

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

Обзор

Третьяков С.В.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-9783-3206;

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ser53953824[at]yandex.ru)

Аннотация

На современном этапе в проблеме формирования сердечно-сосудистой патологии при действии органических растворителей возникает ряд новых вопросов, объединяющих задачи профессиональной, кардиологической и общей клиники, ответ на которые имеет существенное значение для оптимизации системы медицинского обслуживания рабочих, контактирующих с указанными факторами.

В настоящее время в промышленности на организм рабочих действует комплекс вредных факторов малой интенсивности, в том числе органические растворители. Согласно имеющимся данным, эти вещества оказывают как прямое повреждающее действие на миокард, так и опосредованное – через нарушение экстракардиальной регуляции. В генезе отклонений со стороны кардиоваскулярной системы существенны изменения универсальных механизмов нарушения гомеостаза, в частности формирование дисполимикрорелементной недостаточности, активация перекисного окисления липидов с развитием токсической мембранопатии. Результаты клинических исследований, в основном при воздействии бензола, указывают на то, что у 45,5% лиц выявляется вторичная кардиомиопатия.

Результаты многолетних исследований указывают на повреждающее действие органических растворителей на миокард, которое реализуется через разобщение окисления с фосфорилированием, нарушение деятельности внутриклеточного кальциевого механизма, мембраносвязанных ферментов, опосредуется через изменение экстракардиальной регуляции. Степень тяжести кардиоваскулярных изменений, как правило, зависит от интенсивности воздействия ароматических углеводородов, путей поступления, химической структуры соединений, а также длительности производственного контакта с рассматриваемыми веществами.

Ключевые слова: органические растворители, ароматические углеводороды, сердечно-сосудистая система.

CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CONDITIONS OF INDUSTRIAL EXPOSURE TO AROMATIC ORGANIC
SOLVENTS

Review article

Tretyakov S.V.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-9783-3206;

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

* Corresponding author (ser53953824[at]yandex.ru)

Abstract

At the present stage in the problem of formation of cardiovascular pathology under the action of organic solvents a number of new issues emerge, combining the tasks of professional, cardiological and general clinic, the answer to which is essential for the optimization of the system of medical care for workers in contact with these factors.

At present, a complex of harmful factors of low intensity, including organic solvents, acts on the organism of workers in industry. According to available data, these substances have both a direct damaging effect on the myocardium and an indirect one – through disruption of extracardiac regulation. In the genesis of cardiovascular system abnormalities, changes in universal mechanisms of homeostasis disturbance are essential, in particular, the formation of dyspolymicroelement deficiency, activation of lipid peroxidation with the development of toxic membranopathy. The results of clinical studies, mainly in benzene exposure, indicate that secondary cardiomyopathy is detected in 45.5% of people.

The results of many years of research indicate the damaging effect of organic solvents on the myocardium, which is carried out through dissociation of oxidation from phosphorylation, disruption of the intracellular calcium mechanism, membrane-bound enzymes, and mediated through changes in extracardiac regulation. The severity of cardiovascular changes, as a rule, depends on the intensity of exposure to aromatic hydrocarbons, routes of entry, chemical structure of compounds, as well as the duration of industrial contact with the substances in question.

Keywords: organic solvents, aromatic hydrocarbons, cardiovascular system.

Введение

На современном этапе в проблеме формирования сердечно-сосудистой патологии при действии органических растворителей возникает ряд новых вопросов, объединяющих задачи профессиональной, кардиологической и общей клиники, ответ на которые имеет существенное значение для оптимизации системы медицинского обслуживания рабочих, контактирующих с указанными факторами.

Накопленные данные по влиянию органических растворителей на сердечно-сосудистую систему как в экспериментах на животных, так и в клинической практике требуют обобщения и осмысления, в частности, в рамках литературного обзора по этой теме, который предпринят впервые и является актуальным. Цель данной работы

заключается в привлечении внимания к токсическим факторам риска кардиоваскулярной патологии, в частности, ароматическим углеводородам и путям их реализации в аспекте как индукции, так и потенцированию прогрессирования уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии, в том числе ИБС и АГ. Рассматриваемые токсические вещества могут быть причиной взаимно усугубляющего влияния профессиональных и сердечно-сосудистых заболеваний при их сочетании.

В настоящее время в промышленности на организм рабочих действует комплекс вредных факторов малой интенсивности, в том числе органические растворители [1], [2], [3], [4]. Согласно имеющимся данным, эти вещества оказывают как прямое повреждающее действие на миокард, так и опосредованное – через нарушение экстракардиальной регуляции [16], [17], [19]. В генезе отклонений со стороны кардиоваскулярной системы существенны изменения универсальных механизмов нарушения гомеостаза, в частности формирование дисполимикрэлементной недостаточности, активация перекисного окисления липидов с развитием токсической мембранопатии [39]. Результаты клинических исследований, в основном при воздействии бензола, указывают на то, что у 45,5 % лиц выявляется вторичная кардиомиопатия [25].

Основная часть

В условиях работы с органическими растворителями ароматического ряда, наряду с неврологическими и гематологическими синдромами [8], [9], [10], описаны отклонения в кардиоваскулярной системе [11], [12]. Исследованию структуры и частоты сердечно-сосудистой патологии при их воздействии посвящено значительное число работ [13], [19], [27], [35]. А.П. Русинова и соавт. [29], обследовав 270 женщин-маляров, у 13% диагностировали болезни сердечно-сосудистой системы. К.Ф. Князева [21], изучая структуру заболеваемости работниц химических производств, контактирующих с органическими растворителями, установила, что по частоте вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу занимала второе место ($8,0 \pm 2,5$ на 100 работающих). В.В. Силантьев и соавт. [31], исследовавшие состояние здоровья рабочих в окрасочных производствах приборостроительных заводов, отмечают, что после болезней органов дыхания наиболее часто вызывают нетрудоспособность болезни системы кровообращения – 11,9 случая и 265,1 дня нетрудоспособности на 100 работающих. У рабочих нефтеперерабатывающих предприятий изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены у 22% [10], [15], а, по данным В.А. Суханова [33], у 20% лиц этого контингента диагностируется дистрофия миокарда.

Большинством авторов [5], [6], [7] в структуре кардиоваскулярной патологии у работающих с ароматическими углеводородами отмечаются соматоформная вегетативная дисфункция, вторичная кардиомиопатия, артериальная гипертония. По данным Л.А. Шпагиной [39], среди женщин-маляров лица с миокардиодистрофией составляют 32,3%. Это заболевание в структуре сердечно-сосудистой патологии занимает второе место после соматоформной вегетативной дисфункции, третье место принадлежит артериальной гипертонии.

При хронической интоксикации органическими растворителями, в частности бензолом, дистрофия миокарда диагностировалась у 45,5% больных [25], [26]. Она не зависела от возраста больных (до 40 лет – у 45%, старше 40 лет – у 50%) и была достоверно связана с тяжестью интоксикации и в первую очередь с выраженностью анемии.

В случае хронической интоксикации органическими растворителями при клинико-электрокардиографическом исследовании частота выявления признаков дистрофии миокарда зависела от степени тяжести интоксикации. Так, при средней и тяжелой степенях такие признаки наблюдались у 60% больных, а при легкой – у 25,6%. Предполагается, что при интоксикации бензолом развитие миокардиодистрофии обусловлено недостаточностью кровоснабжения сердца вследствие гипоксии. При хронической интоксикации ароматическими углеводородами описан сердечно-сосудистый синдром, включающий в себя кардиалгии, глухость тонов сердца, сосудистую дистонию, фазовый синдром гиподинамии миокарда левого желудочка, лабильность пульса [9].

По данным А.М. Монаенковой [25], в клинической картине хронической интоксикации бензолом боли в области сердца наблюдались в 33% случаев, но они не были интенсивными и носили покалывающий или ноющий характер. Аналогичная картина кардиалгий описывается и Н.С. Соркиной [32], по данным которой болевой синдром в области сердца наблюдался у 35,8% обследованных. Он возникал, как правило, при нервно-эмоциональном напряжении и проходил самостоятельно либо после приема седативных препаратов. В тесной связи с тяжестью интоксикации были жалобы больных на одышку и сердцебиение. Объективно у довольно большого числа пациентов (49%) прослушивались приглушенные тоны сердца и систолический шум, встречавшийся с одной и той же частотой в различных по возрасту группах, но наиболее выраженные и чаще наблюдаемые у больных с тяжелой степенью отравления [25].

