

**Национальная академия наук Кыргызской Республики  
Институт Биотехнологии**

Диссертационный совет Д. 03.12.022

На правах рукописи  
УДК 616-057:577.171.4

**Дакиева Кульзипа Жусуповна**

**Метаболическая оценка компенсаторно-приспособительных  
изменений при воздействии неблагоприятных факторов  
титано-магниевого производства**

Специальность 03.03.01 – Физиология

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

**Бишкек – 2013**

Работа выполнена в Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний МЗ РК, Восточно-Казахстанском филиале РГКП «Национальный центр гигиены труда и профзаболеваний».

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
Джангозина Долорес Мукушевна

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, профессор  
Хантурин Марат Рашидович

доктор медицинских наук, профессор  
Соколов Александр Дмитриевич

доктор биологических наук,  
Каркобатов Хасен Жолдубаевич

**Ведущая организация:** Республиканское государственное предприятие  
«Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК (050060, г.Алматы,  
пр. Аль-Фараби, д.93)

Защита состоится «18» апреля 2013г в 14.00 часов на заседании диссертационного Совета Д. 03.12.022 при Институте биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: 720071, г.Бишкек, проспект Чуй, 265

С диссертацией можно ознакомиться в центральной научной библиотеке Национальной академии наук Кыргызской Республики, 720071, г.Бишкек, пр. Чуй, 265а

Автореферат разослан «14» марта 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук



Худайбергенова Б.М

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** На промышленном предприятии АО «Усть-Каменогорский титано-магниевый комбинат» (АО «УК ТМК») условия труда до сих пор остаются неудовлетворительными, несмотря на то, что в последние годы значительно совершенствуются технологические процессы [Сидоров К.К; Вишневская С.С., 1992; Павлов А.В. и соавт., 2002; Пальцев Ю.П.и соавт., 2003; Ерубаяев Т.К.и соавт.2004].

Титан и его сплавы хорошо поддаются обработке давлением и сварке, сохраняют высокие механические свойства и при пониженных температурах. Другим важным достоинством титана является его исключительно высокая химическая стойкость по отношению к многим агрессивным средам неорганического и органического происхождения. Благодаря этим и другим качествам титан и его сплавы широко используются в современных сверхзвуковых самолетах и ракетах, подводных лодках и морских судах, в химической, пищевой промышленности, а также в других областях современной техники.

АО «УК ТМК» Казахстана является одним из крупнейших предприятий по производству титана и выпускающим одну из лучших в мире титановую губку. На комбинате обеспечены рабочими местами 5 тысяч человек. Реализуя титановую губку в страны Дальнего и Ближнего Зарубежья, тем самым комбинат пополняет бюджет республики и города Усть-Каменогорска. Но несмотря на выгодные экономические стороны, в процессе трудовой деятельности (при добыче, обогащении и переработке титановых руд, при получении различных титановых соединений, а также выбивке, переработке и сортировке титановой губки) работники могут подвергаться воздействию пыли металлического титана ( $Ti$ ) и его диоксида ( $TiO_2$ ), высокотоксичных химических соединений – газообразного четыреххлористого титана ( $TiCl_4$ ), продуктов его гидролиза, паров хлора и фосгена, а также влиянию электромагнитных полей.

Многими авторами было изучено комбинированное действие продуктов гидролиза четыреххлористого титана и выявлены хронические заболевания легких у рабочих с длительным стажем работы в цехе по производству четыреххлористого титана и поражение нервной системы.

В таких производственных условиях у рабочих часто отмечались острые респираторные инфекции, хронические бронхиты и т.д. Течение хронического бронхита сопровождалось явлениями выраженной дыхательной недостаточности. Гипертрофические риниты и субатрофические фарингиты выявлены при действии четыреххлористого титана и продуктов его двуокиси [Белоскурская Г.И., 2001; Буданова Л.Ф., 2001; Султанбеков З.К., 2003; Карабадин С.К. и соавторы, 2005; Базарова Е.Л., 2007].

В последние годы появились научные сообщения о важности и необходимости исследований тканевых и клеточных процессов при

воздействии комплекса неблагоприятных факторов в производстве губчатого титана на организм рабочего, высказывается роль калликреин-кининовой и симпато-адреналовой систем в защите клеточных структур от воздействия этих вредных веществ, ведется поиск критериев и информативных показателей – предвестников ранних нарушений. Однако же все эти литературные сведения фрагментарны и они не позволяют сделать определенные выводы о значимости этих систем в обеспечении адаптабельности организма в процессе длительного воздействия комплекса вредных производственных факторов [Фейгин Б.Г., 1988; Бейсембаева С.К.,1998; Баянова М.Ф.,2004; Султанбеков З.К.,2004; Дюсембаева Н.К.,2006].

**Связь темы диссертации с научными программами, основанными научно-исследовательскими работами, проводимыми научным учреждением.** Работа выполнена в рамках плановой НИР Национального центра гигиены труда и профзаболеваний МЗ РК «Научные основы оптимизации условий труда и состояние здоровья рабочих ТМП» (ГРН № 0103 РК 00366). Фрагмент «Изучение условий труда и состояние здоровья по биохимическим и цитогенетическим показателям у рабочих ТМП».

**Цель и задачи исследования:**

**Целью** настоящей работы является изучение физиолого-биохимических показателей состояния организма рабочих, на основании которых можно разработать концептуальную модель метаболических аспектов при воздействии комплекса факторов титано - магниевого производства и рекомендовать приоритетные тесты саногенеза.

**В задачи исследования входили:**

1. В экспериментах на животных изучить физиологические и биохимические механизмы инициации и прогрессирования патологического процесса на разных сроках воздействия пыли титанового шлака.

2. Выявить цито-морфологическую картину изменений (нарушений) в основных внутренних органах (легкие, печень, почки), участвующих в процессах защиты организма от действия титана и его производных.

3. Определить саногенетически и патогенетически значимые изменения и критерии, характеризующие как напряженность адаптации к комплексу производственных условий, так и дезадаптабельность организма животных к этим вредоносным факторам в натурном эксперименте.

4. Оценить физиолого-биохимический статус практически здоровых рабочих, подвергшихся воздействию комплекса вредных производственных факторов в процессе краткосрочной и долгосрочной деятельности на предприятии (до 3-х, 3-5 лет, 6-10 лет и свыше 10 лет).

5. Разработать патогенетическую схему влияния титана и его производных на организм человека и животных и предложить концептуальную модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих основных цехов с различным стажем работы.

### **Научная новизна работы.**

1. Впервые на модели воздействия пыли титанового шлака в эксперименте на животных и натуральных исследованиях на животных и на людях (здоровых рабочих) установлены закономерности формирования физиологических и биохимических механизмов стресс-реакции в условиях воздействия комплекса производственных факторов.

2. Установлены морфологическими исследованиями структурные изменения внутренних органов (легких, печени, почках), отвечающих и активно участвующих в физиологических и биохимических реакциях компенсации в остром эксперименте и при хроническом воздействии неблагоприятных факторов титано-магниевого производства.

3. Доказано, что воздействие комплекса негативных факторов вызывают изменения физиологических показателей – уменьшение двигательной активности и увеличение эмоциональной реактивности. Выявлена регулирующая роль и значение КА и продуктов его взаимопревращения в процессе формирования защитных реакций.

4. Доказана однонаправленность изменений у животных и человека, однако выраженность биохимических реакций у рабочих была ниже, что объясняется более совершенными механизмами защиты, сформированными у людей в процессе онтогенеза.

5. На основании экспериментального исследования на животных и натуральных наблюдений на животных и рабочих, математического анализа с использованием межсистемных и внутрисистемных корреляционных связей, данных литературы, разработана концептуальная модель воздействия комплекса неблагоприятных факторов титано – магниевого производства на формирование механизмов стресса и защитных механизмов у «практически здоровых» стажированных рабочих. Выявленные комплексы физиологических и биохимических показателей рекомендованы и внедрены для раннего выявления донологических состояний у стажированных рабочих, а также для характеристики мониторинга их здоровья.

### **Практическая значимость полученных результатов.**

Разработана метаболическая концепция формирования и прогрессирования стресса у рабочих АО «Усть-Каменогорский титано-магниевый комбинат», позволяющая утверждать, что физиологические и биохимические механизмы нарушения гомеостаза, вызванных прямыми и опосредованными воздействиями комплекса производственных факторов, реализуются как на организменном уровне, так и на уровне органов, активно участвующих в биохимических реакциях адаптации.

Рекомендованы в практику физиолого-биохимических исследований прогностические и диагностические тесты, как дополнительные при проведении при периодических медицинских осмотров, для выявления предпатологии, уточнения процесса формирования патологии. Полученные материалы внедрены в работу поликлиники АО «УК ТМК» (акт внедрения от 10.01.2005г.), ВК Областное Медицинское Объединение (акт внедрения от

25.09.2006 г.), КГКП «Городская больница №1»(акт внедрения от 25.06.2007 г.), МСЧ-2 (акт внедрения от 28.03.2007 г.), учреждение «Амбулаторный центр» (акт внедрения от 09.07.2008 г.); при чтении лекций, проведении практических занятий на кафедре экологии и безопасности жизнедеятельности ВКГУ им. С.Аманжолова, (акт внедрения от 14.05.2010 г.) и (акт внедрения от 09.09.2010 г.), на кафедре анатомии ВКГУ им. С.Аманжолова( акт внедрения от 27.06.2010 г).

Практические рекомендации вошли в патент «Способ донозологической диагностики состояния здоровья рабочих» №21485 (2009г), монографию «Физиолого-биохимические аспекты воздействия неблагоприятных факторов в производстве губчатого титана» (Караганда, 2012г, 262с); Результаты работы изложены в 3 методических рекомендациях: в том числе «Биохимические показатели к оценке влияния на организм вредных производственных факторов» (Астана, 2007г, 19с); «Прогностические и диагностические методы исследования для выявления групп повышенного риска среди рабочих, контактирующих с комплексом токсических веществ и пылью» (Астана, 2007г, 20с); «Методические подходы к морфологическому исследованию внутренних органов» (Астана, 2008г, 42с); в научном произведении (Авторское право) «Математические подходы к оценке биохимического статуса организма рабочих» (Астана, 2010, №802); в монографии «Физиолого – биохимические аспекты воздействия неблагоприятных факторов в производстве губчатого титана» (Караганда, 2012).

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Выявлены в экспериментальных исследованиях изменения физиологических и биохимических показателей, показателей стадии резистентности и срыва адаптации к производственным условиям.

2. Выявлены механизмы формирования стресса и дистресса при анализе морфологических изменений во внутренних органах животных на разных сроках воздействия вредных факторов производства титана.

3. Изучены в эксперименте на животных, находившихся на территории основных цехов титано-магниевого комбината физиологические и биохимические показатели, характеризующие все стадии производственного стресса (удовлетворительная адаптация, резистентность, неудовлетворительная адаптация).

4. Выявлены приоритетные лабораторные тесты для мониторинга состояния здоровья рабочих и для раннего выявления «групп риска».

#### **Личный вклад соискателя.**

Соискателем были разработаны вопросы исследования и сформулирована проблема, проведен патентный поиск, литературный обзор, сформулирована научная гипотеза. Проведен набор биоматериала у лабораторных животных и у рабочих. Автором проведен анализ физиологических и биохимических данных и интерпретация полученных результатов, математическая обработка данных.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации доложены на съездах и конференциях: на юбилейной конференции «Вопросы физиологии, гигиены труда и профпатологии» (Караганда, 2004); на

международной конференции «Проблемы трансграничного загрязнения территорий» (Усть-Каменогорск, 2004); на республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы профессиональной патологии» (Караганда, 2005); на международной конференции «Проблемы энергосбережения и экологии в промышленном и жилищно-коммунальном комплексах» (Пенза, 2006); на 2-ой международной конференции «Донозоология-2006» (Санкт-Петербург, 2006); на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы медицины труда и промышленной токсикологии в Казахстане» (Караганда, 2006); на международной конференции «Медико-социальная реабилитация населения неблагоприятных регионов» (Семипалатинск, 2006); на III конгрессе евро-азиатского респираторного общества (Астана, 2007); на интернациональном конгрессе «EURO-ЕСО» (Германия, 2007); на VI съезде физиологов Казахстана с международным участием «Современные вопросы гигиены труда и профзаболеваний» (Караганда 2007); на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы гигиены труда и профзаболеваний» (Караганда, 2007); на IV международной научно-практической конференции «Научни дни 2008» (Болгария, 2008); на республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья работающего населения» (Караганда, 2008); на международной научно-практической конференции «Наука и ее роль в современном мире» (Караганда, 2010); на международной научно-практической конференции «Наука и ее роль в современном мире» (Караганда, 2011), в монографии «Физиолого-биохимические аспекты воздействия неблагоприятных факторов в производстве губчатого титана» (Караганда, 2012).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По теме работы опубликовано 50 научных работ, из них 39 статей в научных журналах и сборниках (29 – единолично), 5 тезисов конференций, 3 методических рекомендаций, 1 монография, 1 инновационный патент, 1 авторское право.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 256 страницах, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственного материала, заключение, выводы, указатель литературы, практические рекомендации, приложение. Диссертация иллюстрирована 59 таблицами, 107 рисунками. В указатели литературы 385 источников на русском (329) и иностранном языках (56).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Глава 1. Обзор литературы**

Оценка здоровья на современном этапе настоятельно требует разработку научных подходов к выявлению ранних изменений состояния организма под влиянием окружающей среды, в том числе и негативных последствий производственных факторов. В литературе мало работ о влиянии на организм вредных компонентов производства магния, титана и их соединений.

В настоящее время условия труда и трудовой процесс титано-магниевого комбината имеют выраженную специфику и оказывают не до конца изученное воздействие на здоровье рабочих.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

**Методы исследования в эксперименте. Физиологические показатели:** Для изучения поведенческих реакций грызунов проводили тест «Открытое поле» по модификации Балыниной Е.С. Из физиологических показателей определяли локомоции и стойки (двигательная активность), груминг, дефекация, уринация (эмоциональная активность).

### Биохимические методы в клинике и в эксперименте

1. **Определение показателей симпато-адреналовой системы** (адреналин, норадреналин, дофамин и ДОФА) методом Матлиной Э.Ш. и соавторов (1965). **Определение показателей калликреин-кининовой системы** (кининазная активность, калликреин, прекаликреин, кининоген) по методу Пасхиной Т.С. и Егоровой Т.П. (1973). **Определение показателей ферментного спектра крови:** активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ) по методу Кульганек и Димов (1996). Активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) определяли по методу Райтмана-Френкеля (1957). Активность креатининфосфокиназы (КФК) по методу Петровой Т.А. и соавторов (1989). Холинэстеразы по методу Хестерину в модификации Хуэгро, Весиник и Поппер (1949). Определение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови по методу Бессеу, Лоури, Броку и альфа-амилаза по методу Каравая (1968). **Определение показателей минерального спектра крови:** определение содержания кальция по методу Уилкинсону в модификации Канторович А.С. и Белинской Л.А. (1973). Определение содержания магния с применением наборов реагентов фирмы «Лахема» (1985). Определение внеклеточного аниона – хлор-иона и фосфора по методу Архиповой О.Г. (1988), сывороточного железа по методу Колб В.Г. и соавторов (1985). **Определение показателей белково-азотистых компонентов крови:** содержание мочевины по методу Фирона (1968). Остаточного азота крови колOMETрическим методом, определение креатинина по методу Поппера и соавторов (1937). **Показатели метаболизма соединительной ткани.** Определение содержания оксипролина по методу Архиповой О.Г. (1982) в модификации Намазбаевой З.И., Джангозиной Д.М. и др. (А.С. №2024872 от 27.06.1991). **Определение показателей углеводного обмена крови:** содержание глюкозы по методу Гультмана в модификации Хивариненна-Никкила (1964). Определение уровня пировиноградной кислоты и молочной кислоты в крови по методу Умбрайт. **Определение показателей липидного обмена:** уровня общих липидов по методу Кнайт и соавторов (1962), уровня холестерина по методу Илька (1960) и триглицеридов по методу Буколо и Дэвида (1973). Определение  $\beta$ -липопротеидов по методу Брунштейна



и Самая (1976). **Определение пигментного спектра крови:** уровня общего и прямого билирубина методом Йендрашика-Клеггорна- Грофа (1982).

