic. Curr Opin Drug Discov Devel. 2007; 10(4): 473-86.
7. Reinhardt H.C., Yaffe M.B. Kinases that control the cell cycle in response to DNA damage: Chk1, Chk2, and MK2. Curr. Opin. Cell Biol. 2009; 21(2): 245-255.

Поступила/Received: 24.03.2019

Принята в печать/Accepted: 29.04.2019

УДК 669.26: 616.36: 614.71

СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У РАБОТНИКОВ ПРИ НАЛИЧИИ ХРОМА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Садртдинова Г.Р., Масыгутова Л.М., Чудновец Г.М., Газизова Н.Р.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

Биохимические показатели сыворотки крови проанализированы у лиц, работающих в предприятии по производству хромовых соединений. Выявлены обменные нарушения в виде изменения показателей пигментного обмена, снижение антитоксической функции, проявляющиеся увеличением активности ферментов и содержания показателей, характеризующих различные стороны обмена веществ у работников при наличии хрома в воздухе рабочей зоны.

Ключевые слова: факторы производственной среды, биохимические показатели, гепатотоксичность, хром (Cr).

Для цитирования: Садртдинова Г.Р., Масыгутова Л.М., Чудновец Г.М., Газизова Н.Р. Состояние ферментативной функции печени у работников при наличии хрома в воздухе рабочей зоны. Медицина труда и экология человека. 2019;2:57-62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10022>

THE CONDITION OF THE LIVER ENZYMATIC FUNCTION IN WORKERS EXPOSED TO CHROME IN THE WORK ENVIRONMENT ZONE

G.R. Sadrtdinova, L.M. Masyagutova, G.M. Chudnovets, N.R. Gazizova

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

Biochemical parameters of blood serum in workers have been analyzed based on the example of persons working in chromium compounds production. Metabolic disorders in the form of changes in pigment metabolism, a decrease in the antitoxic function in workers' body, manifested by an increase in the activity of enzymes and the content of indicators characterizing various aspects of workers' metabolism in the presence of chromium in the air of the work environment area have been revealed.

Key words: factors of work environment, biochemical parameters, hepatotoxicity, chromium (Cr).

For quotation: G.R. Sadrtdinova, L.M. Masyagutova, G.M. Chudnovets, N.R. Gazizova. The condition of the liver enzymatic function in workers exposed to chrome in the work environment zone. Occupational health and human ecology. 2019;2:57-62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10022>

Актуальность.

На сегодняшнем этапе развития общества здоровье населения рассматривается в качестве одного из индикаторов устойчивого социального и экономического состояния страны [5].

Крупное предприятие по производству хромовых соединений ежемесячно отгружает тысячи тонн готовой продукции (бихромат натрия, ангидрид хромовый, окись хрома) заказчикам в России и за рубежом. Продукция находит применение в ряде областей промышленности: текстильная, кожевенная, целлюлозно-бумажная, стекольная, лакокрасочная, производство синтетических моющих средств и др.

По данным современных исследований, токсичность хрома (Cr) связана с перепроизводством свободных радикалов, что вызывает окислительное повреждение органов и тканей. Воздействие Cr на мышей стимулировало окислительный стресс с повышением уровней

малонового диальдегида, карбонила белка и повышение уровня продуктов окисления белка. Результаты проведенных на грызунах исследований свидетельствуют, что неферментативные (глутатион, непротеиниол, уровни витамина С) и ферментативные (глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза) антиоксиданты демонстрировали тенденцию к снижению. Биомаркеры повреждения печени, такие как аспартат и аланин трансаминазы, активность лактатдегидрогеназы, уровни билирубина, альбумина и глюкозы были повышены, в то время как уровни триглицеридов и холестерина снизились. Гистологические данные подтвердили биохимические результаты [3, 6-10].

Несомненно, токсическое действие на организм работников в процессе профессиональной деятельности растворимых соединений хрома способствует формированию повышенного уровня распространенности неинфекционных заболеваний [1, 4].

Следовательно, сохраняется актуальность изучения метаболических нарушений на самых ранних этапах их формирования, используя при этом регламентированные, экономически целесообразные и выполнимые в условиях периодических медицинских осмотров лабораторные тесты [2].

Цель работы.

Исследование биомаркеров гепатотоксичности и обоснование комплекса лабораторных методов в целях ранней диагностики токсических эффектов при длительном воздействии малых доз хрома и его соединений на организм.

Материалы и методы.

Проанализированы результаты биохимических исследований 53 работников крупного предприятия по производству хромовых соединений. Обследованные были разделены на две группы: основная группа — 36 человек, имеющие непосредственный контакт с соединениями хрома в процессе трудовой деятельности; группа сравнения — 17 работников изученного предприятия, не имеющие непосредственного контакта с хромом. Обе группы сопоставимы по полу и возрасту.

В основной группе по профессиональной принадлежности обследованные работники распределились следующим образом: 64,8% — аппаратчики, 18,9% — слесари, 10,8% — плавильщики ферросплавов, 5,5% — лаборанты и монтажники.

В зависимости от длительности контакта с неблагоприятными факторами производственной среды работники основной группы дополнительно были сгруппированы в три группы:

первая — работники со стажем до 5 лет; средний возраст данной группы составил $38,0 \pm 13,0$ лет; $n=11$;

вторая — работники со стажем от 6 до 15 лет; средний возраст данной группы составил $36,9 \pm 8,0$ лет; $n=14$;

третья — работники со стажем более 15 лет; средний возраст данной группы составил $52,0 \pm 8,2$ лет; $n=11$.

Изучено содержание в сыворотке крови уровня глюкозы, общего холестерина (ХС), определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Состояние биохимического статуса (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ) оценивалось с использованием микрослайд-технологии на автоматическом биохимическом анализаторе «VITROS 350». Коэффициент Де Ритиса определялся общеизвестным расчетными методом. Всем обследованным лицам проводился иммуноферментный анализ крови для исключения патологии печени, вызванной персистенцией вирусов гепатита В, С.

Для изучения пигментной функции печени у обследованных определяли количество билирубина и его фракции колориметрическим методом, с использованием реагентов «Вектор Бест» (Россия).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи прикладных программ IBM SPSS Statistics, Microsoft Excel.

При описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: определение средних величин (M), стандартного отклонения (δ), стандартной ошибки средней (m). Средние значения биохимических показателей (M) у работников сравнивали с референтными значениями, указанными в инструкциях к наборам.

Достоверность различия показателей между группами в случае попарного сравнения оценивали с помощью критерия U-критерий Манна-Уитни (при распределении данных, отличающихся от нормального). Различия считались статистически значимыми при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что наиболее значимые отклонения свойственны для показателей, характеризующих разрушение гепатоцитов.

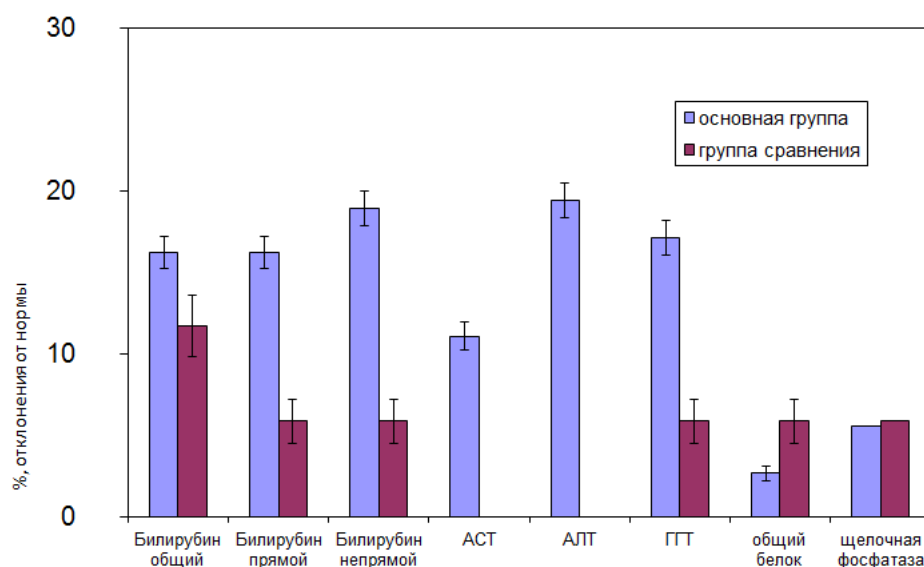


Рис. 1. Частота отклонения биохимических показателей крови у работников предприятия по производству хромовых соединений

Так, увеличение активности аминотрансфераз выявлено у 11 человек, что составляет $30,5 \pm 4,2\%$. Из них оба показателя превышают референтные значения в $11,1 \pm 1,5\%$ случаев. Изолированно АСТ выше у $11,1 \pm 1,8\%$, АЛТ у $19,4 \pm 3,2\%$ работников, подверженных воздействию хрома. В то же время отклонений указанных показателей в группе работников сравнения не выявлено.

Показатели, характеризующие токсическое воздействие на организм работников факторов производственной среды, — активность глутамилтрансферазы (ГГТ) — превышают нормативные в $22,9 \pm 3,8\%$ случаев в основной группе и $17,65 \pm 4,3\%$ — в группе сравнения. Как известно, ГГТ содержится в основном в мембране эпителиальных клеток, обладающих высокой секреторной, или адсорбционной, способностью.

Результаты изучения активности ЩФ достоверно не различались: средние показатели активности ЩФ в исследованных группах колебались от $61,6 \pm 12,1$ Ед/л в первой группе и до $63,9 \pm 11,6$ Ед/л во второй. Повышение активности ЩФ при повреждении печени происходит вследствие высвобождения ее из гепатоцитов. В связи с этим активность ЩФ остается нор-

мальной или незначительно увеличивается (так как увеличения синтеза при этом нет, а в кровь попадает только то небольшое количество ЩФ, которое уже имеется в гепатоцитах). Повышение активности ГГТ на фоне неизменной активности ЩФ у работников, имеющих непосредственный контакт с соединениями хрома в процессе трудовой деятельности, дает основание предполагать о токсическом действии соединений хрома на гепатоциты.

Отражением пигментного обмена в печени является содержание в крови билирубина и продуктов его восстановления. Определение нарушений пигментного обмена дает представление о функциональном состоянии гепатоцитов. Результаты данных, характеризующих состояние пигментного обмена, показали повышение общего билирубина ($16,2 \pm 2,7\%$ — в основной группе; $11,76 \pm 1,6\%$ — в группе сравнения), непрямого билирубина ($18,9 \pm 3,1\%$ — в основной группе; $5,88 \pm 0,8\%$ — в группе сравнения). Показатели белкового обмена соответствовали референтным уровням. Также стоит отметить, что у рабочих основной группы наблюдается склонность к снижению уровня общего белка в сыворотке крови.

Уменьшение коэффициента Де Ритиса (0,9) свидетельствует о раздражении гепатоцитов — повреждении явлением цитолиза и нарушением проницаемости их клеточных мембран.

Результаты данных, характеризующих состояние липидного обмена, не отличались от группы сравнения.

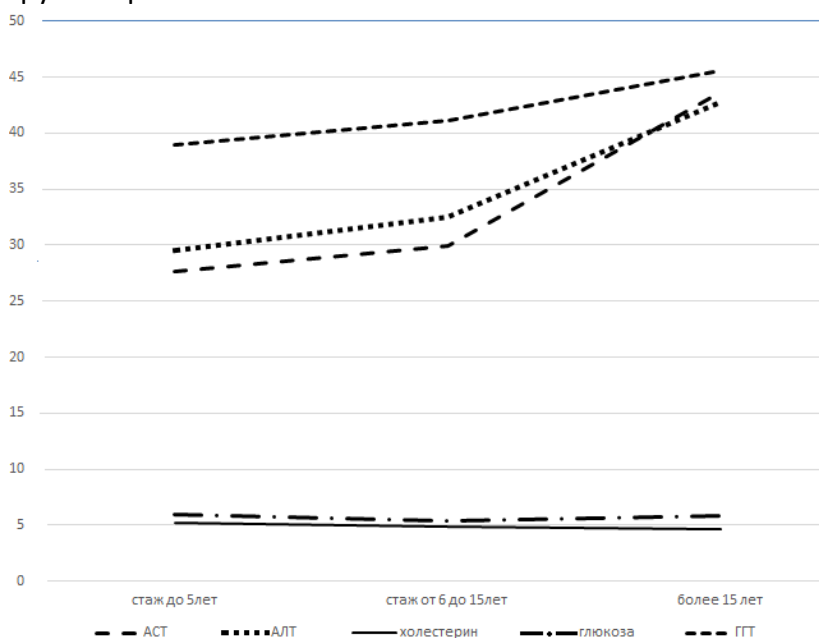


Рис. 2. Изменения биохимических показателей в зависимости от стажа работы

Из рисунка 2 видно, что такие показатели, как глюкоза, холестерин, остаются достаточно стабильными независимо от стажа, что нельзя сказать про кривую ГГТ. При увеличении длительности работы прослеживается повышение этой величины, это можно наблюдать до группы, проработавших более 15 лет. С увеличением стажа работы у работников основной группы также можно наблюдать повышение показателей активности трансаминаз.

В результате проведенных исследований установлено, что у здоровых работников при наличии хрома в воздухе рабочей зоны выявлены отклонения в биохимическом статусе организма в виде изменения показателей пигментного обмена, нарушения ферментативной функции.

Обнаруженные клинико-лабораторные нарушения в гепатобилиарной системе у работников при наличии хрома в воздухе рабочей зоны позволили обосновать синдромы токсического повреждения гепатоцитов, цитолиза.

Результаты биохимических обследований выявили тенденцию повышения активности АЛТ и АСТ, ГГТ у работников всех стажированных групп.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о непосредственном токсическом влиянии хрома и его соединений на печеночную клетку.

Заключение.

В процессе оценки ферментативной функции печени при длительном воздействии малых доз хрома и его соединений на организм, наиболее информативным и диагностически значимым является повышение таких показателей, как активность трансаминаз, ГГТ, общего билирубина и его фракций, изменения которых позволяют диагностировать ранние доклинические нарушения в организме. Изученные показатели лабораторно-диагностических исследований являются высокоинформативными и могут быть использованы при оценке состояния здоровья рабочих в целях разработки и своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий для предупреждения профессиональных и производственно обусловленных заболеваний.

Список литературы:

1. Иммунный статус организма как критерий адаптации к техногенному загрязнению среды обитания (на примере производства полиметаллических катализаторов) / А.Б. Бакиров, Л.М. Масыгутова, И.Д. Рыбаков, С.М. Иммиис // Медицинский вестник Башкортостана. - 2008. - Т. 3, № 5. - С. 25-30.
2. Каримова Л.Р. Роль лабораторных исследований в диагностике профессиональной патологии / Л.Р. Каримова, Л.М. Масыгутова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. - Т.3, №1. – С. 5-7.
3. Комплексная оценка воздействия хрома на организм крыс: иммунология, биохимия, микроэлементы / И.В. Михайлова, А.И. Смолягин, С.И. Красиков, А.В. Караулов // Иммунология. – 2015. - № 5. – С. 301.
4. Мамырбаев, А.А. Токсикология хрома и его соединений: монография. - Актобе, 2012. - 70 с.
5. Попова, А.Ю. Гигиена, профпатология и риски здоровью населения / А.Ю. Попова, А.Б. Бакиров. – Уфа, 2016. - 469 с.
6. Anjum F, Shakoori AR. Sublethal effects of hexavalent chromium on the body growth rate and liver function enzymes of phenobarbitone-pretreated and promethazine-pretreated rabbits // J. Environ Pathol Toxicol Oncol. 1997;16(1):51-9.
7. Curcumin attenuates Cr(VI)-induced ascites and changes in the activity of aconitase and F(1)F(0) ATPase and the ATP content in rat liver mitochondria / García-Niño WR, Zazueta C, Tapia E, Pedraza-Chaverri // J. J Biochem Mol Toxicol. 2014 Nov;28(11):522-7
8. Oxidative Stress Markers and Histological Analysis in Diverse Organs from Rats Treated with a Hepatotoxic Dose of Cr(VI): Effect of Curcumin / García-Niño WR, Zatarain-Barrón ZL, Hernández-Pando R, Vega-García CC, Tapia E, Pedraza-Chaverri J.// Biol Trace Elem Res. 2015 Sep;167(1):130-45.
9. Rembacz KP, Sawicka E, Długosz A. Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress // Acta Pol Pharm. 2012 Nov-Dec; 69(6):1372-9.
10. The protective effect of propylthiouracil against hepatotoxicity induced by chromium in adult mice / Ben Hamida F, Troudi A, Sefi M, Boudawara T, Zeghal N.// Toxicol Ind Health. 2016 Feb;32(2):235-45. doi: 10.1177/0748233713498446.

References:

1. Bakirov A.B., Masyagutova L.M., Rybakov I.D., Immis S.M. The immune status of the body as a criterion for adaptation to man-made pollution of the environment (for example, the production of polymetallic catalysts). *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2008; 3 (5): 25-30.
2. Karimov L. R., Masyagutova L. M. The role of laboratory tests in the diagnosis of occupational pathology. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2008; 3 (1): 5-7.
3. Mikhailova I.V., Smolyagin A.I., Krasikov S.I., Karaulov A.V. Complex assessment of chromium effects on the rat organism: immunology, biochemistry, trace elements. *Immunology*. 2015; 5 (301).
4. Mamyrbaev A. A. Toxicology of chromium and its compounds. Monograph. Aktobe; 2012
5. Popova A. Yu., Bakirov A. B. Hygiene, occupational pathology and risks to public health. Ufa; 2016: 469
6. Anjum F, Shakoori AR. Sublethal effects of hexavalent chromium on the body growth rate and liver function enzymes of phenobarbitone-pretreated and promethazine-pretreated rabbits // *J. Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1997;16(1):51-7. 7. Curcumin attenuates Cr(VI)-induced ascites and changes in the activity of aconitase and F(1)F(0) ATPase and the ATP content in rat liver mitochondria / García-Niño WR, Zazueta C, Tapia E, Pedraza-Chaverri // *J. J Biochem Mol Toxicol*. 2014 Nov; 28(11):522-7
8. Oxidative Stress Markers and Histological Analysis in Diverse Organs from Rats Treated with a Hepatotoxic Dose of Cr(VI): Effect of Curcumin / García-Niño WR, Zatarain-Barrón ZL, Hernández-Pando R, Vega-García CC, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. // *Biol Trace Elem Res*. 2015 Sep;167(1):130-45.
9. Rembacz K.P., Sawicka E, Długosz A. Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress // *Acta Pol Pharm*. 2012 Nov-Dec; 69(6):1372-9.
10. The protective effect of propylthiouracil against hepatotoxicity induced by chromium in adult mice / Ben Hamida F, Troudi A, Sefi M, Boudawara T, Zeghal N. // *Toxicol Ind Health*. 2016 Feb; 32(2):235-45. doi: 10.1177/0748233713498446.

Поступила/Received: 15.02.2019

Принята в печать/Accepted: 26.02.2019

УДК 615.244

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА ПРИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА НА КУЛЬТУРЕ ГЕПАТОЦИТОВ МН22А

Кудояров Э.Р.¹, Каримов Д.Д.¹, Кутлина Т.Г.¹, Каримов Д.О.¹, Мухаммадиева Г.Ф.¹,
Валова Я.В.¹, Данилко К.В.², Гимадиева А.Р.³

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

МЗ РФ, Уфа, Россия

³УФИЦ РАН, Уфа, Россия

В статье представлены данные об эффективности производных урацила (5-этиламино-6-метилурацил, 5-диметиламино-6-метилурацил, 1,3,6-триметил-2,4-диоксо-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилглицинат, 5-морфолинометил-6-метилурацил, 3,5-бис(пиперазинометил)-6-метилурацил) для защиты гепатоцитов мыши МН22а от цитотоксического действия тетрахлорметана. Для изучения выживаемости клеток использовали МТТ-тест. Среди соединений, исследованных в настоящем эксперименте, наибольшей эффективностью для выживания клеток печени в условиях затравки тетрахлорметаном обладали 5-этиламино-6-метилурацил и 5-диметиламино-6-метилурацил.

Ключевые слова: урацил, МТТ-тест, гепатоцит, МН22а.

Для цитирования: Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В., Данилко К.В., Гимадиева А.Р. Исследование гепатопротекторных свойств производных урацила при цитотоксическом действии тетрахлорметана на культуре гепатоцитов МН22а. Медицина труда и экология человека. 2019; 2:63-68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10023>

RESEARCH OF THE HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF URACIL DERIVATIVES IN THE PRESENCE OF CYTOTOXIC ACTION OF CARBON TETRACHLORIDE ON THE CUL- TURE OF HEPATOCYTES МН22А

Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.D.¹, Kutlina T.G.¹, Karimov D.O.¹, Muhammadieva G.F.¹,
Valova Ya.V.¹, Danilko K.V.², Gimadieva A.R.³

1-Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

2 – FSBEI HE «Bashkir State Medical University» MZ RF, Ufa, Russia

3 – Ufa branch of RAS, Ufa, Russian Federation

In the article are presented data on the efficiency of new uracil derivatives (5-ethylamino-6-methyluracil, 5-dimethylamino-6-methyluracil, 1,3,6-trimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropyrimidine-5-yl N-phthalylglycinate, 5-morpholinomethyl-6-methyluracil, 3,5-bis(piperazinomethyl)-6-methyluracil) for the protection of mice hepatocytes МН22а from the cytotoxic action of carbon tetrachloride. MTT-test was used to study cell viability. Among the compounds investigated in the present experiment, the greatest efficiency for the viability of hepatocytes under conditions of priming with carbon tetrachloride had a 5-ethylamino-6-methyluracil and 5-dimethylamino-6-methyluracil.

Key words: uracil, MTT-test, hepatocyte, МН22а.