Ряд работ [15], [29], [32], [33] посвящен исследованию функционального состояния сердечно-сосудистой системы у рабочих, контактирующих с органическими растворителями. М.А. Визель [8], [9] показывает, что у этих лиц до 40 лет чаще, чем в контроле, выявлялось систолическое давление меньше 100 мм рт.ст. (соответственно 28,9 и 5,6%). В основной группе у лиц в возрасте до 40 лет прослеживалась более высокая частота венозных гипотоний (33,3%, в контроле – 5,7%), были меньше пульсовое давление ($42 \pm 1,65$ мм рт.ст., в контроле – $52,5 \pm 2,26$ мм рт.ст.) и суммарная амплитуда зубцов R в стандартных отведениях ЭКГ. У рабочих при стаже более 10 лет чаще наблюдалось пульсовое давление менее 40 мм рт.ст., а также выявлялась брадикардия. У лиц женского пола влияние стажа работы было выражено сильнее. Возрастала частота вазомоторных (с 55 до 89%), вегетативных (с 40 до 83%) расстройств, увеличивалась частота ортостатической неустойчивости (с 53,7 до 77,7 ед.) при отсутствии значимых различий в уровне систолического давления. В выборке рабочих с большим стажем отмечалось высокое диастолическое давление и низкое пульсовое. У женщин со стажем более 10 лет были ниже значения сердечного индекса, выше параметры удельного периферического сопротивления, среднего артериального давления. М.А. Визель [8] выявляет некоторые особенности артериальных гипотензий у обследованных рабочих, по роду своей деятельности контактирующих с ароматическими углеводородами – ниже значения сердечного индекса, и артериальных гипертензий – выше среднее артериальное давление, ниже тонус вен, более выражена ортостатическая неустойчивость. Отмечается большая масса

тела у лиц в возрасте до 40 лет по сравнению с контролем ($70,5 \pm 1,23$ и $66,7 \pm 1,2$ кг соответственно). При стаже более 10 лет у женщин снижался импеданс тела, что могло свидетельствовать о наклонности к задержке жидкости в организме. Указанные сдвиги характерны для снижения интенсивности тканевого метаболизма, они сочетались с изменениями в аппарате кровообращения. Поэтому не исключено, что изменения в системе кровообращения у рабочих, имеющих производственный контакт с органическими растворителями, зависят от перестройки на уровне регулирующих систем организма. О регуляторных изменениях высших вегетативных центров у лиц этой профессиональной группы сообщает и В.Н. Аристов [4]. Тем не менее в данных работах не проведено перспективных исследований, не прослежены исходы артериальных гипотензий и их возможная трансформация в артериальную гипертензию.

Н.И. Алекперовым и соавт. [2] установлено, что среди рабочих нефтеперерабатывающего завода со стажем до 10 лет у лиц со сдвигами в аппарате кровообращения наиболее информативными признаками являются: низковольтная ЭКГ – суммарный вольтаж зубцов R в стандартных отведениях меньше 15 мм, венозная гипотония – снижение среднего артериального давления на 15 мм рт.ст. и более и (или) уменьшение пульсового давления до 15 мм рт.ст. и менее на 1–3-й минуте активной ортостатической пробы, повышение диастолического давления более чем на 15 мм рт.ст. на 1-й минуте ортостатической пробы. Среди рабочих со стажем более 10 лет наиболее информативными установлены следующие признаки: венозная гипотония, низковольтная ЭКГ, общая слабость по утрам, быстрая утомляемость (последние два признака характерны для низкой ортостатической устойчивости), головные боли. Л.М. Карамовой [14], [15] отмечено, что гипотония выявлялась у каждого второго начинающего рабочего в этих же условиях (от 0 до 3 лет) и у половины лиц, стаж которых превысил 10 лет. Артериальная гипертония с увеличением стажа нарастает с 2,25% у рабочих, проработавших до трех лет, до 12% у лиц со стажем более 10 лет работы на нефтеперерабатывающих заводах.

У лиц, контактирующих с органическими растворителями ароматического ряда, согласно анализу электрокардиограмм, основными изменениями являются нарушения процесса реполяризации, которые в большинстве случаев проявляются уплощением зубца T. Нарушения функции автоматизма преобладают над изменениями функции проводимости. Чаще всего диагностируется редкая желудочковая экстрасистолия, у высокостажированных – в 29,5% случаев [22]. При ЭКГ-обследовании у больных хронической интоксикацией органическими растворителями выявляются изменения зубца T (снижение, сглаженность, инверсия), которые в сочетании с клиническими данными расцениваются как проявление дистрофии миокарда [12]. Развитие дистрофии миокарда у больных с бензольной интоксикацией, очевидно, связано с нарушением метаболизма в миокарде, возникающим вследствие гипоксии.

По данным А.М. Монаенковой [25], [26], особенностью системы кровообращения при интоксикации бензолом является наклонность к увеличению сердечного выброса. Систолический объем крови был повышен у 1/4 больных, а минутный объем превышал должные величины на 15 – 90% у 74% больных. При этом наибольшая степень его повышения (свыше 30%) отмечалась у больных с тяжелой и средней степенью отравления. У подавляющего числа лиц (55%) одновременно с увеличением минутного объема крови уменьшалось периферическое сопротивление. Очевидно, такие изменения в системе кровообращения имеют компенсаторно-приспособительный характер, поскольку способствуют обеспечению тканей кислородом.

Установлено, что для больных с хронической профессиональной интоксикацией нитропроизводными ароматических углеводородов характерны нарушения в системе холинэргической медиации, выражающиеся в уменьшении концентрации ацетилхолина [18]. З.С. Терегулов, Г.М. Мухаметова [34] отмечают функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе уже на ранних стадиях контакта (1,5-3 года) с рассматриваемыми токсическими веществами.

Согласно некоторым наблюдениям [2] выраженность фазового синдрома гиподинамии миокарда левого желудочка при хронической интоксикации органическими растворителями уменьшается при физической нагрузке. Обнаруживаемые у рабочих нефтеперерабатывающих заводов снижение тонуса вен, ортостатическая неустойчивость и ряд других отклонений в сердечно-сосудистой деятельности не сказываются на их работоспособности [2].

Возможность токсического действия ароматических углеводородов, их нитро- и аминопроизводных на миокард отмечается как в острых, так и в хронических экспериментах с использованием средних токсических доз. Так, при изучении влияния органического растворителя глицеринформаль на миокард изолированного сердца кролика отмечалось снижение давления в левом желудочке и коронарного кровотока. Исследуя взаимодействие этого вещества с норадреналином, тирамином, диметилфенилпиперазином, хлоридом калия, S.L. Cheav et al. [44] предположили, что кардиодепрессивное влияние этого растворителя частично связано с его действием на ионы калия. С.К. Kelling et al. [46] при введении крысам 2, 3, 7, 8-тетрахлордibenзо-Н-диоксида отмечают увеличение базального напряжения, развиваемого изолированным электростимулируемым предсердием, уменьшение частоты спонтанных сокращений, повышение инотропного действия изопротеренола и 1-метил-1-3-изобутилксантина, отсутствие изменений относительной массы желудочков сердца. Этот органический растворитель не влияет на чувствительность сердца к действию гормонов щитовидной железы. Сходные данные получены S.J. Hermansky et al. [45] при изучении биохимических и функциональных эффектов, возникающих во время воздействия этого же вещества. Они считают, что влияние 2, 3, 7, 8-тетрахлордibenзо-Н-диоксида на сердечно-сосудистую систему обусловлено изменением функционального состояния бета-адренорецепторов миокарда.