**Цито-морфологические исследования внутренних органов в эксперименте**, которые включают гистологические методы исследования срезов органов, их окраску с помощью гематоксилина – эозина по методу Ван-Гизону (Меркулов Г.А., 1969).

Полученные данные обработаны методами математической статистики по Гурману В.Е. (1977) с вычислением относительных и среднеарифметических величин (М), их ошибок (m), среднеквадратичных отклонений ( $\sigma$ ), критериев достоверности показателей (t) и их разницы (p) с определением межсистемных и внутрисистемных связей между изучаемыми показателями.

**Основные результаты исследований и их обсуждение представлены в главах 3-6**

Титано-магниевый комбинат в Усть-Каменогорске функционирует как один из самых передовых предприятий в Казахстане и как один из ведущих предприятий в странах СНГ по комплексному использованию сырья, степени извлечения металлов, качеству продукции.

Ввиду того, что в литературе отсутствуют материалы по физиологическому, биохимическому изучению механизма адаптации к профессиональному стрессу (механизмы адаптации, компенсации и предпатологических проявлений у здоровых рабочих) нами выполнена работа в этом аспекте в трех направлениях:

1) эксперимент на животных (белых крысах – самцах) с ингаляционным интратрахеальным введением сырья – титанового шлака;

2) натурный эксперимент с помещением клеток с животными (белые крысы) в основных цехах АО «Усть-Каменогорский титано-магниевый комбинат» (1-3 цеха);

3) апробация выявленных изменений (краткосрочного и длительного эксперимента) при обследовании здоровых рабочих.

### **Глава 3. Экспериментальное моделирование воздействия пыли титанового шлака на животных (50 мг) интратрахеально**

Химический анализ титанового шлака выявил содержание двуокиси титана – 84,7%, окиси железа – 6,38%, двуокиси кремния – 10 - 12%, Mn – 1,0% и содержание микроэлементов – CaO, MgO, MnO, V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, S, ZrO<sub>2</sub>, SC<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ta<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Пыль вводилась животным в дозе 50 мг.

**3.1. Анализ физиологических показателей тестируемых в «Открытом поле».** Метаболические показатели у животных в остром опыте (2 нед.) выявили изменения физиологических показателей (уменьшение двигательных – локомоции – на 15% и увеличение эмоциональных – груминга – на 35%) (рис.1). Представлены результаты исследований всех обменных процессов

**подглав 3.2.- 3.8.** Выявлено увеличение адаптационного гормона – А в печени (в 3 раза), в надпочечниках – на 87% и медиатора, регулирующего кровообращение и функции сердца – норадреналина (в сердце – на 25%). Показателем раздражения соединительной ткани является увеличение уровня оксипролина – на 74%.

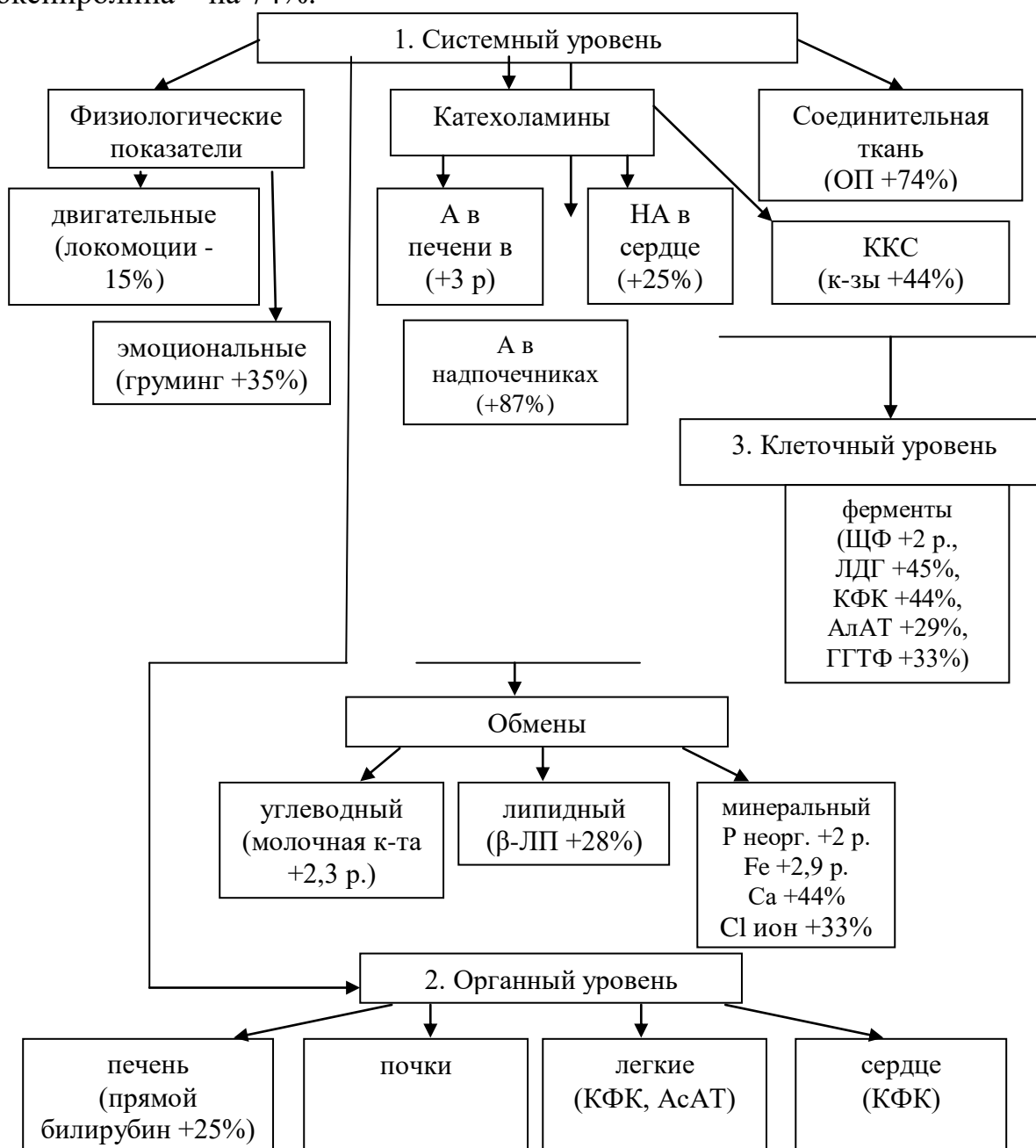


Рис 1. Метаболические изменения в организме животных при интратрахеальном введении 50 мг пыли титанового шлака, через 2 недели эксперимента (острый опыт)

Активация системы катехоламинов (симпато-адреналовой системы) вызывала активацию калликреин-кининовой системы, о чем свидетельствует увеличение активности общих кининаз (на 44%), вызванное потребностью дезактивировать свободные кинины в плазме крови. В свою очередь, кинины

являются одним из факторов, способных повышать проницаемость клеточных мембран и способствующих выводу в кровь ферментов (ЩФ – на 44%, АЛТ – на 29%, ГГТФ – на 23%).

Увеличение катехоламинов активирует все стороны обмена веществ: углеводный, липидный, минеральный. Изменения в углеводном обмене характеризуются накоплением недоокисленных продуктов гликолиза (молочной кислоты – увеличение в 2,3 раза) в результате гипоксии. Липидный обмен выявил увеличение атерогенных  $\beta$ -ЛП на 28%; минеральный обмен – накопление Р неорганического – в 2 раза, Fe – в 2,9 раза, Са – на 44%, Cl-иона – на 33%.

Кроме изменения ферментов, об участии печеночной ткани в процессе адаптации свидетельствует увеличение прямого билирубина – на 25%.

### **3.9. Цито – морфологические показатели внутренних органов при экспериментальном моделировании.**

Результаты морфологических исследований подтверждали токсико-пылевое воздействие пыли титанового шлака на внутренние органы:

- в легких – общие реактивные изменения и сдвиги с продуктивным ответом иммунокомпетентных клеток (рис.2, рис.3);

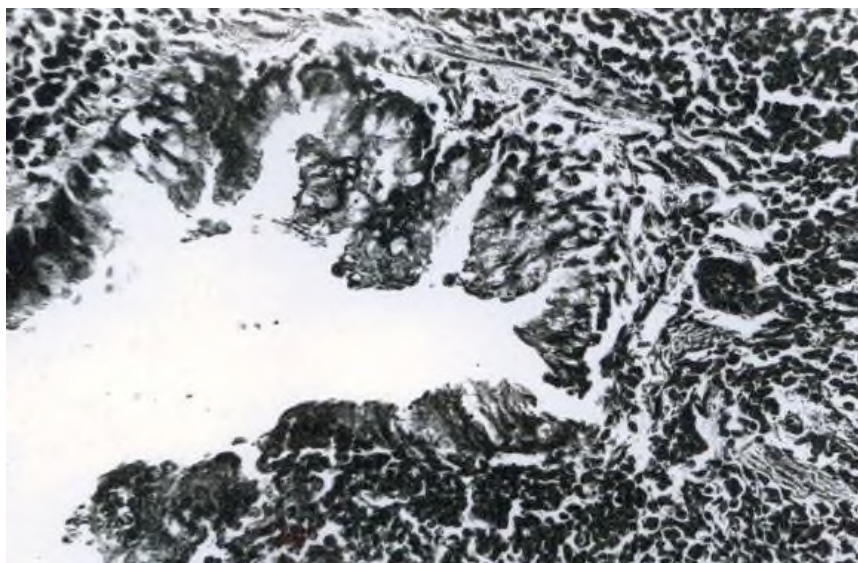


Рис. 2. Стенка крупного бронха с резковыраженной продуктивной реакцией лимфоидной ткани. Дистрофические изменения покровного эпителия с ослизнением (ув.112, окрашено гематоксилином и эозином)

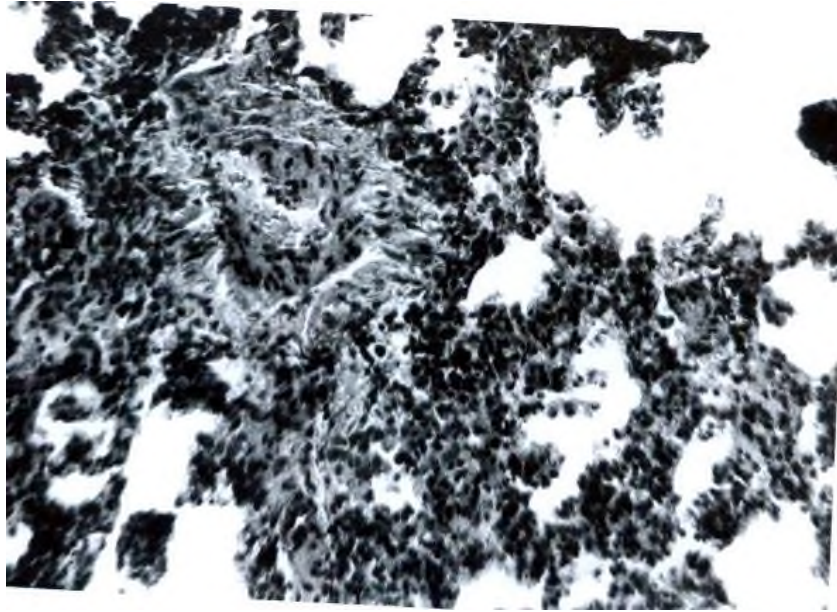


Рис. 3. Продуктивно-деструктивный васкулит. Плазматическое пропитывание и некроз стенки сосудов (ув.280, окрашено гематоксилином и эозином)

- в печени – субмассивные некрозы в паренхиме, резко выраженные нарушения в системе микроциркуляции (рис. 4, рис.5);

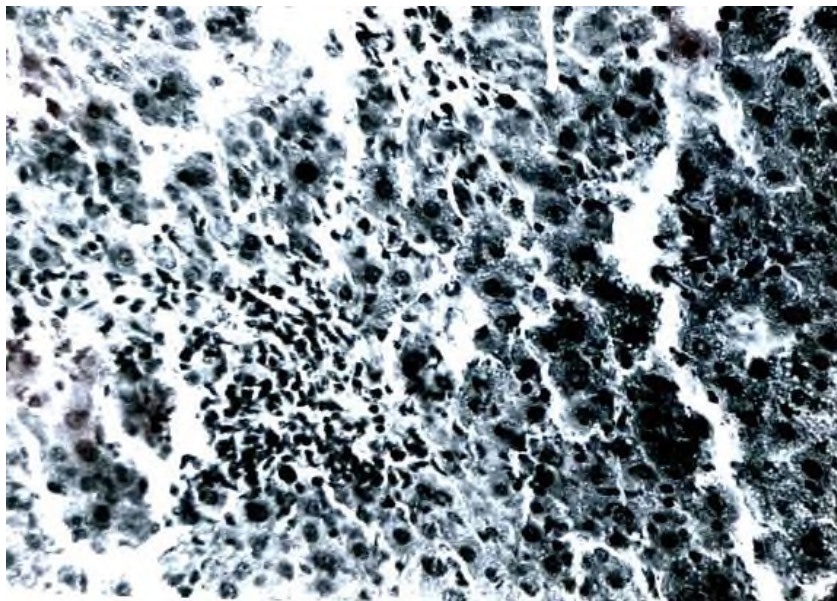


Рис. 4. Лимфолейкоцитарная инфильтрация некротизированных участков печени (ув.112, окрашено гематоксилином и эозином)

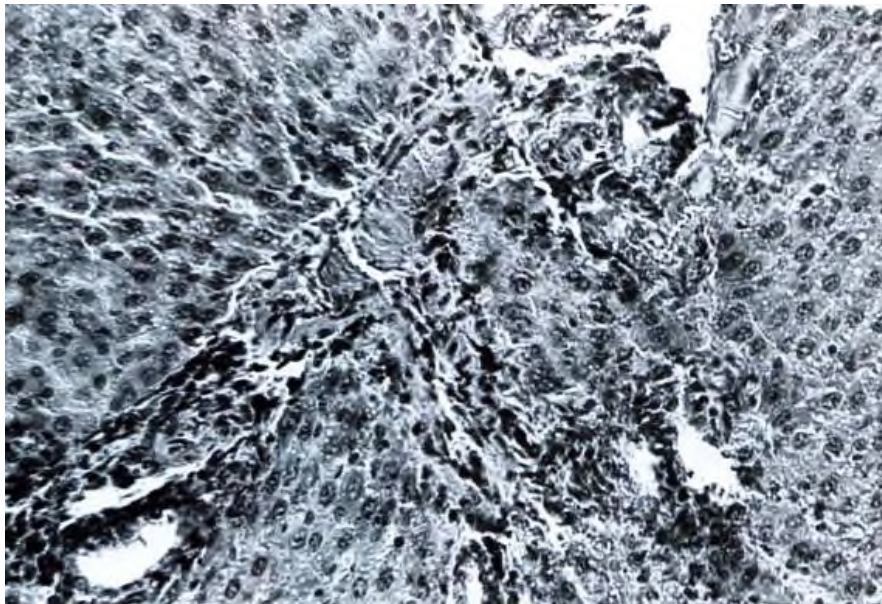


Рис. 5. Некроз гепатоцитов. Грапуляционная ткань замещающая очаги некроза (ув. 112, окрашено гематоксилином и эозином)

- в почках – определялась полиморфная картина, отражающая острую стадию токсического тубулоинтерстициального нефрита. На фоне интерстициального отека, как коркового, так и мозгового вещества, обнаруживаются очагово-диссеминированные воспалительно-клеточные инфильтраты из мононуклеарных клеток, особенно во внутренних и средних кортикальных зонах (рис.6,рис.7).