For quotation: Kudoyarov E.R., Karimov D.D., Kutlina T.G., Karimov D.O., Muhammadiyeva G.F., Valova Ya.V., Danilko K.V., Gimadiyeva A.R. Research of the hepatoprotective properties of uracil derivatives in the presence of cytotoxic action of carbon tetrachloride on the culture of hepatocytes MH22a. *Occupational health and human ecology*. 2019;2:63-68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10023>

Тетрахлорметан (четырёххлористый углерод) входит в состав растворителей, применяемых при производстве масел, жиров и каучука. При поступлении тетрахлорметана (ТХМ) в организм млекопитающего в гепатоцитах генерируются активные формы кислорода и перекисного окисления липидов [1]. Одним из результатов интоксикации ТХМ является образование соединений (аддуктов) АФК с ДНК [1, 2], что приводит к ошибкам репликации и, как следствие, может привести к мутациям [1, 3].

Химические вещества, содержащие в своей структуре пиримидин, часто встречаются в природе и участвуют в биологических процессах (в основном урацил, тимин, цитозин). Заслуга в основополагающем изучении производных пиримидина и, особенно, метилурацила принадлежит Н.В. Лазареву [4]. Метилурацил ускоряет процессы клеточной регенерации, ускоряет заживление ран, стимулирует клеточные и тканевые факторы защиты, лейко- и эритропоэз [5]. Оксиметилурацил всесторонне был изучен В.А. Мышкиным.

На основе химической структуры урацила группой химиков БашГУ и УФИЦ РАН были разработаны и синтезированы химические соединения: 5-этиламино-6-метилурацил, 5-диметиламино-6-метилурацил, 1,3,6-триметил-2,4-диоксо-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилглицинат, 5-морфолинометил-6-метилурацил, 3,5-бис(пиперазинометил)-6-метилурацил [4, 6]. Задачей нашего исследования было определить выраженность гепато-защитных свойств производных урацила *in vitro* на культуре гепатоцитов мыши МН-22а для последующей проверки их активности на грызунах.

Материал и методы.

Исследование гепатозащитных свойств выполнено на клеточной линии МН-22а (мышь СЗНА, гепатома, монослой). Культура клеток была посеяна в стерильные 96-луночные планшеты для адгезионных клеточных культур (SPL Life Sciences, Республика Корея). Для затравки клеток были сформированы экспериментальные группы:

1. Контроль — клетки без обработки;
2. Клетки, затравленные 100 мМ ТХМ;
3. Клетки, затравленные испытуемым веществом в концентрации 400 мкМ;
4. Клетки, затравленные 100 мМ раствором ТХМ и обработанные испытуемым веществом в одной из 7 концентраций (12,5, 25, 50, 100, 200, 400 или 800 мкМ).

Все группы клеток инкубировали 48 часов после затравки ТХМ и добавления растворов соединений. Для растворения тетрахлорметана применяли диметилсульфоксид (ДМСО), разведенный в питательной среде для культивирования клеток до 1%. Для измерения метаболической активности и последующего расчета выживаемости инкубированных клеток с помощью МТТ-теста по оптической плотности культуральной среды руководствовались методикой СТП14.621.21.0008.12-2015 [7]. Оптическую плотность растворов измеряли на многофункциональном микропланшетном ридере Spark 20M (Tecan, Швейцария) при длинах волн света 530 и 620 нм. Для проверки статистической достоверности различий между группами по оптической плотности применяли критерий Краскела-Уоллиса. По каждой группе были рассчитаны среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартная ошибка среднего. Статистический анализ результатов выполнен в программе SPSS Statistics 21. Для оценки гепатозащитных свойств находили разность (P) между значениями выживаемости экспериментальной группы и группы клеток, затравленной 100 мМ раствором ТХМ. Экспе-

риментальная часть работы была выполнена на базе лаборатории клеточных культур Центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ.

Результаты и обсуждение.

Влияние 5-этиламино- и 5-диметиламино-6-метилурацила было проверено на клетках, культивируемых на одном микропланшете. Выживаемость в группе клеток, обработанных только 400 мкМ 5-этиламино-6-метилурацилом, составила $93,57 \pm 1,85\%$, что показывает низкую токсичность самого соединения. Выживаемость в группе клеток, затравленных 100 мМ ТХМ, составила в среднем $36,46 \pm 2,67\%$. Различия между всеми группами статистически значимые (критерий Крускала-Уоллиса $N=25,13$; $p=0,0028$). Средняя выживаемость клеток, затравленных ТХМ и обработанных 25 мкМ 5-этиламино-6-метилурацилом, была равна $83,34 \pm 5,74\%$. Выживаемость при упомянутой концентрации соединения явилась наивысшей среди затравленных групп и оказалась на 46,88% выше, чем в группе клеток, затравленных только 100 мМ ТХМ (рис. 1).

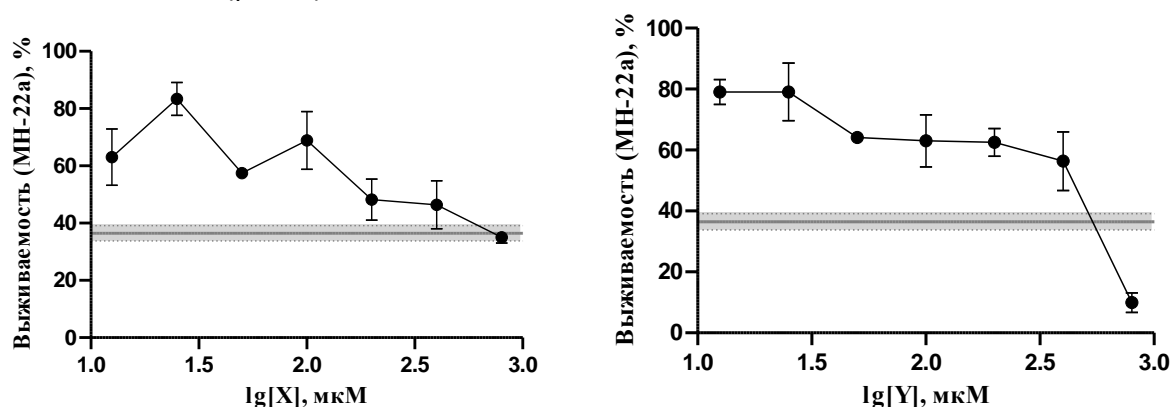


Рис. 1. Графики зависимости выживаемости от логарифма концентрации 5-этиламино-6-метилурацила (X) и 5-диметиламино-6-метилурацила (Y) при затравке тетрахлорметаном

Выживаемость в группе клеток, обработанных только 400 мкМ 5-диметиламино-6-метилурацилом, составила $76,25 \pm 2,52\%$, что указывает на токсичность соединения. Различия между группами являются статистически значимыми (критерий Крускала-Уоллиса $N=23,25$; $p=0,0057$). Средняя выживаемость клеток, затравленных ТХМ и обработанных 25 мкМ 5-диметиламино-6-метилурацилом, была равна $79,07 \pm 9,46\%$, что на 42,61% выше, чем в группе клеток, затравленных только 100 мМ ТХМ (рис. 1).

Выживаемость в группе клеток, обработанных только 400 мкМ N-фталилглицином 1,3,6-триметил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ила (соединение М), составила $66,21 \pm 2,52\%$, что указывает на токсичность соединения при высокой концентрации. Различия между группами являются статистически значимыми (критерий Крускала-Уоллиса $N=24,94$; $p=0,003$). Средняя выживаемость клеток, затравленных ТХМ и обработанных 12,5 мкМ раствором соединения М, была равна $84,32 \pm 4,14\%$, что на 13,2% выше, чем в группе клеток, затравленных только 100 мМ ТХМ ($71,12 \pm 2,66\%$) (рис. 2). При остальных испытанных концентрациях растворы соединения М оказались неэффективными и токсичными в примененных условиях затравки.

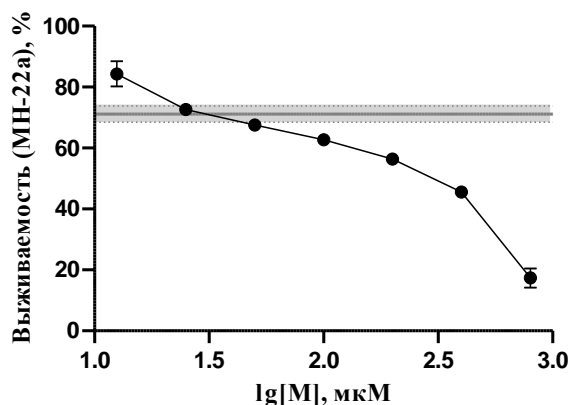


Рис. 2. График зависимости выживаемости от логарифма концентрации 1,3,6-триметил-2,4-диоксо-тетрагидропиримидин-5-ила N-фталилглицината (M) при затравке тетрахлорметаном

Выживаемость в группе клеток, обработанных только 400 мкМ 5-морфолинометил-6-метилурацилом (соединение N), составила $90,81 \pm 1,73\%$, что указывает на низкую токсичность соединения. Различия между группами не являются статистически значимыми (критерий Крускала-Уоллиса $H=8,974$; $p=0,255$). Средняя выживаемость клеток, затравленных ТХМ и обработанных 400 мкМ раствором соединения N ($52,94 \pm 8,07\%$), статистически не отличается от выживаемости при отсутствии лечения препаратом ($45,29 \pm 5,69\%$) (рис. 3).

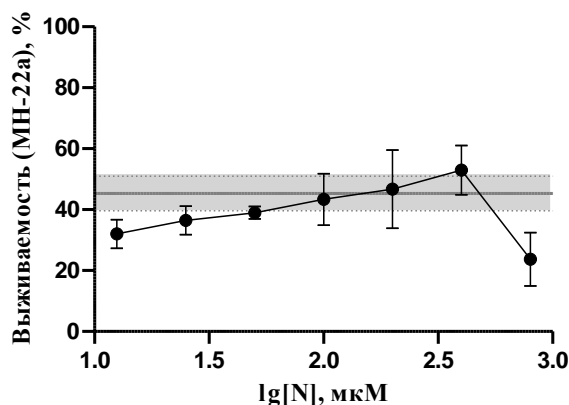


Рис. 3. График зависимости выживаемости от логарифма концентрации 5-морфолинометил-6-метилурацила (N) при затравке тетрахлорметаном

Соединение N в растворах всех испытанных концентраций неэффективно для защиты гепатоцитов мыши от токсического действия 100 мМ ТХМ.

Выживаемость в группе клеток, обработанных только 400 мкМ 3,5-бис(пиперазинометил)-6-метилурацилом (соединение Z), составила $15,95 \pm 0,26\%$, что указывает на высокую токсичность соединения. Различия между опытными группами являются статистически значимыми (критерий Крускала-Уоллиса $H=25,852$; $p=0,002$). Однако вещество также показало высокую токсичность (рис. 4) при концентрациях 200, 400 и 800 мкМ, кроме того, показало низкую эффективность для защиты гепатоцитов от тетрахлорметана.

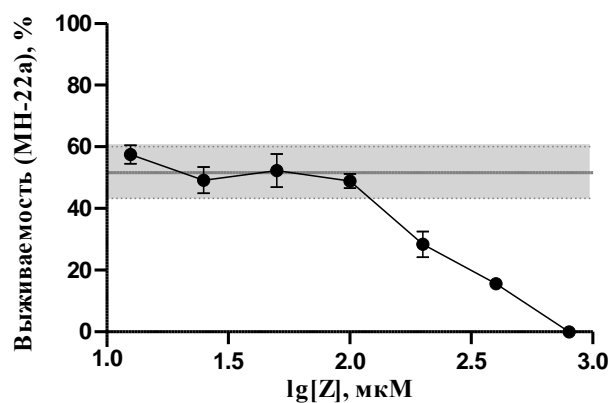


Рис. 4. График зависимости выживаемости от логарифма концентрации 3,5-бис(пиперазинометил)-6-метилурацила (Z) при затравке тетрахлорметаном. Выживаемость при затравке 100 мМ ТХМ составила 51,61±8,40%

Заключение.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о низкой токсичности и наличии выраженных гепатозащитных свойств у 5-этиламино-6-метилурацила и 5-диметиламино-6-метилурацила, что дает возможность планирования дальнейшего исследования выбранных препаратов *in vivo* для защиты печени. 5-морфолинометил-6-метилурацил оказался нетоксичным, но и неэффективным в проведенном эксперименте, что исключает возможность его дальнейшего применения в исследованиях *in vivo*. Обнаруживаемые эффекты, возможно, объясняются выраженностью антиоксидантной активности у исследуемых соединений. Так, по результатам FRAP-теста в диапазоне концентраций 25–100 мкг/мл 5-морфолинометил-6-метилурацил отнесен к веществам со очень низкой восстанавливающей способностью, а 5-этиламино-6-метилурацил имеет высокую восстанавливающую способность, приближающуюся по значениям к свойствам аскорбиновой кислоты [6]. N-фталилглицинат 1,3,6-триметил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ила и 3,5-бис(пиперазинометил)-6-метилурацил проявили токсичность по отношению к гепатоцитам в исследованном диапазоне концентраций, что исключает на следующем этапе исследований необходимость проверки их эффективности на грызунах.

Список литературы:

1. Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Бакиров А.Б. Поражение печени химическими веществами (функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция). Уфа: Гилем; 2007.
2. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. Усп. биол. хим. 2013; 53:245-96.
3. de Fouw J. Environmental Health Criteria 208, Carbon Tetrachloride [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1999 [cited 2019 Mar 9]. 177 p. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc208.htm>.
4. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов. Уфа: Гилем; 2013.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.2. М.: Новая волна; 2002.
6. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Белая Е.А., Зимин Ю.С., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Экспресс-оценка антиоксидантной активности производных урацила. Биомедицинская химия 2015; 61(6):765-9.

7. СТП-14.621.21.0008.12-2015. Методика определения цитотоксичности веществ МТТ-тестом на культуре нормальных клеток человека HEK-293. Утв. дир. ИФАВ, чл.-корр. РАН С.О. Бачуриным от 25.12.2015. – Черногоровка, Московская обл.; 2015.

References:

1. Myshkin V. A., Ibatullina R. B., Bakirov A. B. Liver damage by chemicals (functional and metabolic disorders, pharmacological correction). Ufa: Gilem; 2007.
2. Grivennikova V. G., Vinogradov A. D. Generation of reactive oxygen species by mitochondria. // Usp. biol. chem. 2013; 53:245-96.
3. de Fouw J. Environmental Health Criteria 208, Carbon Tetrachloride [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1999 [cited 2019 Mar 9]. 177 p. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc208.htm>.
4. Gimadieva A. R., Chernyshenko Yu. N., Abdrakhmanov I. B., Mustafin A. G. Synthesis, modifications and biological activity of uracils. Ufa: Gilem; 2013.
5. Mashkovsky M. D. Medicines. Vol.2. Moscow: New wave; 2002.
6. Gimadieva A. R., Khazimullina Yu. Z., Belaya E. A., Zimin Yu. S., Abdrakhmanov I. B., Mustafin A. G. Rapid assessment of antioxidant activity of uracil derivatives. Biomedical chemistry 2015; 61(6):765-9.
7. СТП-14.621.21.0008.12-2015. Methods of determining the cytotoxicity of MTT-test substances on the culture of normal human cells HEK-293. Approved. dir. IPAC, member.-cor. RAS S. O. Bachurin from 25.12.2015. - Chernogolovka, Moscow region; 2015.

Поступила/Received: 12.02.2019

Принята в печать/Accepted: 29.04.2019

УДК 615.099:599.323.4

ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ КАДМИЯ В ПЕЧЕНИ И ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Даукаев Р.А.
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

В статье представлены результаты изучения динамики накопления кадмия при острой интоксикации. Исследование проводилось на крысах массой 140-190 г, которым внутривенно вводили кадмия хлорид в количестве 1/20 LD₅₀. Определено количественное содержание кадмия в печени и почках крыс, установлены особенности его аккумуляции в данных органах на фоне избыточного поступления токсиканта. При исследовании органов контрольных животных установлено, что кадмия накапливается преимущественно в почках. При острой интоксикации происходит накопление и перераспределение металла в организме и более высокие его концентрации обнаруживаются в печени.

Ключевые слова: кадмий, интоксикация, органы лабораторных крыс.

Для цитирования: Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Даукаев Р.А. Динамика накопления кадмия в печени и почках крыс при острой интоксикации. Медицина труда и экология человека. 2019;2:69-74.

DOI:<http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10024>

DYNAMICS OF CADMIUM ACCUMULATION IN THE LIVER AND KIDNEY OF RATS WITH ACUTE INTOXICATION

Usmanova E.N., Fazlieva A.S., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Daukaev R.A.
Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The article presents the results of studying the dynamics of cadmium accumulation during acute intoxication. The study was conducted on rats weighing 140-190 g, which were intragastrically injected with cadmium chloride in the amount of 1/20 LD₅₀. The quantitative content of cadmium in the liver and kidneys of rats was determined, the peculiarities of its accumulation in these organs against the background of excessive intake of toxicant were established. In the study of the organs of control animals, it was established that cadmium accumulation occurs mainly in the kidneys. In acute intoxication, metal accumulates and redistributes in the body and its higher concentrations are found in the liver.

Key words: cadmium, intoxication, organs of laboratory rats.

For quotation: Usmanova E.N., Fazlieva A.S., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Daukaev R.A. Dynamics of cadmium accumulation in the liver and kidney of rats with acute intoxication. Occupational health and human ecology. 2019;2:69-74.

DOI:<http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10024>

Проблема загрязнения объектов окружающей среды экотоксикантами является одной из приоритетных в современном обществе. К самым распространенным факторам, загрязняющим объекты внешней среды, относятся химические вещества, среди которых тяжелые металлы образуют значительную группу. Тяжелые металлы особенно опасны потому, что, в отличие от органических веществ, они устойчивы во внешней среде, трудно разлагаются,

растворимы в атмосферных осадках, способны сорбироваться почвой, имеют тенденцию к накоплению и влияют на все звенья биогеохимических пищевых цепей [1-3].

Из тяжелых металлов существенное токсикологическое и санитарно-гигиеническое значение имеет кадмий, который отнесен ко 2-му классу опасности — «высокоопасные вещества» [4-7]. Кадмий сравнительно легко усваивается из пищи, воды и, попадая в организм, вызывает нарушение почечной функции, анемию, поражение печени, нейропатию и энцефалопатию, угнетение синтеза белка и ДНК [8]. Основным депо кадмия в организме животных и человека являются почки и печень, остальной кадмий находится в поджелудочной железе, селезенке, трубчатых костях, других органах и тканях [9]. Преимущественное депонирование кадмия в почках и печени обусловлено тем, что ионы металла обладают сродством со структурами мембран данных органов [10], образуя хелатные комплексы с довольно крепкими связями, поэтому его выведение происходит весьма медленно [11].

Исследование процессов накопления и распределения кадмия в биологических средах имеет не только важное теоретическое, но и вполне практическое значение. Это необходимо для того, чтобы можно было судить о материальной кумуляции токсиканта в организме, а также установить конкретные механизмы, объемы, пути и сроки выведения металла из организма. Кроме того, изучение накопления и распределения кадмия в организме дает возможность проведения корреляции между патологическим процессом в органах и содержанием металла в них. Изучение таких процессов возможно путем моделирования во время острого эксперимента с применением лабораторных крыс как одних из самых удачных животных-биоиндикаторов. Они прекрасно реагируют как на отдельные токсичные элементы, так и на комбинированное воздействие солей тяжелых металлов [12].

Целью нашего исследования было изучение динамики накопления кадмия в печени и почках крыс при острой интоксикации.

Материалы и методы.

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах с массой тела 140-190 г, сформированных в 7 опытных групп по 12 особей в каждой. Все животные находились в виварии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» на стандартном пищевом и водном рационе, при естественном освещении и свободном доступе к пище и воде. Контрольная группа, в которой было 17 особей, получала дистиллированную воду. Опытным группам животных однократно в пищевод вводили водный раствор хлорида кадмия (4,7 мг/кг массы тела в пересчете на кадмий, что составляет 1/20 LD₅₀). Выбор экспериментальной дозы был основан на наших предыдущих исследованиях, а также на литературных данных. Материал для исследований (печень, почки) получали после декапитации крыс, которую проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества. Изучались временные промежутки: до интоксикации, через 1, 2, 4, 6, 24, 48 и 96 часов после затравки.

Пробоподготовку внутренних органов животных проводили по общепринятой методике [13]. Количественное определение кадмия осуществляли на приборе VARIAN AA240Z (Австралия), с использованием метода атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией. Статистические данные, полученные в ходе эксперимента, обрабатывали с помощью непараметрического критерия Краскала-Уоллиса (H). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе экспериментального отравления кадмием показаны статистически значимые различия при анализе динамики концентрации кадмия в почках ($H=78,31$; $p < 0,0001$). Через один час после начала поступления металла в почках крыс первой опытной группы содержа-

ние кадмия увеличилось в 8,7 раза ($N=34,67$; $p=0,002$) по сравнению с показателями до интоксикации и в следующие 2-6 часов менялось незначительно. Однако через 24 часа после затравки произошло увеличение содержания кадмия в почках по сравнению с контрольной группой в 13 раз ($N=43,50$; $p=0,0001$). В последующие 48-96 часов наблюдалось стабильное увеличение концентрации кадмия. Максимальное значение содержания кадмия в почках наблюдалось через 96 часов после интоксикации — 0,52 мг/кг (рис. 1).