D.W. Brewster et al. [42] показали, что воздействие этого органического растворителя может вызвать угнетение реакции сердечной мышцы на эндогенные катехоламины. Canga L. et al. [43] считают, что в основе действия токсина на миокард лежат ингибирование бета-адренергической реактивности, повышение внутриклеточной концентрации кальция и активация медленных кальциевых каналов сарколеммы. Это подтверждает усиление растворителем положительного инотропного действия изопротеренола на деполяризованную ионами калия папиллярную мышцу правого желудочка морских свинок. Другой причиной повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция

может быть стимуляция 2, 3, 7, 8-тетрахлордибензо-Н-диооксином продукции метаболита арахидоновой кислоты, оказывающего тормозящее действие на сарколеммальную Na-K-АТФазу.

L. Naskali et al. [48] считают, что липофильные органические растворители вызывают снижение активности мембранной АТФазы на границе раздела фосфолипид – белок. В опытах на клеточных мембранах, взятых из культуры клеток мозга эмбрионов крысы, показано [49], что бензол в концентрациях 20 и 30 мм на протяжении одного часа инкубации вызывал падение общей активности АТФазы на 8-10%. Толуол в этом диапазоне концентраций снижал активность АТФазы на 30-35%. H. Tahte [51] демонстрирует более глубокое снижение активности суммарной АТФазы, а также снижение активности и магнийзависимой АТФазы мембран культивируемых нейрональных клеток, тромбоцитов и эритроцитов до 75-60% при концентрации толуола 20-30 мм. Эти экспериментальные данные подтверждаются результатами исследований в клинике, выявившими зависимость изменений активности магнийзависимой, натрий-калийзависимой и общей АТФазы эритроцитов от продолжительности контакта и развития хронической интоксикации органическими растворителями [40].

Д.А. Кашкалда [17] обращает внимание на особенности биохимических изменений в организме под влиянием нитро- и нитрохлорсоединений бензола, выражающиеся в разобщении процессов окисления с фосфорилированием, замедлении или усилении окислительных и анаэробных превращений углеводов, накоплении аммиака вследствие усиления процессов дезаминирования глутамина, нарушении синтеза или распада холестерина, увеличении или замедлении использования жирных кислот в процессе их бета-окисления.

H.L. Bergert, K. Nestler [41] выявили, что концентрация свободных жирных кислот в сыворотке крови зависит от внутреннего воздействия органических растворителей (характеризующегося концентрациями органических растворителей в крови и их метаболитов в моче) и интенсивности легочной вентиляции. K. Ramos et al. [50] считают, что важную роль в экспрессии кардиоваскулярной токсичности 2-, 4- или 2-, 6-динитротолуола может играть ингибирующее действие этих веществ на пролиферацию гладкомышечных клеток аорты.

Н.Д. Резник [28] указывает на то, что производные бензола, являясь многосторонними ядами, приводят к интоксикации, протекающей с метаболическими изменениями, способствуют более частым клиническим проявлениям атеросклероза, гипертонической болезни. При исследовании действия ди-тринитротолуола в ингаляционном хроническом эксперименте выявлено повышение уровня ренина в крови, отмечены активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном действии органических растворителей, снижение активности гуанилатциклазы (в эксперименте полициклических углеводов), участвующей в реализации действия эндотелий зависимого релаксирующего фактора.

Наблюдение Г.Н. Кузьминской [22] за содержанием холестерина в крови кроликов показало, что введение одного бензола практически не изменяло уровень холестерина на протяжении всего опыта. У кроликов, получавших холестерин или холестерин с бензолом, к концу опыта уровень холестерина в крови возрос в 10 раз. Определение общего количества липидов в аорте выявило, что бензол не способствует увеличению липоидоза, т.е. бензольная интоксикация не способствует развитию экспериментального атеросклероза. Неясным остается вопрос о влиянии органических растворителей на развитие ишемической болезни сердца. Имеющиеся единичные материалы по данной теме указывают на наличие зависимости между интенсивностью влияния отдельных представителей производных ароматических углеводов и смертности от ИБС [47]. Отмечены высокая частота ИБС у лиц возрастной группы 40-59 лет при длительном производственном воздействии органических растворителей, высокая частота внезапной коронарной смерти на нефтеперерабатывающих предприятиях Германии.

Анализ структуры сопутствующих заболеваний в этой группе свидетельствует о преобладании патологии нервной системы (вегетативно-сенсорная полинейропатия верхних конечностей диагностируется в 90% случаев, астеноневротический синдром – в 60%), опорно-двигательного аппарата (остеохондроз у 90%, первично-деформирующий полиостеоартроз у 50%), желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит у 40%).

Чаще всего больные хронической интоксикацией органическими растворителями предъявляли жалобы на тревогу, раздражительность, чувство нехватки воздуха, онемение верхних конечностей, головокружение, головную боль, слабость [35], [36].

Изучение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической интоксикацией органическими растворителями показывает, что ведущими являются дислипидемия и семейный анамнез кардиоваскулярной патологии. При интоксикации органическими растворителями и артериальной гипертонии процент лиц с этими факторами наиболее высок, по сравнению с больными хронической интоксикацией органическими растворителями не имеющими артериальной гипертонии. Преобладает легкая и умеренно выраженная гиперхолестеринемия, которая в 83,3% случаев сочетается с повышенным уровнем ЛПНП. Преобладают грудной и неопределенный соматотипы. Кардиалгии носили ноющий характер, без иррадиации, были продолжительными, проходили после приема седативных препаратов [35], [36].

При объективном исследовании в группе лиц с хронической интоксикацией органическими растворителями без артериальной гипертонии у 40% больных отмечалось смещение границы относительной сердечной тупости влево. Доля лиц, имеющих смещение границы относительной сердечной тупости влево, при сочетании интоксикации и АГ, составляет 60%. При аускультации сердца установлено ослабление первого тона на верхушке, у 25% из числа всех обследованных – мягкий систолический шум. Изменения на электрокардиограмме у большинства больных представлены нарушением фазы реполяризации в виде уплощенного зубца Т, что с учетом клиники укладывалось в понятие вторичной кардиомиопатии. У 20% больных с артериальной гипертонией выявлялись признаки гипертрофии левого желудочка. Показано [35], [36], [38], что активация перекисного окисления липидов является ключевым звеном в реализации токсического действия органических растворителей. Тем самым создаются условия для формирования перекисно-модифицированных ЛПНП, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза [20]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о формировании синдрома высокой перекисидации спустя 10 лет контакта

с современным составом органических растворителей [39]. Из всех классов липопротеинов перекисное окисление липидов затрагивает в первую очередь именно ЛПНП [20]. Перекисное окисление липидов в частицах ЛПНП – сложный многоступенчатый и ещё не до конца выясненный процесс. Постоянно возникающие в животном организме свободные радикалы O_2 , HO^2 и HO генерируют образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов, триглицеридов и эстерифицированного холестерина липопротеинов низкой плотности. По-видимому, какая-то часть перекисно-модифицированных ЛПНП образуется в плазме крови в результате спонтанного окисления липидов в этих комплексах. Другая потенциальная возможность перекисной модификации частиц возникает в процессе циркуляции в кровяном русле в результате контакта липопротеинов с клетками эндотелия [20].

Известно, что некомпенсированная активация ПОЛ сопровождается изменением ультраструктурной организации липидного биослоя клеточных мембран и мембран субклеточных структур, изменением функциональной активности мембраносвязанных ферментов, функции рецепторов, системы ионного транспорта и т.д. [39], [40]. Частным выражением мембранных дефектов в случаях химического воздействия является изменение структуры и функции эритроцитов [39], [40]. Наибольшая выраженность нарушений морфофункционального состояния эритроцитов наблюдается при стаже работы с органическими растворителями свыше 10 лет [39], [40]. Накопление продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов снижает микровязкость мембран с выходом из эритроцитов прокоагулянтов и факторов активации тромбоцитов [39], [40]. Имеется прямая связь между степенью агрегации тромбоцитов и уровнем конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида, являющегося маркером образования тромбоксана A_2 [20], обуславливающего склонность к повышенной агрегации тромбоцитов. Повреждение эритроцитов активирует пристеночное тромбообразование. Тромбоциты участвуют также в формировании атеросклеротической бляшки [20]. Кроме того, поврежденные эритроциты способны взаимодействовать с простагландином и нейтрализовать его антиагрегационный эффект [28]. Это является дополнительным фактором возможного усиления атерогенной направленности указанных процессов, особенно в условиях повышенного артериального давления. Надо отметить, что такой распространенный фактор риска как избыточная масса тела, в группе изучаемых лиц не определялся. Преобладающим является грудной и неопределенный типы конституции [26], [27], [29].