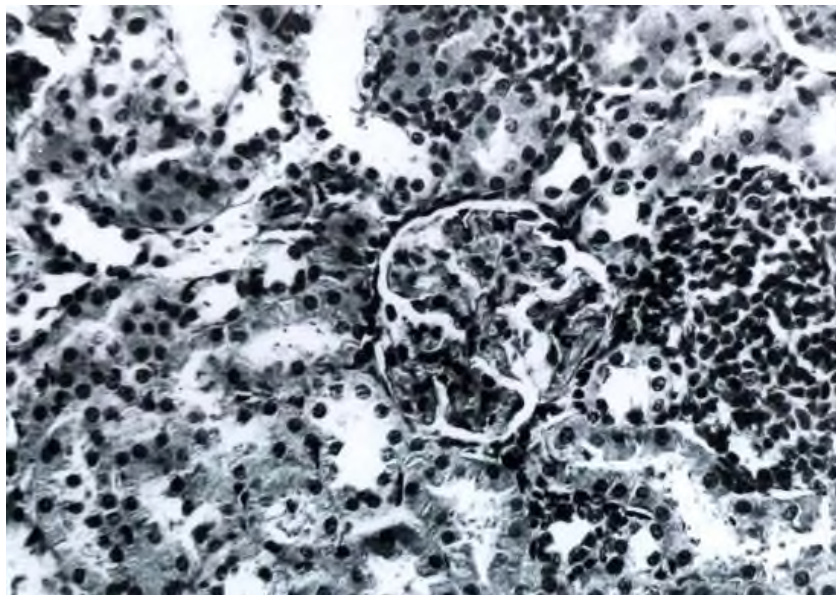


Рис. 6. Очаговая лимфоидно-клеточная инфильтрация стромы. Дистрофические и некротические изменения канальцевого эпителия (ув.280, окрашено гематоксилином и эозином)

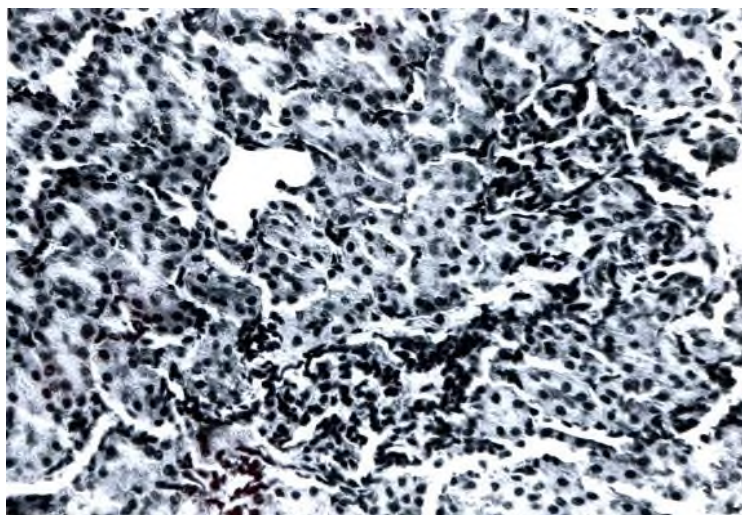


Рис. 7. Воспалительно-клеточная инфильтрация гломерул (ув.112, окрашено гематоксилином и эозином)

Результаты подострого эксперимента (4 нед.) выявили нарастание физиологических изменений: двигательные (локомоции уменьшились на 39%), а эмоциональные характеризовались дальнейшим увеличением груминга (+61%) и присоединившимся к ним увеличением дефекации (на 40%) и уринации (на 29%). На системном уровне было выявлено уменьшение содержания адреналина в печени и надпочечниках, но увеличивался норадреналин в печени в 2,2 раза, оставаясь в сердце на уровне двухнедельного срока, что свидетельствует о компенсаторных изменениях сердечно-сосудистой системы. Активация симпато-адреналовой системы вызывает изменения показателей каликреин-кининовой системы; активность кининаз продолжает увеличиваться до 68% и присоединяется увеличение активности калликреина (на 60%) – фермента, активирующего свободные кинины, что также свидетельствует о компенсаторных изменениях сосудистой системы (в основном периферической). Активность ферментов в этот период значительно снижена, по сравнению с двухнедельным сроком.

Со стороны углеводного обмена – уровень молочной кислоты остается высоким и присоединяется увеличение уровня глюкозы (на 39%), что свидетельствует о сохраняющейся гипоксии тканей и накоплении недоокисленных продуктов. Со стороны липидного обмена уровень  $\beta$ -ЛП остается как при двухнедельном эксперименте и присоединяется увеличение общих липидов, что указывает на то, что энергетические потребности организма реализуются переходом с углеводного на липидный обмен. Кроме этого появляются метаболиты азотистого обмена: увеличение мочевины и креатинина на 21%, что свидетельствует о токсическом влиянии пыли титанового шлака не только на печень (изменения ферментов), но и на почки. Так, увеличение ЩФ указывает на поражение проксимальных канальцев почек.

Из показателей минерального обмена продолжал увеличиваться кальций (на 92%) и хотя уровень оксипролина несколько уменьшался, по сравнению с

двухнедельным сроком, следует предполагать токсическое поражение соединительной ткани, в том числе костной.

На органном уровне в этот срок эксперимента следует отметить продолжительное увеличение прямого билирубина на 38% и присоединившееся к нему увеличение общего билирубина, что объясняется токсическим влиянием на печень. У экспериментальных животных с интратрахеальным введением пыли титанового шлака в подостром опыте (4 недели) выявлено морфологически:

- в легких – тяжелое поражение бронхов вплоть до облитерирующего бронхиолита, для которого были характерны изменения в виде продуктивной реакции лимфоидной ткани. Нарастание ателектазы (рис.8, рис.9);

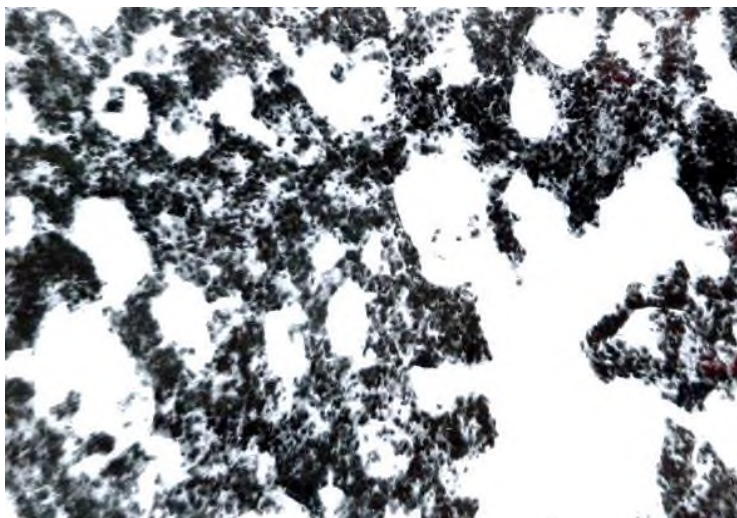


Рис. 8. Облитерация просвета мелких бронхов с перибронхиальной лимфоцитарной продуктивной реакцией. Множественные очаги ателектазов (ув.112, окрашено гематоксилином и эозином)



Рис. 9. Продуктивно-деструктивный эндоваскулит. Облитерация просвета. Периваскулярный отёк (ув.280, окрашено гематоксилином и эозином)

- в печени появились признаки перестройки печеночной ткани: в просвете расширенных и полнокровных синусоид пролиферировали крупные

печеночные макрофаги, балочное строение печени нарушалось; были выражены признаки анизоцитоза и анизокариоза (рис.10);

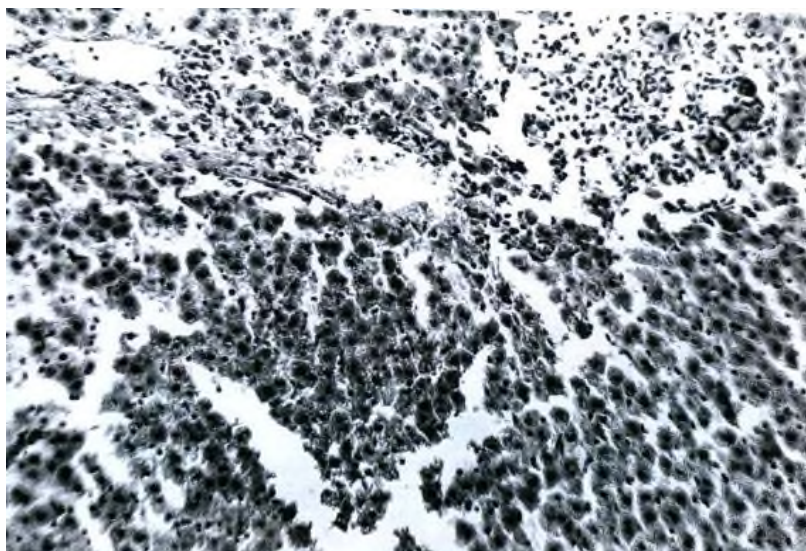


Рис. 10. Массивный коагуляционный некроз гепатоцитов. Пристеночная агрегация эритроцитов в центральной вене. Отёк стромы (ув.112, окрашено гематоксилином и эозином)

- в почках наблюдалось стихание острых процессов морфологических изменений и происходила трансформация последних в хронический тубулоинтерстициальный нефрит (рис.11).

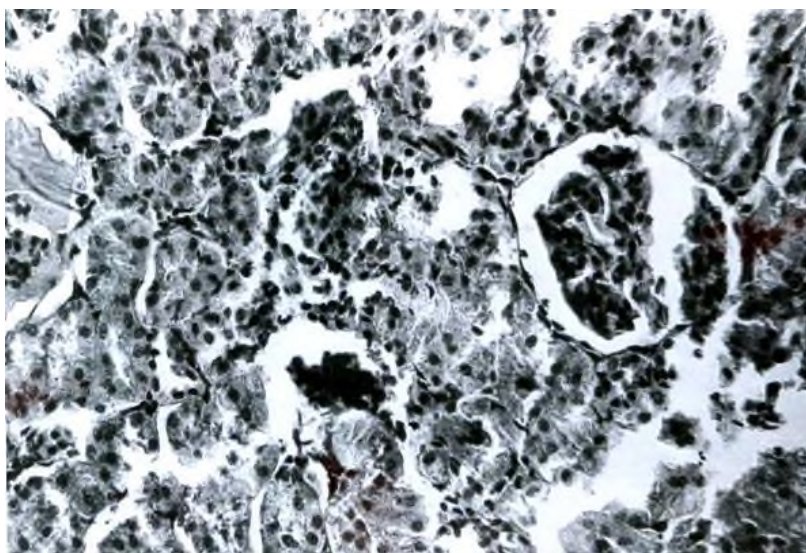


Рис. 11. Очаговая лимфоидно-клеточная инфильтрация стромы. Склерозирование и сморщивание отдельных клубочков. Межкапиллярные спайки с фрагментацией гломерул (ув. 280, окрашено гематоксилином и эозином)



У экспериментальных животных с интратрахеальным введением 50 мг пыли титанового шлака через 12 недель выявили дальнейшее уменьшение двигательной активности животных (на 54%) и увеличение эмоциональной напряженности по всем трем показателям, особенно по грумингу (до 86%). На системном уровне выявлена активность двух основных звеньев симпато-адреналовой системы (А и НА), особенно в ткани печени (А – в 4 раза, НА – в 2,5 раза) и в надпочечниках (А – на 46%, НА – на 77%), НА в сердце оставался на уровне четырехнедельного эксперимента. Эти изменения характеризуют компенсаторные сдвиги в организме животных на новом, патологическом уровне регуляции. Последующая активация калликреин-кининовой системы выявила увеличение фермента, активирующего данную систему (каликреина) в 2,2 раза, что свидетельствует о нарушении не только в общей системе кровотока (норадреналин), но и в периферической системе кровообращения. Продолжалась дальнейшая активация ферментной системы, что выражалось в дальнейшем увеличении ЩФ, ЛДГ и ГГТФ, имеющих диагностическое значение при поражениях печени и сердца. Последнее подкрепляется увеличением активности в этот период КФК на 64%.

Резкое увеличение в этот срок эксперимента  $\alpha$ -амилазы (в 2,35 раза) свидетельствует о вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы. Выявленные изменения закономерно вызывали нарушения обменных процессов: азотистого – дальнейшее увеличение мочевины (на 33%), креатинина (на 35%), что указывает на нарушения в аминокислотном обмене и функции почек. Со стороны углеводного обмена оставались высокими уровни глюкозы в крови (на 42% выше нормы), молочной кислоты (в 2 раза) и пировиноградной кислоты (на 27%). Уровень показателей общих липидов и  $\beta$ -липопротеидов несколько был уменьшен по сравнению с четырехнедельным сроком (увеличены на 18 и 17%). Показатель соединительнотканых белков – ОП – оставался увеличенным в 2,2 раза. Со стороны обмена микроэлементов продолжали увеличиваться Са до 2,4 раза, Р неорганический до 2,5 раза, оставался высоким уровень Fe (до 84%) и увеличивался Сl ион до 59%.