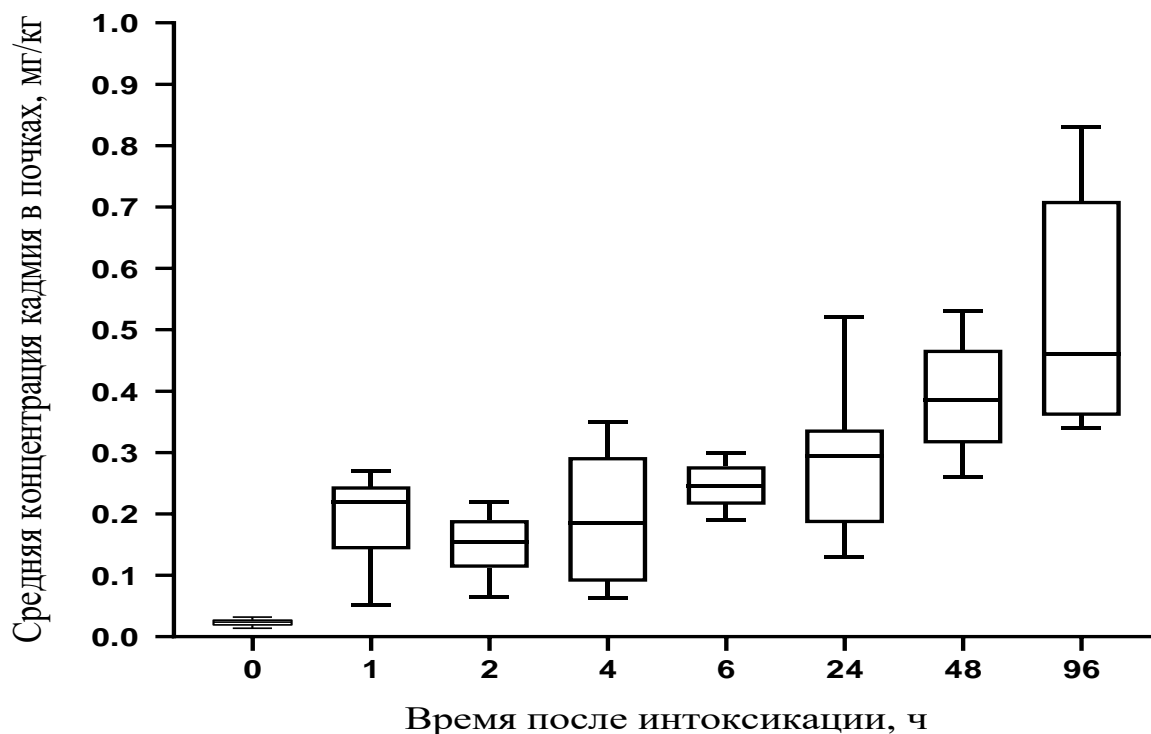


Рис. 1. Средняя концентрация кадмия в почках крыс при остром отравлении

В результате острой интоксикации кадмием выявлены статистически значимые результаты содержания металла в печени ($N=51,09$; $p<0,0001$). У животных опытных групп через один час токсикоза средняя концентрация кадмия в печени увеличилась в 113 раз ($N=48,33$; $p=0,0001$) относительно контрольной группы. В течение следующих 2-6 часов токсикоза наблюдалось планомерное повышение уровня кадмия. Через 6 часов был установлен максимальный уровень токсиканта 1,5 мг/кг ($N=67,21$; $p=0,0001$), что превысило содержание кадмия в контрольной группе в 188 раз. Однако через 24-48 часов после токсикоза наблюдалось снижение содержания кадмия в 1,6 ($N=23,71$; $p=0,045$) и 1,9 раза ($N=31,50$; $p=0,008$) соответственно, по сравнению с максимальным содержанием кадмия в опытной группе (через 6 часов после интоксикации). В группе после 96 часов интоксикации концентрация кадмия достигает максимального значения, как и в группе после 6 часов интоксикации (рис. 2).

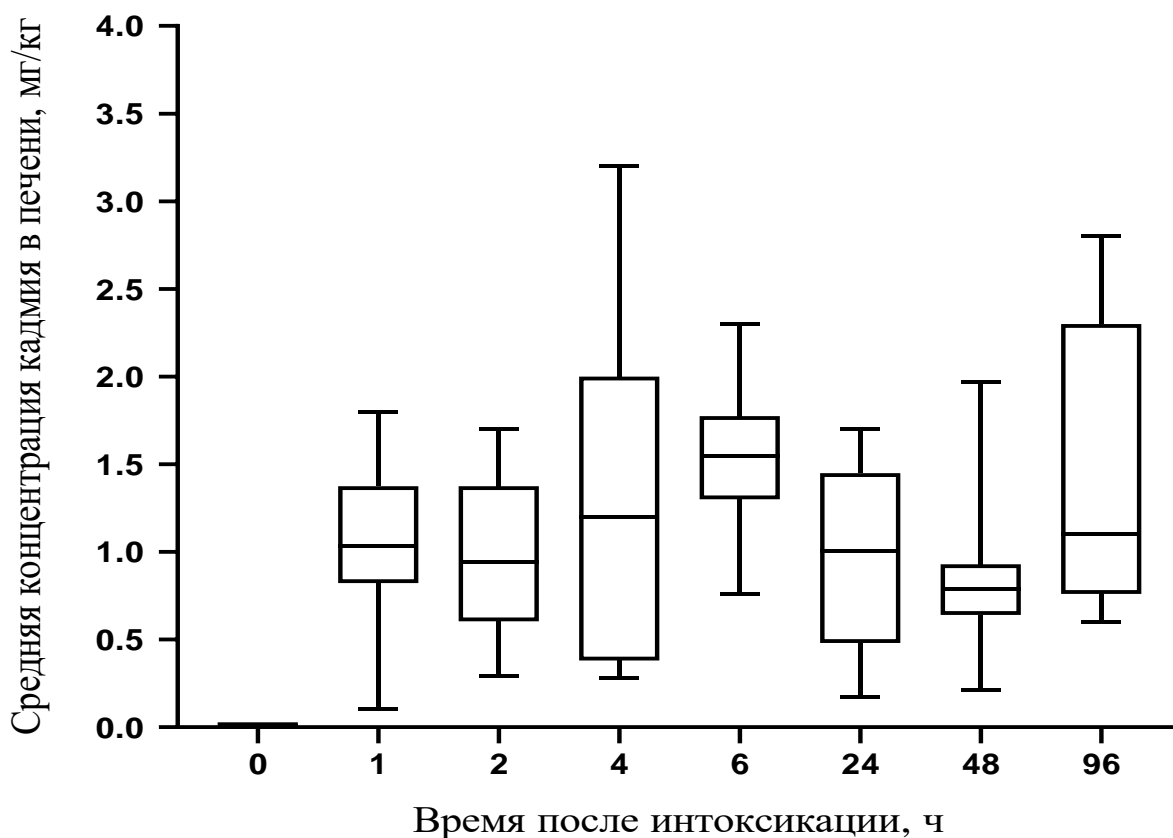


Рис. 2. Средняя концентрация кадмия в печени крыс при остром отравлении

В ходе острого отравления кадмий аккумулировался в органах экспериментальных животных. В максимальной степени он депонировался в печени, что соответствует литературным данным о преимущественном накоплении кадмия этим органом при поступлении в организм. Избирательное накопление и длительность задержки кадмия в органах в значительной степени определяют поражение органа, что зависит от их функциональных особенностей.

Средняя концентрация кадмия в органах лабораторных животных представлена в таблице 1.

Таблица 1
Средняя концентрация кадмия в печени и почках крыс при острой интоксикации (мг/кг)

№	Группа	Печень, $M \pm m$	Почки, $M \pm m$
1	Контрольная группа	0,008±0,0007	0,023±0,0013
2	1 час после интоксикации	1,0±0,16	0,20±0,022
3	2 часа после интоксикации	1,0±0,13	0,15±0,014
4	4 часа после интоксикации	1,3±0,28	0,19±0,032
5	6 часов после интоксикации	1,5±0,13	0,25±0,011
6	24 часа после интоксикации	0,94±0,16	0,29±0,033

7	48 часов после интоксикации	0,81±0,13	0,39±0,026
8	96 часов после интоксикации	1,5±0,25	0,52±0,057

Оценивая полученные результаты, можно заключить, что при определении количественного содержания кадмия у контрольных животных, не получавших кадмий, наибольшая его концентрация выявлена в почках — органах выделения. При острой интоксикации происходит перераспределение металла в организме и более высокие его концентрации обнаруживаются в печени. Аккумуляция кадмия связана с большим содержанием в печени специфических белков с сульфгидрильными группами — металлотионеинами, которые способны связывать металлы, концентрируя их в этом органе.

Мы предполагаем, что впоследствии комплексы кадмия с металлотионеинами попадают из печени в кровоток. После попадания в кровоток выделительная система стремится вывести их из организма, но поскольку данные комплексы являются высокомолекулярными, они не могут проникнуть сквозь базальную мембрану и, как следствие, не проходят фильтрационный барьер. Происходит постепенное накопление комплексов металлов с белками в паренхиме почек, при достижении критической концентрации возникает нефротоксический эффект кадмия. Данное предположение подтверждается динамикой накопления кадмия в почках (постепенный рост концентраций) и нефротоксичностью, обнаруженной при морфологическом исследовании почек.

Результаты наших исследований вносят вклад в понимание компенсаторно-приспособительных механизмов при экспериментальной интоксикации и позволяют оценить функциональные резервы организма для разработки способов детоксикации при отравлении солями кадмия.

Список литературы:

1. Бингам Ф.Т., Коста М., Эйхенбергер Э. и др. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. М.: Мир; 1993.
2. Курляндского Б.А., Филова В.А., ред. Общая токсикология. М.: Медицина; 2002.
3. Paskalev Z., Aposolova D., Pavlova S. Relationship between blood lead concentration and free protoporphirin in erythrocytes in workers exposed to low lead levels. 41 Congress of the European Societies of Toxicology EUROTOX: Toxicol.Lett. 2003. V. 144. Suppl. 1:139- 140.
4. Онищенко Г.Г. Химическая безопасность — важнейшая составляющая санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Токсикологический вестник. 2014. № 1: 2-3.
5. Панин М.С. Химическая экология. Семипалатинск; СГУ. 2002.
6. Ikeda, M. C. Possible effects of invironmental cadmium exposure on cadmium function in the Japanese general population / M. Ikeda, Z. Zhang, C. Moo // Int. Arch. Occup. Environ. Helath. - 2000. - Vol. 73. - P. 15-25.
7. Yu, H. Cadmium accumulation in different rice cultures and screening for popu-lation- safe cultivars of rice / H. Yu, W. Wang, J. Yang // Sci.Total Environ. - 2006. - P. 302-309.
8. Майстренко В.Н., Хамитов Р.З., Будников Г.К. Эколого-аналитический мониторинг супертоксикантов. М.: Химия; 1996.
9. Reis, L.S. Mineral element and heavy metal poisoning in animals / L.S. Reis, P.E. Pardo // J. of medicine and medical Sc. - 2010. - Vol.I. - № 12. - P. 560-579.
10. Янин Е.П. Кадмий в пылевых выбросах промышленных предприятий и его роль в загрязнении производственной и окружающей среды. Медицина труда и промышленная экология. 2006; №9: 1-5.

11. Берестенко С.В., Стусь В.П. Взаимодействие цинка и кадмия при заболеваниях мочеполовых органов. Микроэлементы в медицине. 2007; № 8: 1-12.
12. Буцяк А., Буцяк В. Комбинированное воздействие солей тяжелых металлов на обмен углеводов в крови лабораторных животных. Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицького. 2015; 17(1): 232-237.
13. МУК 4.1.986-00. «Методика выполнения измерений массовой доли свинца и кадмия в пищевых продуктах и продовольственном сырье методом электротермической ААС».

References:

1. Bingam, F.T., Costa M., Eichenberger, E., et al. Some Issues of Toxicity of Metal Ions. M.: Mir; 1993.
2. B.A. Kurlyandskogo, V.A. Filova. Ed. General toxicology. M.: Medicine; 2002
3. Paskalev Z., Aposolova D., Pavlova S. Relationship between free levels and high levels of protoporphirin. 41 Congress of the European Societies of Toxicology EUROTOX: Toxicol. Lett. 2003. V. 144. Suppl. 1: 139-140.
4. Onishchenko G.G. Chemical safety as the most important component of the sanitary and epidemiological well-being of the population. Toxicological Vestnik. 2014. №. 1: 2-3.
5. Panin M.S. Chemical ecology. Semipalatinsk; SSU. 2002.
6. Ikeda, M.C. Possible effects of environmental cadmium exposure on cadmium function in the Japanese general population / M. Ikeda, Z. Zhang, C. Moo // Int. Arch. Occup. Environ. Health. - 2000. - Vol. 73. - P. 15-25.
7. Yu, H. Cadmium accumulation in different rice cultures and screening for population-safe cultivars of rice / H. Yu, W. Wang, J. Yang // Sci. Total Environ. - 2006. - P. 302-309.
8. Maistrenko V.N., Khamitov R.Z., Budnikov G.K. Ecological and analytical monitoring of super-toxicants. M.: Chemistry; 1996.
9. Reis, L.S. Mineral element and heavy metal poisoning in animals / L.S. Reis, P.E. Pardo // J. of medicine and medical Sc. - 2010. - Vol. I. - № 12. - P. 560-579.
10. Yanin E.P. Cadmium in dust emissions of industrial enterprises and its role in the pollution of production and the environment. Occupational health and industrial ecology. 2006; №. 9: 1-5.
11. Berestenko S.V., Stus V.P. The interaction of zinc and cadmium in the urinary system diseases. Microelements in medicine. 2007; № 8: 1-12.
12. Butsyak A., Butsyak V. The combined effect of heavy metal salts on the metabolism of carbohydrates in the blood of laboratory animals. Scientific Bulletin of Lviv Gzhitskiy National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. 2015; 17 (1): 232-237.
13. MG 4.1.986-00. "Methods for measuring the mass fraction of lead and cadmium in food products and food raw materials by the method of electrothermal AAS".

Поступила/Received: 24.01.2019

Принята в печать/Accepted: 29.04.2019

УДК: 577.215.3

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *GCLC* И *GSTT* ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

Валова Я.В.^{1,2}, Кутлина Т.Г.¹, Мухаммадиева Г.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹,
Байгильдин С.С.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Уфа, Россия

*Цель работы заключалась в оценке уровня экспрессии генов ферментов антиоксидантной системы при индуцированном токсическом гепатите у крыс. Токсический гепатит вызывали путем подкожного введения CCl₄ в различных дозах. Эксперимент проводился в 2 повторностях, спустя 24 и 72 часа после затравки. В 72-часовом эксперименте было зарегистрировано достоверное снижение экспрессии гена *Gclc*, в зависимости от дозы введенного гепатотоксина.*

Ключевые слова: острый токсический гепатит, экспрессия генов, тетрахлорметан, глутамат цистеин лигаза, глутатион-S-трансферазы.

Для цитирования: Валова Я.В., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С. Анализ экспрессии генов *GCLC* и *GSTT* при остром токсическом гепатите у крыс. Медицина труда и экология человека. 2019;2:75-79.

DOI:<http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10025>

ANALYSIS OF EXPRESSION OF *GCLC* AND *GSTT* GENES AT ACUTE TOXIC HEPATITIS IN RATS

Valova YA.V.^{1,2}, Karimov D.O.¹, Kutlina T.G.¹, Mukhammadiyeva G.F.¹, Khusnutdinova N.YU.¹,
Baigildin S.S.¹

1 –Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

2 - FSBEI HE «Bashkir State Medical University» MZ RF, Ufa, Russia

*The aim of the work was to estimate the level of gene expression of antioxidant enzymes in induced toxic hepatitis in rats. Toxic hepatitis was caused by subcutaneous administration of CCl₄ in various doses. The experiment was conducted in 2 replications, after 24 and 72 hours after priming. In the 72-hour experiment, a significant decrease in the expression of the *Gclc* gene was recorded, depending on the dose of hepatotoxin administered.*

Keywords: acute toxic hepatitis, gene expression, carbon tetrachloride, glutamate cysteine ligase, glutathione-S-transferase.

For quotation: Valova YA.V., Karimov D.O., Kutlina T.G., Mukhammadiyeva G.F., Khusnutdinova N.YU., Baigildin S.S. Analysis of expression of *GCLC* and *GSTT* genes at acute toxic hepatitis in rats. Occupational health and human ecology.2019;2:75-79.

DOI:<http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10025>

Токсические поражения печени различной этиологии в настоящее время являются одной из важных проблем здравоохранения во всем мире ввиду широкой распространенности и существенных расходов на оказание медицинской помощи больным.

Понятие «токсические поражения печени» охватывает большую группу заболеваний, связанных с гепатотоксическим действием различных веществ (лекарственные средства,

промышленные яды, алкоголь), вызывающих патологические изменения в печени и ведущих к нарушениям функции органа [1].

Несмотря на успехи современной медицины в попытках описать общие механизмы развития токсического поражения печени, до сих пор остаются малоизученными вопросы о том, как различаются эти механизмы в зависимости от типа гепатотоксина, его дозы, а также о длительности его поступления в организм. В связи с этим токсический эффект различных ксенобиотиков непредсказуем и представляет большую проблему для клиницистов [6].

В настоящее время известно, что токсическое действие ксенобиотиков на клетки печени обусловлено не столько самим веществом, сколько реактивными метаболитами, образующимися после его биотрансформации системой монооксигеназного окисления ЭПС гепатоцитов [3]. Такие активированные метаболиты являются чрезвычайно реакционноспособными и могут вызывать перекисное окисление важнейших клеточных элементов, приводя к их полной деструкции и, как следствие, к гибели клетки [4].

В норме такие молекулы нейтрализуются антиоксидантной системой, состоящей из различных ферментов и низкомолекулярных соединений. Одним из важнейших внутриклеточных низкомолекулярных антиоксидантов является глутатион. Наличие достаточной концентрации восстановленного глутатиона является критическим фактором выживания клеток в условиях оксидативного стресса, поэтому чрезвычайно важным является изучение активности гена *Gclc*, белковый продукт которого участвует в первом этапе биосинтеза глутатиона [2].

Реакция конъюгации различных ксенобиотиков с восстановленным глутатионом катализируется ферментами глутатион-S-трансферазами. Каталитическая активность GST обеспечивает прямую регенерацию липоперекисей в мембранах, без предварительного фосфолипидного гидролиза, снижая последствия окислительного стресса и эндогенной интоксикации [5]. Сочетание антиоксидантных свойств и способности активировать транскрипцию генов, в том числе некоторых антиоксидантных ферментов, а также ингибировать редокс-зависимые пути активации апоптоза свидетельствует о важном вкладе GST в антиоксидантную защитную систему, что повышает устойчивость клеток к окислительному стрессу [8].

Таким образом, токсические поражения печени представляют важную проблему современной медицины, в связи с чем возникает необходимость в дальнейшем изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики данной группы заболеваний.

Цель исследования заключалась в оценке уровня экспрессии генов *Gclc* и *Gstt* у крыс с индуцированным острым токсическим гепатитом при различных дозах и времени затравки ТХМ.

Материалы и методы.

Моделирование острого токсического гепатита у белых беспородных крыс-самцов проводили путем подкожного введения 50%-ного масляного раствора ТХМ (тетрахлорметан) из расчета 0,125-4 г/кг массы тела, однократно. Всего в опытах использовано 84 крысы (12 крыс в контрольной группе и 72 — в экспериментальной) с массой 170–190 г. Животные экспериментальной группы были разделены на шесть подгрупп в зависимости от дозы введенного гепатотоксина (0,125 г/кг; 0,25 г/кг; 0,5 г/кг; 1 г/кг; 2 г/кг; 4 г/кг соответственно). Животным контрольной группы подкожно вводили оливковое масло. Условия содержания и кормления были одинаковы для всех групп животных. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с базисными нормативными документами — рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей [9]. Печень декапитированных крыс подвергали исследованию спустя 24 и 72 часа после затравки. Кусочки печени сразу после декапитации и вскрытия замораживали жидким азотом и заливали Extract RNA (ЗАО «Евроген»). Для определения функционального состоя-

ния печени использовались следующие методы: экстракция тотальной РНК тризолом, обратная транскрипция и ПЦР-амплификация в режиме реального времени на приборе Rotor Gene (QIAGEN). Анализ экспрессии генов в печени крыс в норме и при ХТГ проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров фирмы «Евроген», содержащих интеркалирующий краситель SYBR Green. Нормирование уровня экспрессии проводили по гену *Gapdh*. Количественные данные обрабатывали по критерию (t) Стьюдента и с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Нами было проанализировано изменение экспрессии генов *Gclc* и *Gstt* в ответ на ТХМ-индуцированный окислительный стресс. В эксперименте, длившемся 24 часа, достоверных различий уровня экспрессии гена *Gclc* между экспериментальными группами и группой контроля не обнаружено ($p > 0,05$) (график 1).

Небольшое снижение уровня мРНК отмечалось лишь в группах с минимальной и максимальной дозой ТХМ (в -1,5 и -1,6 раза соответственно). Однако спустя 72 часа после затравки ТХМ были зарегистрированы значительные изменения активности гена *Gclc*. При повышении дозы от 0,125 до 4 г/кг отмечается закономерное снижение кратности экспрессии гена. При этом минимальное значение экспрессии (в 14,4 раза ниже исходного) наблюдается при максимальной дозе гепатотоксина 4 г/кг ($F=15,6, p=0,001$).