Показано, что функционирование сердца у больных хронической интоксикацией органическими растворителями, в отличие от больных артериальной гипертензией, не подвергавшихся воздействию производственно-вредных факторов, происходит с большей степенью мобилизации инотропизма, т.е. с более выраженной активацией гомеометрического механизма авторегуляции сердечной деятельности [37]. В реакциях сердечно-сосудистой системы на длительное действие органических растворителей наряду с универсальными изменениями (развитие левожелудочковой дисфункции, диастолической дисфункции обоих желудочков сердца, дисфункции левого предсердия, легочной гипертензии, ремоделирования сердца и формирование сердечной недостаточности) можно выделить и ряд отличий.

Для больных хронической интоксикацией органическими растворителями характерно формирование левожелудочковой гиперфункции преимущественно по изометрическому типу с нарушением диастолической функции левого желудочка за счет как нарушения его пассивного наполнения, так и активного расслабления на фоне нормальной геометрии этой камеры сердца и преобладания гипокинетического типа гемодинамики [38].

Модифицирующее влияние производственных факторов на состояние кардиоваскулярной системы отмечается и при сочетании профессиональной и сердечно-сосудистой патологии, в частности с артериальной гипертонией. Прежде всего это влияние заключается в индуцировании гиперфункции левого желудочка и формировании функциональной недостаточности сердца. Главной отличительной чертой, как и в случае изолированных форм профессиональной патологии, является различный вариант авторегуляции сердечной деятельности. При воздействии химического фактора происходит активация гомеометрического механизма [36], [38].

Функциональное состояние сердца является одним из наиболее чувствительных индикаторов в оценке влияния на организм человека разнообразных эколого-производственных факторов и, в частности, химического. Известно, что система кровообращения органически включается в конструкцию адаптационных механизмов целостного организма. Токсическое воздействие, как экстремальный фактор, приводит к развитию стресс-реакции, сопровождающейся многообразными изменениями структурно-функциональной организацией биосистемы. Состояние любой структурно-функциональной системы, участвующей в процессе адаптации к действию яда, необходимо рассматривать одновременно как индикатор вредного действия и как показатель адаптационных возможностей организма [30]. Повышение устойчивости организма к повреждающему действию яда обеспечивается значительной перестройкой внутриклеточных биоэнергетических механизмов [30]. Пусковым механизмом этих изменений является, по-видимому, возникающие в результате химической нагрузки начальные признаки внутриклеточного энергодефицита, постепенное накопление токсичных недоокисленных эндогенных субстратов [30].

Адаптация в условиях патологических состояний должна происходить только за счет увеличения скоростей потребления энергии путем включения имеющихся компенсаторных механизмов. Поэтому вполне естественно, что при любой степени интоксикации в качестве адаптационных реакций в организме должны реализовываться две основные задачи: собственно детоксикация (окисление, связывание, выделение) и изыскание резервов по обеспечению энергией этих процессов и покрытию возникающего энергодефицита [30].

Поступление химического вещества в организм активизирует аденилатциклазу и приводит к увеличению концентрации внутриклеточной цАМФ. В свою очередь это приводит к повышению активности цАМФ-зависимых протеинкиназ, усилению интенсивности фосфорилирования кислых белков клеточного ядра, усилению синтеза РНК [23]. Как известно, интенсивность синтеза белка в тканях пропорциональна концентрации в них РНК [23]. Активация синтеза РНК составляет начальное звено в реакции генетического аппарата на возросшую функцию [23]. Взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки представляет собой в высокой степени автономный, филогенетически древний механизм внутриклеточной саморегуляции [23]. Активация генетического аппарата,

возникшая в ответ на увеличение физиологической функции сердца, обеспечивает рост массы сердца, во-первых, за счет значительного увеличения концентрации РНК в миокарде, во-вторых, за счет увеличения отношения транслирующих полирибосом к нетранслирующим рибосомам в этой РНК. В значительно меньшей степени этот результат может зависеть от увеличения стабильности – уменьшения интенсивности распада некоторых белков сердечной мышцы [23]. У больных хронической интоксикацией органическими растворителями и артериальной гипертонией выявлен более высокий уровень интенсивности функционирования структур сердца по сравнению с больными артериальной гипертензией, не подвергавшимися воздействию органических растворителей [37], [38]. Соответственно эта увеличенная интенсивность обновления структур обеспечивается увеличенной мощностью «синтезирующей белок машины» клеточных РНК [23]. Возникающее в ответ на увеличение физиологической функции увеличение активности генетического аппарата осуществляется таким образом, что накопление основных белков мышечной клетки происходит не одновременно, а напротив гетерохронно [23]. В процессе адаптации дифференцированной клетки к длительному увеличению физиологической нагрузки масса митохондрий увеличивается раньше, чем масса органелл, непосредственно осуществляющих специфическую физиологическую функцию клетки [23]. Известно, что преимущественно изометрическая гиперфункция, характеризующаяся наиболее высоким уровнем напряжения на основе внутриклеточных регуляторных связей, приводит к более интенсивной активации энергообразования и синтеза белка в миокардиальных клетках [24]. По-видимому, активация этого типа гиперфункции при артериальной гипертонии на фоне хронической интоксикации ароматическими углеводородами, является адаптивной реакцией в условиях повреждающего действия органических растворителей на внутриклеточные и клеточные структуры. Известно, что активация ПОЛ является ключевым звеном в реализации токсического действия этих веществ [28], но не исключено и прямое повреждающее действие органических растворителей на мембраны [27]. Повреждение мембраны независимо от её причины, связано с действием многих факторов: усилением свободнорадикального окисления липидов, уменьшением образования липидов и белков мембран в условиях энергетического дефицита, усиленным распадом их составных компонентов (липидов и белков) под влиянием лизосомных ферментов [20]. По-видимому, в условиях длительного воздействия повышенных концентраций органических растворителей, кардиомиоциты и их субклеточные структуры не остаются интактными. Это сказывается на процессах поглощения, связывания или высвобождения кальция и тем самым изменяется уровень активации или деактивации контрактильных белков. Увеличение концентрации Ca^{2+} должно приводить к увеличению масштабов реакции Ca^{2+} - миозин и облегчать образование актомиозиновых мостиков [23]. В то же время увеличение Ca^{2+} в митохондрии и уменьшение степени сопряжения окисления с фосфорилированием закономерно приводят к снижению к снижению эффективности использования кислорода [23]. Известно, что через увеличение притока Ca^{2+} в миокардиальные клетки происходит реализация гомеометрической авторегуляции сердечной деятельности.

Заключение

Таким образом, результаты многолетних исследований указывают на повреждающее действие органических растворителей на миокард, которое реализуется через разобщение окисления с фосфорилированием, нарушение деятельности внутриклеточного кальциевого механизма, мембраносвязанных ферментов, опосредуется через изменение экстракардиальной регуляции. Степень тяжести кардиоваскулярных изменений, как правило, зависит от интенсивности воздействия ароматических углеводородов, путей поступления, химической структуры соединений, а также длительности производственного контакта с рассматриваемыми веществами. Выявленная модифицирующая роль органических растворителей на внутри- и внесердечную гемодинамику требует дифференцированного подхода к лечению артериальной гипертонии при воздействии химических факторов. Это предполагает необходимость разработки доступных и информативных дифференциально-диагностических критериев токсических эффектов ароматических углеводородов на сердечно-сосудистую систему и путей более точного прогнозирования возможных неблагоприятных исходов их действия с целью эффективного решения вопросов отбора в профессию и своевременного вывода рабочих.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Вопросы гигиены труда и профессиональной патологии на некоторых предприятиях СО АИР / отв. ред. А.Х. Адырхаев. — Краснодар, 1978. — 112 с.
2. Алекперов И.И. Функциональное состояние и резервные возможности системы кровообращения у рабочих нефтеперерабатывающего завода / И.И. Алекперов, М.И. Винокурова, М.А. Визель [и др.] // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1983. — № 7. — С. 18-19.
3. Архипова О.Г. Состояние здоровья и некоторые вопросы метаболизма толуола у рабочих цехов глубокой печати / О.Г. Архипова, Н.В. Губина, Н.А. Грибова [и др.] // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1977. — № 3. — С. 1-4.