Морфологически через 12 недель интратрахеального введения пыли титанового шлака было выявлено дальнейшее прогрессирование гистологических изменений со стороны следующих органов:

- в легких – ранее выявленные изменения сочетались с все более усиливающимся пневмофиброзом, который приводил к тому, что структура легочной ткани на большинстве участков полностью или почти полностью утрачивалась. Преобладал тотальный фиброз, который чередовался с участками макро- и микрокистоза (рис.12);

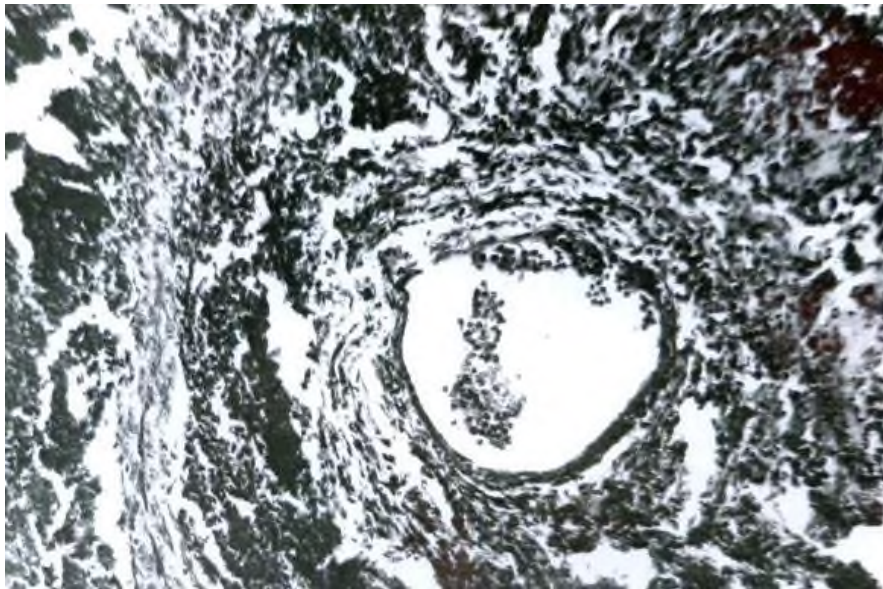


Рис. 12. Диффузный перибронхиальный фиброз и пневмофиброз

- в печени – деструктивные изменения нарастали параллельно тканевой перестройке, это проявлялось гипоксемическим поражением паренхимы. Отмечалось сморщивание паренхимы печени и формирование очагов фиброза (рис.13);

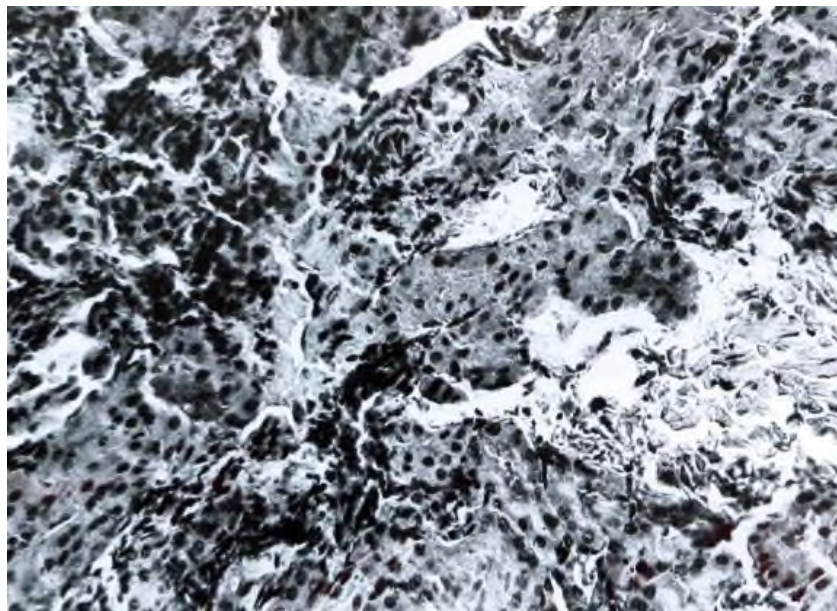


Рис. 13. «Сморщивание» и фиброз стромы (ув.112, окрашено гематоксилином и эозином)

- в почках отмечалось истончение коркового слоя, атрофия и облитерация канальцев, особенно проксимальных (биохимически – увеличение ЩФ). Утолщение и сморщивание базальных мембран эпителиальных клеток, их гиалиновое перерождение и слищивание. Развивались диффузные

склеротические изменения. Происходило рубцовое сморщивание интерстиция и массовая гибель канальцев (рис.14).

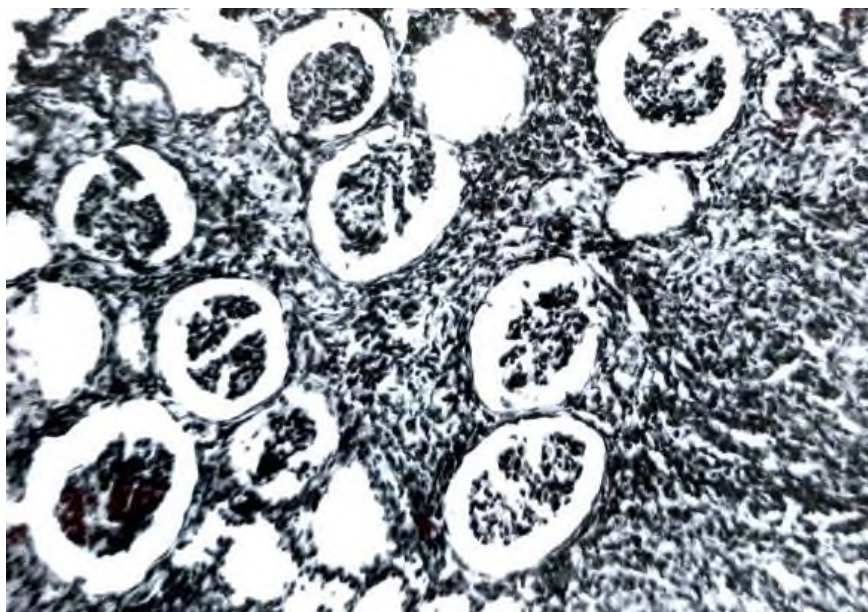


Рис. 14. Диффузная фибропластическая реакция в корковом слое почки с переходом в склерозирование и фиброз паренхимы (ув.112, окрашено гемотоксилином и эозином)

Таким образом, интратрахеальное введение 50 мг пыли титанового шлака вызывало в организме экспериментальных животных физиологические, биохимические и морфологические изменения. Из физиологических показателей в остром периоде (2 нед.) выявили уменьшение двигательной активности (локомоции) и увеличение эмоциональной напряженности (груминг). Патогенетическими из числа изученных являются: при остром эксперименте - увеличение А в печени, Fe, молочной кислоты, ЩФ, Р неорганического – в крови, ОП – в моче.

При подостром эксперименте (4 нед.) выявили нарастание эмоциональной активности (груминг, дефекация и уринация) и снижение двигательной активности (локомоции), патогенетически обоснованными биохимическими показателями, из числа изученных были: увеличение норадреналина в печени, Р неорганического, молочной кислоты в крови и ОП – в моче, а также Fe, ЩФ и активности калликреина в крови.

При хроническом эксперименте выявили дальнейшее уменьшение двигательной активности животных (локомоции на 54%) и увеличение эмоциональной напряженности по всем трем показателям, особенно по грумингу (до 86%), патогенетическими являются: увеличение А в печени, НА – в печени и надпочечниках, активности калликреина в крови и ОП в моче, а также увеличение активности  $\alpha$ -амилазы, ЩФ, ЛДГ и содержания общих липидов (рис.15).

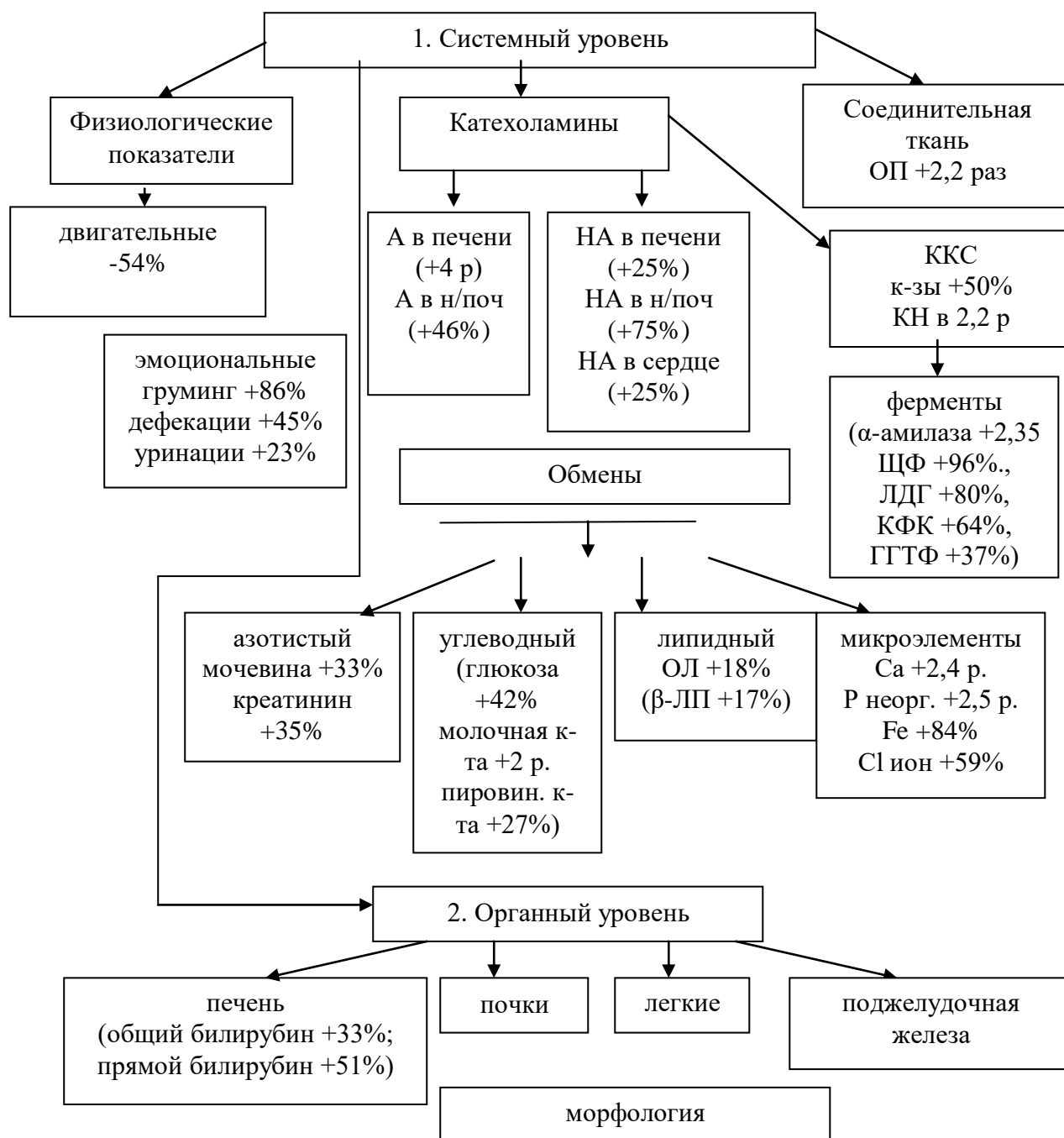


Рис 15. Метаболические изменения в организме животных при интратрахеальном введении 50 мг пыли титанового шлака, через 12 недель эксперимента (хронический опыт)

Морфологически: введение пыли титанового шлака вызывало в легких – динамично развивающийся катарально-десквамативный эндобронхит и бронхиолит с последующей трансформацией в хронический атрофический бронхит склерозирующего типа. В печени – динамическое развитие асептического реактивного гепатита с трансформацией в постнекротический цирроз печени, со структурной перестройкой печеночной ткани – выраженными некротическими и дистрофическими изменениями гепатоцитов, с последующим снижением функциональной активности гепатоцитов.

В почках выявлено развитие острого токсического тубулоинтерстициального нефрита с последующей хронизацией процесса с исходом в диффузный нефросклероз.

#### **Глава 4. Натурный эксперимент на животных, находившихся на территории цехов 1,2 и 3 АО «УК ТМК»**

С целью приближения эксперимента к производственным условиям нами был поставлен натурный эксперимент на животных – с помещением экспериментальных животных (белых крыс) в основные цеха производства АО «УК ТМК»:

- цех №1 – по производству магнезия;
- цех №2 – по производству тетрахлорида титана;
- цех №3 – по производству титановой губки.

Сроки эксперимента 2, 4, и 12 недель. Животные помещались в специальные клетки, находящиеся на уровне дыхательного аппарата рабочих.

В цехе № 1, кроме пыли титанового шлака, на животных воздействовали повышенная температура, теплоизлучение, газовыделение. Физиологические и биохимические исследования, полученные при забивке экспериментальных животных в натурном эксперименте, проявляли однонаправленность с данными, полученными при интратрахеальном введении пыли титанового шлака, однако выраженность этих изменений была ниже в натурном эксперименте. В натурном эксперименте четко прослеживаются стадии адаптационного процесса: через 2 недели – стадия адаптации, через 4 недели – стадия резистентности и через 12 недель – неудовлетворительная адаптация (концепция общего адаптационного синдрома Селье и общая теория адаптации Баевского). Так, через 2 недели физиологические показатели изменились в сторону уменьшения двигательных (локомоции на 33%), а эмоциональная активность увеличивалась (груминг на 28%), катехоламины в печени увеличивались через 2 недели (А – в 2 раза, НА – на 62%) и в надпочечниках; через 4 недели – уровни их снижались до 50% (А в печени) и 54% (НА в печени) и через 12 недель опять резко увеличивались (адаптация на новом уровне регуляции). При этом А в печени увеличивался в 2,4 раза, НА – на 79%, в надпочечниках НА увеличивался на 51% и в сердце – на 17%.

Изменения катехоламинов вызывали активацию калликреинового звена ККС (увеличение КН на 12%), что в свою очередь вызывало лабильзацию клеточных мембран и увеличение в крови активности внутриклеточных ферментов (ЩФ – на 59%, ЛДГ – на 32%, КФК – на 39%).

Изменения уровня катехоламинов вызвало нарушение метаболизма всех видов обмена (углеводного – с увеличением глюкозы на 44% и молочной кислоты на 65%; липидного – с увеличением  $\beta$ -липопротеидов на 33% и ХС на 24%; азотистого обмена – с увеличением мочевины на 22% и креатинина на 19%, а также обмена микроэлементов – увеличение Р неорганического на 62%, СL иона на 47% и кальция на 28%).

Результаты натурального эксперимента сроком 4 недели, по сравнению с 2-х недельным сроком, выявили дальнейшее снижение физиологических показателей – кроме локомоции снижались и стойки – на 30%. Параллельно увеличивалась тревожность животных, что эмоционально выражалось в дальнейшем увеличении груминга в 1,7 раза, а также в этот период увеличивались уринации (на 50%) и дефекации (на 23%). На фоне уменьшения катехоламинов (стадия резистентности адаптации) происходила перестройка метаболических процессов, выражающихся в перестройке периферического кровообращения (увеличение КН на 35%, активности кининазы на 28% и ПКН на 22%), что вело к увеличению ферментов в крови –  $\alpha$ -амилазы – в 2,6 раз, АсАТ – на 27%.

Со стороны показателей углеводного обмена – несколько уменьшился уровень глюкозы и молочной кислоты. Липидный обмен характеризовался некоторым уменьшением  $\beta$ -липопротеидов, но увеличением ХС (до 28%) и триглицеридов (на 52%), что свидетельствует о переходе энергетических ресурсов с углеводного на липидный. Увеличивалось также содержание Р неорганического (до 2-х раз) и Са (до 89%) в крови.

Несколько уменьшился уровень оксипролина, но все – таки оставался выше контроля на 65%, что указывает на дистрофические изменения соединительно-тканых структур организма животных.

Через 12 недель эксперимента у животных, находившихся в 1 цехе, физиологические показатели несколько стабилизировались, по сравнению с 4-х недельным экспериментом – локомоции и стойки (двигательные показатели уменьшились до 12%), также как и эмоциональные показатели.

Повторный пик увеличения катехоламинов приводит к повторной активации ККС (увеличение активности кининаз и калликреина), что в свою очередь поддерживает лабильзацию клеточной мембраны и увеличение  $\alpha$ -амилазы в 2 раза, АсАТ – на 71% и ГГТФ – на 52%.

Токсическое воздействие производственных факторов вызывает дальнейшее увеличение молочной кислоты (до 81%) и дальнейшее увеличение триглицеридов (до 71%), Р неорганического и кальция.

Уровень оксипролина увеличен на 43%, то есть несколько меньше, чем у 4-х недельных животных, что, по-видимому, можно связать с нарастанием склерозирования в соединительной ткани (оксипролин из растворимой фракции переходит в нерастворимую).