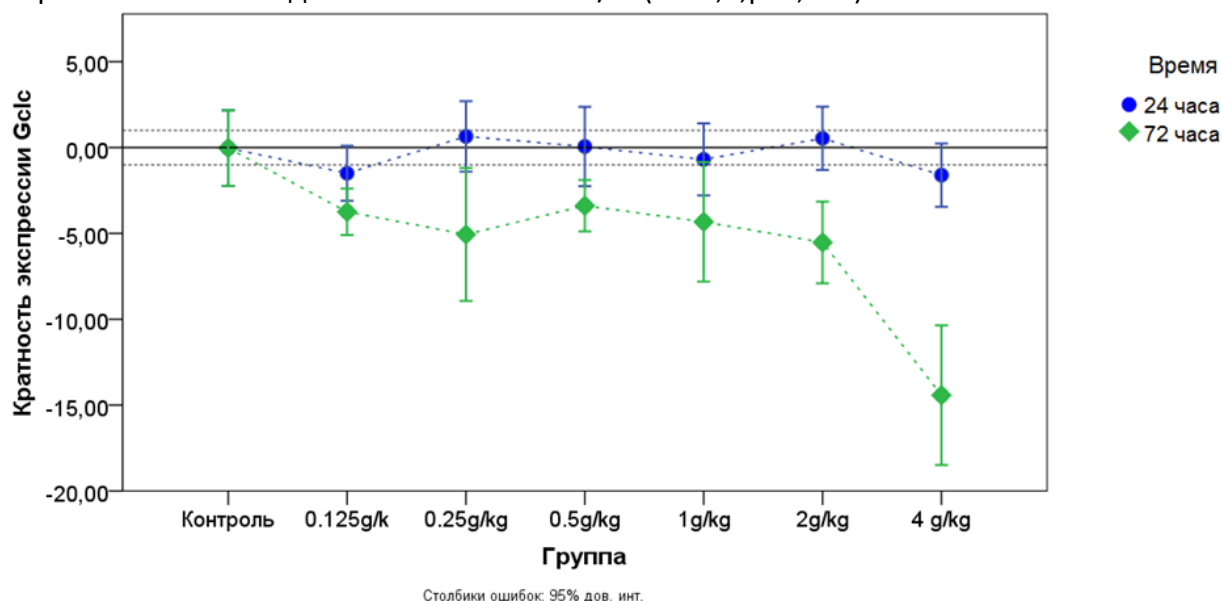


График 1. Кратность экспрессии гена *Gclc* при 24- и 72-часовых воздействиях различных доз ТХМ

Анализ экспрессии гена *Gstt* при 24-часовом эксперименте не показал достоверных различий уровня экспрессии между экспериментальными группами и группой контроля (график 2).

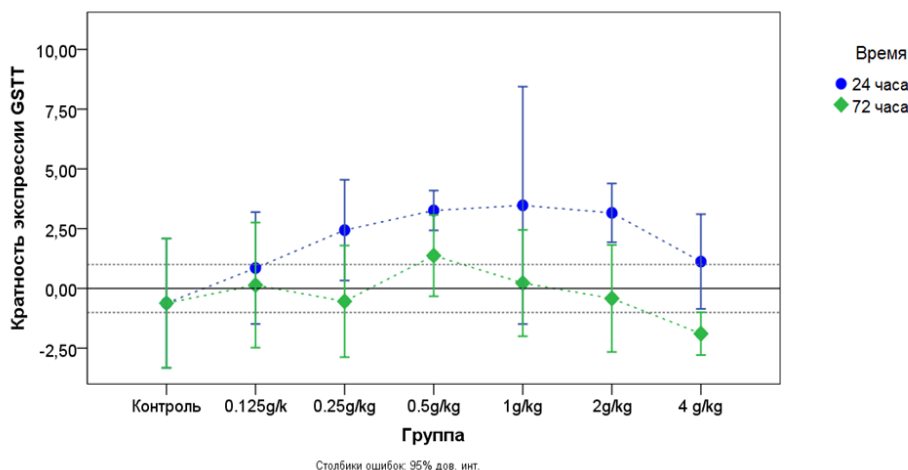


График 2. Кратность экспрессии гена *Gstt* при 24- и 72-часовых воздействиях различных доз ТХМ

При повышении дозы ТХМ от 0,125 до 1 г/кг наблюдалось плавное увеличение кратности экспрессии с максимальным ее значением при дозе 1 г/кг (3,47; $F=2,28$; $p=0,06$). В дальнейшем прослеживалось незначительное снижение экспрессии с 3,47 при дозе 1 г/кг до 1,12 при 4 г/кг.

Кратность экспрессии гена *Gstt* при 72-часовом эксперименте характеризуется незначительными изменениями в диапазоне от -1,90 до 1,37. Однако отмеченные различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Известно, что свободные радикалы, образующиеся при метаболизме ТХМ в большом количестве, активируют процессы перекисного окисления, тем самым приводя к декомпенсации АОС [7]. Такие нарушения проявляются, прежде всего, в снижении концентрации основных антиокислительных ферментов, таких как каталаза, глутатионпероксидаза и др., а также внутрипеченочной концентрации глутатиона [10].

В нашем исследовании уровень экспрессии гена *GCLC* через 24 часа после введения ТХМ значимо не отличался между исследуемыми группами и относительно контроля, что, вероятнее всего, связано с тем, что детоксикация ТХМ на данной стадии осуществляется в основном ферментативным звеном антиоксидантной системы и требует активации системы GSH. Однако спустя 3 суток после затравки ТХМ нами были получены данные о достоверном снижении уровня экспрессии гена *Gclc*, что может свидетельствовать о прогрессирующих деструктивных процессах, протекающих в печени, и истощении системы GSH.

При изучении кратности экспрессии *Gstt* в печени крыс мы наблюдали тенденцию к повышению экспрессии в зависимости от дозы, что, скорее всего, было обусловлено повышением концентрации свободных радикалов, которые, в свою очередь, приводят к фосфорилированию NRF2. После этого он соединяется с промотором *Gstt* и активирует его экспрессию, которая необходима для детоксикации и метаболизма ксенобиотиков [10]. Интересно отметить, что максимум этой экспрессии наблюдается при дозах 1 и 2 г/кг, тогда как при увеличении дозы до 4 г/кг экспрессия данного гена не повышается, что мы связываем с метаболической депрессией в гепатоцитах, которая обусловлена декомпенсацией АОС, вследствие чего гепатоциты теряют свою синтетическую функцию и не могут синтезировать глутатион-трансферазы.

Экспериментально нами показано, что активность генов *Gclc* и *Gstt* изменяется в зависимости от продолжительности эксперимента и дозы введенного гепатотоксина.

Список литературы:

1. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. Медицинский совет. 2013; №.6.

2. Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения. Здоровья України. 2015; №.1:1-3.
3. Голиков С.Н., Саночкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. АМН СССР. Л.: Медицина; 1986.
4. Кравченко Л.В., Трусов Н.В., Ускова М.А. и др. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса. Токсикологический вестник. 2009; № 1:12-18.
5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. Биомедицинская химия. 2009; 55(3): 255-277.
6. Пентюк А.А., Мороз Л.В., Паламарчук О.В. Поражения печени ксенобиотиками. Совр. проб. токс. 2001; №.1:8.
7. Altomare E., Vendemiale G., Albano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases . Life sciences. 1988; 43(12): 991-998.
8. Board P. G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2013; 1830(5): 3267-3288.
9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, 18.03.1986.
10. Mahmoodzadeh Y., Mazani M., Rezagholizadeh L. Hepatoprotective Effect of Methanolic Tanacetum Parthenium Extract on CCl4-Induced Liver Damage in Rats . Toxicology Reports. 2017.

References:

1. Antonenko O. M. Toxic liver lesions: ways of pharmacological correction. Medical Council. 2013; №. 6.
2. Babak O.Ya. Glutathione in health and disease: the biological role and possibilities of clinical use. Ukrainian Health. 2015; № 1: 1-3.
3. Golikov S.N., Sanotskiy I.V., Tiunov L.A. General mechanisms of toxic action. USSR Academy of Medical Sciences. L .: Medicine, 1986.
4. Kravchenko L.V., Trusov N.V., Uskova M.A., et al. Characterization of the acute toxic effect of carbon tetrachloride as a model of oxidative stress. Toxicological Vestnik. 2009; №. 1: 12-18.
5. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. System of glutathione. I. Synthesis, transport, glutathione transferase, glutathione peroxidase. Biomedical chemistry. 2009; 55 (3): 255-277.
6. Pentiuk A. A., Frost L. V., Palamarchuk O. V. Liver lesions with xenobiotics. Modern prob. of toxic. 2001; №. 18
7. Altomare E., Vendemiale G., Albano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and nonalcoholic liver diseases. Life sciences. 1988; 43 (12): 991-998.
8. Board P. G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. Biochemical and Biophysical Acta (BBA) - General Subjects. 2013; 1830 (5): 3267-3288.
9. Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, 03/18/1986
10. Mahmoodzadeh Y., Mazani M., Rezagholizadeh L. Hepatoprotective Effect of Methanolic Tanacetum Parthenium Extract on CCl4-Induced Liver Damage in Rats. Toxicology Reports. 2017.

Поступила/Received:12.02.2019

Принята в печать/Accepted: 26.02.2019

УДК 57.024

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ У БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СМЕСИ КОНСЕРВАНТОВ

Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Курилов М.В., Кутлина Т.Г., Тимашева Г.В.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

В работе приведены результаты изучения некоторых поведенческих показателей у белых беспородных мышей при внутрижелудочном введении смеси, содержащей бензоат натрия, сорбат калия и аскорбиновую кислоту. С помощью метода «открытое поле» регистрировали изменения вертикальной двигательной активности и количество эпизодов груминга, что отражалось в преобладании смешанного тревожно-фобического, пассивно-оборонительного вариантов поведения, агрессии. Пероральное введение смеси консервантов в повышенных дозах в динамике эксперимента оказывает негативное воздействие на поведение животных, что согласуется с нашими данными, полученными ранее.

Ключевые слова: физиологические тесты, экспериментальные животные, метод «открытое поле», смесь консервантов, натрия бензоат, калия сорбат, аскорбиновая кислота.

Для цитирования: Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Курилов М.В., Кутлина Т.Г., Тимашева Г.В. Исследование некоторых физиологических тестов у белых беспородных мышей при введении различных доз смеси консервантов. Медицина труда и экология человека. 2019;2:80-83.

DOI:<http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10026>

STUDY OF SOME PHYSIOLOGICAL TESTS IN WHITE INSPIRED MICE DURING THE INTRODUCTION OF VARIOUS DOSES OF A PRESERVATION MIXTURE

Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Kurilov M.V., Kutlina T.G., Timasheva G.V.

FBUN "Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology", Ufa, Russia

The paper presents the results of studying some behavioral parameters in white outbred mice after intragastric administration of a mixture containing sodium benzoate, potassium sorbate and ascorbic acid. Using the "open field" method, changes in vertical motor activity and the number of grooming episodes were recorded, which was reflected in the prevalence of mixed anxiety-phobic, passive-defensive behaviors, aggression. Oral administration of a mixture of preservatives in high doses in the dynamics of the experiment has a negative impact on the behavior of animals, which is consistent with our data obtained earlier.

Key words: physiological tests, experimental animals, open field method, mixture of preservatives, sodium benzoate, potassium sorbate, ascorbic acid.

For quotation: Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Kurilov M.V., Kutlina T.G., Timasheva G.V. Study of some physiological tests in white inspired mice during the introduction of various doses of a preservation mixture. Occupational health and human ecology. 2019;2:80-83.

DOI:<http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10026>

В настоящее время продукты питания все чаще содержат многофункциональные пищевые добавки, позволяющие улучшать внешний вид, повышать кислотность и предоставлять кислый вкус пищи, продлевать срок хранения пищевых продуктов, защищая от порчи, вызванной окислением, усиливать или восстанавливать цвет продукта [1]. Наиболее широко

используются смеси консервантов, в том числе смесь натрия бензоат, калия сорбат и аскорбиновой кислоты.

В опытах на животных при пероральном введении бензойнокислых препаратов выявлено потенцирующее действие, отрицательно влияющее на рост, показатели крови, микроструктуры печени и почек и их функции, а также функции воспроизводства. Установлено, что бензойная кислота и ее соли обладают определенными канцерогенными свойствами и вызывают злокачественные опухоли [6], аллергические реакции немедленного типа, которые возникают в считанные минуты и часы после приема пищи.

Исследования мутагенности сорбата калия дали отрицательные результаты [3].

Аскорбиновая кислота увеличивает срок хранения продуктов в несколько раз. Метаболизирует в печени и почках, подвергаясь серии последовательных превращений, конечным результатом которых является образование щавелевой кислоты, выводимой с мочой.

При сочетании бензойной кислоты с аскорбиновой в количествах, больших ПДК, могут развиваться болезни почек и печени, а также пищеварительной системы. В связи с этим содержание этих веществ в продуктах питания подлежит контролю.

В литературе отсутствует информация о влиянии различных доз смеси консервантов на поведенческие реакции животных. В связи с этим, целью нашей работы явилась оценка некоторых физиологических тестов метода «открытое поле» у белых беспородных мышей при пероральном введении смеси трех консервантов в динамике эксперимента.

Материалы и методы.

Содержание и манипуляции над лабораторными животными проводились в соответствии с правилами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [4].

Представленное исследование проведено на 4 группах белых беспородных мышей с массой тела 25-40 г. В течение 2 недель экспериментальным животным внутрижелудочно через зонд вводили смесь консервантов, состоящую из водного раствора бензоата натрия (Б), сорбата калия (С) и аскорбиновой кислоты (А) в дозах, вычисленных для каждой подопытной группы (табл. 1). Контрольная группа мышей получала эквивалентный объем дистиллированной воды.

Таблица 1

Расчет доз консервантов, вводимых перорально в виде смеси экспериментальным группам животных

Группа	Доза, мг/кг		
	Бензоат натрия	Сорбат калия	Аскорбиновая кислота
1	5	25	6
2	50	250	6
3	500	2500	6

Для изучения поведенческих реакций животных были выбраны следующие периоды времени: 2, 4, 6 и 22 ч с момента введения необходимых водных растворов каждой из групп.

Исследование поведения грызунов методом «открытое поле» (ОП) используется в экспериментальных моделях для изучения ориентировочно-исследовательского поведения,

эмоциональности животных при воздействии различных факторов [2]. Установка представляет собой круглую площадку, ограниченную бортами, с выделенной центральной зоной. Поле разделено разметкой на равные квадраты, на пересечении которых имеются отверстия («норки»). В наших исследованиях животное помещалось в центр арены, хвостом к экспериментатору. В течение 3 мин отмечали следующие характеристики поведения: вертикальная двигательная активность (ВДА), количество эпизодов груминга.

Вертикальная двигательная активность, отражающая ориентировочно-исследовательское поведение, в ОП представлена так называемыми стойками: задние лапы животного остаются на полу арены, а передние упираются в стенку поля. Груминг животных в ОП представляет собой быстрые круговые движения лап вокруг носа, а также умывание области глаз, заведение лап за уши и переход на умывание всей головы, лап, боков, туловища, хвоста.

После каждого животного поле тщательно обрабатывалось спиртовым раствором и промывалось водой. Статистическую обработку данных проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), используя компьютерную программу «Statistica 6.0». Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Результаты физиологических тестов метода «открытое поле» в динамике эксперимента отражены в таблице 2.

Выявлена высокая степень тревожности и реакция страха, в сравнении с контрольными значениями ($0,3 \pm 0,2$), у мышей 2 группы через 2-4 и 22 ч с момента введения смеси консервантов ($0,6 \pm 0,2$ - $0,4 \pm 0,2$ и $0,6 \pm 0,3$ соответственно). Подобная картина, наблюдаемая в 3 подопытной группе уже спустя 2 ч с момента затравки, по-видимому, связана с повышенной степенью тревожности животных, обусловленной высокими дозами консервантов. Данная тенденция изменений согласуется с ранее проведенными исследованиями, в которых груминг у грызунов специфически активизируется при действии стресса, поэтому считается одним из поведенческих маркеров [12]. Уменьшение эпизодов груминга, характерное для 1 группы практически на всем протяжении эксперимента, вероятно, объясняется низкой адаптацией животных в незнакомой обстановке.

Таблица 2

Результаты поведенческих показателей у мышей опытных групп в тесте «открытое поле» после введения смеси консервантов ($M \pm m$)

Поведенческие показатели	Группа	Время после введения смеси консервантов, ч			
		2	4	6	22
Кол-во эпизодов груминга	1	$0,3 \pm 0,2 =$	$0,1 \pm 0,1 \downarrow$	$0,1 \pm 0,1 \downarrow$	$0,1 \pm 0,1 \downarrow$
	2	$0,6 \pm 0,2 \uparrow$	$0,4 \pm 0,2 \uparrow$	$0,3 \pm 0,2 =$	$0,6 \pm 0,3 \uparrow$
	3	$0,4 \pm 0,2 \uparrow$	$0,3 \pm 0,2 =$	$0,3 \pm 0,2 =$	$0,1 \pm 0,1 \downarrow$
Вертикальная двигательная активность (кол-во вертикальных стоек)	1	$5,1 \pm 2,0 \uparrow$	$8,1 \pm 1,3 \uparrow$	$8,6 \pm 1,7 \uparrow$	$6,0 \pm 1,2 \uparrow$
	2	$4,6 \pm 1,6 \uparrow$	$7,1 \pm 1,4 \uparrow$	$6,1 \pm 1,5 \uparrow$	$6,1 \pm 1,3 \uparrow$
	3	$8,0 \pm 1,8 \uparrow$	$7,6 \pm 1,9 \uparrow$	$5,8 \pm 1,8 \uparrow$	$6,5 \pm 1,4 \uparrow$

Условные обозначения: ↑ - величина выше контрольных значений; ↓ - величина ниже контрольных значений; = - величина равна контрольным значениям; $p \leq 0,05$

Исследование вертикальной двигательной активности зарегистрировало большое количество эпизодов вставаний всех подопытных животных (особенно мышей 3 группы) на задние лапы в ограниченном пространстве после введения смеси консервантов в динамике эксперимента. Количество вертикальных стоек, по данным А. Ivinkis [5], отражает стойкие индивидуальные черты неспецифической возбудимости, исследовательскую активность, доминирование животного в популяции и степень его агрессивности.

Заключение.

Таким образом, физиологические показатели метода «открытое поле», выбранные нами для оценки, доказывают, что у животных всех подопытных групп четко прослеживаются изменения поведения, проявляющиеся в преобладании смешанного тревожно-фобического и пассивно-оборонительного вариантов, повышении агрессии. Наиболее выраженные проявления такого характера зафиксированы у мышей 3 группы, которые получали смесь консервантов в наиболее высоких дозах. Повышенный уровень вертикальной двигательной активности на фоне изменений количества эпизодов груминга характеризует реакцию страха и низкую адаптацию в условиях незнакомой обстановки. Пероральное введение смеси консервантов в динамике эксперимента оказывает негативное воздействие на уровень эмоциональной реактивности животного, стратегию ориентировочно-исследовательского поведения, что согласуется с данными, полученными ранее.

Список литературы:

1. Бельтюкова С.В., Ливенцова Е.О Консерванты в пищевой промышленности и методы их определения. Харчова наука і технологія. 2013; 3(24): 58-64.
2. Калугев А.В. Изучение тревожности у животных – вчера, сегодня, завтра. Стресс и поведение. Материалы 7-й междисциплинарной конференции по биологической психиатрии; 2003.
3. Росивал Л., Энгст Р., Соколай А. Посторонние вещества и пищевые добавки в продуктах. М.: Легкая и пищ. пром.; 1982.
4. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg 1986: 52.
5. Ivinkis A. A study of validity of open-field measures. Austral J Psychol 1970; 22: 175-83.
6. Kaluyev A.V. Stress and grooming. Moscow: Aviks; 2002.

References:

1. Beltyukova S.V., Liventsova E.O. Preservatives in the food industry and methods for their determination. Kharkov science and technology. 2013; 3 (24): 58-64.
2. Kaluev A.V. Studying anxiety in animals - yesterday, today, tomorrow. Stress and behavior. Proceedings of the 7th Interdisciplinary Conference on Biological Psychiatry; 2003
3. Rosival L., Engst R., Sokolai A. Foreign substances and food additives in products. M.: Light and food. prom.; 1982
4. European Convention on the use of animals. Council of Europe 03/18/1986. Strasbourg 1986: 52.
5. Ivinkis A. A study of validity of open-field measures. Austral J Psychol 1970; 22: 175-83.
6. Kaluyev A.V. Stress and grooming. Moscow: Aviks; 2002

Поступила/Received: 25.03.2019
Принята в печать/Accepted: 23.04.2019

УДК 616-051: 616.12

ПРЕВАЛЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МЕДРАБОТНИКОВ

Карамова Л.М., Хафизова А.С., Чурмантаева С.Х., Гирфанова Л.В., Вагапова Д.М.,
Обухова М.П., Чудновец Г.М., Тихонова Т.П., Нурмухаметова А.А.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

Проведен анализ состояния здоровья медицинских работников, проходивших периодический медицинский осмотр в условиях консультативно-поликлинического отделения клиники Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека. Выявлено разное преваляирование диагнозов в зависимости от профиля профессиональной деятельности.

Ключевые слова: медицинские работники, заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания костно-мышечной системы, состояние здоровья.

Для цитирования: Карамова Л.М., Хафизова А.С., Чурмантаева С.Х., Гирфанова Л.В., Вагапова Д.М., Обухова М.П., Чудновец Г.М., Тихонова Т.П., Нурмухаметова А.А. Превалентность основных неинфекционных заболеваний среди медработников. Медицина труда и экология человека. 2019; 2:84-91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10027>

PREVALENCE OF MAJOR NONINFECTIOUS DISEASES AMONG HEALTHCARE WORKERS

Karamova L.M., Khafizova A.S., Churmantaeva S.Kh., Girfanova L.V., Vagapova D.M.,
Obukhova M.P., Chudnovets G.M., Tikhonova T.P., Nurmukhametova A.A.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The analysis of the health status of healthcare workers who underwent periodic medical check-ups in the out-patient department of the Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology has been carried out. A various prevalence of diagnoses depending on the occupational activity profile has been revealed.

Key words: healthcare workers, diseases of the cardiovascular system, musculoskeletal diseases, health status.

For quotation: Karamova L.M., Khafizova A.S., Churmantaeva S.Kh., Girfanova L.V., Vagapova D.M., Obukhova M.P., Chudnovets G.M., Tikhonova T.P., Nurmukhametova A.A. Prevalence of major noninfectious diseases among healthcare workers. Occupational health and human ecology. 2019; 2:84-91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10027>

Труд медицинских работников относится к числу наиболее сложных и ответственных видов профессиональной деятельности. Работа в лечебных учреждениях предъявляет значительные требования к организму работающего, его физическому состоянию и выносливости, объему оперативной и долговременной памяти, способности противостоять вредным производственным факторам.