4. Аристов В.Н. Комбинированное действие толуола, изопропанола и сернистого газа в условиях нефтехимического производства / В.Н. Аристов // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1982. — № 9. — С. 5-9.
5. Баширов А.А. Заболеваемость рабочих лакокрасочных производств по результатам десятилетнего динамического наблюдения / А.А. Баширов // Терапевтический архив. — 1990. — № 12. — С. 41-44.
6. Бергер М.С. Заболевания сердечно-сосудистой системы при воздействии органических растворителей / М.С. Бергер. — М.: Медицина, 1979. — 252 с.
7. Васильева Т.Ф. Клиническая оценка хронического комплексного влияния на организм человека некоторых растворителей / Т.Ф. Васильева // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1975. — № 8. — С. 48-50.
8. Визель М.А. Влияние углеводородов нефтепродуктов на функциональное состояние системы кровообращения / М.А. Визель // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1982. — № 7. — С. 37-38.
9. Визель М.А. О влиянии профессионально-производственных факторов на сердечно-сосудистую систему / М.А. Визель, Г.П. Зельцер, Т.С. Керимова // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1985. — № 7. — С. 58-60.
10. Гайнуллина М.К. Состояние здоровья женщин-работниц нефтеперерабатывающих заводов / М.К. Гайнуллина, Л.К. Каримова // Мед. труда и пром. экология. — 1995. — № 12. — С. 20-24.
11. Гусман С.М. Хроническая профессиональная интоксикация бензолом / С.М. Гусман. — Баку, 1970. — 180 с.
12. Дистрофии миокарда и их ЭКГ-диагностика: Метод. рекомендации. — Запорожье, 1975.
13. Ищенко В.Н. Заболеваемость с временной нетрудоспособностью работников, занятых в производстве и на переработке синтетических смол и пластмасс / В.Н. Ищенко // Здравоохранение РФ. — 1984. — № 10. — С. 14-17.
14. Карамова Л.М. Особенности динамики профессиональной заболеваемости в нефтеперерабатывающей промышленности / Л.М. Карамова // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1984. — № 3. — С. 41-43.
15. Карамова Л.М. Условия труда и состояние здоровья рабочих основных профессиональных групп нефтеперерабатывающих заводов / Л.М. Карамова // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1984. — № 3. — С. 4-7.
16. Караулов А.В. Особенности комбинированного токсического воздействия органических растворителей / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов // Физиологический журнал. — 1989. — № 6. — С. 750-753.
17. Кашкалда Д.А. Особенности биохимических изменений в организме под влиянием нитро- и нитрохлорсоединений бензола / Д.А. Кашкалда // Актуал. вопросы токсикологии: Тез. докл. пленума секции молодых ученых и спец. пробл. комиссии «Научные основы гигиены труда и профпатологии», сентябрь 1989. — Пермь, 1989. — С. 9.
18. Клейнер А.И. К патогенезу нарушений холинэргической медиации у больных хронической интоксикацией нитропроизводными ароматических углеводородов / А.И. Клейнер // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1974. — № 12. — С. 21.
19. Клейнер А.И. Состояние здоровья рабочих, подвергшихся воздействию нитропроизводных толуола в условиях современного производства / А.И. Клейнер, И.С. Сонкин, В.С. Анатовская [и др.] // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1978. — № 11. — С. 22-24.
20. Климов А.Н. Липиды, липопропротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — СПб.: Питер Пресс, 1995. — 304 с.
21. Князева К.Ф. Некоторые показатели здоровья женщин-аппаратчиц малотоннажного химического производства / К.Ф. Князева // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1983. — № 12. — С. 43-44.
22. Кузьминская Г.Н. Экспериментальное исследование влияния свинца, бензола и фтора на развитие атеросклероза / Г.Н. Кузьминская // Вопросы сердечно-сосудистой патологии в клинике профессиональных болезней: Сб. науч. тр. / Под ред. Р.Н. Вольфонской — Л.: Медицина, 1969. — С. 29.
23. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина, 1978. — 343 с.
24. Меерсон Ф.З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина; Берлин: Народ и здоровье (ГДР), 1968. — 388 с.
25. Монаенкова А.М. Изменения гемодинамики и сердечной мышцы при хронической интоксикации бензолом / А.М. Монаенкова // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1975. — № 4. — С. 30-32.
26. Монаенкова А.М. К вопросу о так называемых производственно-обусловленных заболеваниях / А.М. Монаенкова, А.М. Рашевская, М.И. Рыжкова // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1988. — № 9. — С. 1-4.
27. Раевский В.А. Некоторые особенности условий труда и заболеваемости с временной утратой трудоспособности маляров судостроительных предприятий / В.А. Раевский, А.Ф. Киселев, В.П. Баздырев [и др.] // Социально-гигиенические проблемы охраны здоровья рабочих промышленных предприятий: Тез. докл. Всесоюз. конф. Т. 1. — Новосибирск, 1985. — С. 202-203.
28. Резник Н.Д. Атеросклероз и гипертоническая болезнь у больных с хронической интоксикацией производными бензольного ряда в отдаленном периоде / Н.Д. Резник // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1974. — № 4. — С. 16-18.
29. Русинова А.П. Гигиена труда и состояние здоровья штукатуров-маляров в строительном производстве / А.П. Русинова, Г.Н. Метляев, О.К. Рысулов [и др.] // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1983. — № 12. — С. 15-20.
30. Сидорин Г.И. Адаптация к промышленным ядам и ее роль в теории и практике гигиенического регламентирования / Г.И. Сидорин, Л.В. Луковникова, А.Д. Фролова // Мед. труда и пром. экология. — 1999. — № 11. — С. 1-5.
31. Силантьев В.В. Состояние здоровья работающих в окрасочных производствах приборостроительных заводов / В.В. Силантьев, Л.И. Бродило, Е.Л. Зарипова // Сов. здравоохранение. — 1991. — № 5. — С. 30-35.