У животных, находящихся в цехе № 2 (по производству тетрахлорида титана), через 2 недели эксперимента установлены однонаправленные, но несколько менее выраженные изменения нейро-гуморальной регуляции и метаболизма, по сравнению с цехом № 1. Физиологические показатели – уменьшение двигательной активности и увеличение эмоциональной реактивности были несколько меньше изменены. Однако, уровень адаптационного гормона – А в печени был также высок (в 2 раза) и для этого цеха характерно увеличение НА в сердце (на 18%) и АсАТ (на 14%). Активация углеводного и липидного обменов также была ниже, чем в 1 цехе. Характерным

было увеличение триглицеридов – легко мобилизованных липидов для энергетических нужд.

У животных, находившихся на территории цеха № 2 – 4 и 12 недель изменения были однонаправленными с данными в цехе № 1, но менее выраженными. Снижение двигательной активности (локомоции), увеличение эмоциональной активности (груминг, уринация). Отличительной особенностью были изменения метаболизма НА в сердце, АсАТ в крови и увеличение креатинина, что указывало на то, что в данном цехе точками приложения производственных факторов являются сердце и почки.

У животных, находившихся в цехе № 3 (по производству титановой губки), выявлена однонаправленность физиологических и биохимических изменений в биологических жидкостях организма животных, но изменения были значительно меньшими, чем в цехе № 2. Отличительной особенностью через 2 недели было уменьшение двигательной активности, увеличение эмоциональной напряженности, увеличение молочной кислоты, ТГ,  $\beta$ -липопротеидов и Р неорганического больше и увеличение скринингового фермента почек – ГГТФ и ЛДГ по сравнению с животными, находившимися во 2 цехе, что, по-видимому, предполагает большую заинтересованность печеночной ткани при адаптивных перестройках.

У животных, находившихся на территории цеха № 3, в 4-х недельный эксперимент увеличивалась эмоциональная реактивность, особенно дефекация и уринация, А и НА в печени уменьшались, а в надпочечниках увеличивались, что указывает на интенсификацию синтеза КА. Продолжающееся увеличение ЛДГ и ГГТФ, увеличение общего билирубина указывает на токсическое поражение печени. Уменьшение показателей углеводного обмена и увеличение показателей липидного обмена (ТГ на 52%) подтверждает нарастающий переход энергообеспечения с углеводного на липидный. Из микроэлементов увеличивается Р неорганический – в 2 раза.

Через 12 недель от начала эксперимента, по сравнению с 4-х недельным сроком, выявлено увеличение эмоциональной напряженности. Увеличивался НА в сердце (+13%) и уменьшились А и НА в надпочечниках, что свидетельствует об опустошении депо КА, вследствие их повышенной потребности. Активируются все звенья ККС – КН в 2 раза, кининазы – на 40%, что ведет к уменьшению предшественника ПКН (на 41%) и повышенному образованию свободных кининов (уменьшение брадикининогена на 45%). Лабильзация мембран вызывает увеличение  $\alpha$ -амилазы – в 2,1 раза, что свидетельствует о повышении функции поджелудочной железы. Из показателей углеводного обмена следует отметить нарастание молочной кислоты как следствие гипоксии тканей и незавершенного гликолиза, липидного – продолжающееся увеличение  $\beta$ -липопротеидов (на 21%). Увеличение показателей азотистого обмена (креатинина на 20%) свидетельствует о поражении почек у животных. Увеличение Р неорганического в 2,1 раз, Са – в 2 раза указывает на дистрофические процессы в костной ткани.

Таким образом, результаты натурального эксперимента (с помещением животных на территориях цехов № 1, № 2 и № 3) выявили общетоксическое действие промышленных факторов и действие пыли: наиболее выраженное в цехе № 1, менее выраженное в цехе № 2 и наименее выраженное в цехе № 3.

Из физиологических показателей у животных в цехе №1 через 2 недели снижаются локомоции, через 4 и 12 недель происходит дальнейшее снижение локомоций и стоек. Эмоциональная активность увеличивается через 2 недели (груминг), а через 4 и 12 недель не только груминг, но и уринация и дефекация. Патогенетическими показателями в цехе № 1 являются: через 2 недели – увеличение А и НА в печени, активация внутриклеточных ферментов, увеличение атерогенных липидов и изменение азотистого обмена и оксипролина. Через 4 недели – уменьшение НА в печени на фоне активации ККС и перестройка общего метаболизма (ферментного, углеводного, липидного, азотистого, пигментного). Через 12 недель отмечали повторную активацию А и НА – изменения КА соответствуют стадиям адаптационного процесса на фоне дальнейшей активации метаболизма.

В цехе № 2 однонаправленные изменения имели меньшую выраженность, но особенностями были снижение двигательной активности и увеличение эмоциональной напряженности, увеличение легко мобилизуемых липидов – ТГ. Через 4 и 12 недель – особенностями были изменения НА и ферментов в сердце и почечных ферментов.

У животных, находившихся в цехе № 3, изменения были меньше выражены, чем в цехе № 2, на ранней стадии особенностями явились изменения физиологических показателей – увеличение эмоциональной напряженности, увеличение скрининговых ферментов печени, молочной кислоты, атерогенных липидов. В более поздние стадии опыта (через 4 и 12 недель) стадия компенсации проявлялась уменьшением КА в надпочечниках и увеличением НА в сердце.

Увеличение ферментов и показателей ККС указывали на нарушение функции почек и поджелудочной железы.

## **Глава 5. Биохимические показатели у стажированных рабочих АО «УК ТМК»**

Результаты выявленных в остром, подостром и хроническом экспериментах (при введении интратрахеально пыли титанового шлака), а также при натурном эксперименте (с помещением экспериментальных животных на территории цехов № 1, № 2 и № 3) приоритетных тестов выявили общую направленность адаптационных и компенсаторных показателей у здоровых рабочих. Так, если экскреция адаптационного гормона (А) и медиатора кровообращения (НА) тестировалась в пределах нормальных колебаний, но выявлялись существенные изменения в метаболизме КА: предшественник КА – Д был уменьшен на 24,5%, медиатор ЦНС – дофамин – на 23%, соответственно были нарушены превращения ДА в НА (-23%), Д/ДА (-



16%) и отношение предшественника к общей сумме гормонов и медиаторов  $\frac{Д}{А + НА + ДА}$  (-19%).

Таким образом, можно предположить, что симпато-адреналовая регуляция у рабочих АО «УК ТМК» функционирует в определенной напряженности, осуществляя и регулируя адаптацию к производственным факторам.

Однако параллельно наблюдали определенные изменения других регулирующих систем: калликреин-кининовой (КН +2,2 раза), ферментного профиля, характеризующего метаболизм в печеночной и сердечной тканях – увеличение ГГТФ на 63%, АсАТ на 57%. В печеночной ткани это подтверждается увеличением прямого билирубина (+26%).

Энергетический обмен характеризовался накоплением промежуточных продуктов – молочной (+54%) и пировиноградной (+25%) кислот, что свидетельствует о гипоксии тканей организма, когда гликолиз идет не до конечных стадий в виду кислородного голодания. Отмечается увеличение уровня общих липидов на 27%.

Деструктивные изменения в соединительно-тканых структурах характеризовались увеличением ОП (на 44%), в почечной ткани – появлением креатинина (+9%).

Увеличение Mg в крови на 24%, по-видимому, характеризовалось его повышенной концентрацией в рабочих помещениях.

Таким образом, общий анализ приоритетных тестов у рабочих выявил однонаправленность с данными эксперимента, но количество тестов значительно уменьшено ввиду того, что у здоровых рабочих более высокоорганизованные уровни адаптации и компенсации, чем у животных.

Для характеристики динамики адаптационных изменений у здоровых рабочих нами анализированы изучаемые комплексы показателей по стажу.

Так, при стаже до 3-х лет – экскреция КА в пределах нормы, но имеется тенденция к уменьшению Д, что свидетельствует о повышенном расходе КА, а также тенденция к увеличению образования А (гормона адаптации) из НА в процессе синтеза.

Адаптационные изменения в организме рабочих свидетельствуют об изменении периферического кровообращения (увеличение КН в 2 раза) и повышение его предшественника – ПКН на 19%.

О нагрузке на печень и сердце свидетельствуют изменения АсАТ (на 39%), на печень – прямого билирубина (на +22%).

О гипоксии внутренних органов говорят увеличение молочной (на 54%) и пировиноградной (на 22%) кислот.

О тенденции перехода энергообеспечения на липидный свидетельствует увеличение общих липидов на 15%,  $\beta$ -ЛП на 11%.

Из микроэлементов установлено увеличение Mg на 25%.

При стаже 3-5 лет, по сравнению с 3-х летним стажем, выявленные изменения несколько стабилизируются: КН увеличилась в 1,5 раза, хотя

связанные с белком его формы ПКН увеличиваются на 34% на фоне снижения общей кининазной активности на 38%. Из ферментного спектра наиболее увеличивалась активность АсАТ (на 89%) и продолжали увеличиваться прямой билирубин и магний. Увеличивался креатинин. Эти изменения, по-видимому, характеризуют фазу резистентности стресса.

При стаже 6-10 лет выявленные изменения вторично активизируются. Уменьшается предшественник КА – Д на 33%, что характеризует повышенную потребность организма в КА. Резко увеличивается переход Д в ДА (медиатор ЦНС). Вторично активизируется ККС, что проявляется увеличением КН в 2,4 раза и активности кининаз на 20%.

Ферментный профиль характеризуется активностью ГГТФ в 2 раза, АсАТ на 72% и АлАТ на 21 %, что отражает активацию метаболизма в печени и сердечной мышце.

Значительно увеличивается молочная кислота (на 84%).

Активируется жировой обмен – общие липиды увеличиваются на 26%, β-ЛП – на 13%. Продолжает увеличиваться креатинин (на 12%).

Из микроэлементов увеличивается магний – на 30%.

Выявленные изменения свидетельствуют о компенсаторных изменениях в организме рабочих к факторам рабочей среды.

При стаже свыше 10 лет наблюдали значительное уменьшение предшественника КА – Д на 52% и ДА – на 25%.

Активность калликреина продолжает нарастать в 2,7 раз.

Резко увеличивается активность ГГТФ (в 3 раза), АсАТ (на 23%), прямой билирубин, молочная кислота – на 60%, креатинин – на 9%.

Деструктивные процессы отражались в увеличении ОП на 44%.

При данном стаже значительно увеличиваются общие липиды – на 57%.

Из микроэлементов увеличивалось соединение железа – на 26%.

Выявленные изменения, по-видимому, характеризуют переходную стадию от компенсаторных изменений к предпатологическим.

Анализ выявленных изменений у рабочих, работающих в цехах № 1, № 2 и № 3 выявил наибольшие изменения у рабочих в цехе № 1 (увеличение КН в 3,3 раза, ГГТФ – в 2 раза, молочной кислоты – на 68%, ОП в моче – на 74%, ОЛ – на 32%, β-ЛП – на 22%, билирубин прямой – на 37% и железа – на 33%).

Несколько меньшими были изменения показателей у рабочих в цехе № 3 (увеличение КН в 2,2 раза, ГГТФ – на 60%, АсАТ – на 36%, КФК – на 32%, молочной кислоты – на 53%, ОП в моче – на 43%, ТГ – на 29%) и в цехе № 2 (увеличение КН в 2 раза, ГГТФ – на 48%, АсАТ – в 2,4 раза, молочной кислоты – на 62%, ОП в моче – на 35%, ОЛ на 36%, увеличение магния – на 17%).

## **Глава 6. Межсистемные и внутрисистемные показатели в корреляционной матрице.**

Кроме корреляционной оценки был проведен качественный анализ корреляционных матриц у здоровых рабочих ТМК в зависимости от стажа работы при различных условиях воздействия профессиональных вредностей.

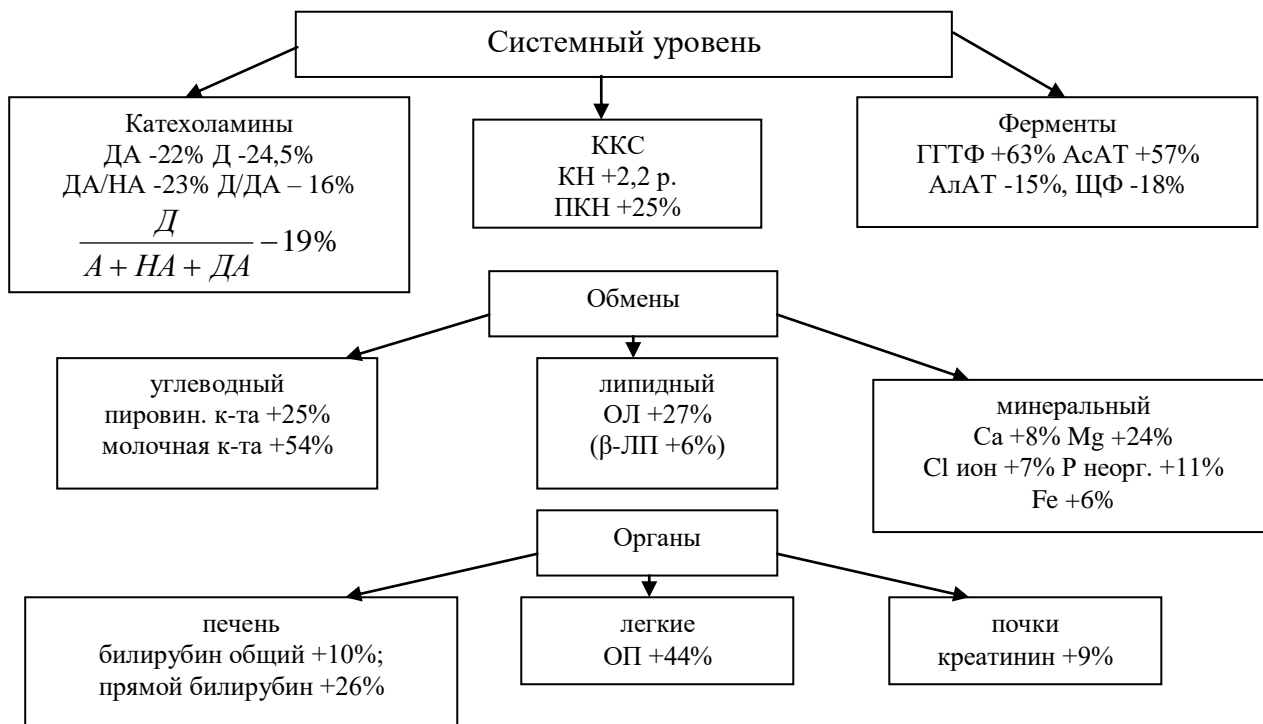


Рис 17. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих производства титана