На медицинских работников в процессе их трудовой деятельности действует комплекс факторов производственной среды и профессионального труда: биологический, химический факторы, шум, тяжесть и напряженность труда, а также высокая производственная нагрузка, круглосуточный режим работы с ночными дежурствами, срочность и непредсказуемость состояния здоровья пациента, которые требуют высокой квалификации и высокой функциональной активности организма [2].

Проблема формирования и сохранения здоровья медицинских работников является одной из важных проблем медицины труда в связи с высоким профессиональным риском в их работе. Одним из показателей ухудшения здоровья медицинских работников является продолжающийся рост профессионально обусловленных заболеваний, преобладание хронических заболеваний, приводящих к потере трудоспособности [1, 3, 5].

Несмотря на то что заболеваемость медицинского персонала значительно превышает заболеваемость во многих отраслях промышленности с традиционно вредными условиями труда, программы охраны здоровья медицинских работников практически не разработаны.

Цель работы.

Определить распространенность основных классов заболеваний среди медработников.

Материалы и методы.

Был проведен анализ результатов периодических медицинских осмотров медицинских работников, выполненных специалистами консультативно-поликлинического отделения клиники Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека. Обследовано 134 медицинских работника станции скорой медицинской помощи. Среди обследованных врачи составили 42,5%, средние медработники 57,5%, в том числе мужчины — 39,6%, женщины — 60,4%. Средний возраст врачей составил 40,3 года, средних медработников — 44,3 года.

Также обследовано 65 сотрудников отделения гемодиализа крупной городской больницы, среди которых врачи — 17%, средних медицинских работников — 38,4%, младшего медицинского персонала — 23,0% и прочих (медрегистраторы, инженеры и техники) — 21,6%. Трое из четверых работающих женщины, причем среди врачей их 34,0%, среди прочих — 36,7%, а средний и младший медицинский персонал 100% женщины.

Распределение по возрасту показало, что большинство (64,6%) обследованных — лица в интервале от 30 до 49 лет, еще 23,0% в возрасте 50-59 лет, старше 60 лет — 7,8%, молодых (20-29 лет) — всего 4,6%. При анализе возрастного состава сотрудников различных профессий установлено, что в целом средний возраст коллектива составляет $44,7 \pm 3,7$ лет, самыми старшими являются санитарки — $52,8 \pm 2,2$ лет, медицинским сестрам — $41,8 \pm 2,2$ год. Средний возраст врачей $45,5 \pm 3,7$ лет. Стаж работы в среднем у врачей — $23,3 \pm 2,2$ года, средних медицинских работников — $19,3 \pm 3,2$ года, младшего медицинского персонала — $7,6 \pm 1,9$ года.

Результаты.

Условия труда медицинских работников скорой помощи по результатам наших санитарно-гигиенических исследований [2, 3] определены воздействием различных факторов производственной среды и трудовой деятельности, рабочее место относится к категории «непостоянное» и связано с выездами до 80% рабочего времени. Режим работы организован в форме суточного дежурства с двумя последующими днями отдыха. В течение дежурства на бригаду воздействуют такие неблагоприятные факторы, как нервно-эмоциональное и физическое перенапряжение, шум в салоне автомобиля, транспортная вибрация, сменный режим работы [2]. Согласно карте специальной оценки условий труда медицинского персонала станции скорой медицинской помощи, итоговый класс условий труда определен вредным классом второй степени (3.2) [3] (табл. 1).

Таблица 1

**Условия труда работников станции СМП согласно карте
специальной оценке условий труда**

Наименование факторов производственной среды и трудового процесса	Класс (подкласс) условий труда
Химический	2
Биологический	2
Шум	3.1
Параметры микроклимата	2
Параметры световой среды	2
Тяжесть трудового процесса	3.1
Напряженность труда	3.1
Итоговый класс (подкласс) условий труда	3.2

Анализ данных периодического медицинского осмотра показал, что на 100 обследованных медработников станции скорой медицинской помощи — 218,7 заболеваний, на 100 врачей приходится 55,8 случаев болезней системы кровообращения, 53,2 случая болезней органов пищеварения, 52,6 случая болезней костно-мышечной системы, 39,8 случаев болезней нервной системы, 7 — болезни органов дыхания, 10,3 — прочие. Практически здоровыми являются 3-5% медицинских работников [1] (рис. 1).

В структуре заболеваемости преобладают заболевания системы кровообращения (25,5%), органов пищеварения (24,3%), костно-мышечной системы (24,0%) (рис. 2).

На 100 осмотренных средних медицинских работников выявлены $32,0 \pm 7,7$ заболеваний, наиболее распространены болезни костно-мышечной системы — 45,8 случая на 100 человек, системы кровообращения — 38,5, органов пищеварения — 37,2, нервной системы — 38,4, органов дыхания — 26, прочие — 14,8.

У них в структуре на 1-м месте болезни костно-мышечной системы — 23,9%, на 2-м — болезни системы кровообращения — 20,1%, на 3-м — болезни органов пищеварения — 19,4% [4].

В процессе профессиональной деятельности врачи и медсестры отделения гемодиализа имеют контакт с биологическим материалом (кровь, моча и др.), химическими веществами (инъекционные растворы, лекарства), воздействием шума от работающих агрегатов и испытывают нервно-эмоциональное напряжение, связанное с необходимостью повышенного внимания за работой аппаратуры и состоянием пациента.

Согласно отраслевому стандарту «Отделение диализа. Общие требования по безопасности», опасными и вредными производственными факторами, воздействующими на персонал в отделениях диализа являются повышенный уровень шума; химическое воздействие антисептиками, дезинфектантами, химическими реактивами; биологические воздействия инфекционного материала от больных (кровь, моча и др.); воздействие анализирующего концентрата и раствора для гемодиализации и перинатального диализа и т.д. Технология диализа связана с опасностью электропоражения, взрыво- и пожароопасностью, разгерметизацией гидравлических соединений подачи диализирующего раствора, кровопроводящих магистралей, слива использованного диализирующего раствора. Для приготовления диализного концентрата используются вещества, обладающие остро направленным и раздражающим действием (кислоты, щелочи), аллергенным, канцерогенным эффектами.

Программный диализ проводится по графику на месте 6 дней в неделю, не менее двух смен по 7 часов из расчета рабочего времени медицинского персонала: один час — подго-

товка аппарата; пять часов — средняя продолжительность процедуры диализа, включая период подключения и отключения от аппарата, один час — послеоперационная обработка.

Бригада, обслуживающая смену на 8 аппаратах «искусственная почка», должна включать врача, двух медицинских сестер, техника и инженера. Учитывая высокий риск условий труда отделения гемодиализа к работе допускаются только лица со специальным медицинским и техническим образованием, которые прошли специальную подготовку и отнесены к персоналу, имеющему первую группу (разряд) по электрооборудованию. Согласно специальной оценке условий труда, итоговый класс определен вредным классом первой степени.

Таблица 2

**Условия труда работников отделения гемодиализа
согласно карте специальной оценки условий труда**

Наименование факторов производственной среды и трудового процесса	КЛАСС (ПОДКЛАСС) УСЛОВИЙ ТРУДА
Химический	3.1
Биологический	3.1
Шум	3.1
Параметры микроклимата	2
Параметры световой среды	2
Тяжесть трудового процесса	2
Напряженность труда	3.1
Итоговый класс (подкласс) условий труда	3.1

Результаты медицинского осмотра показали, что на 100 всех обследованных сотрудников приходится $132,3 \pm 7,7$ заболеваний. При этом индекс здоровья, т.е. здоровых, у которых заболевания не выявлено, всего 9,2%. Больше всего здоровых среди средних медицинских работников (12,0%). Здоровыми являются около 9% медицинских работников.

Наиболее распространенными заболеваниями являются болезни крови. У каждого четвертого сотрудника ($26,2 \pm 4,6\%$) диагностирована анемия. Если пересчитать на всех женщин, работающих в отделении (врачи, медсестры, санитарки), то анемия окажется у каждой третьей (32,5%) женщины. На 100 осмотренных выявлено $18,9 \pm 4,7$ болезней органов пищеварения и $17,4 \pm 3,3$ болезней системы кровообращения.

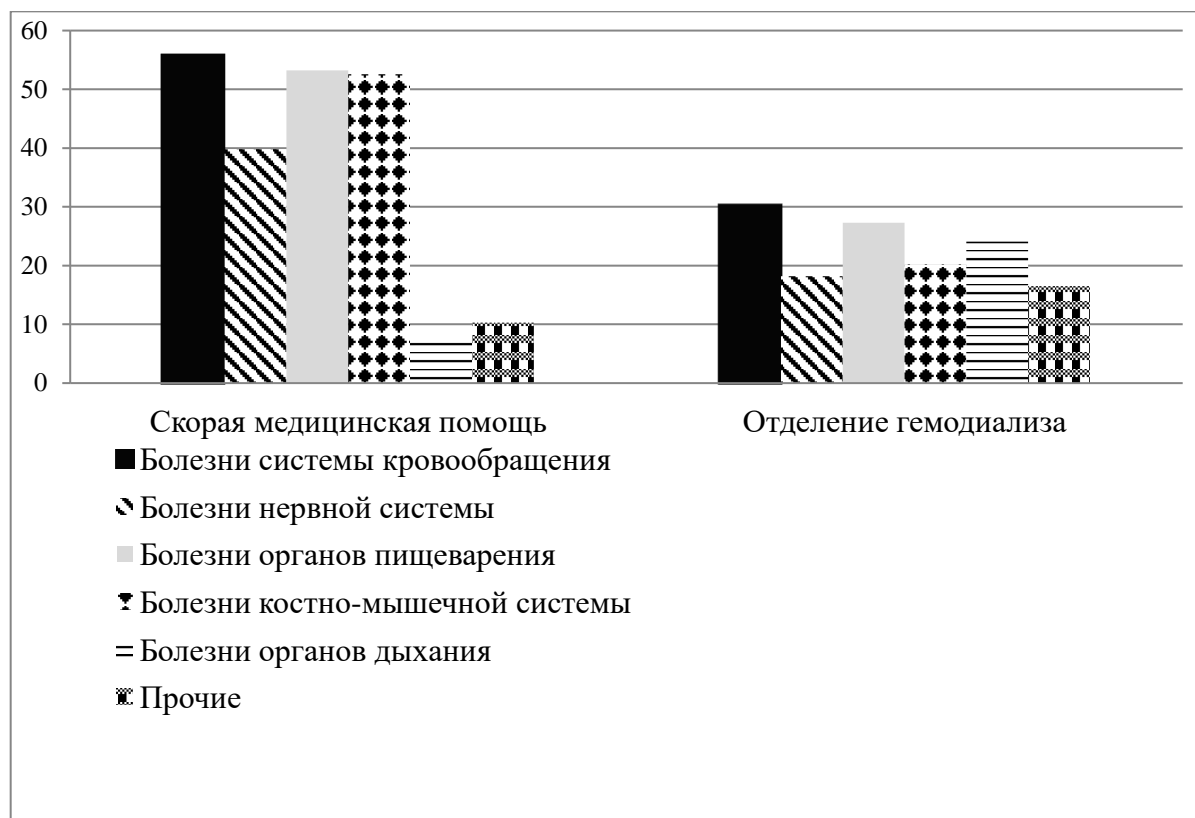


Рис. 1. Показатели заболеваемости врачей станции скорой медицинской помощи и отделения гемодиализа на 100 чел.

Вероятно, что большое количество болезней половой сферы женщин в виде дисменорей, фибромиом является основной причиной высокой распространенности анемий. В профессиональном аспекте сопоставимы показатели здоровья врачей и медицинских сестер. Врачи болеют достоверно чаще ($136,6 \pm 12,7\%$), чем медицинские сестры ($120,0 \pm 8,2\%$). Сравнение частоты заболеваний между врачами-женщинами и медицинскими сестрами увеличило разницу между ними еще больше (в 1,2 раза). Учитывая почти одинаковый возрастной и стажевой состав этих контингентов, более высокую заболеваемость врачей можно связать с интенсивностью их труда и с большей уверенностью считать профессионально (производственно) обусловленными. Действительно, от врача требуется более высокий уровень профессионализма, ответственность за результат работы, что обуславливает более высокий уровень стресса. К результатам воздействия этих факторов можно отнести и более высокие показатели частоты болезней ЦНС (в основном вегетативно-сосудистые расстройства) — 18,2% и кровообращения — 30,3 на 100 обследованных врачей. У них чаще, чем у остальных, выявлены и болезни органов пищеварения и дыхания (27,3 и 24,1 на 100 врачей). На их долю приходится 72,6% всей патологии врачей (22,0-13,2-19,8-17,6% соответственно).

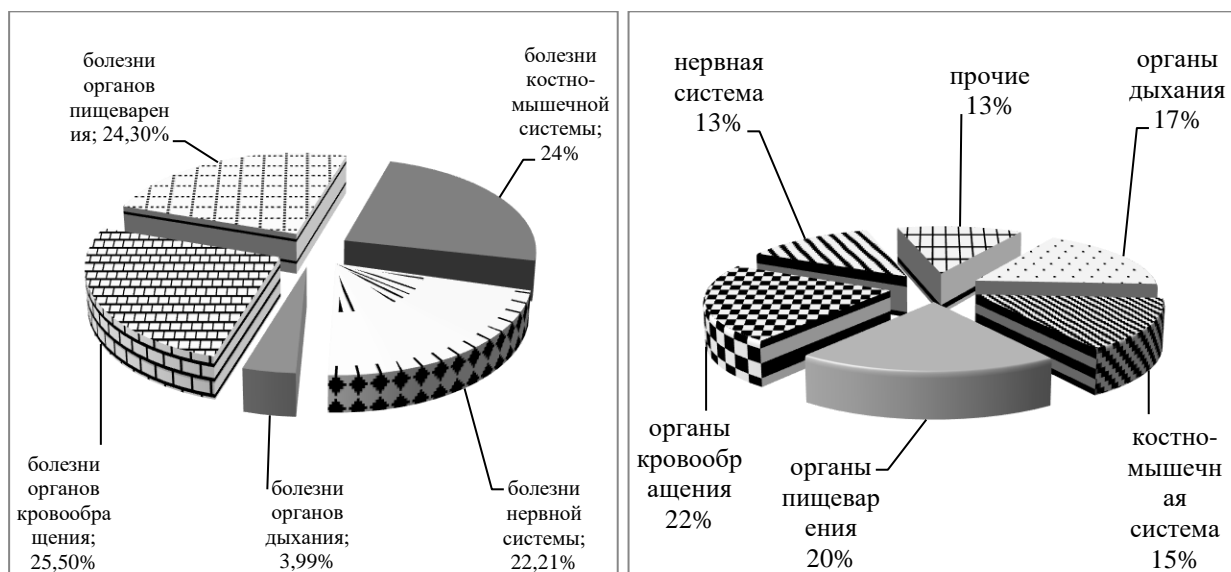


Рис. 2. Структура заболеваемости врачей станции скорой медицинской помощи и отделения гемодиализа

Среди медицинских сестер наиболее частыми являются болезни крови (анемии) — 33,0, половой сферы — 28,0, органов пищеварения — 24,0 случая на 100 человек. В структуре заболеваемости средних медицинских работников их доля равна 28,6-22,2-19,0% соответственно. Они составили 69,8% всей заболеваемости средних медицинских работников. Заболеваемость у работников РФ нарастает с возрастом и максимальных уровней 156,0-179,6 на 100 обследованных достигает в возрасте 40-59 лет. За весь возрастной период заболеваемость в зависимости от стажа работы нарастает более ускоренным темпом, добавляя в каждое последующее десятилетие от 14,5 до 20,4 избыточного заболевания. Эти добавочные заболевания, зависящие от стажа, являются показателями атрибутивного риска, обусловленного производственными и/или профессиональными факторами. Такая же закономерность сохраняется и среди врачей, и среди медицинских сестер. При этом среди врачей атрибутивный риск достигает 51,3 заболевания, что в 1,3 раза выше атрибутивного риска среди медицинских сестер, равного 39,6 заболевания.

Исследование периферической крови выявило у работников гемодиализа значительные изменения в показателях красной крови. Так, у медицинских работников отмечается снижение содержания гемоглобина (менее 110 г/л): у $6,6 \pm 2,8\%$ врачей и $56,0 \pm 9,0\%$ среднего медицинского персонала, у $40,0 \pm 12,6\%$ младшего медицинского персонала, у $40,0 \pm 16,6\%$ женщин инженерно-технической службы. Эритроцитоз встречается у $42,0 \pm 10,5\%$ врачей мужского пола. У всех обследованных работников гемодиализа выявлена тромбоцитопения. Изменение белой крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза с левым ядерным сдвигом выявлено у каждого мужчины технической службы — $33,3 \pm 12,0\%$, лимфоцитоз у $14,3 \pm 12,0\%$ врачей мужчин и у $25,0 \pm 20,0\%$ врачей женщин. Такие сдвиги в макрофагально-лимфоцитарной системе крови у работников гемодиализа можно рассматривать как защитную реакцию организма на тесный контакт с химическими факторами.

Исследование периферической крови работников СМП выявило, что статистически значимых нарушений со стороны крови не выявлено.

Состояние биохимического профиля крови — один из наиболее чувствительных показателей реакции организма на действие внешних факторов. Анализ результатов исследований биохимического статуса показал, что средние значения содержания глюкозы, холестерина у работников определялись в пределах физиологических колебаний. Однако исследование углеводного обмена у врачей скорой медицинской помощи и гемодиализа выявило

повышенный уровень глюкозы у $14,3 \pm 12,1\%$ мужчин и $25,0 \pm 20,0\%$ врачей женщин, $8,0 \pm 5,3\%$ среднего медперсонала и $6,6 \pm 6,5\%$ младшего медперсонала. Выраженные изменения были обнаружены в показателях липидного обмена. Наибольший процент лиц с гиперхолестеринемией выявлен среди врачей (у мужчин $28,5 \pm 10,4\%$, у женщин $25,4 \pm 20,0\%$), а также у инженерно-технического персонала — $20,0 \pm 13,3\%$.

Следует отметить, что количество здоровых сотрудников СМП составило 5%, в отделении гемодиализа — 9%. На периодических медицинских осмотрах работников промышленных предприятий было выявлено, что доля здоровых работников составляет 25-30%, а количество здоровых людей среди взрослого населения — 30-35%. Такая большая разница может быть в значительной степени объяснена профессиональным отбором работников промышленных предприятий по медицинским показаниям при прохождении предварительных и периодических медицинских осмотров согласно приказу 302н МЗ РФ.

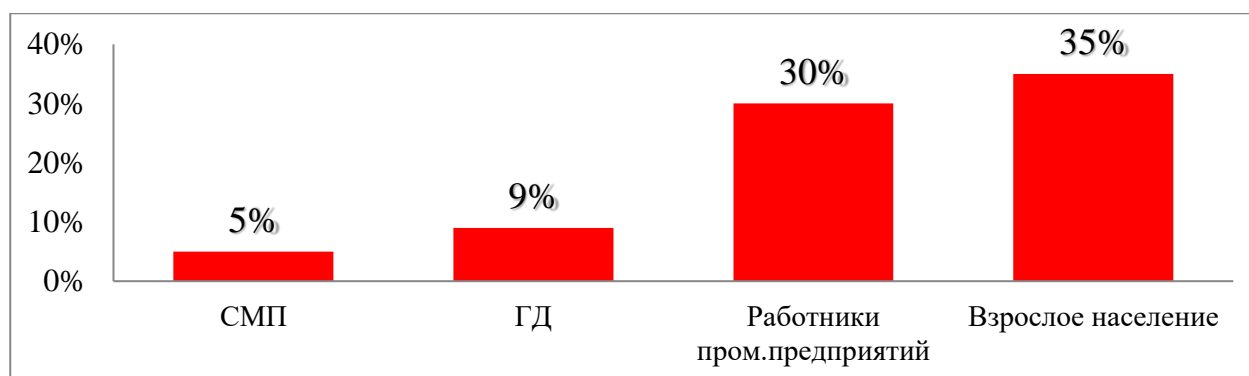


Рис. 3. Удельный вес здоровых среди медработников (СМП и ГД), работников промышленности и взрослого населения (по данным Росстата)

Выводы:

- 1) Несмотря на сопоставимость работников по полу, возрасту, стажу, медицинские работники скорой медицинской помощи болеют чаще, чем работники отделения гемодиализа, что обусловлено более напряженной работой.
- 2) Во всех учреждениях заболеваемость врачей выше, чем заболеваемость средних медицинских работников, и имеет свои отличительные характеристики.
- 3) У врачей преобладают болезни органов кровообращения, пищеварения, у средних медработников — болезни костно-мышечной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы.
- 4) Выявленные особенности в эпидемиологических показателях и в частоте нозологий, при сравнении групп с разным стажем, возрастом, условиями труда и содержанием профессиональной деятельности.
- 5) При проведении лечебно-профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий необходимо учитывать условия труда, эпидемиологические и структурные особенности заболеваемости врачей разных специальностей.

Список литературы:

1. Карамова Л.М., Нигматуллин И.М., Хафизова А.С. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы медицинских работников станции скорой медицинской помощи. Медицина труда и экология человека. 2018; №2: 33-37.
2. Карамова Л.М., Красовский В.О., Башарова Г.Р., Хафизова А.С., Газизова Н.Р., Буляков Р.М. Профессиональный риск болезней системы кровообращения у медработников станции скорой медицинской помощи. Медицина труда и экология человека. 2016; №4: 131-137.

3. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Р 2.2.2006-05.
4. Карамова Л.М., Красовский В.О., Ахметшина В.Т., Хафизова А.С., Власова Н.В., Буляков Р.М., Нафиков Р.Г. Профессиональный риск здоровья медицинских работников станции скорой медицинской помощи. Медицина труда и экология человека. 2017; №4: 28-35.
5. Карамова Л.М., Хафизова А.С., Башарова Г.Р. Сравнительная характеристика состояния здоровья медработников скорой медицинской помощи и других учреждений здравоохранения. Гигиена, профпатология и риски здоровью населения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Уфа, 2016.
6. Дубель Е.В. Преvalентность различных классов болезней среди медицинского персонала крупного стационара. Здравоохранение населения и среда обитания 2015; №7: 17-21.
7. Эхте К.А. Научное обоснование мероприятий по оптимизации медико-социальных условий профессиональной деятельности российского врача. Автореферат диссертации доктора медицинских наук – Москва, 2013.