32. Соркина И.С. Физиологические расстройства нервной системы при воздействии органических растворителей / И.С. Соркина, Е.А. Лобанова, В.Н. Думкин // Мед. труда и промышленная экология. — 1994. — № 10. — С. 6-8.
33. Суханова В.А. Условия труда и состояние здоровья женщин-работниц нефтеперерабатывающих заводов / В.А. Суханова, В.Р. Чевнецов, Г.А. Полянский [и др.] // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1982. — № 1. — С. 9-12.
34. Терегулов З.С. Реакции сердечно-сосудистой системы при воздействии малых концентраций продуктов нефтехимии / З.С. Терегулов, Г.М. Мухаметова // Вопросы сердечно-сосудистой патологии в клинике профессиональных болезней: Сб. науч. тр. / Под ред. Р.Н. Вольфонской. — Л.: Медицина, 1969. — С. 15.
35. Третьяков С.В. Частота и структура заболеваний сердечно-сосудистой системы у маляров крупного самолетостроительного предприятия / С.В. Третьяков, Л.А. Шпагина, А.И. Бельцова [et al.] // Экология человека и медицина труда: Тез. докл. науч. конф. — Новокузнецк, 1994. — С. 13-14.
36. Третьяков С.В. Особенности структурно-функционального состояния сердца у больных хронической интоксикацией органическими растворителями / С.В. Третьяков, Л.А. Шпагина, М.И. Лосева // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — № 8. — С. 6-14.
37. Третьяков С.В. Типы авторегуляции сердечной деятельности у больных профессиональными заболеваниями при воздействии физических и химических факторов в сочетании с артериальной гипертонией / С.В. Третьяков, Л.А. Шпагина // Клиническая медицина. — 2004. — № 5. — С. 32-36.
38. Третьяков С.В. Структурно-функциональное состояние сердца у больных профессиональными заболеваниями от воздействия физических и химических факторов / С.В. Третьяков, Л.А. Шпагина // Бюллетень ВСНЦ Сибирского отделения РАМН, Иркутск. — 2007. — № 6. — С. 40-47.
39. Шпагина Л.А. Патогенез, клинико-гематологические варианты, профилактика анемий в условиях воздействия органических растворителей ароматического ряда : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.05 / Шпагина Любовь Анатольевна. — Новосибирск, 1994. — 410 с.
40. Шпагина Л.А. АТФазная активность эритроцитов при миокардиодистрофии в условиях воздействия органических растворителей / Л.А. Шпагина, Т.М. Сухаревская, С.В. Третьяков [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины: Тез. докл. 6-й научно-практ. конф. врачей. — Новосибирск, 1996. — С. 324.
41. Bergert H.L. Solvent Uptake in Relation to Physical Activity / H.L. Bergert, K. Nestler // Sci. Total. Environ. — 1990. — № 1-2. — P. 111-119.
42. Brewster D.W. 2, 3, 7, 8 – Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Altera Cintaction Force in Isolated Guinea Pig Atria / D.W. Brewster, F. Matsumura // Toxicologist. — 1986. — № 1. — P. 41-43.
43. Canga L. Heart as a Target Organ in 2, 3, 7, 8 – tetrachlorodibenzo-p-dioxin Toxicity: Decreased Beta-drenergic Responsiveness and Evidence of Increased Intracellular Caleium / L. Canga, R. Levy, A.B. Rifkind // Proc. Nat. Acad. Sci USA. — 1988. — № 9. — P. 905-909.
44. Cheav S.L. Inotropic and Chronotropic Effect of Glucerol Formal on the Isolated Rabbit Heart / S.L. Cheav, R. Chahine, M.S. Mroue // Arzheim. Forsch. — 1992. — № 8. — P. 997-1000.
45. Hermansky S.J. Biochemival and Functional Effects of the Heart of Female Rats / S.J. Hermansky, T.L. Holcslaw, W.J. Murray // Toxycol. and Appl. Pharmacol. — 1988. — № 2. — P. 175-184.
46. Kelling C.K. Influence of Isoproterenol on Tension Development and Rate in Atra Isolated from Rats Treated with 2, 3, 7, 8 – tetrachlorodibenzo – P – dioxin (T.CDD) / C.K. Kelling, L.A. Menahan, R.E. Peterson // Toxicologist. — 1986. — № 1. — P. 12-14.
47. Levine R.J. Excessive Mortality from Ischemic Heart Disease in Men Exposed Dinitrotolence at Two Amnuition Plants / R.J. Levine, D.A. Andjexovich, S.L. Kesteter // Med. Lavoro. — 1986. — № 1. — P. 88-89.
48. Naskali L. The Effects of Organic Solvents on ATFase Activities in Neural Cell Cultures / L. Naskali, H. Tahti // Hum. and Exp. Toxicol. — 1992. — № 5. — P. 414-415.
49. Niki E. Freeradical Mediated Damage of Blood and its Inhibition by Antioxidenta / E. Niki, Y. Yamamoto, M. Takanachi // J. Nutr. Sci. and Vitaminal. — 1988. — № 5. — P. 507-512.
50. Ramos K. Modulation of Aortic Smooth Mascle Cell Proliferation by Dinitrotolence / K. Ramos, K. McMahan, C. Alipui [et al.] // Adv Exp Med Biol. — 1991. — № 283. — P. 805-808.
51. Tahte H. The Neurotoxicity of Organic Solvents Studied with in Vitro Models / H. Tahte // Scand. Soc. Cell. Toxicol. — 1991. — № 2. — P. 290-296.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Voprosy gigeny truda i professional'noj patologii na nekotoryh predpriyatiyah SO AIR [Issues of Occupational Hygiene and Occupational Pathology at Some Enterprises SO AIR] / manag. ed. A.Kh. Adyrkhaev. — Krasnodar, 1978. — 112 p. [in Russian]
2. Alekperov I.I. Funkcional'noe sostoyanie i rezervnye vozmozhnosti sistemy krovoobrashcheniya u rabochih neftepererabatyvayushchego zavoda [Functional State and Reserve Capabilities of the Circulatory System in Workers of an Oil Refinery] / I.I. Alekperov, M.I. Vinokurova, M.A. Wiesel [et al.] // Gigena truda i prof. zabolevaniya [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1983. — № 7. — P. 18-19. [in Russian]
3. Arkhipova O.G. Sostoyanie zdorov'ya i nekotorye voprosy metabolizma toluola u rabochih cekhov glubokoj pechati [State of Health and Some Issues of Toluene Metabolism in Workers of Gravure Printing Shops] / O.G. Arkhipova, N.V. Gubina, N.A. Gribova [et al.] // Gigena truda i prof. zabolevaniya [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1977. — № 3. — P. 1-4. [in Russian]
4. Aristov V.N. Kombinirovannoe dejstvie toluola, izopropanola i sernistogo gaza v usloviyah neftekhimicheskogo proizvodstva [The Combined Effect of Toluene, Isopropanol and Sulfur Dioxide in the Conditions of Petrochemical

Production] / V.N. Aristov // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1982. — № 9. — P. 5-9. [in Russian]

5. Bashirov A.A. Zabolevaemost' rabochih lakokrasochnyh proizvodstv po rezul'tatam desyatiletnego dinamicheskogo nablyudeniya [Morbidity of Paint and Varnish Production Workers According to the Results of a Ten-Year Dynamic Observation] / A.A. Bashirov // *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. — 1990. — № 12. — P. 41-44. [in Russian]

6. Berger M.S. Zabolevaniya serdechno-sosudistoj sistemy pri vozdejstvii organicheskikh rastvoritelej [Diseases of the Cardiovascular System under the Influence of Organic Solvents] / M.S. Berger. — M.: Medicine, 1979. — 252 p. [in Russian]

7. Vasilyeva T.F. Klinicheskaya ocenka hronicheskogo kompleksnogo vliyaniya na organizm cheloveka nekotoryh rastvoritelej [Clinical Evaluation of the Chronic Complex Effect of Certain Solvents on the Human Body] / T.F. Vasilyeva // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1975. — № 8. — P. 48-50. [in Russian]

8. Wiesel M.A. Vliyanie uglevodorodov nefteproduktov na funkcional'noe sostoyanie sistemy krovoobrashcheniya [Influence of Petroleum Hydrocarbons on the Functional State of the Circulatory System] / M.A. Wiesel // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1982. — № 7. — P. 37-38. [in Russian]

9. Wiesel M.A. O vliyanii professional'no-proizvodstvennyh faktorov na serdechno-sosudistuyu sistemu [On the Influence of Occupational Factors on the Cardiovascular System] / M.A. Wiesel, G.P. Zeltser, T.S. Kerimova // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1985. — № 7. — P. 58-60. [in Russian]

10. Gainullina M.K. Sostoyanie zdorov'ya zhenshchin-rabotnic neftepererabatyvayushchih zavodov [The State of Health of Women Workers of Oil Refineries] / M.K. Gainullina, L.K. Karimova // *Med. truda i prom. ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. — 1995. — № 12. — P. 20-24. [in Russian]

11. Gusman S.M. Hronicheskaya professional'naya intoksikatsiya benzolom [Chronic Occupational Intoxication with Benzene] / S.M. Gusman. — Baku, 1970. — 180 p. [in Russian]

12. Distrofii miokarda i ih EKG-diagnostika: Metod. rekomendatsii [Myocardial Dystrophy and Their ECG Diagnosis: Method. recommendations]. — Zaporozhye, 1975. [in Russian]