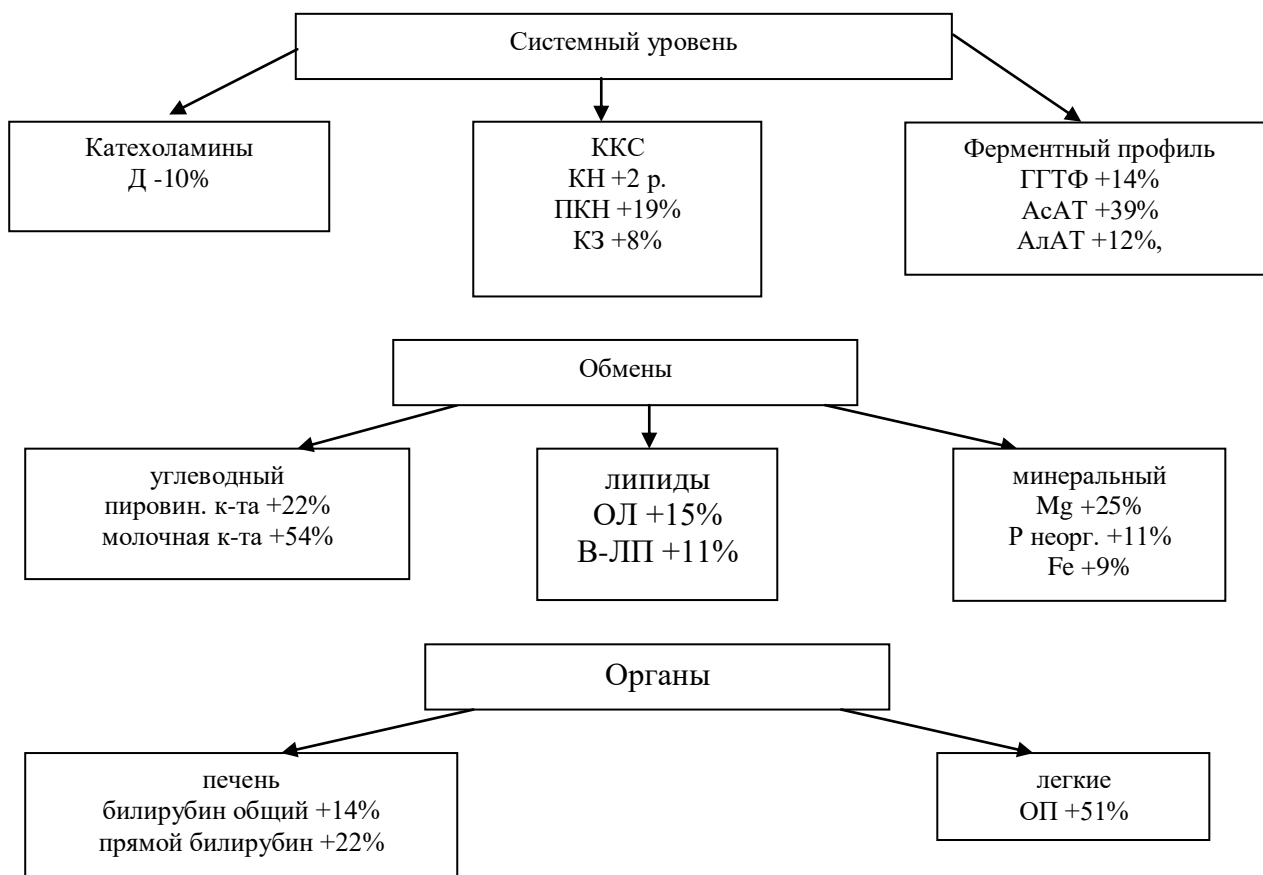


Рис 18. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих со стажем работы до 3-х лет

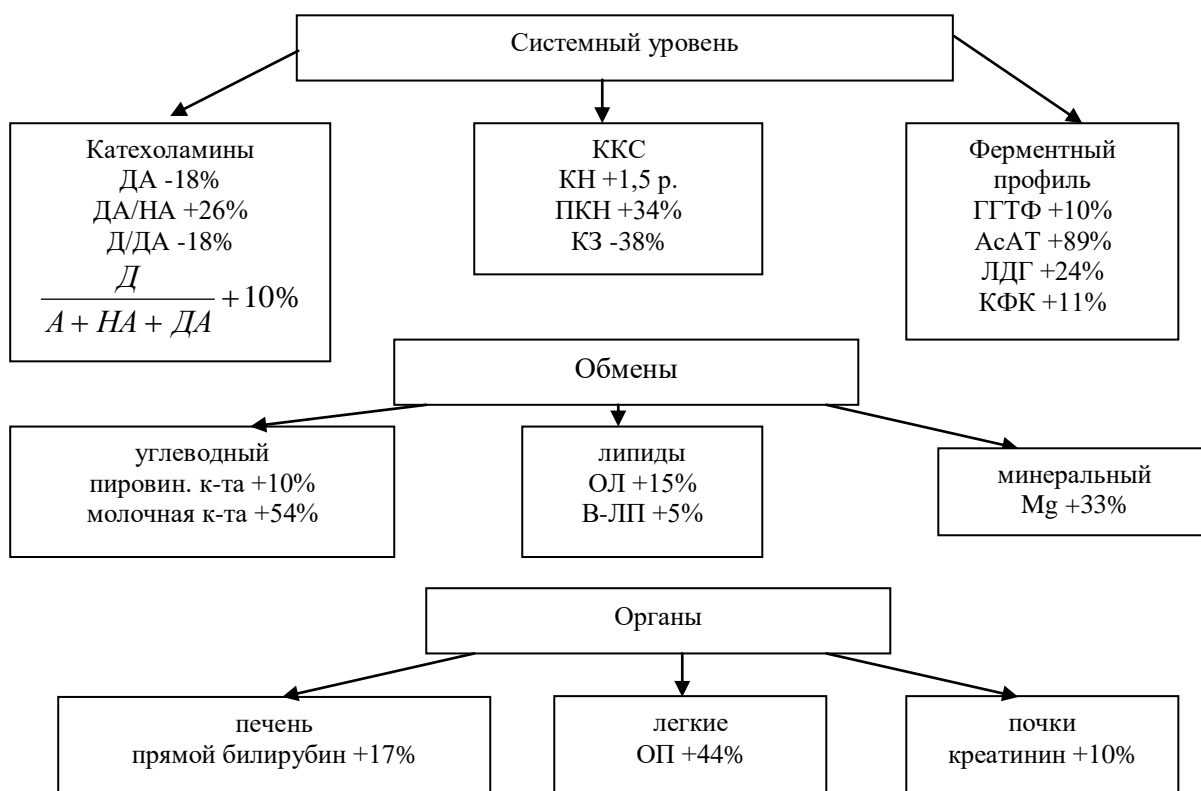


Рис 19. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих со стажем работы от 3-х до 5-ти лет

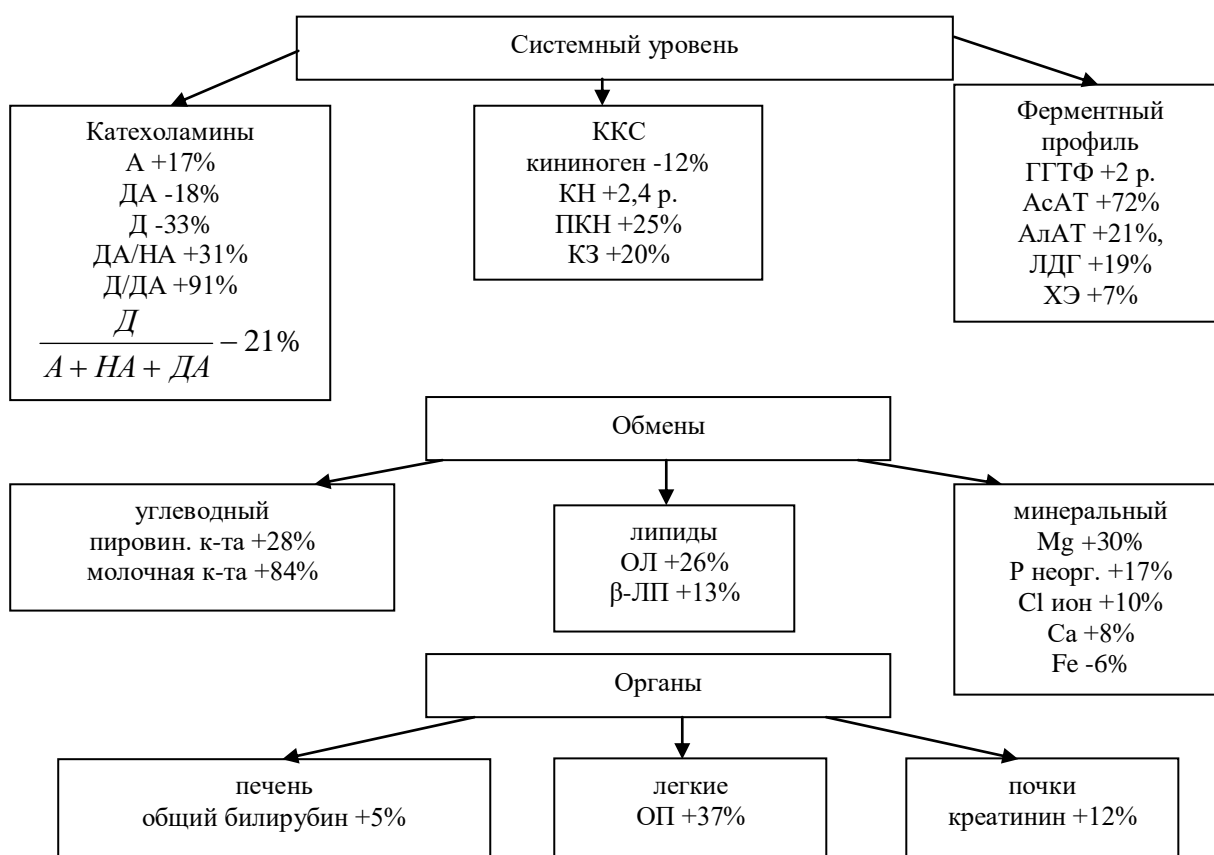


Рис 20. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих со стажем работы 6-10 лет

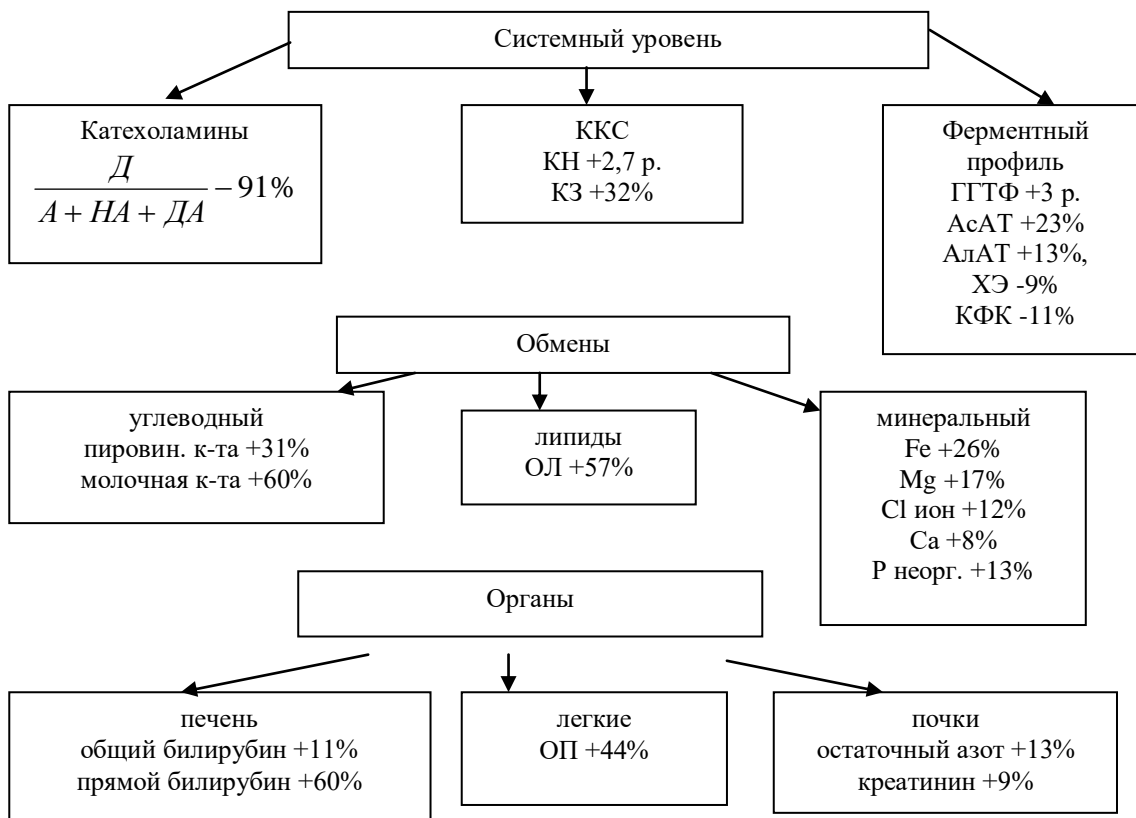


Рис 21. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих со стажем работы 10 и более лет

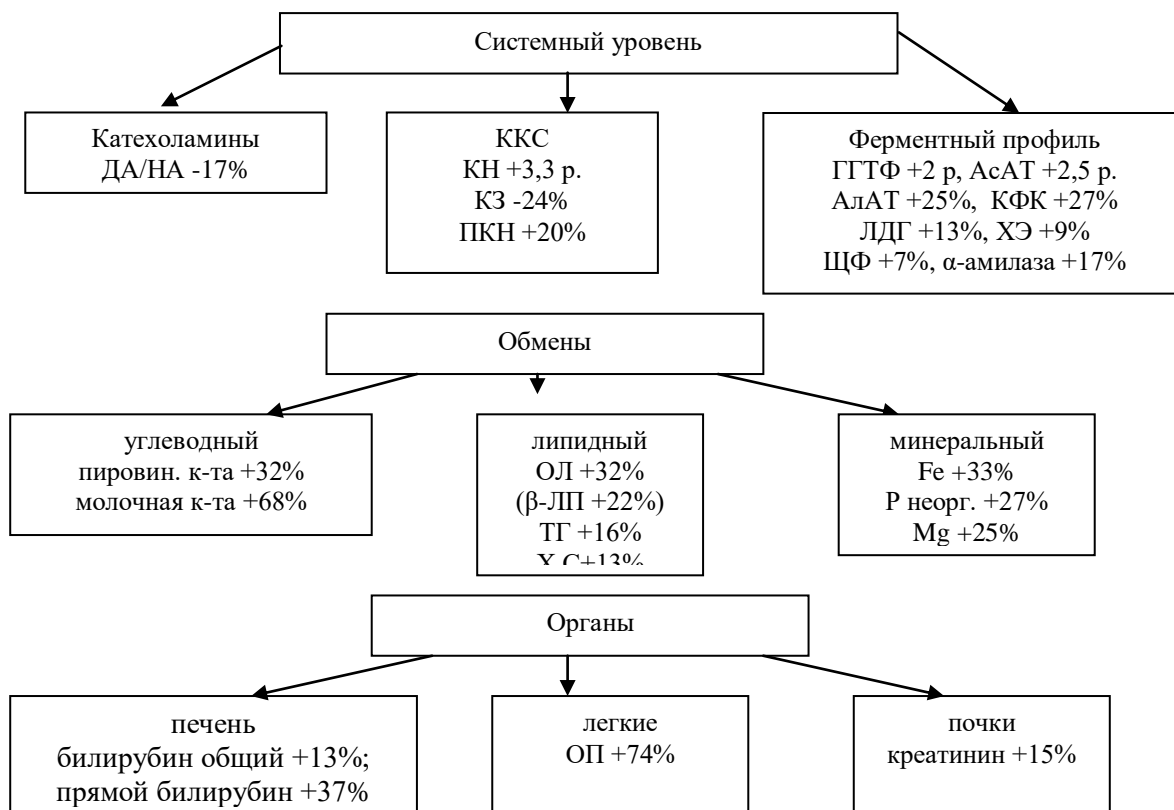


Рис 22. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих цеха № 1 (по производству магния)