References:

1. Karamova L.M., Nigmatullin I.M., Khafizova A.S. Clinical and functional state of the cardiovascular system of healthcare workers of the emergency station. Occupational health and human ecology. 2018; № 2: 33 - 37.
2. Karamova L.M., Krasovskiy V.O., Basharova G.R., Khafizova A.S., Gazizova N.R., Bulyakov R.M. Occupational risk of circulatory system diseases among ambulance station personnel. Occupational health and human ecology. 2016; №. 4: 131 - 137.
3. Guidance on the hygienic assessment of work environment and work process. factors. Criteria and classification of working conditions: R 2.2.2006-05.
4. Karamova L.M., Krasovskiy V.O., Akhmetshina V.T., Khafizova A.S., Vlasova N.V., Bulyakov R.M., Nafikov R.G. Occupational health risk of the ambulance staff. Occupational health and human ecology. 2017; № 4: 28 - 35.
5. Karamova L.M., Khafizova A.S., Basharova G.R. Comparative characteristics of the health status of ambulance paramedics and other health care institutions. Hygiene, occupational pathology and public health risks. Proceedings of the All-Russian scientific - practical conference with international participation. Ufa, 2016.
6. Dubel E.V. The prevalence of various classes of diseases among the healthcare staff of a large hospital. Public Health and Environment 2015; № 7: 17-21.
7. Ekhte K.A. Scientific substantiation of measures to optimize medical and social conditions of professional activities of a Russian doctor. Abstract of the Doctor of Medicine thesis - Moscow, 2013.

Поступила/Received: 19.04.2019

Принята в печать/Accepted: 21.05.2019

УДК 631: 616.2: 615.33

ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У РАБОТНИКОВ АГРОПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА

Гизатуллина Л.Г.¹, Масягутова Л.М.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

Одной из актуальных проблем современной профпатологии является высокая распространенность болезней органов дыхания. Так, согласно данным ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), относящаяся к ведущим причинам роста заболеваемости и смертности взрослого населения во всем мире, наносит существенный экономический и социальный ущерб цивилизованному обществу. Кроме того, частые обострения ХОБЛ приводят к более быстрому прогрессированию заболевания, снижению качества жизни пациентов [1]. Одними из частых причин дестабилизации течения ХОБЛ являются вирусные и бактериальные возбудители, основным источником которых является флора верхних дыхательных путей. На микробный состав различных полостей организма влияют разнообразные факторы: чистота вдыхаемого воздуха, наличие пыли, химических и бактериальных загрязнений. Однако наибольшее воздействие оказывают заболевания, патогенез которых включает изменения физико-химических свойств эпителиальных поверхностей, и прием антимикробных препаратов. Хронический бронхит — заболевание, связанное с длительным воздействием неспецифических раздражителей (табачный дым и др.) на дыхательные пути, сопровождающееся гиперсекрецией слизи и воспалительно-дегенеративными изменениями бронхов и легочной ткани. Лишь в 1/2-2/3 случаев бактериальные и вирусные инфекции ответственны за обострения хронического бронхита [2, 3]. Другими причинами обострения заболевания могут быть аллергены, загрязнители атмосферного воздуха и т.д. В патогенезе бронхиальной астмы основная роль принадлежит аллергическому статусу микроорганизма, как и для ХОБЛ, одним из важных факторов являются инфекционные микроорганизмы.

Неблагоприятные производственные факторы у работников, занятых в условиях сельскохозяйственных предприятий, способствуют снижению естественной резистентности, размножению условно-патогенных микроорганизмов, заражению микроорганизмами, которые выделяют животные и имеют высокий риск проявления ими их патогенных свойств. Указанные факторы могут иметь важнейшее значение в развитии болезней органов дыхания у работников агропромышленного комплекса. Анализ и изучение чувствительности микроорганизмов, вызывающих болезни органов дыхания, к антибактериальным и противогрибковым препаратам находится в зоне пристального внимания специалистов практического здравоохранения и ученых [4].

Учитывая, что традиционная терапия обострений включает в себя применение широкого спектра антибиотиков, увеличивается риск формирования штаммов сапрофитных микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью [5]. Так, рядом авторов установлена 100% резистентность золотистого стафилококка, выделенного из воздуха рабочей зоны животноводческих помещений, к препаратам клиндамицин, окситетрациклин, тетрациклин [6, 7].

Ключевые слова: *антибиотикорезистентность, агропромышленный комплекс, условно-патогенные бактерии, болезни органов дыхания.*

Для цитирования: Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность отдельных штаммов микроорганизмов, выделенных у работников агропромышленного комплекса. Медицина труда и экология человека. 2019;2:92-100

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10028>

ETIOLOGICAL SIGNIFICANCE AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF CERTAIN STRAINS OF MICRO-ORGANISMS ISOLATED FROM AGRO-INDUSTRIAL WORKERS

Gizatullina L.G.¹, Masyagutova L.M.¹, Bakirov A.B.^{1,2}

1-Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

2 - FSBEI HE «Bashkir State Medical University» MZ RF, Ufa, Russia

One of the relevant problems of up-to-date occupational pathology is high prevalence of respiratory diseases. According to WHO, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is one of the leading causes of increased morbidity and mortality rate in the adult population worldwide, causes significant economic and social damage to civilized society. Moreover, frequent exacerbations of COPD lead to a more rapid progression of the disease, reducing patients' quality of life. [1]. One of the common causes of destabilization of COPD course are viral and bacterial pathogens, the main source of which is the upper respiratory tract flora [2]. The microbial composition of various body cavities is influenced by diverse factors: purity of inhaled air, dust, chemical and bacterial contaminants. However, diseases whose pathogenesis includes changes in the physicochemical properties of epithelial surfaces and antimicrobial drugs have the greatest impact. Chronic bronchitis is a disease associated with prolonged exposure to nonspecific irritants (tobacco smoke, etc.) on the respiratory tract, accompanied by hypersecretion of mucus and inflammatory-degenerative changes in the bronchi and lung tissue. Only in 1/2-2/3 cases bacterial and viral infections are responsible for exacerbations of chronic bronchitis. Other causes of exacerbation of the disease may be allergens, air pollutants, etc. In the pathogenesis of bronchial asthma, the main role belongs to the allergic status of the microorganism, and as well as for COPD, infectious microorganisms are important factors.

Unfavorable occupational factors on agricultural workers contribute to a decrease in natural resistance, reproduction of opportunistic microorganisms, and infection by microorganisms that animals secrete and are at high risk of their pathogenic properties. These factors may be crucial in the development of respiratory diseases among agro-industrial workers [2,3]. Analysis and study of the sensitivity of microorganisms that cause respiratory diseases to antibacterial and antifungal drugs is the matter of concern for practitioners and scientists.

Taking into account that conventional therapy of exacerbations involves the use of a wide range of antibiotics, the risk of the formation of strains of saprophytic microorganisms with multi-drug resistance increases [4]. For example, a number of authors have established 100% resistance of Staphylococcus aureus isolated from the air of the working area of livestock buildings to clindamycin, oxytetracycline, tetracycline drugs [5,6].

Keywords: antibiotic resistance, agro-industrial complex, conditionally pathogenic bacteria, respiratory diseases.

For quotation: Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Bakirov A.B. Etiological significance and antibiotic sensitivity of certain strains of micro-organisms isolated from agro-industrial workers. Occupational health and human ecology. 2019;2:92-100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10028>

Цель.

Изучить и проанализировать видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных у работников агропромышленного комплекса, и их антибиотикорезистентность.

Материалы и методы.

Микробиологические исследования проведены более 605 пациентам с заболеваниями органов дыхания, которые находились на стационарном лечении в клинике института, из них с хроническим бронхитом – 50,3%; с бронхиальной астмой — 25,8%; с ХОБЛ — 16,5%; с внебольничными пневмониями — 5,9%; с аллергическими ринитами — 1,5%. Средний возраст обследованных составил (56,7±1,3) лет.

Отбор и доставка проб в лабораторию проводились в соответствии с действующими нормативными документами [8]. Материалом для бактериологического исследования являлась свободно отделяемая мокрота. Исследованию подвергались только пробы мокроты, в которых при просмотре не менее 10 полей зрения при малом увеличении микроскопа выявлялось более 25 полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток.

Отобранный биоматериал засеивался в каждом случае на оптимальный набор питательных сред для выделения микроорганизмов. Для выделения факультативно анаэробных и аэробных микроорганизмов посев осуществлялся на 5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Эндо и Энтерококк агар количественным методом, инкубацию проводили в термостате при температурных режимах: 37°C и CO₂-инкубаторе (5% кровяной агар) и 28°C для выделения дрожжеподобных и плесневых грибов рода *Candida* (среда Сабуро) [9].

Культуры, которые были выделены, подвергались идентификации по культуральным, морфологическим и биохимическим свойствам с помощью стандартных методов (классические тесты) и с использованием коммерческих тест-систем: диагностические системы (Lachema, Чехия), наборы для идентификации, хромогенные среды (Himedia, Индия).

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным и противогрибковым препаратам осуществлен стандартным методом исследования — диско-диффузным методом, где в качестве носителя АБП используется бумажный диск [10, 11].

Оценка чувствительности к антибактериальным и противогрибковым препаратам выполнена 360 выделенным чистым культурам микроорганизмов, с проведением контроля качества на каждом этапе исследований. Объектом изучения антибиотикорезистентности явились изолированные штаммы патогенов.

Использованы диски с антимикробными препаратами производства «HIMEDIA» (Индия) — азитромицин, кларитромицин, амикацин, ципрофлоксацин, цефотоксим, норфлоксацин, амоксициллин, левофлоксацин, цефипим, спарфлоксацин, имипенем, меронем, азтреонам, цефтазидим, амфотерицин, итраконазол, клотримазол, флюконазол и кетоконазол. Интерпретация результатов антибиотикочувствительности штаммов проведена согласно международным стандартам PSADST (Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Test).

Результаты.

Изучение частоты высеваемости условно-патогенных бактерий у больных с заболеваниями органов дыхания профессиональной этиологии показало, что превалировала грамотрицательная флора — 40%, дрожжеподобные грибы — 36,6%, грамположительная флора составила 23,4%. Из них *Staph. aureus* — 20,6%, *St. pyogenes* — 14,1%, *Kl.pneumoniae* — 33,1%, *Ps.aeruginosa* — 11,6%, *C.albicans* — 20,6%. Было отмечено, что в период обострения и

стабильного течения ХОБЛ достоверно чаще выделялся *St.pyogenes*, а в период обострения — дрожжеподобные грибы *S.albicans*. Анализ микробиоты показал, что в возникновении заболеваний органов дыхания принимают участие как монокультуры, так и ассоциации различных микроорганизмов. Из 105 случаев выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* в пробах пациентов они встречались в виде монокультуры, в остальных пробах в виде микст-форм в сочетании со стафилококками, стрептококками и клебсиеллами.

Представляло определенный интерес изучить чувствительность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов микроорганизмов.

90% выделенных стафилококков были чувствительны к цефотаксиму и спарфлоксацину; чувствительность к левофлоксацину, амикацину и цефипиму установлена у 60%. Наименьшую чувствительность стафилококк проявлял в отношении амоксициллина и цiproфлоксацина.

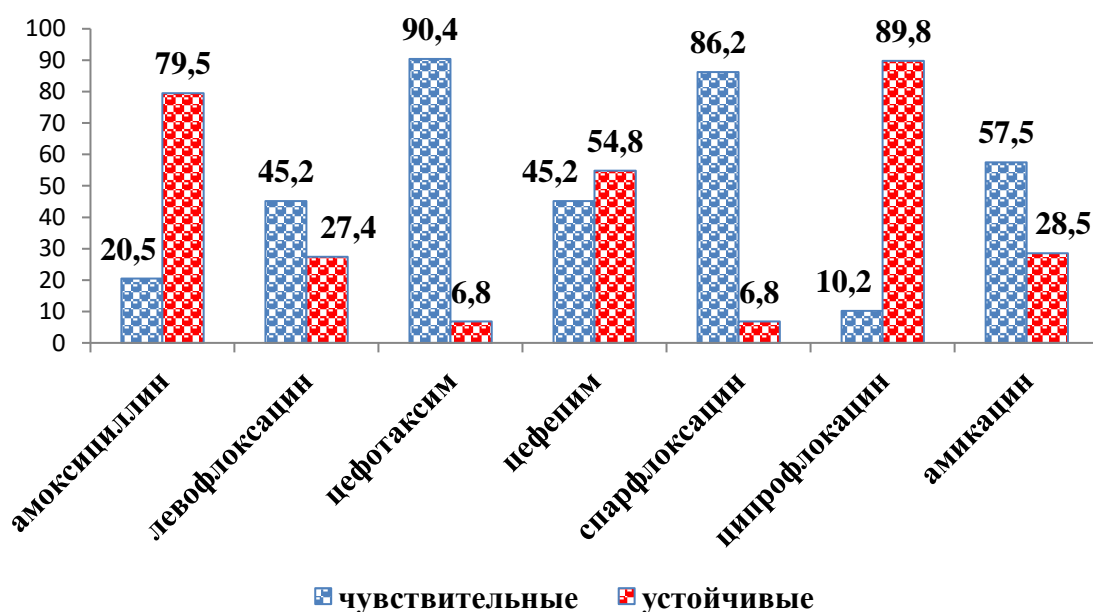
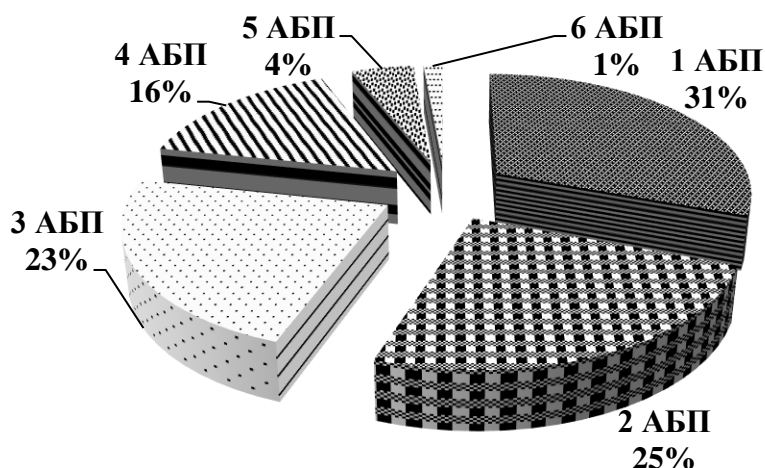


Рис. 1. Чувствительность *S. aureus* к различным антимикробным препаратам

Как видно из рисунка 1, наиболее эффективными антибактериальными препаратами в отношении штаммов золотистого стафилококка у пациентов изученной группы являются цефотаксим, спарфлоксацин, левофлоксацин. В качестве препаратов выбора можно рекомендовать цефалоспорины (цефотаксим) и фторхинолоны (спарфлоксацин и левофлоксацин), которые оказались не чувствительными к амоксициллину и цiproфлоксацину.

Дальнейший анализ продемонстрировал устойчивую динамику снижения чувствительности циркулирующих штаммов *Staph.aureus* к антибактериальным препаратам. Так, количество штаммов, резистентных к одному и более антибактериальным препаратам: 30% — к одному и двум антибактериальном препаратам, до 20% — к трем и четырем



антибактериальном препаратом, к пяти устойчивы до 5% выделенных штаммов и к шести -1,4% штаммов *Staph.aureus* (рис. 2).

Рис. 2. Количество штаммов *S.aureus*, резистентных к антибактериальным препаратам (АБП) (%)

Среди бактерий кишечной группы чувствительность определялась у штаммов *Klebsiella pneumoniae* — 29,3%. Чувствительность к цефотаксиму проявили до 90% штаммов, цефепиму и цiproфлоксацину — до 60%. Наименьшая чувствительность выделенных штаммов отмечена к амикацину (10%), меронему, азтреонаму и имипенему (3%).

Наиболее эффективными антибактериальными препаратами в отношении штаммов бактерий кишечной группы у пациентов изученной группы являются препараты цефотаксим, цефтриаксон, цiproфлоксацин и цефепим. В качестве препаратов выбора можно рекомендовать цефалоспорины третьего и четвертого поколения, резервные препараты хинолоны. Резистентность к одному препарату проявили до 25% штаммов, к трем препаратам до 20% штаммов, к пяти — до 2%, к семи — до 1% штаммов (рис. 3).

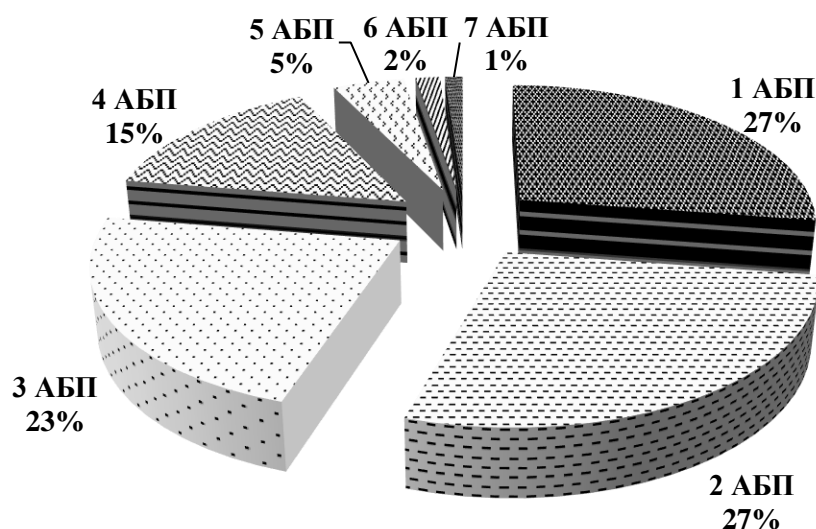


Рис. 3. Количество штаммов *Kl.pneumoniae*, резистентных к антибактериальным препаратам (АБП) (%)

В группе неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* обнаружили в 4% случаев. Штаммы *Ps. aeruginosa* в 90% обладали чувствительностью к цефепиму и цефтазидиму, в 50% — к имипенему и цiproфлоксацину. Наименьшую чувствительность штамм *Ps.aeruginosa* проявил к амикацину — менее 4% (рис. 4).

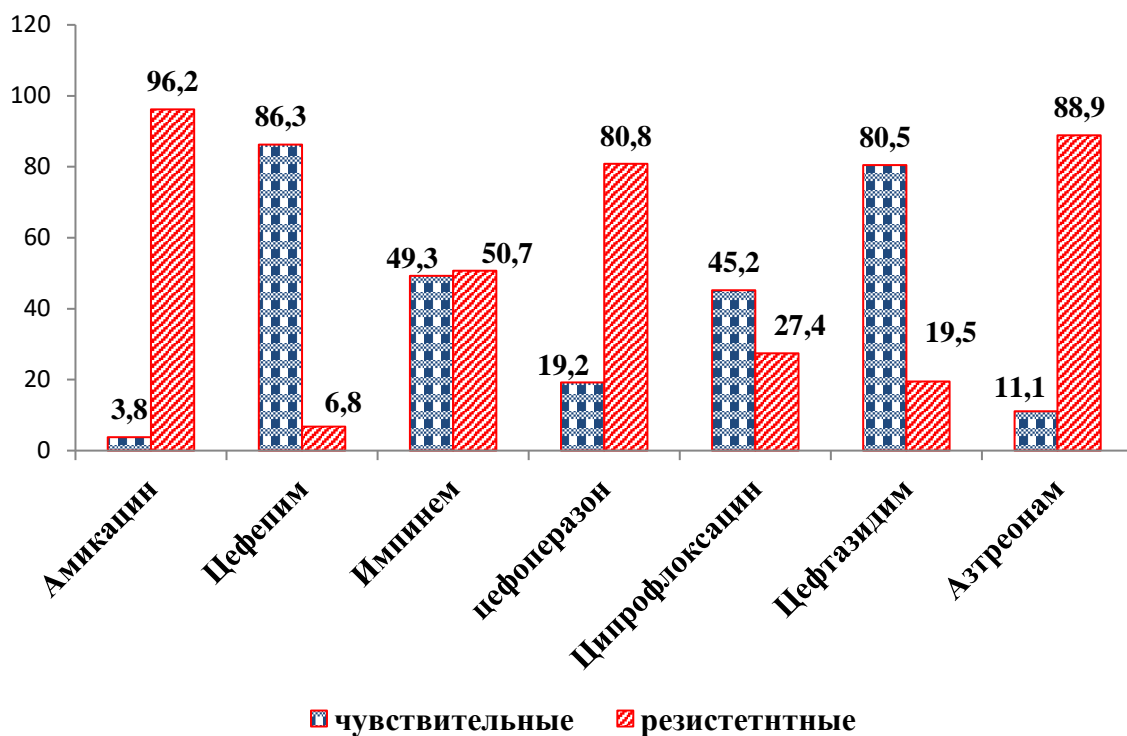


Рис. 4. Количество штаммов *Ps.aeruginosa*, чувствительных и резистентных к антибактериальным препаратам (АБП) (%)

Резистентность к одному препарату выявилась у 40% штаммов, к двум препаратам — у 20%, к трем и четырем препаратам — у 15%, к шести и семи антибактериальным препаратам — у 1,5% штаммов *Ps.aeruginosa* (рис. 5).