13. Ishchenko V.N. Zabolevaemost' s vremennoj netrudosposobnost'yu rabotnikov, zanyatyh v proizvodstve i na pererabotke sinteticheskikh smol i plastmass [Morbidity with Temporary Disability of Workers Engaged in the Production and Processing of Synthetic Resins and Plastics] / V.N. Ishchenko // *Zdravoohranenie RF* [Healthcare of the Russian Federation]. — 1984. — № 10. — P. 14-17. [in Russian]

14. Karamova L.M. Osobennosti dinamiki professional'noj zabolevaemosti v neftepererabatyvayushchej promyshlennosti [Features of the Dynamics of Occupational Morbidity in the Oil Refining Industry] / L.M. Karamova // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Occupational Diseases]. — 1984. — № 3. — P. 41-43. [in Russian]

15. Karamova L.M. Usloviya truda i sostoyanie zdorov'ya rabochih osnovnyh professional'nyh grupp neftepererabatyvayushchih zavodov [Working Conditions and Health Status of Workers of the Main Professional Groups of Oil Refineries] / L.M. Karamova // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Occupational Diseases]. — 1984. — № 3. — P. 4-7. [in Russian]

16. Karaulov A.V. Osobennosti kombinirovannogo toksicheskogo vozdejstviya organicheskikh rastvoritelej [Features of Combined Toxic Effects of Organic Solvents] / A.V. Karaulov, V.F. Likov // *Fiziologicheskij zhurnal* [Physiologic Journal]. — 1989. — № 6. — P. 750-753. [in Russian]

17. Kashkalda D.A. Osobennosti biohimicheskikh izmenenij v organizme pod vliyaniem nitro- i nitrohlorsoedinenij benzola [Features of Biochemical Changes in the Body under the Influence of Nitro- and Nitrochloro Compounds of Benzene] / D.A. Kashkalda // *Aktual. voprosy toksikologii: Tez. dokl. plenuma sekcii molodyh uchenykh i spec. probl. komissii «Nauchnye osnovy gigieny truda i profpatologii», sentjabr' 1989* [Actual Questions of Toxicology: Thesis of the Plenum of the Section of Young Scientists and the Special Trial Commission "Scientific Foundations of Occupational Hygiene and Occupational Pathology"], September 1989. — Perm, 1989. — P. 9. [in Russian]

18. Kleiner A.I. K patogenezu narushenij holinergicheskoy mediacii u bol'nyh hronicheskoy intoksikatsiej nitroproizvodnymi aromatischeskikh uglevodorodov [To the Pathogenesis of Violations of Cholinergic Mediation in Patients with Chronic Intoxication with Nitro Derivatives of Aromatic Hydrocarbons] / A.I. Kleiner // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Occupational Diseases]. — 1974. — № 12. — P. 21. [in Russian]

19. Kleiner A.I. Sostoyanie zdorov'ya rabochih, podvergnutyyh vozdejstviyu nitroproizvodnyh toluola v usloviyah sovremennogo proizvodstva [The State of Health of Workers Exposed to Nitro Derivatives of Toluene in the Conditions of Modern Production] / A.I. Kleiner, I.S. Sonkin, V.S. Anatovskaya [et al.] // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1978. — № 11. — P. 22-24. [in Russian]

20. Klimov A.N. Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz [Lipids, Lipoproteins and Atherosclerosis] / A.N. Klimov, N.G. Nikulcheva. — St. Petersburg: Peter Press, 1995. — 304 p. [in Russian]

21. Knyazeva K.F. Nekotorye pokazateli zdorov'ya zhenshchin-apparatchic malotonnazhnogo himicheskogo proizvodstva [Some Indicators of the Health of Women Apparatchits of Low-Tonnage Chemical Production] / K.F. Knyazeva // *Gigiena truda i prof. zabolevaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1983. — No. 12. — P. 43-44. [in Russian]

22. Kuzminskaya G.N. Eksperimental'noe issledovanie vliyaniya svinca, benzola i ftora na razvitie ateroskleroza [Experimental Study of the Influence of Lead, Benzene and Fluorine on the Development of Atherosclerosis] / G.N. Kuzminskaya // *Voprosy serdechno-sosudistoj patologii v klinike professional'nyh boleznej: Sb. nauch. tr.* [Issues of Cardiovascular Pathology in the Clinic of Occupational Diseases: Collection of Scientific Works] / Edited by R.N. Volfonskaya — L.: Medicine, 1969. — P. 29. [in Russian]

23. Meerson F.Z. Adaptatsiya, dezadaptatsiya i nedostatochnost' serdca [Adaptation, Maladaptation and Heart Failure] / F.Z. Meerson. — M.: Medicine, 1978. — 343 p. [in Russian]

24. Meerson F.Z. Gipperfunktsiya, gipertrofiya, nedostatochnost' serdca [Hyperfunction, Hypertrophy, Heart Failure] / F.Z. Meerson. — M.: Medicine; Berlin: People and Health (DDR), 1968. — 388 p. [in Russian]