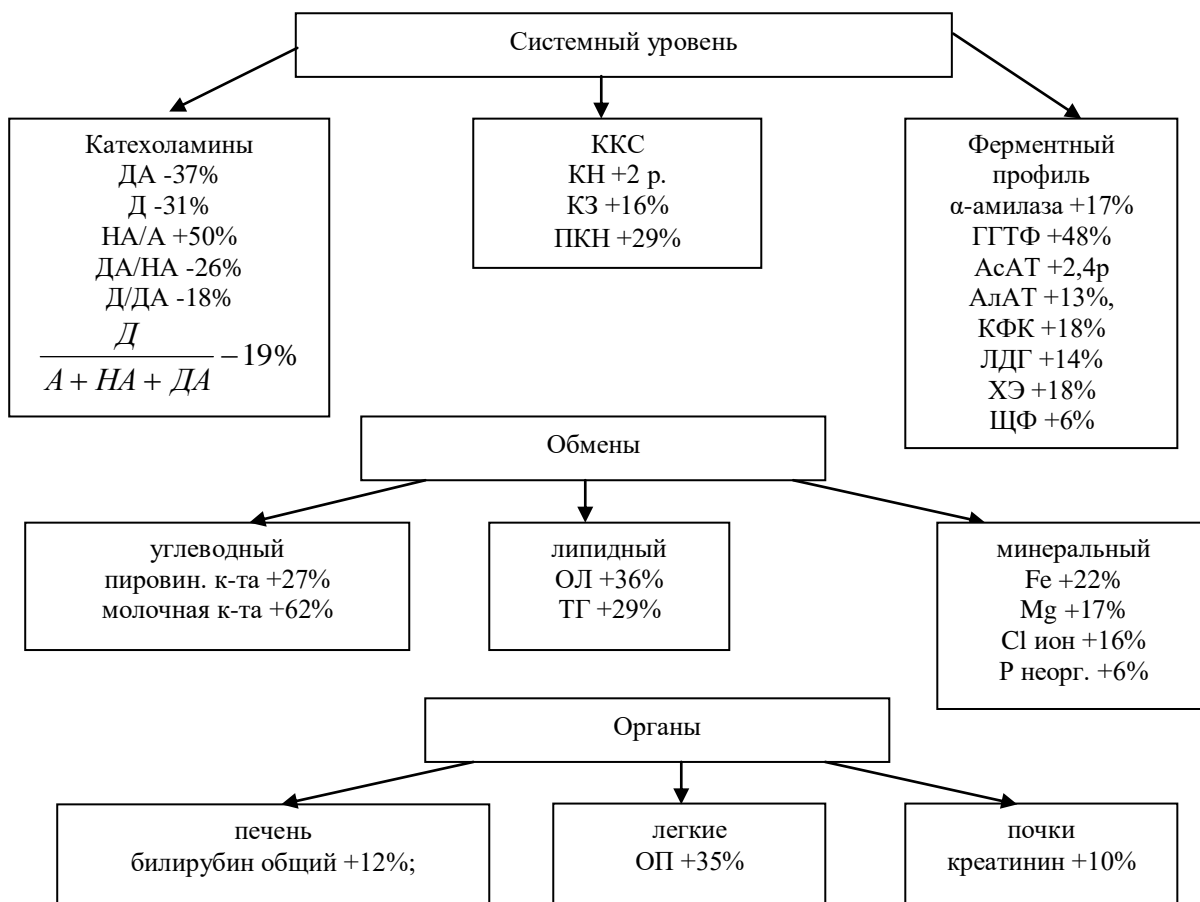


Рис 23. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих цеха № 2 (по производству тетрахлорида титана)

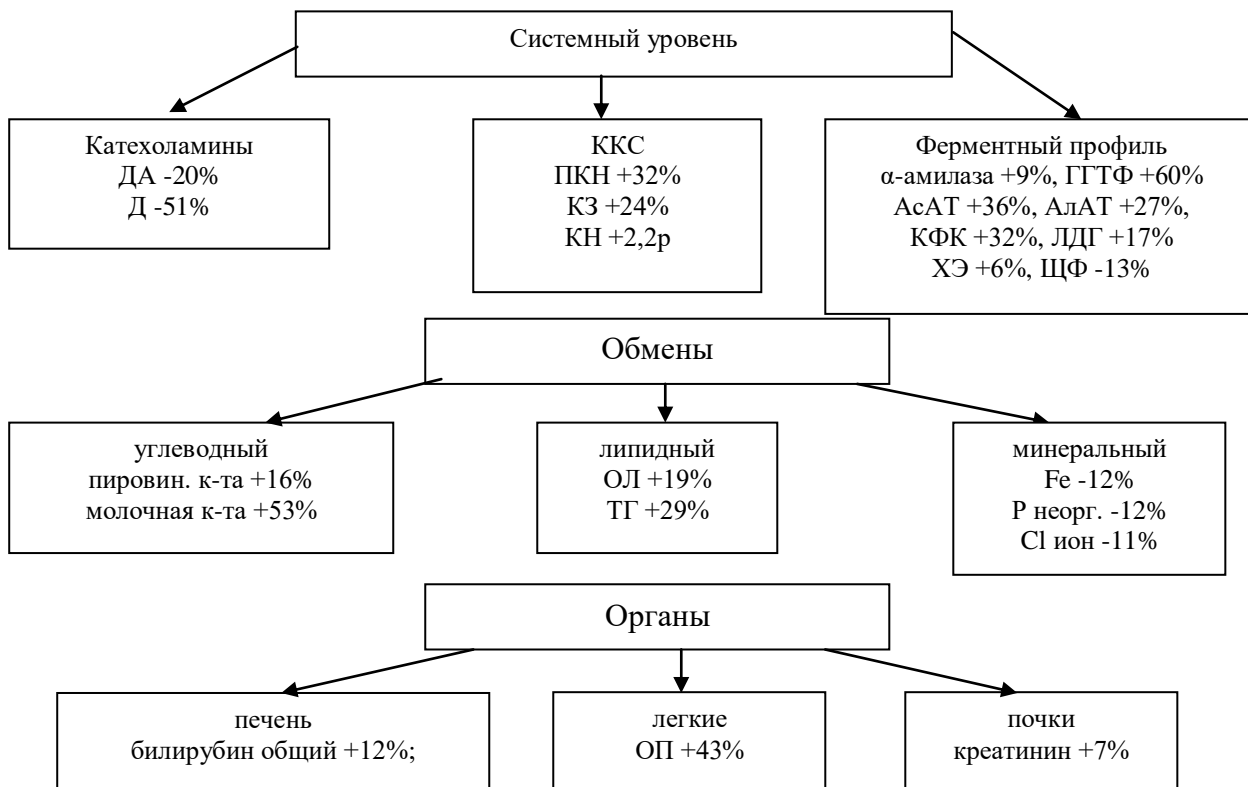


Рис 24. Концептуальная модель формирования стресса и защитных механизмов у рабочих цеха №3 (по производству титановой губки)

## Выводы

1. Экспериментальные исследования, проведенные на белых крысах – самцах путем интратрахеального введения 50 мг пыли титанового шлака, выявили физиологические и патогенетические биохимические тесты, из числа изученных: в остром опыте (2 недели) – уменьшение двигательных и увеличение эмоциональных показателей характеризовали фазу адаптации к стрессу. В подостром опыте - дальнейшее нарастание вышеперечисленных однонаправленных изменений характеризовали фазу компенсации стресса. В хроническом опыте – срыв адаптационных механизмов вызвало дальнейшее уменьшение двигательной активности и увеличение эмоциональной напряженности, при этом приоритетными тестами были увеличение А и НА в печени и надпочечниках, активность КН и ОП в моче. Увеличение активности  $\alpha$ -амилазы, ЩФ, ЛДГ и содержания общих липидов.

2. Анализ морфологических исследований тканей легких, печени и почек лабораторных животных при интратрахеальной затравке пылью титанового шлака показали значительные структурные изменения в них, начиная с ранних сроков эксперимента. Экспериментальная модель острого, подострого и хронического воздействия подтвердила токсичность пыли титанового шлака.

3. Общетоксические действия промышленных факторов были наиболее выражены у животных, находившихся на территории цеха - №1, менее выражены у животных - в цехе № 2 и наименее выражены – в цехе № 3.

4. Физиологическими и патогенетическими показателями у животных, находившихся на территории цеха № 1, явились:

- через 2 недели – уменьшение локомоций и увеличение груминга, увеличение А и НА в печени, увеличение внутриклеточных ферментов, атерогенных липидов, изменение азотистого обмена и увеличение ОП;

- патогенетическими показателями через 4 недели явились - уменьшение локомоций и стоек, увеличение груминга, уринации и дефекации, уменьшение КА в печени на фоне активации ККС и перестройки общего метаболизма;

- через 12 недель – происходит нарастание патогенетических изменений: уменьшение стоек и локомоций, увеличение груминга, уринации и дефекации, повторная активация КА в печени на фоне дальнейшей активации метаболизма (ферментного, углеводного, липидного, азотистого обмена и оксипролина).

5. У животных, находившихся на территории цеха № 2, однонаправленные изменения были менее выражены, но особенностью явилось увеличение эмоциональной напряженности и уменьшение двигательной активности, накопление липидов (ТГ – легко мобилизуемых). Через 4 и 12 недель особенностями были нарастание НА, сердечных и почечных ферментов.

6. У животных, находившихся на территории цеха № 3, изменения физиологических и биохимических показателей были однонаправленными, но менее выраженными, чем в цехе № 2.

7. Полученные изменения в натурном эксперименте физиологических и патогенетических биохимических показателей у рабочих выявили однонаправленность с тестами, определяемыми у животных, находящихся на территории цехов № 1, № 2 и № 3, однако выраженность их была меньше, что объясняется более совершенными механизмами защиты у человека. Анализ биохимических показателей у рабочих в зависимости от стажа работы во вредных условиях производства выявил:

- при стаже работы до 3-х лет – адаптационные изменения кровообращения (по содержанию КН), тенденцию к переходу энергетического обеспечения с углеводного на липидный уровень;

- при стаже работы 3-5 лет выявленные изменения несколько стабилизируются (стадия резистентности);

- при стаже работы 6-10 лет установлены компенсаторные изменения путем вторичного активирования биохимического профиля;

- при стаже работы свыше 10 лет нарастали изменения, характеризующие периферическое кровообращение (по содержанию КН), переход энергетического обеспечения с углеводного на липидный, накопление Mg в организме, которые можно расценивать как донозологические (стадия неудовлетворительной адаптации).

8. Выявленная концептуальная модель и приоритетные тесты адаптивных изменений у рабочих АО «УК ТМК» (имеются внедрения) рекомендованы врачам – профпатологам при проведении периодических ежегодных медицинских осмотров для выявления групп «риска» (при неудовлетворительной адаптации) с целью разработки ранних донозологических профилактических мероприятий (гигиенических и медицинских).

### **Практические рекомендации**

1. Прогностические тесты, выявленные нами, используются при проведении профилактических медицинских осмотров рабочих комбината (есть акты внедрения).

2. Метаболическая концепция, разработанная нами, используется при чтении лекций и проведении практических занятий студентам (есть акты внедрения).

3. Экспериментальная модель, разработанная нами, выявила новые неизученные биохимические показатели адаптации, резистентности и патологической адаптации к производственному стрессу при действии комбинированных факторов производства и используется в научных разработках планируемых НИР.



4. При составлении меню рабочих необходимо ввести витамины и антиоксиданты.

5. Маски рабочие должны менять через каждые два часа.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Дакиева К.Ж. Белково-липидные показатели крови у рабочих титано-магниевого комбината [Текст] / К.Ж.Дакиева //Сб. юбилейной конф. «Вопросы физиологии, гигиены труда и профпатологии». - Караганда, 2004. - С.64-67.

2. Дакиева К.Ж. К вопросу о состоянии липоидного обмена крови у рабочих титано-магниевого производства [Текст] / К.Ж.Дакиева /Сб. Межд. конф. «Проблемы трансграничного загрязнения территорий». - Усть-Каменогорск, 2004. - С.63-65.

3. Дакиева К.Ж. Влияние вредных производственных факторов на углеводный обмен крови рабочих основных профессий [Текст] / К.Ж.Дакиева О.Ю.Якушева, Л.И.Дрожжина, М.М.Сидоренко //Наука и здравоохранение. - Семипалатинск, 2004. - №4. - С.49-50.

4. Дакиева К.Ж. Показатели пигментного обмена крови рабочих ведущих профессий [Текст] / К.Ж.Дакиева //Сб. Респ. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы профессиональной патологии». - Караганда, 2005. - С.213-215.

5. Дакиева К.Ж. Применение показателей белкового обмена крови рабочих при профессиональном отборе [Текст] / К.Ж.Дакиева //Сб. Респ. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы профессиональной патологии». - Караганда, 2005. - С.9-12.

6. Дакиева К.Ж. Особенности изменения липоидного обмена крови по возрастному признаку у рабочих титанового производства [Текст] / К.Ж. Дакиева //Сб. научных трудов «Основные направления развития практического здравоохранения в ВКО». - Усть-Каменогорск, 2005. - С.18-21.

7. Дакиева К.Ж. Некоторые закономерности влияния комплекса вредных производственных факторов на организм работающих [Текст] / К.Ж.Дакиева //Наука и здравоохранение. - Семипалатинск, 2005. - № 4. - С.49-50.

8. Дакиева К.Ж. Изучение показателей крови рабочих основных профессий [Текст] / К.Ж.Дакиева //Наука и здравоохранение. - Семипалатинск, 2005. - №4. - С.31-33.

9. Дакиева К.Ж. Изменение показателей минерального обмена крови рабочих [Текст] / К.Ж.Дакиева //Наука и здравоохранение. - Семипалатинск, 2005. - №3. - С.19-20.

10. Дакиева К.Ж.Нарушения минерального обмена крови рабочих основных профессий [Текст] / К.Ж.Дакиева /Гигиена труда и медицинская экология. - Караганда, 2005. - №2(7). - С.48-52.