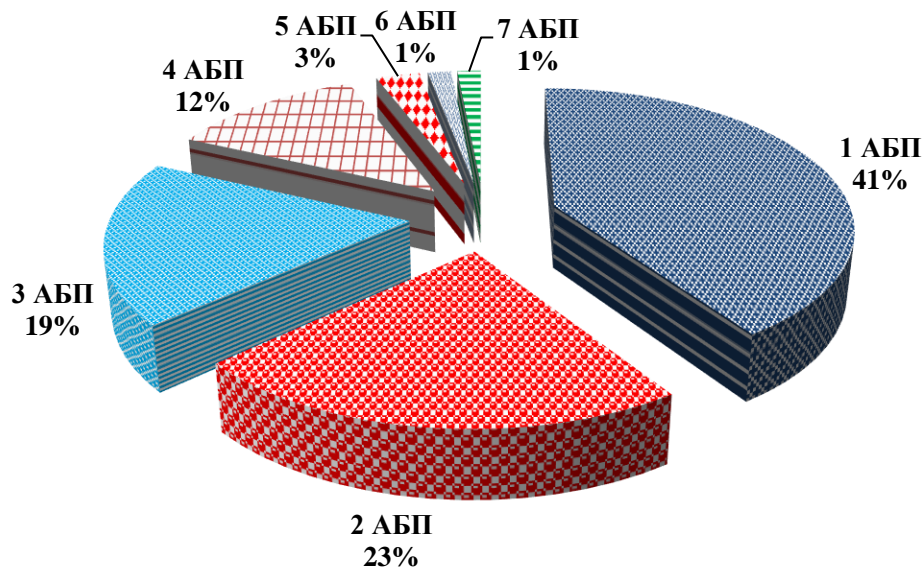


Рис. 5. Количество штаммов *Ps. aeruginosa*, резистентных к антибактериальным препаратам (АБП) (%)

Наибольшую активность проявляли антибактериальные препараты в отношении штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий — цефепим, цефтазидим (препараты выбора), имипенем и ципрофлоксацин (резервные препараты).

У этих же пациентов проведено исследование на предмет грибковой обсемененности. Среди грибов, колонизирующих слизистые оболочки верхних дыхательных путей, у пациентов в большинстве случаев были идентифицированы дрожжеподобные грибы рода *Candida*: 42% — *C. albicans*, 19% — *C. krusei*, в 21% проб биоматериала грибы не выявлялись. 82,6% штаммов *C. albicans* продемонстрировали чувствительность к амфотерицину, в то же время 73,2% колоний лизировались препаратом флуконазол.

Данные противогрибковые препараты показали себя как наиболее эффективные препараты в отношении грибов рода *C. albicans* (рис. 6).



Рис. 6. Количество штаммов *C. albicans*, чувствительных и резистентных к антигрибковым препаратам (%)

Наименее чувствительными оказались клотримазол (до 20%) и кетоконазол (менее 10%). Резистентность проявилась наибольшая к четырем препаратам — 18,6%, к пяти препаратам — у 3% штаммов *C. albicans* (рис. 7).

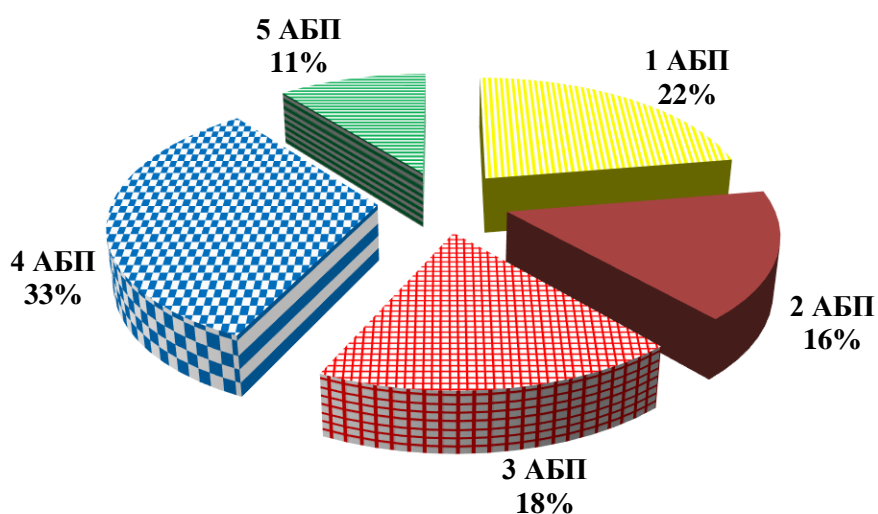


Рис. 7. Количество штаммов *C. Albicans*, резистентных к антигрибковым препаратам (%)

В качестве препаратов выбора можно рекомендовать амфотерицин и флуконазол, резервный препарат — итраконазол.

Выводы:

1. У пациентов с болезнями органов дыхания агропромышленного комплекса идентифицируется разнообразие микроорганизмов. На состав биоценоза органов дыхания влияют самые различные факторы, к числу которых можно отнести химическое, пылевое загрязнение, резкие температурные колебания, острые и хронические заболевания органов дыхания.
2. Для штаммов золотистого стафилококка активными антибактериальными агентами являются цефотаксим и спарфлоксацин.
3. Для штаммов бактерий кишечной палочки — цефотаксим, цефтриаксон. Для штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий — цефепим, цефтазидим.
4. Для штаммов грибов рода *C. albicans* — амфотерицин и флуконазол.
5. При планировании рациональной эмпирической стартовой антибактериальной терапии болезней органов дыхания необходимы данные об основных патогенах, вызывающих данное состояние, умение оценивать остроту и тяжесть воспалительного процесса, знание антимикробных препаратов, чувствительных к наиболее вероятным бактериальным или грибковым возбудителям.
6. Постоянные изменения микробного состава обуславливают необходимость регулярного мониторинга видового состава эпидемиологически значимых микроорганизмов.

Литература:

1. Авдеев С.Н. Современные подходы к антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012; 3:109-114.
2. Бакиров А.Б., Мингазова С.Р., Каримова Л.К., Серебряков П.В. Клинико-гигиенические аспекты риска развития и прогрессирования пылевой бронхолегочной патологии у работников различных отраслей экономики под воздействием производственных факторов риска. Анализ риска здоровью. 2017;3: 83-91.
3. Серебряков П.В., Бакиров А.Б., Каримова Л.К., Рушкевич О.П.; соавт.: Бейгул Н.А., Вавилова В.А., Гимаева З.Ф. и др. Клинические особенности заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у работников промышленных предприятий, совершенствование методов профилактики и лечения: монография.М., 2016:369.
4. Хасанова Г.Ф., Мавзютов А.Р., Мирсаяпова И.А., Хасанова С.Г., Хазеева Г.Д., Магазов Р.Ш., Ворошилова Н.Н. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность неферментирующих грамотрицательных бактерий в клинической практике. Медицинский вестник Башкортостана. 2012; 1: 63 - 65.
5. Sikkeland L., Eduard W., Stangeland A.M., Thorgersen E. B., Haug T., Aukrust P. et al. Occupational exposure to bacterial single cell protein induces inflammation in lung and blood. *InhalToxicol*. 2009; 21: 674 - 681.
6. Patchanee P., Tadee P., Arjkumpa O. [et al.] Occurrence and characterization of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig industries of northern Thailand. *J. Vet. Sci*. 2014; 15: 529 - 36.
7. Ménoret A., Svedova J., Behl B., Vella A.T. Trace levels of staphylococcal enterotoxin bioactivity are concealed in a mucosal niche during pulmonary inflammation. *PLoS One*. 2015; 10. – E0141548.

8. МУ 4.2.2039-05. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. М.; 2006.
9. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535. М., 1985.
10. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотическим препаратам. М., 2004.
11. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. 2015. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations>.

References:

1. Avdeev S.N. Modern approaches to antibiotic therapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2012; 3: 109-114.
2. МУ 4.2.2039-05. Technique of collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories. М.; 2006.
3. The unification of microbiological (bacteriological) research methods used in the clinical diagnostic laboratories of medical institutions: Order of the USSR Ministry of Health of April 22, 1985 No. 535. М. 1985.
4. МУК 4.2.1890-04. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotic drugs. М., 2004.
5. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Clinical guidelines. 2015. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations>.
6. Bakirov A. B., Mingazova S. R., Karimova L. K., Serebryakov P.V. Clinical and hygienic aspects of the risk of development and progression of dust bronchopulmonary pathology among workers in various economic sectors under the influence of occupational risk factors. *Health risk analysis*. 2017; 3: 83-91.
7. Serebryakov P. V., Bakirov A. B., Karimova L. K., Rushkevich O. P.; et al.: Beygul N. A., Vavilova V. A., Gimaeva Z. F. et al. Clinical features of respiratory diseases and comorbid pathology in industrial workers, improving prevention and treatment methods: monograph. М.; 2016: 369.
8. Khasanova G. F., Mavzyutov A. R., Mirsayapova I.A., Khasanova S. G., Khazeeva G. D., Magazov R. Sh., Voroshilova N. N. Etiological significance and antibiotic sensitivity of non-fermenting gram-negative bacteria in clinical practice. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012; 1: 63-65.
9. Sikkeland L., Eduard W., Stangeland A.M., Thorgersen E. B., Haug T., Aukrust P. et al. Occupational exposure to bacterial single cell protein induces inflammation in lung and blood. *Inhal Toxicol*. 2009; 21: 674 - 681.
10. Patchanee P., Tadee P., Arjkumpa O. [et al.] Occurrence and characterization of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig industries of northern Thailand. *J. Vet. Sci*. 2014; 15: 529 - 36.
11. Ménoret A., Svedova J., Behl B., Vella A.T. Trace levels of staphylococcal enterotoxin bioactivity are concealed in a mucosal niche during pulmonary inflammation. *PLoS One*. 2015; 10. – E0141548.

Поступила/Received: 28.03.2019
Принята в печать/Accepted: 29.03.2019

УДК 613.26

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОРГАНИЗМОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Кутлина Т.Г., Валова Я.В.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

Цель обзорной статьи — проанализировать существующие методы определения наличия генно-инженерно-модифицированных организмов в пищевых продуктах. Все методы для определения генно-инженерно-модифицированных организмов основаны на анализе дезоксирибонуклеиновой кислоты и белков. Методы анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты являются более распространенными в лабораторной практике, по сравнению с анализом белков генно-инженерно-модифицированных организмов. К методам анализа содержания дезоксирибонуклеиновой кислоты трансгенов в пищевых продуктах относятся различные варианты полимеразной цепной реакции, капиллярный гель-электрофорез, петлевая изотермическая амплификация, микрочипы, секвенирование следующего поколения. Для анализа белка потенциальных генно-инженерно-модифицированных организмов применяют иммуноферментный анализ. В статье кратко объясняются принципы методов анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты и белков генно-инженерно-модифицированных организмов.

Ключевые слова: ГМО, полимеразная цепная реакция, капиллярный гель-электрофорез, изотермическая амплификация, микрочип, секвенирование следующего поколения, иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Кутлина Т.Г., Валова Я.В. Современные методы определения генно-инженерно-модифицированных организмов в пищевых продуктах. Медицина труда и экология человека. 2019; 2:101-111

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10029>

THE MODERN METHODS FOR THE DETERMINATION OF GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS IN FOOD PRODUCTS

Kudoyarov E.R., Muhammadieva G.F., Kutlina T.G., Valova Y.V., Karimov D.O., Karimov D.D.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The purpose of the review article is to analyze existing methods for determining the presence of genetically modified organisms in food products. All methods for determining genetically modified organisms are based on the analysis of deoxyribonucleic acid and proteins. Methods of analysis of deoxyribonucleic acid are more common in laboratory practice, compared with the analysis of proteins of genetically modified organisms. Methods for analyzing the content of deoxyribonucleic acid in food products include various variants of the polymerase chain reaction, capillary gel electrophoresis, loop-mediated isothermal amplification, microchips, the next generation sequencing. The enzyme-linked immunosorbent assay is used to analyze the protein of potential genetically modified organisms. The article briefly explains the principles of methods for the analysis of deoxyribonucleic acid and protein of genetically modified organisms.

Key words: GMO, polymerase chain reaction, capillary gel electrophoresis, loop-mediated isothermal amplification, microchip, next generation sequencing, enzyme-linked immunosorbent assay.

For quotation: Kudoyarov E.R., Muhammadieva G.F., Kutlina T.G., Valova Y.V., Karimov D.O., Karimov D.D. *The modern methods for the determination of genetically modified organisms in food products. Occupational health and human ecology.* 2019;2:101-111.

DOI: <http://dx.doi.org/1024411/2411-3794-2019-10029>

С появлением методов генной инженерии и молекулярной биологии стало возможным изменять геном организмов посредством трансформации. Как правило, эти изменения включают в себя введение набора генов (трансгенной кассеты) в геном организма. Обычно трансгенные кассеты состоят из многих генов, чужеродных для хозяина, но содержат желаемый ген с сильным промотором и регуляторами экспрессии [1]. Экспрессия гена проходит в 2 стадии. На первой происходит транскрипция гена с образованием матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). На втором этапе мРНК транслируется на рибосоме и синтезируется белок из аминокислот.

В Российской Федерации с 2017 года существует Сводный государственный реестр генно-инженерно-модифицированных организмов (ГМО), а также продукции, полученной с применением таких организмов или содержащей такие организмы, включая указанную продукцию, ввозимую на территорию Российской Федерации. В этот реестр вносятся данные о ГМО и модифицированной продукции, предоставленные Министерством здравоохранения РФ, Росздравнадзором, Роспотребнадзором и Россельхознадзором. Основным регламентирующим документом, в котором показано максимально допустимое количество ГМО в пищевых продуктах (0,9%), является *Технический Регламент Таможенного Союза «О безопасности пищевой продукции»* [2]. Кроме того, к продукции, содержащей ГМО, применяются требования ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» [3].

Согласно информации из базы данных Statista, площадь посевов ГМ-растений с 2003 по 2017 гг. выросла с 67,7 до 189,8 млн га. Лидерами по площади посевов остаются США (около 70%), Бразилия и Аргентина. Однако в США производится 2/3 мировой продукции, содержащей ГМ-растения или их компоненты [4]. Таким образом, существуют предпосылки поступления продукции, изготовленной из ГМО или их компонентов, на места их коммерческой реализации в Российской Федерации, что объясняет необходимость контроля надзорными органами за выполнением требований нормативных документов производителями пищевых продуктов.

В странах Евросоюза производитель обязан заявлять об уровне ГМО в составе готовой продукции при превышении порога содержания в продуктах питания (0,9%) [5]. При оформлении разрешения использования или истечении срока действия ранее выданного разрешения на корма для животных установлен порог содержания ГМО в готовом продукте на уровне 0,1% [6]. Поэтому в европейских странах, где продают товары, содержащие в составе ГМО, повышается потребность в высокоточном количественном определении присутствия трансгенов не только в пищевой продукции, но и в других коммерчески реализуемых продуктах (лекарственные средства, ветеринарные препараты, корма для животных, одежда и т.п.).

К настоящему времени в Российской Федерации разработаны и внедрены методические указания для идентификации ГМО растительного происхождения [7-14]. Однако разработка новых методов для идентификации и количественного контроля ГМ организмов в России и мире продолжается до сих пор [15, 16]. По этой причине информация о разрабатываемых в мире методах поиска новых ГМО и определении уже зарегистрированных в РФ будет способствовать разработке нормативно-правовой базы и методического обеспечения лабораторий, осуществляющих проведение соответствующих испытаний пищевых продуктов.

Классификация методов для определения ГМО

Существует 2 группы методов обнаружения ГМО: основанные на анализе ДНК и использующие для анализа белки. К настоящему времени методы идентификации, основанные на лабораторном анализе ДНК, являются значительно распространенными, по сравнению с методами идентификации белков в ГМ-организмах. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени по-прежнему занимает лидирующую позицию при выявлении присутствия ГМО. ПЦР применяли для обнаружения модификаций генов как в сырых, так и обработанных продуктах, но кроме нее разрабатываются и такие способы обнаружения ГМО, как микрочипы, электрофорез в капиллярном геле (КГЭ), петлевая изотермическая амплификация, цифровая ПЦР и секвенирование следующего поколения [17]. Общей начальной стадией для любого метода идентификации ГМО является пробоподготовка, направленная на экстракцию соответствующей фракции биоматериала (дезоксирибонуклеиновая кислота или белок) и включающая специальную предобработку (очистка от примесей, определение концентрации, оценка степени разрушения при экстракции, разведение, мечение).

Методы идентификации ГМО по ДНК, содержащейся в пробе

1. Группа методов идентификации ГМО, основанные на принципах полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Технологии идентификации ГМО на основе ПЦР состоят из четырех групп: методы скрининга, методы для определения трансгена, для определения трансгенной конструкции и специфические методы для определения трансгенных событий [18]. Скрининг ГМО включает в себя обнаружение регуляторных элементов, в первую очередь связанных с ГМО (то есть последовательностей промотора и терминатора) [19, 20]. Метод определения трансгена в геноме идентифицирует конкретный ген, например *epsps* (устойчивость к гербицидам) или *cry9c* (устойчивость к насекомым), в то время как конструктивно-специфический метод направлен на определение конструкции трансгена, состоящего из промотора и генов [21]. Различные исследования также показали, что различные целевые гены (*ctp2-cry2Ab2*, *ctp2-cr4epsps*, *p35S-cry1Ac*, *p35S-uidA*) могут быть обнаружены методами специфичными к определенным генетическим конструкциям [22, 23]. Технология обнаружения с помощью полимеразной цепной реакции, специфичной для конкретного случая, обычно используется для определения ГМО благодаря своей способности специально выявлять определенное трансгенное событие путем нацеливания на их уникальное соединение между геномом хозяина и трансгенной кассетой [24].

К настоящему времени получают распространение наборы для проведения мультиплексных количественных ПЦР, позволяющие определять множество типов ГМ-культур в единой реакционной смеси [25, 26]. Несмотря на это, учеными были предприняты усилия для разработки альтернативных методов идентификации ГМО в лабораторных и полевых условиях.

2. Цифровая ПЦР (цПЦР).

Цифровая ПЦР является технологией, позволяющей преодолеть проблемы, возникающие при проведении количественной ПЦР, особенно присутствие ингибиторов ПЦР или малое количество копий трансгенной ДНК. Это один из самых надежных методов среди используемых в настоящее время технологий для количественной оценки ГМО. При проведении цифровой ПЦР пробу размещают в большом количестве изолированных микролунок-реакторов. При этом состав ПЦР-смеси для проведения реакции используется тот же самый, что и для количественной ПЦР (буферный раствор, полимеразы, праймеры, флуоресцентные зонды или краситель). После термоциклирования всего набора микролунок-реакторов производится детекция флуоресцентного сигнала с помощью специального спектрофотометра, т.н. ридера.

В обзорной статье Demeke и Dobnik [27] обсуждается использование цифровой ПЦР для идентификации и количественного описания ГМО и выбор оптимальных параметров для получения точных результатов. Этот обзор авторы рекомендуют рассматривать в качестве универсального руководства для лабораторий, собирающихся применять цПЦР.

3. Капиллярный гель-электрофорез.

Одними из первых, кто предложил простой и качественный девятикомпонентный метод ПЦР для одновременного обнаружения в одной пробирке генно-инженерно-модифицированных сортов кукурузы T25, GA21, TC1507, MON863, MON810, NK603, генетических конструкций VT176 и VT11 и гена домашнего хозяйства кукурузы *hmgA*, являются ученые из Норвежского НИИ пищевых исследований [28]. ПЦР проводят с праймерами, мечеными флуоресцентными красителями. Новшеством является то, что ампликоны разделяют по длине и окраске с помощью капиллярного электрофореза в геле (КГЭ). Предел обнаружения составил до 0,1% для каждого вида ГМО. Представленный метод подходит для скрининга пищевых продуктов и кормов, содержащих наиболее распространенные ГМО [28].

Главным отличием капиллярного гель-электрофореза является более высокая разрешающая способность при разделении ампликонов, по сравнению с тонкослойным гель-электрофорезом [29]. К настоящему времени уже разработаны различные варианты праймеров для мультиплексной ПЦР для обнаружения 3 и более сортов ГМ хлопка, сои, кукурузы [30-32]. Однако вышеупомянутый способ имеет некоторые недостатки, так как требует кропотливого труда при разработке праймеров и оптимизации условий анализа. Для его реализации также требуются специализированные устройства, которые могут не всегда быть доступны. Поскольку эта методика обычно не используется для количественного определения трансгенных событий, то существует потребность в ее аутентификации и валидации [17, 33].

4. Петлевая изотермическая амплификация.

Петлевая изотермическая амплификация (ПИА) является относительно новой технологией, которая была применена недавно для обнаружения переноса чужеродных генов [34, 35]. К настоящему времени разработана техника для идентификации различных сортов ГМ риса [17, 36].

В ПИА предусматривается использование четырех различных праймеров, которые идентифицируют по меньшей мере шесть различных сегментов нужной ДНК. Реакция инициируется одной из пар праймеров, имеющих как одинаковые, так и противоположные последовательности желаемой области ДНК. Реакция проходит при постоянной температуре 60-65°С, а затем еще одна пара праймеров участвует в образовании петли [33]. Продукт изотермической амплификации идентифицируют по «лестничному» рисунку распределения ДНК после электрофореза в агарозном геле, реже за амплификацией продукта наблюдают «в реальном времени» либо путем использования турбидиметрии [37]. Также можно оценить образование продуктов амплификации в конце реакции ПИА посредством использования интеркалирующих флуоресцентных красителей [34].

ПИА относительно простой и эффективный вариант ПЦР, не требующий дорогостоящего оборудования. Для проведения реакции достаточно водяной бани с нагревательным блоком, но и у этого метода есть свои ограничения. Первое из них связано с трудностью подбора праймеров, связанной с необходимостью сочетания их специфичности к выбранному участку гена и малой вероятности образования димеров между собой. Вторым является трудность расшифровки результатов анализа при малом количестве продукта. Недостаток продукта амплификации подтолкнул ряд китайских авторов к разработке турбидиметра, специально предназначенного для детекции ампликонов «в реальном времени» [38]. Кроме того, существуют огромные трудности при разработке мультиплексной ПЦР по технологии петлевой изотермической амплификации.

5. Микрочиповая технология.