25. Monaenkova A.M. *Izmeneniya gemodinamiki i serdechnoj myshcy pri hronicheskoy intoksikacii benzolom* [Changes in Hemodynamics and Cardiac Muscle in Chronic Benzene Intoxication] / A.M. Monaenkova // *Gigiena truda i prof. zabolovaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1975. — № 4. — P. 30-32. [in Russian]
26. Monaenkova A.M. *K voprosu o tak nazyvaemykh proizvodstvenno-obuslovlennykh zabolovaniyakh* [On the Issue of So-called Production-Related Diseases] / A.M. Monaenkova, A.M. Rashevskaya, M.I. Ryzhkova // *Gigiena truda i prof. zabolovaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1988. — № 9. — P. 1-4. [in Russian]
27. Raevsky V.A. *Nekotorye osobennosti uslovij truda i zabolovaemosti s vremennoj utratoj trudospobnosti malyarov sudostroitel'nyh predpriyatij* [Some Features of Working Conditions and Morbidity with Temporary Disability of Painters of Shipbuilding Enterprises] / V.A. Raevsky, A.F. Kiselev, V.P. Bazdyrev V.P. [et al.] // *Social'no-gigienicheskie problemy ohrany zdorov'ya rabochih promyshlennyh predpriyatij: Tez. dokl. Vsesoyuz. konf. T. 1* [Socio-Hygienic Problems of Health Protection of Workers of Industrial Enterprises: Report on All-Union. Conf. Vol. 1]. — Novosibirsk, 1985. — P. 202-203. [in Russian]
28. Reznik N.D. *Ateroskleroz i gipertonicheskaya bolezni' u bol'nyh s hronicheskoy intoksikaciej proizvodnymi benzol'nogo ryada v otdalennom periode* [Atherosclerosis and Hypertension in Patients with Chronic Intoxication with Benzene Derivatives in the Long-Term Period] / N.D. Reznik // *Gigiena truda i prof. zabolovaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1974. — № 4. — P. 16-18. [in Russian]
29. Rusinova A.P. *Gigiena truda i sostoyanie zdorov'ya shtukatorov-malyarov v stroitel'nom proizvodstve* [Occupational Hygiene and the State of Health of Plasterers-Painters in Construction Production] / Rusinova A.P., Metlyayev G.N., Rysulov O.K. [et al.] // *Gigiena truda i prof. zabolovaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1983. — № 12. — P. 15-20. [in Russian]
30. Sidorin G.I. *Adaptatsiya k promyshlennym yadam i ee rol' v teorii i praktike higienicheskogo reglamentirovaniya* [Adaptation to Industrial Poisons and its Role in the Theory and Practice of Hygienic Regulation] / G.I. Sidorin, L.V. Lukovnikova, A.D. Frolova // *Med. truda i prom. ekologiya* [Working Med. and Industrial Ecology]. — 1999. — № 11. — P. 1-5. [in Russian]
31. Silantyev V.V. *Sostoyanie zdorov'ya rabotayushchih v okrasochnykh proizvodstvakh priborostroitel'nyh zavodov* [The State of Health of Workers in the Paint Industries of Instrument-Making Plants] / V.V. Silantyev, L.I. Brodilo, E.L. Zaripova // *Sov. zdavoohranenie* [Modern. Healthcare]. — 1991. — № 5. — P. 30-35. [in Russian]
32. Sorkina I.S. *Fiziologicheskie rasstrojstva nervnoj sistemy pri vozdeystvii organicheskikh rastvoritelej* [Physiological Disorders of the Nervous System under the Influence of Organic Solvents] / I.S. Sorkina, E.A. Lobanova, V.N. Dumkin // *Med. truda i promyshlennaya ekologiya* [Working Med. and Industrial Ecology]. — 1994. — № 10. — P. 6-8. [in Russian]
33. Sukhanova V.A. *Usloviya truda i sostoyanie zdorov'ya zhenshchin-rabotnic neftepererabatyvayushchih zavodov* [Working Conditions and Health Status of Women Workers of Oil Refineries] / V.A. Sukhanova, V.R. Chevnetsov, G.A. Polyansky [et al.] // *Gigiena truda i prof. zabolovaniya* [Occupational Hygiene and Prof. Diseases]. — 1982. — № 1. — P. 9-12. [in Russian]
34. Teregulov Z.S. *Reakcii serdechno-sosudistoj sistemy pri vozdeystvii malykh koncentracij produktov neftekhimii* [Reactions of the Cardiovascular System under the Influence of Low Concentrations of Petrochemical Products] / Z.S. Teregulov, G.M. Mukhametova // *Voprosy serdechno-sosudistoj patologii v klinike professional'nyh boleznej: Sb. nauch. tr.* [Issues of Cardiovascular Pathology in the Clinic of Occupational Diseases: Collection of Scientific Works] / Ed. by R.N. Volfonskoy. — L.: Medicine, 1969. — P. 15. [in Russian]
35. Tretyakov S.V. *CHastota i struktura zabolovaniy serdechno-sosudistoj sistemy u malyarov krupnogo samoletostroitel'nogo predpriyatiya* [Frequency and Structure of Diseases of the Cardiovascular System in Painters of a Large Aircraft-Building Enterprise] / S.V. Tretyakov, L.A. Shpagina, A.I. Beltsova [et al.] // *Ekologiya cheloveka i medicina truda: Tez. dokl. nauch. konf* [Human Ecology and Occupational Medicine: Theses of the Report of the Scientific Conference]. — Novokuznetsk, 1994. — P. 13-14. [in Russian]
36. Tretyakov S.V. *Osobennosti strukturno-funktional'nogo sostoyaniya serdca u bol'nyh hronicheskoy intoksikaciej organicheskimi rastvoritelyami* [Features of the Structural and Functional State of the Heart in Patients with Chronic Intoxication with Organic Solvents] / S.V. Tretyakov, L.A. Shpagina, M.I. Loseva // *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* [Working Med. and Industrial Ecology]. — 2004. — № 8. — P. 6-14. [in Russian]
37. Tretyakov S.V. *Tipy avtoregulyacii serdechnoj deyatel'nosti u bol'nyh professional'nymi zabolovaniyami pri vozdeystvii fizicheskikh i himicheskikh faktorov v sochetanii s arterial'noj gipertoniej* [Types of Autoregulation of Cardiac Activity in Patients with Occupational Diseases under the Influence of Physical and Chemical Factors in Combination with Arterial Hypertension] / S.V. Tretyakov, L.A. Shpagina // *Klinicheskaya medicina* [Clinical Medicine]. — 2004. — № 5. — P. 32-36. [in Russian]
38. Tretyakov S.V. *Strukturno-funktional'noe sostoyanie serdca u bol'nyh professional'nymi zabolovaniyami ot vozdeystviya fizicheskikh i himicheskikh faktorov* [Structural and Functional State of the Heart in Patients with Occupational Diseases from the Effects of Physical and Chemical Factors] / S.V. Tretyakov, L.A. Shpagina // *Byulleten' VSNC Sibirskogo otdeleniya RAMN* [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], Irkutsk. — 2007. — № 6. — P. 40-47. [in Russian]
39. Shpagina L.A. *Patogenez, kliniko-gematologicheskie varianty, profilaktika anemij v usloviyah vozdeystviya organicheskikh rastvoritelej aromatischeeskogo ryada* [Pathogenesis, Clinical and Pematological Options, Prevention of Anemia under the Influence of Organic Solvents of the Aromatic Series] : dis. ... Doctor of Medical Sciences : 14.00.05 / Shpagina Ljubov' Anatol'jevna. — Novosibirsk, 1994. — 410 p. [in Russian]
40. Shpagina L.A. *ATFaznaya aktivnost' eritrocitov pri miokardiodistrofii v usloviyah vozdeystviya organicheskikh rastvoritelej* [ATPase Activity of Erythrocytes in Myocardiodystrophy under the Influence of Organic Solvents] / L.A. Shpagina, T.M. Sukharevskaya, S.V. Tretyakov [et al.] // *Aktual'nye voprosy sovremennoj mediciny: Tez. dokl. 6-j nauchno-*

prakt. konf. vrachej [Topical Issues of Modern Medicine: Thesis of the 6th Scientific and Practical Conference of Doctors]. — Novosibirsk, 1996. — P. 324. [in Russian]

41. Bergert H.L. Solvent Uptake in Relation to Physical Activity / H.L. Bergert, K. Nestler // *Sci. Total. Environ.* — 1990. — № 1-2. — P. 111-119.

42. Brewster D.W. 2, 3, 7, 8 – Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Altera Cintaction Force in Isolated Guinea Pig Atria / D.W. Brewster, F. Matsumura // *Toxicologist.* — 1986. — № 1. — P. 41-43.

43. Canga L. Heart as a Target Organ in 2, 3, 7, 8 – tetrachlorodibenzo-p-dioxin Toxicity: Decreased Betta-drenergic Responsiveness and Evidence of Increased Intracellular Caleium / L. Canga, R. Levy, A.B. Rifkind // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* — 1988. — № 9. — P. 905-909.

44. Cheav S.L. Inotropic and Chronotropic Effect of Glucerosol Formal on the Isolated Rabbit Heart / S.L. Cheav, R. Chahine, M.S. Mroue // *Arzneim. Forsch.* — 1992. — № 8. — P. 997-1000.

45. Hermansky S.J. Biochemival and Functional Effects of the Heart of Female Rats / S.J. Hermansky, T.L. Holcslaw, W.J. Murray // *Toxycol. and Appl. Pharmacol.* — 1988. — № 2. — P. 175-184.

46. Kelling C.K. Influence of Isoproterenol on Tension Development and Rate in Atra Isolated from Rats Treated with 2, 3, 7, 8 – tetrachlorodibenzo – P – dioxin (T.CDD) / C.K. Kelling, L.A. Menahan, R.E. Peterson // *Toxicologist.* — 1986. — № 1. — P. 12-14.

47. Levine R.J. Excessive Mortality from Ischemic Heart Disease in Men Exposed Dinitrotolouence at Two Amnution Plants / R.J. Levine, D.A. Andjexovich, S.L. Kesteter // *Med. Lavoro.* — 1986. — № 1. — P. 88-89.

48. Naskali L. The Effects of Organic Solvents on ATFase Activities in Neural Cell Cultures / L. Naskali, H. Tahti // *Hum. and Exp. Toxicol.* — 1992. — № 5. — P. 414-415.

49. Niki E. Freeradical Mediated Damage of Blood and its Inhibition by Antioxidenta / E. Niki, Y. Yamamoto, M. Takanachi // *J. Nutr. Sci. and Vitaminal.* — 1988. — № 5. — P. 507-512.

50. Ramos K. Modulation of Aortic Smooth Mascle Cell Proliferation by Dinitrotolouence / K. Ramos, K. McMahan, C. Alipui [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* — 1991. — № 283. — P. 805-808.

51. Tahte H. The Neurotoxicity of Organic Solvents Studied with in Vitro Models / H. Tahte // *Scand. Soc. Cell. Toxicol.* — 1991. — № 2. — P. 290-296.