11. Дакиева К.Ж. Углеводный обмен крови рабочих в зависимости от стажа работы [Текст] / К.Ж.Дакиева //Гигиена труда и медицинская экология. - Караганда, 2005. - №1(6). - С.33-37.
12. Дакиева К.Ж. Изменение состояния белкового обмена крови рабочих [Текст] / К.Ж.Дакиева //Медицина. - Астана, 2005. - №11. - С.80-81.
13. Дакиева К.Ж. Изменение показателей углеводного обмена крови рабочих [Текст] / К.Ж.Дакиева //Региональный вестник Востока. – Усть-Каменогорск, 2005. - № 2. - С.48-52.
14. Дакиева К.Ж. Некоторые аспекты влияния производственных факторов на организм рабочих [Текст] / К.Ж.Дакиева //Региональный вестник Востока. – Усть-Каменогорск, 2005. - № 2. - С.39-43.
15. Дакиева К.Ж. Биохимические показатели крови рабочих титано-магниевого комбината [Текст] / К.Ж.Дакиева /Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. - Алматы, 2005. - № 2. - С.18-20.
16. Дакиева К.Ж. Изменение биохимического показателя соединительной ткани [Текст] / К.Ж.Дакиева /Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. - Алматы, 2006. - № 4. - С.24-26.
17. Дакиева К.Ж. Экспериментальная оценка токсического действия пыли титанового шлака [Текст] / К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина /Астана медициналық журналы. - Астана, 2006. - № 3. - С.130-132.
18. Дакиева К.Ж. Изменение биохимических показателей крови при острой и подострой затравке пылью титанового шлака [Текст] / К.Ж.Дакиева //Здоровье и болезнь. - Алматы, 2006. - № 3(52). - С.147-149.
19. Дакиева К.Ж. Ферменты крови рабочих титано -магниевого комбината [Текст] / К.Ж.Дакиева //Медицина труда и промышленная экология. - М., 2006. - № 4. - С.45-47.
20. Дакиева К.Ж. Характер изменения картины крови у рабочих титано-магниевого производства [Текст] / К.Ж.Дакиева //Гигиена труда и медицинская экология. - Караганда, 2006. - № 2(11). - С.48-52.
21. Дакиева К.Ж. Изменение показателя соединительной ткани почек рабочих, занятых во вредных условиях труда [Текст] / К.Ж.Дакиева //Сб. Межд. конф. «Проблемы энергосбережения и экологии в промышленном и жилищно-коммунальном комплексах». - Пенза, 2006. - С.228-230.
22. Дакиева К.Ж. Биомониторинг в оценке риска развития профессиональных заболеваний у рабочих титано – магниевого производства [Текст] / К.Ж.Дакиева //Сб. 2 Межд. конф. «Донозология – 2006». - СПб, 2006. - С.105-107.
23. Дакиева К.Ж., Динамика энзимогаммы у рабочих с различным стажем работы [Текст] / К.Ж.Дакиева, Д.М. Джангозина //Здоровье и болезнь. - Алматы, 2006. - № 3(52). - С.37-40.
24. Дакиева К.Ж. К вопросу об изменениях некоторых показателей липидного обмена крови рабочих основных профессий титано-магниевого комбината [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина, З.К.Султанбеков //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - Иркутск, 2006. - № 3(49). - С.114-117.

25. Дакиева К.Ж. Оценка состояния липидного обмена крови рабочих ведущих профессий, при действии комплекса вредных производственных факторов [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина, З.К.Султанбеков //Сб. Респ. научно-практ. конф. «Проблемы медицины труда и промышленной токсикологии в Казахстане». - Караганда, 2006. - С.55-58.

26. Дакиева К.Ж. Донозологическая диагностика в проблеме охраны здоровья рабочих, занятых во вредных условиях труда [Текст] /К.Ж.Дакиева, З.К.Султанбеков /Сб. Межд. конф. «Медико-социальная реабилитация населения экологически неблагоприятных регионов». - Семипалатинск, 2006. - С.136.

27. Дакиева К.Ж. Биохимические показатели к оценке влияния на организм вредных производственных факторов [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина, З.К.Султанбеков, А.Ш.Букунова //Методические рекомендации.- Астана.- 2007.- 19с.

28. Дакиева К.Ж. Прогностические и диагностические методы исследования для выявления групп повышенного риска среди рабочих, контактирующих с комплексом токсических веществ и пылью [Текст] /К.Ж. Дакиева, Д.М.Джангозина, З.К.Султанбеков, А.Ш.Букунова /Методические рекомендации.- Астана.-2007.-20с.

29. Дакиева К.Ж.Патоморфологические изменения в тканях легких экспериментальных крыс, подвергавшихся воздействию пыли титанового шлака [Текст] / К.Ж.Дакиева //Сб.ІІІ – конгресса евро-азиатского респираторного общества. – Астана.- 2007. - С.110.

30. Джангозина Д.М. THE CHANGE OF KALLIKREI N- KININ COMPONENTS SYSTEM IN WORKERS BLOOD [Текст] / Д.М.Джангозина, К.Ж.Дакиева, Дариго М.Джангозина / /Сб.Internationaler Kongress «EURO - ESO». - Hannover, Германия, 2007. - С.15.

31. Дакиева К.Ж. Титан қожы шаңының организмге тигізетін әсерін экспериментті бақылау [Текст] /К.Ж.Дакиева //Вестник Казахского национального университета. - Алматы, 2007. - № 2. - С.60-62.

32. Дакиева К.Ж. Изучение условий труда и состояние здоровья рабочих титано-магниевого производства [Текст] /К.Ж.Дакиева //Вестник казахского национального университета. - Алматы, 2007. - № 2. - С.57-59.

33 Дакиева К.Ж. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем у рабочих, занятых во вредных условиях труда [Текст] /К.Ж.Дакиева //Гигиенические, клинические и экспериментальные аспекты медицины. - Новокузнецк, 2007. - № 4. - С.38-40.

34. Дакиева К.Ж. Результаты патоморфологических исследований почек белых крыс при воздействии пыли титанового шлака [Текст] /К.Ж.Дакиева //Сб. Респ. научно-практ. конф. с межд. участием «Современные вопросы гигиены труда и профзаболеваний». - Караганда, 2007. - С.257-260.

35. Дакиева К.Ж. Способ донозологической диагностики состояния здоровья рабочих [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина, Дариго М.Джангозина /Инновационный патент.- 2007.- №21485.

36. Дакиева К.Ж. INFLUENCE OF CHEMICAL OF TOXIC AGENTS FOR A HEALTH STATUS OF WORKERS AND IN THE EXPERIMENT [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина, З.К.Султанбеков /Сб. Межд. научно-практ. конф. «Научни дни 2008». – София, Болгария, 2008. - С. 86-90.

37. Дакиева К.Ж. Особенности технологических процессов цеха № 1 и состояние здоровья плавильщиков, электролизников, хлораторщиков [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина, З.К.Султанбеков /Сб. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы охраны здоровья работающего населения». - Караганда, 2008. - С.61-63.

38. Дакиева К.Ж. Кенірдек арқылы тускен шанның организмге тигізетін әсерінің ерекшелігіне сипаттама [Текст] /К.Ж.Дакиева /Зерттеуші – Исследователь. - Чимкент, 2008. - №3-4(23-24). - С.106-112.

39. Дакиева К.Ж., INDICES OF THE KALLIKREIN- KININ SYSTEM OF WORKERS OF COMMON PROFESSIONS OF TITANIUM – MAGNESIUM PLANT [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина //Сб. IV Межд. научно-практ. конф. «Научн. дни – 2008». - София, Болгария, 2008. - С.41-45.

40. Методические подходы к морфологическому исследованию внутренних органов [Текст] /Методические рекомендации.- Астана.-2008.- 42с.

41. Дакиева К.Ж. INDICES OF KALLIKREIN- KININ SYSTEM OF BLOOD WITH TITANIC SLAG DUST INFLUENCE [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина /«Nauka I Studia». – Прага, Чехия, 2009. - №2 (14). - С.23-27.

42. Дакиева К.Ж. Динамика катехоламинов у рабочих титанового производства [Текст] /К.Ж.Дакиева, Д.М.Джангозина //Сб. Межд. науч-практ. конф. «Наука и ее роль в современном мире». - Караганда, 2010. – Т. 4. - С.324-329.

43. Дакиева К.Ж. Математические подходы к оценке биохимического статуса организма рабочих [Текст] /К.Ж.Дакиева, Ж.Б.Тусупова, Ж.Е. Баттакова, К.С.Тебенова, Д.М.Джангозина, Дарико М.Джангозина., З.К. Султанбеков / Авторское право на научное произведение.- Астана.- 2010.- № 802.

44. Дакиева К.Ж. Метаболизм показателей азотистого обмена крови и экскреция оксипролина в моче экспериментальных животных, находившихся на территории основных цехов АО «УК ТМК», при действии комплекса вредных производственных факторов [Текст] /К.Ж.Дакиева //Астана медициналық журналы». - Астана, 2011. - № 5(67). - С.86-90.

45. Джангозина Д.М. Катехоламины во внутренних органах при интратрахеальном введении пыли титанового шлака [Текст] /Д.М.Джангозина, К.Ж.Дакиева //Сб. Межд. научно-практ. конф. «Наука и ее роль в современном мире». - Караганда, 2011. – Т. 7. - С.5-8.

46. Джангозина Д.М. Теоретические основы оценки здоровья в условиях производственного стресса [Текст] /Д.М.Джангозина, К.Ж.Дакиева /Актуальные проблемы современности. - Караганда, 2011. - № 13(78). - С.16-19.

47. Джангозина Д.М. Эмоционально-поведенческая деятельность животных при воздействии комплекса промышленных факторов [Текст]

/Д.М.Джангозина, К.Ж.Дакиева //Актуальные проблемы современности. - Караганда, 2011. - № 13(78). - С.20-22.

48. Дакиева К.Ж. Некоторые вопросы к изучению содержания катехоламинов (адреналин, норадреналин) во внутренних органах животных. [Текст] /К.Ж.Дакиева // Интернет-журнал ВАК КР nakkr.org:81/ Journal// -2011. №4.

49. Дакиева К.Ж. Последствия воздействия вредных производственных факторов на организм экспериментальных животных. [Текст] /К.Ж.Дакиева // Интернет-журнал ВАК КР nakkr.org:81/ Journal// -2012. №4.

50. Дакиева К.Ж. Физиолого – биохимические аспекты воздействия неблагоприятных факторов в производстве губчатого титана [Текст] /К.Ж.Дакиева //Монография.- Караганда.- 2012.- 262с.

**Дакиева Кульзипа Жусуповнанын 03.03.01- физиология адистиги боюнча биология илиминин доктору илимий даражасын алуу үчүн «Титан-магниттик өндүрүштөгү жагымсыз шарттардын таасирине компенсатордук- ылайыкташтырып өзгөрүүсүнө метаболисттик баа берүү» деген темада жазылган диссертациясынын кыскача**

## **КОРУТУНДУСУ**

**Негизги сөздөр:** лабораториялык жаныбарлар, физиологиялык жана биохимиялык көрсөткүчтөр, цито-морфологиялык изилдөөлөр, титан шлагынынчаңы, титан- магний комбинаты.

**Изилдөөнүн объектиси** болуп «УК ТМК» АКнун негизги цехтеринде иштеген 430 жумушчу жана 230 жетилген аккелемиштер алынды.

**Иштин максаты-** жумушчулардын организмнин физиология-биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн абалын изилдөө менен, ошонун негизинде губка сымал титанды өндүрүүдө метаболизм аспектинин концептуалдык моделдин бирдиктүү факторун иштеп чыгуу жана медициналык текшерүүдөн өткөзүү үчүн самогенездин приоритеттүү тестин сунуштоо жана кооптуу жайларды аныктоо.

**Изилдөөнүн методдору:** физиологиялык, цитоморфологиялык, биохимикалык, статистикалык.

### **Алынган жыйынтыктар жана алардын жанылыктары:**

Алгачкы жолу «Усть-Каменогорск титан- магний комбинат» АКнун жумушчуларынан стресстин өнүгүшү жана келип чыгуусунун матаболизм концепциясы иштелип чыккан, ал өндүрүш факторлорунун комплекси түз жана кыйыр таасир этишин чакырган физиологиялык жана биохимиялык гомеостаздын бузулуусунун механизмдерин бүтүндөй организм деңгээлинде, жана адаптациянын биохимиялык реакцияларына активдүү катышып орган деңгээлинде ишке ашарын ырастоого мүмкүндүк берди.

Алынган материалдар Усть- Каменогорск шаарынын көптөгөн дарылоо мекемелеринин иштеринде, С.Аманжолов атындагы ВКГУнун анатомия, жашоо ишмердигинин коопсуздугу жана экология кафедрасында лекция окууда жана практикалык сабактарында, «Жумушчулардын денсоолугунун абалын донозологиялык диагностикасынын ыкмасы» патентине, «Физиология-биохимиялык аспектилердин губка сымал титанды өндүрүүдө жагымсыз шарттарда физиология - биохимиялык аспектилердин тийгизген таасири» монографиясында жана 5 методикалык усулдарына киргизилди.

**Колдонуу тармактары:** экология, токсикология, медицина, биология.

## Р Е З Ю М Е

диссертации Дакиевой Кульзиы Жусуповны на тему: «Метаболическая оценка компенсаторно – приспособительных изменений при воздействии неблагоприятных факторов титано – магниевого производства» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

**Ключевые слова:** лабораторные животные, физиология, биохимия, морфология, пыль титанового шлака, титано – магниевый комбинат.

**Объектом исследования** явились 230 половозрелых белых крыс и 430 рабочих основных цехов АО «УК ТМК».

**Целью исследований:** поиск физиолого-биохимических показателей состояния организма рабочих, на основании которых можно разработать концептуальную модель метаболических аспектов к воздействию комплекса факторов в производстве губчатого титана и рекомендовать приоритетные тесты саногенеза для проведения медицинских осмотров и выявления группы риска.

**Методы исследования:** физиологические, цитоморфологические, биохимические, статистические.

### **Полученные результаты и их новизна:**

Впервые разработана метаболическая концепция формирования и прогрессирования стресса у рабочих АО «Усть – Каменогорский титано – магниевый комбинат», позволяющая утверждать, что физиологические и биохимические механизмы нарушения гомеостаза, вызванных прямыми и опосредованными воздействиями комплекса производственных факторов, реализуются как на организменном уровне, так и на уровне органов, активно участвующих в биохимических реакциях адаптации.

Рекомендованы в практику физиолого – биохимических исследований прогностические и диагностические тесты, как дополнительные для выявления предпатологии, для уточнения процесса формирования патологии при проведении периодических медицинских осмотров.

Полученные материалы внедрены в работу многих лечебных учреждений г. Усть - Каменогорска, при чтении лекций и практических занятий на кафедре экологии и безопасности жизнедеятельности и анатомии ВКГУ им. С.Аманжолова, вошли в патент «Способ донозологической диагностики состояния здоровья рабочих», в монографию «Физиолого – биохимические аспекты воздействия неблагоприятных факторов в производстве губчатого титана», в 5 методических рекомендациях.

**Область применения:** экология, токсикология, медицина, биология.

## R E S U M E

to dissertation of Dakiyeva Kulzipa Zhusupovna on a theme: “Metabolic assessment of compensatory-adaptive modifications under the influence of adverse factors of titanium-magnesium production” on the competition for academic degree of a doctor of biological science on the specialty 03.03.01 – physiology.

**Key words:** laboratory animals, physiology, biochemistry, morphology, titanium slag dust, titanium-magnesium factory.

**Objects of the research** were 230 senior white rats and 430 workers of shops of “UK TMK”, JSC.

**The purpose of work** was searching of physiological and biochemical indexes of workers’ condition of health, on the base of which it is possible to develop a conceptual model of metabolic aspects of spongy titanium and to recommend the privileged tests of a self-genesis for medical examination execution and identification of a risk group.

**Research methods:** physiological, cytomorphological, biochemical, statistical.

**Obtained results and their novelty:**

Metabolic concept of formation and stress progressing of workers of the AO “Ust-Kamenogorskij titanium-magnesium factory” was developed for the first time, which allowing to state that physiological and biochemical mechanisms of homeostasis disruptions, caused by direct and mediated impacts of manufacturing factors complex, are manifested both on the organismal level and on the organs level which actively participate in biochemical responses of adaptation.

Prognosis and diagnostic tests are recommended in practice of physiological-biochemical researches as complementary for revealing pre-pathology for redetermination the process of pathology forming process under carrying out of periodical medicine examination.

Obtained results are introduced in operation of many hospitals of Ust-Kamenogorsk town, in teaching and practices in the department of ecology and vital activity security and anatomy of VKGU named S. Amanjolova, were included in the patent “Technique of prenosological diagnosis of workers health state”, in monograph “Physiological-biochemical aspects of adverse factors impact in producing of spongy titanium”, in 5 methodological recommendations.

**Field of application:** ecology, toxicology, medicine, biology.