Микрочипы (ДНК-чипы) — это технология высокопроизводительного обнаружения ГМО. При использовании микрочипа происходит параллельное обнаружение большого количества генетических элементов из сложных образцов ДНК в одном анализе. Миниатюрность, высокая чувствительность и производительность являются основными преимуществами этой технологии [39]. Основная идея состоит в том, что множество специально разработанных зондов к ГМО и зонды, дублирующие последовательность ДНК в пробе, размещены на твердой поверхности малыми областями в виде точек в рядах, пересекающихся под прямым углом. Выделенную из пробы ДНК гибридизуют с массивом зондов, затем метят флуоресцентным красителем. На стадии гибридизации отмеченный сегмент ДНК остается связанным с зондами на основе принципа комплементарности. Чем больше длина комплементарных последовательностей ДНК, тем более прочной будет связь. После гибридизации последовательности, не связавшиеся с зондами, удаляются, затем измеряется интенсивность флуоресценции каждой точки поверхности с иммобилизованными комплексами ДНК-зонд [21]. Рядом авторов ранее были разработаны мультиплексные ПЦР на микрочипе для определения наличия в пробе сортов ГМ сои и кукурузы [40].

6. Секвенирование следующего поколения.

Секвенирование следующего поколения (ССП) является одним из наиболее новых методов, разрабатываемых для идентификации ГМ организмов. Эта технология позволяет проводить параллельную массовую расшифровку последовательности участка ДНК [1]. ССП — это эффективный инструмент для выявления трансгенных организмов при отсутствии какой-либо информации о чужеродных генах в ГМ организме [21], для определения места вставки гена, участков ДНК пограничных с геном, а также количества копий вставленного гена [17].

Существует два основных типа ССП: секвенирование отдельной области и секвенирование полного генома [1]. Секвенирование отдельной области может быть достигнуто при наличии информации о месте вставки чужеродного гена, что значительно экономит время и снижает стоимость анализа одной пробы. Но бывают случаи, когда неизвестно место вставки гена и необходимо определить последовательность ДНК во всем геноме. В этом случае создается ДНК-библиотека, содержащая информацию о вставленном гене. С помощью методов биоинформатики возможно сопоставить полученные данные с информацией из баз данных о геноме исследуемого вида и известных генных модификациях [41]. Полученная информация позволяет разработать новые праймеры для амплификации гена из неизвестного места вставки. К недостаткам этой технологии относится ее высокая стоимость и потребность в высококвалифицированных специалистах и оборудовании для проведения манипуляций и анализа данных. Однако, несмотря на методические трудности, ряд авторов предполагает, что в ближайшее время именно эта технология станет точным инструментом для поиска новых ГМ организмов [17].

Методы идентификации ГМО по содержанию белка, транслированного с мРНК трансгенов

Методами анализа белка потенциальных ГМО являются иммуноферментный анализ и применение экспресс-наборов для определения ГМО в потоке зерна [21]. Достоинствами последних является возможность их использования для качественного анализа наличия/отсутствия одного или множества модифицированных белков при минимальном обеспечении лабораторным оборудованием непосредственно на производстве. Для количественной оценки присутствия ГМ белка применяют иммуноферментный анализ (ИФА). В основе ИФА лежит специфическая реакция антиген-антитело. Ранее минимальное количество ГМ белка должно было составлять не менее 1% для получения достаточного сигнала для детекции [42]. В настоящее время уже есть коммерческие ИФА-наборы и тест-полоски для определения содержания ГМО с точностью до 0,1%.

Заключение.

Определение ГМО в пищевой продукции в мировом масштабе является развивающимся направлением молекулярно-генетической экспертизы более 25 лет, но наиболее значимые результаты приходится на 2010-е годы. После рассмотрения основных методов анализа пищевой продукции на содержание ГМО можно сделать вывод о том, что к настоящему времени для массового применения в лабораторной практике пригодны методы на основе ПЦР «в реальном времени». Однако для обеспечения высокой производительности необходимо разрабатывать наборы для мультиплексной ПЦР «в реальном времени», включающие маркеры новых сортов ГМ-растений [15, 16]. Отдельного внимания в качестве перспективного метода для выявления ГМО заслуживает цифровая ПЦР, позволяющая амплифицировать единичные копии трансгенной ДНК из всего пула нуклеиновых кислот, что недостижимо при проведении ПЦР «в реальном времени». Остальные методы определения ГМО, сопряженные с ПЦР (капиллярный гель-электрофорез, петлевая изотермическая амплификация, микрочиповая технология, ИФА), пока не получили широкого распространения по различным причинам (трудность оптимизации, высокая стоимость, недостаток квалифицированных сотрудников).

Не менее важной проблемой остается поиск маркеров новых ГМО, который предшествует разработке специфичных праймеров для амплификации трансгенных последовательностей. К настоящему времени самым производительным, но очень дорогим методом является секвенирование нового поколения. Секвенирование нового поколения позволяет определять последовательность как всего генома, так и отдельных его участков, где может находиться трансген. Однако, несмотря на его производительность, метод не получил широкого распространения из-за высокой стоимости оборудования и обработки данных. Для удовлетворения потребности исследователей в новых методах определения ГМО важно как совершенствование технических решений, так и способов обработки накапливаемой информации.

Список литературы:

1. Fraiture M.A., Herman P., De Loose M., Debode F., Roosens N.H. How can we better detect unauthorized gmos in food and feed chains? Trends Biotechnol [Internet]. 2017; 35(6):508–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347568>.
2. ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции». Утвержден решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 880.
3. ТР ТС 022/2011. Технический Регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки». Утвержден решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 881.
4. The Statistics Portal «Statista». URL: <https://www.statista.com/search/?q=GMO> (Дата обращения: 16.10.2018)
5. European Commission Regulation (EC) No. 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed. Off. J. Eur. Union L. 2003; 268:1–23.
6. European Commission Regulation (EC) No. 619/2011 of 24 June 2011 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of feed as regards presence of genetically modified material for which an authorization procedure is pending or the authorization of which has expired. Off. J. Eur. Union L. 2011; 166:9–15.
7. МУ 2.3.2.1917-04 «Порядок и организация контроля за пищевой продукцией, полученной из/или с использованием сырья растительного происхождения, имеющего генетически модифицированные аналоги». – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора России; 2004.

8. МУ 2.3.2.3388-16 Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения с комбинированными признаками. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2016.
9. МУК 4.2.2008-05. «Методы идентификации генно-инженерно-модифицированных организмов (ГМО) растительного происхождения с применением ферментного анализа на биологическом микрочипе». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2005.
10. МУК 4.2.3309-15 «Методы идентификации и количественного определения новых линий ГМО 2-го поколения в пищевых продуктах». Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2015.
11. МУК 4.2.3389-16 «Валидация методов, предназначенных для выявления и идентификации генно-инженерно-модифицированных организмов в пищевых продуктах и продовольственном сырье: Методические указания». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2016.
12. МУК 4.2.3390-16 «Детекция и идентификация ГМО растительного происхождения методом полимеразной цепной реакции в матричном формате: Методические указания». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2017.
13. Осуществление надзора за производством и оборотом пищевых продуктов, содержащих ГМО: Сборник методических указаний. Ч. 1. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2008.
14. Осуществление надзора за производством и оборотом пищевых продуктов, содержащих ГМО: Сборник методических указаний. Ч. 2. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2008.
15. Тышко Н.В. Контроль за генно-инженерно-модифицированными организмами растительного происхождения в пищевой продукции: научное обоснование и методическое обеспечение. *Вопр. питания* 2017; 86(5):29–33.
16. Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Сухачева М.В., Батурин А.К. Молекулярно-генетические исследования генно-инженерно-модифицированного картофеля: трансформационное событие PH05-026-0048. *Вопр. питания* 2018; 87(4):25–31.
17. Milavec M., Dobnik D., Yang L., Zhang D., Gruden K., Zel J. GMO quantification: valuable experience and insights for the future. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014; 406(26):6485–97.
18. Li P., Jia J., Jiang L., Zhu H., Bai L., Wang J., et al. Event-specific qualitative and quantitative PCR detection of the GMO carnation (*Dianthus caryophyllus*) variety Moonlite based upon the 5'-transgene integration sequence. *Genet. Mol. Res.* 2012; 11(2):1117–29.
19. Fu W., Zhu P., Wang C., Huang K., Du Z., Tian W., et al. A highly sensitive and specific method for the screening detection of genetically modified organisms based on digital PCR without pretreatment. *Sci. Rep.* 2015; 5:12715.
20. Xu J., Miao H., Wu H., Huang W., Tang R., Qiu M., et al. Screening genetically modified organisms using multiplex-PCR coupled with oligonucleotide microarray. *Biosens. Bioelectron.* 2006; 22(1):71–7.
21. Salisu I.B., Shahid A.A., Yaqoob A., Ali Q., Bajwa K.S., Rao A.Q., et al. Molecular approaches for high throughput detection and quantification of genetically modified crops: a review. *Front Plant Sci.* 2017; 8:1670.
22. Chhabra R., Randhawa G.J., Bhoge R.K., Singh M. Qualitative and quantitative PCR-based detection methods for authorized genetically modified cotton events in India. *J. AOAC Int.* 2014; 97:1299–309.

23. Grohmann L., Brünen-Nieweler C., Nemeth A., Waiblinger H.-U. Collaborative trial validation studies of real-time PCR-based GMO screening methods for detection of the bar gene and the ctp2-cp4epsps construct. *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57(19):8913–20.
24. Zhang M., Yu Y., Gao X., Zhang K., Luan F., Zhu Y., et al. Event-specific quantitative detection of genetically modified wheat B72-8-11 based on the 3' flanking sequence. *Eur. Food Res. Technol.* 2015; 240(4):775–82.
25. Datukishvili N., Kutateladze T., Gabriadze I., Bitskinashvili K., Vishnepolsky B. New multiplex PCR methods for rapid screening of genetically modified organisms in foods. *Front. Microbiol.* 2015; 6:757.
26. Peng C., Wang P., Xu X., Wang X., Wei W., Chen X., et al. Development of a qualitative real-time PCR method to detect 19 targets for identification of genetically modified organisms. *SpringerPlus.* 2016; 5(1):889.
27. Demeke T., Dobnik D. Critical assessment of digital PCR for the detection and quantification genetically modified organisms. *Anal. Bioanal. Chem.* 2018; 410(17):4039-50.
28. Heide B.R., Heir E., Holck A. Detection of eight GMO maize events by qualitative, multiplex PCR and fluorescence capillary gel electrophoresis. // *Eur. Food Res. Technol.* 2008; 227(2):527–35.
29. Dominguez Vega E., Marina M. L. Characterization and study of transgenic cultivars by capillary and microchip electrophoresis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. 15(12):23851–77.
30. Basak S., Ehtesham N.Z., Sesikeran B., Ghosh S. Detection and identification of transgenic elements by fluorescent-PCR-based capillary gel electrophoresis in genetically modified cotton and soybean. *J. AOAC Int.* 2014; 97:159–65.
31. Holck A.L., Pedersen B.O. Simple, sensitive, accurate multiplex quantitative competitive PCR with capillary electrophoresis detection for the determination of genetically modified maize. *Eur. Food Res. Technol.* 2011; 233:951–61.
32. Nadal A., Esteve T., Pla M. Multiplex polymerase chain reaction-capillary gel electrophoresis: a promising tool for GMO screening-assay for simultaneous detection of five genetically modified cotton events and species. *J. AOAC Int.* 2009; 92(3):765–72.
33. Fraiture M.-A., Herman P., Taverniers I., De Loose M., Deforce D., Roosens N.H. Current and new approaches in GMO detection: challenges and solutions. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015:392872.
34. Chen X., Wang X., Jin N., Zhou Y., Huang S., Miao Q., et al. Endpoint visual detection of three genetically modified rice events by loop-mediated isothermal amplification. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13:14421–33.
35. Li Q., Fang J., Liu X., Xi X., Li M., Gong Y., et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of cry1Ab gene in transgenic rice (*Oryza sativa* L.). *Eur. Food Res. Technol.* 2013; 236(4):589–98.
36. Zhou D., Guo J., Xu L., Gao S., Lin Q., Wu Q., et al. Establishment and application of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) system for detection of cry1Ac transgenic sugarcane. *Sci. Rep.* 2014; 4:4912.
37. Huang X., Chen L., Xu J., Ji H.-F., Zhu S., Chen H. Rapid visual detection of phytase gene in genetically modified maize using loop-mediated isothermal amplification method. *Food Chem.* 2014; 156:184–9.
38. Di H., Shi L., Shen H., Yan H., Meng H., Li L., et al. Rapid detection of genetically modified ingredients in soybean products by real-time loop-mediated isothermal amplification. *J. Food Nutr. Res.* 2014; 2(7):363–8.
39. Turkec A., Lucas S. J., Karacanli B., Baykut A., Yuksel H. Assessment of a direct hybridization microarray strategy for comprehensive monitoring of genetically modified organisms (GMOs). *Food Chem.* 2016; 194:399–409.

40. Xu X., Li Y., Zhao H., Wen S.Y., Wang S.Q., Huang J., et al. Rapid and reliable detection and identification of GM events using multiplex PCR coupled with oligonucleotide microarray. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53:3789–94.
41. Yang L., Wang C., Holst-Jensen A., Morisset D., Lin Y., Zhang D. Characterization of GM events by insert knowledge adapted resequencing approaches. *Sci. Rep.* 2013; 3:2839.
42. Stave J.W. Protein immunoassay methods for detection of biotech crops: applications, limitations, and practical considerations. *J. AOAC Int.* 2002; 85(3):780–6.

References:

1. Fraiture M.A., Herman P., De Loose M., Debode F., Roosens N.H. How can we better detect unauthorized gmos in food and feed chains? *Trends Biotechnol* [Internet]. 2017; 35(6):508–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347568>.
2. TR CU 021/2011. Technical regulations of the Customs Union "Food safety". Approved by the Commission of the Customs Union decision of 9 December 2011 № . 880.
3. TR CU 022/2011. Technical Regulations of the Customs Union "Food products concerning its labeling". Approved by the Commission of the Customs Union decision of 9 December 2011 № . 881.
4. The Statistics Portal «Statista». URL: <https://www.statista.com/search/?q=GMO> (Accessed date: 16.10.2018)
5. European Commission Regulation (EC) № . 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed. *Off. J. Eur. Union L.* 2003; 268:1–23.
6. European Commission Regulation (EC) No. 619/2011 of 24 June 2011 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of feed as regards presence of genetically modified material for which an authorization procedure is pending or the authorization of which has expired. *Off. J. Eur. Union L.* 2011; 166:9–15.
7. MG 2.3.2.1917-04 "The procedure and organization of control over food products obtained from / or using plant raw materials having genetically modified analogs". - M .: Russian Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision; 2004
8. MG 2.3.2.3388-16. Medical and biological safety assessment of genetically modified plant organisms with combined traits. M .: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2016
9. MI 4.2.2008-05. "Methods of identification of genetically modified plant organisms (GMO) using enzyme analysis on a biological microchip." - M .: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2005.
10. MI 4.2.3309-15 "Methods of identification and quantification of new lines of GMOs of the 2nd generation in food products". Methodical instructions. - M .: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2015
11. MI 4.2.3389-16 "Validation of methods for detecting and identifying genetically modified organisms in food products and food raw materials: Guidelines". - M .: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2016
12. MI 4.2.3390-16 "Detection and identification of plant GMOs by the polymerase chain reaction method in a matrix format: Guidelines". - M .: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2017

13. Supervision of the production and circulation of food products containing GMOs: A compendium of guidelines. Part 1. - M: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотrebnadzor; 2008
14. Supervision of the production and circulation of food products containing GMOs: A compendium of guidelines. Part 2. - M: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотrebnadzor; 2008
15. Tyshko N.V. Control over genetically modified plant organisms in food products: scientific substantiation and methodological support. *Nutrition issues* 2017; 86 (5): 29–33.
16. Tyshko N.V., Sadykova E.O., Sukhacheva M.V., Baturin A.K. Molecular genetic studies of genetically modified potatoes: transformation event PH05-026-0048. *Nutrition issues* 2018; 87 (4): 25–31.
17. Milavec M., Dobnik D., Yang L., Zhang D., Gruden K., Zel J. GMO quantification: valuable experience and insights for the future. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014; 406(26):6485–97.
18. Li P., Jia J., Jiang L., Zhu H., Bai L., Wang J., et al. Event-specific qualitative and quantitative PCR detection of the GMO carnation (*Dianthus caryophyllus*) variety Moonlite based upon the 5'-transgene integration sequence. *Genet. Mol. Res.* 2012; 11(2):1117–29.
19. Fu W., Zhu P., Wang C., Huang K., Du Z., Tian W., et al. A highly sensitive and specific method for the screening detection of genetically modified organisms based on digital PCR without pretreatment. *Sci. Rep.* 2015; 5:12715.
20. Xu J., Miao H., Wu H., Huang W., Tang R., Qiu M., et al. Screening genetically modified organisms using multiplex-PCR coupled with oligonucleotide microarray. *Biosens. Bioelectron.* 2006; 22(1):71–7.
21. Salisu I.B., Shahid A.A., Yaqoob A., Ali Q., Bajwa K.S., Rao A.Q., et al. Molecular approaches for high throughput detection and quantification of genetically modified crops: a review. *Front Plant Sci.* 2017; 8:1670.
22. Chhabra R., Randhawa G.J., Bhoge R.K., Singh M. Qualitative and quantitative PCR-based detection methods for authorized genetically modified cotton events in India. *J. AOAC Int.* 2014; 97:1299–309.
23. Grohmann L., Brünen-Nieweler C., Nemeth A., Waiblinger H.-U. Collaborative trial validation studies of real-time PCR-based GMO screening methods for detection of the bar gene and the ctp2-cp4epsps construct. *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57(19):8913–20.
24. Zhang M., Yu Y., Gao X., Zhang K., Luan F., Zhu Y., et al. Event-specific quantitative detection of genetically modified wheat B72-8-11 based on the 3' flanking sequence. *Eur. Food Res. Technol.* 2015; 240(4):775–82.
25. Datukishvili N., Kutateladze T., Gabriadze I., Bitskinashvili K., Vishnepolsky B. New multiplex PCR methods for rapid screening of genetically modified organisms in foods. *Front. Microbiol.* 2015; 6:757.
26. Peng C., Wang P., Xu X., Wang X., Wei W., Chen X., et al. Development of a qualitative real-time PCR method to detect 19 targets for identification of genetically modified organisms. *SpringerPlus.* 2016; 5(1):889.
27. Demeke T., Dobnik D. Critical assessment of digital PCR for the detection and quantification of genetically modified organisms. *Anal. Bioanal. Chem.* 2018; 410(17):4039-50.

28. Heide B.R., Heir E., Holck A. Detection of eight GMO maize events by qualitative, multiplex PCR and fluorescence capillary gel electrophoresis. // Eur. Food Res. Technol. 2008; 227(2):527–35.
29. Dominguez Vega E., Marina M. L. Characterization and study of transgenic cultivars by capillary and microchip electrophoresis. Int. J. Mol. Sci. 2014. 15(12):23851–77.
30. Basak S., Ehtesham N.Z., Sesikeran B., Ghosh S. Detection and identification of transgenic elements by fluorescent-PCR-based capillary gel electrophoresis in genetically modified cotton and soybean. J. AOAC Int. 2014; 97:159–65.
31. Holck A.L., Pedersen B.O. Simple, sensitive, accurate multiplex quantitative competitive PCR with capillary electrophoresis detection for the determination of genetically modified maize. Eur. Food Res. Technol. 2011; 233:951–61.
32. Nadal A., Esteve T., Pla M. Multiplex polymerase chain reaction-capillary gel electrophoresis: a promising tool for GMO screening-assay for simultaneous detection of five genetically modified cotton events and species. J. AOAC Int. 2009; 92(3):765–72.
33. Fraiture M.-A., Herman P., Taverniers I., De Loose M., Deforce D., Roosens N.H. Current and new approaches in GMO detection: challenges and solutions. Biomed. Res. Int. 2015; 2015:392872.
34. Chen X., Wang X., Jin N., Zhou Y., Huang S., Miao Q., et al. Endpoint visual detection of three genetically modified rice events by loop-mediated isothermal amplification. Int. J. Mol. Sci. 2012; 13:14421–33.
35. Li Q., Fang J., Liu X., Xi X., Li M., Gong Y., et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of cry1Ab gene in transgenic rice (*Oryza sativa* L.). Eur. Food Res. Technol. 2013; 236(4):589–98.
36. Zhou D., Guo J., Xu L., Gao S., Lin Q., Wu Q., et al. Establishment and application of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) system for detection of cry1Ac transgenic sugar-cane. Sci. Rep. 2014; 4:4912.
37. Huang X., Chen L., Xu J., Ji H.-F., Zhu S., Chen H. Rapid visual detection of phytase gene in genetically modified maize using loop-mediated isothermal amplification method. Food Chem. 2014; 156:184–9.
38. Di H., Shi L., Shen H., Yan H., Meng H., Li L., et al. Rapid detection of genetically modified ingredients in soybean products by real-time loop-mediated isothermal amplification. J. Food Nutr. Res. 2014; 2(7):363–8.
39. Turkec A., Lucas S. J., Karacanli B., Baykut A., Yuksel H. Assessment of a direct hybridization microarray strategy for comprehensive monitoring of genetically modified organisms (GMOs). Food Chem. 2016; 194:399–409.
40. Xu X., Li Y., Zhao H., Wen S.Y., Wang S.Q., Huang J., et al. Rapid and reliable detection and identification of GM events using multiplex PCR coupled with oligonucleotide microarray. J. Agric. Food Chem. 2005; 53:3789–94.
41. Yang L., Wang C., Holst-Jensen A., Morisset D., Lin Y., Zhang D. Characterization of GM events by insert knowledge adapted resequencing approaches. Sci. Rep. 2013; 3:2839.
42. Stave J.W. Protein immunoassay methods for detection of biotech crops: applications, limitations, and practical considerations. J. AOAC Int. 2002; 85(3):780–6.

Поступила/Received: 29.10.2018
Принята в печать/Accepted: 22.05.2019