

Статья поступила в редакцию 12.07.2022 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-9-18

EDN: RFNOFO

**Информация для цитирования:**

Кан С.Л., Бондарев О.И., Косовских А.А., Лукашев К.В., Золоева О.С., Екимовских А.В., Борщикова Т.И., Макаров Д.Н. КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КУЗБАССА (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ) // Медицина в Кузбассе. 2022. №3. С. 9-18.

Кан С.Л., Бондарев О.И., Косовских А.А., Лукашев К.В., Золоева О.С., Екимовских А.В., Борщикова Т.И., Макаров Д.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия



## КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КУЗБАССА (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

**Цель исследования** – изучение морфофункционального состояния эндотелиальной системы шахтеров-угольщиков с различным стажем подземных работ.

**Материалы и методы.** Исследование функционального состояния эндотелия проведено у 163 работающих шахтеров, морфологические данные были получены по результатам аутопсии 50 шахтеров, погибших при техногенных катастрофах.

**Результаты.** Степень выраженности системных поражений с патоморфологическими изменениями в гемодинамической системе были характерны для многих внутренних органов и зависели от продолжительности стажа работы. Эндотелиальная дисфункция проявлялась выраженными и прогрессирующими фибропластическими процессами во внутренних органах, приводящими к функциональным, а затем и структурным изменениям.

**Заключение.** На основании клинических и патоморфологических данных установлено негативное влияние длительного воздействия интермиттирующей экзогенной гипоксии и неблагоприятных условий труда, в сравнении с возрастными изменениями, на состояние эндотелиальной системы шахтеров-подземников с последующей реализацией фиброзирующих регенераторных процессов.

**Ключевые слова:** шахтеры; подземный стаж; эндотелий; патоморфология

Kan S.L., Bondarev O.I., Kosovskikh A.A., Lukashov K.V., Zoloeva O.S., Ekimovskikh A.V., Borshchikova T.I., Makarov D.N. Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

### COMPENSATORY-ADAPTIVE MECHANISMS OF CHANGES IN THE ENDOTHELIAL SYSTEM IN MINERS OF KUZBASS (CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS)

**The aim of the research** – study of the morphofunctional state of the endothelial system in miners with different experience of underground work.

**Materials and methods.** The study of the functional state of the endothelium was carried out in 163 working miners, morphological data were obtained from the results of autopsy of 50 miners who died in man-made disasters

**Results.** The severity of systemic lesions with pathomorphological changes in the hemodynamic system were characteristic of many internal organs and depended on the length of work experience. Endothelial dysfunction was manifested by pronounced and progressive fibroplastic processes in the internal organs leading to functional and then structural changes.

**Conclusion.** On the basis of clinical and pathomorphological data, a negative effect of long-term exposure to intermittent exogenous hypoxia and unfavorable working conditions, in comparison with age-related changes, was established on the state of the endothelial system of underground miners, followed by the implementation of fibrosing regenerative processes.

**Key words:** miners; underground experience; endothelium; pathomorphology

Непрерывное увеличение объемов добычи угля неотрывно связано с увеличением производительности труда шахтеров. Высокая интенсивность производства и специфические условия труда горнорабочих приводят к увеличению общесоматической и профессиональной патологии среди угольщиков [1]. Для Кузбасса, как основного угледобывающего региона России, сохранение здоровья работников угольной промышленности является первооче-

редней задачей и подчеркивает необходимость детального мониторинга за состоянием здоровья шахтеров-угольщиков.

Итоговым звеном реализации конечных эффектов метаболизма является система микроциркуляции, которая представляет собой динамическое взаимодействие микрососудов, компонентов крови и эндотелия, дисфункция которого неотрывно сопровождает любые патологические процессы сердеч-

но-сосудистой системы. Эндотелию отводят роль органа внутренней секреции, регулирующего не только тонус сосудов, но и состояние системы гомеостаза [2-4]. Воспаление, гипоксия и другие стресс-факторы приводят к развитию эндотелиальной дисфункции с уменьшением биодоступности основных физиологических медиаторов, что влечет за собой нарушения гомеостаза эндотелиальной системы [5, 6]. На таком фоне развитие критического состояния у шахтеров приводит к раннему срыву адаптации эндотелиальной системы на макро- и микрососудистом уровне [7-10].

Актуальным представляется расширенное клинико-морфологическое исследование адаптационных изменений системы эндотелия с учетом как специфических условий труда угольщиков, так и продолжительности подземного стажа, что немаловажно с точки зрения интенсивной терапии критических состояний шахтеров.

**Цель исследования** — изучение морфофункционального состояния эндотелиальной системы шахтеров-угольщиков с различным стажем подземных работ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование функционального состояния эндотелия проведено у 163 работающих шахтеров, морфологические данные были получены по результатам аутопсии 50 шахтеров, погибших при техногенных катастрофах. В зависимости от продолжительности подземного стажа все шахтеры в исследовании были разделены на три группы.

В первую стажевую группу вошли 61 шахтер со стажем работы от 1 до 9 лет, и возрастом от 19 до 49 лет с идентичными параметрами при аутопсийном исследовании (20).

Во вторую группу вошли 54 шахтера со стажем подземной работы от 10 до 19 лет и возрастом от 28 до 54 лет, при аналогичных параметрах аутопсийного материала (20).

Третью стажевую группу составили 48 шахтеров, у которых стаж работы превышал 20 лет, возраст в этой группе от 41 до 59 лет. Аутопсийный материал соответствовал клинической группе (10).

Стажевое распределение и возрастные характеристики групп представлены в таблице 1.

В исследуемую группу шахтеров при патоморфологическом исследовании (ГШ), подвергшихся воздействию угольно-породной пыли, были включены 50 случаев судебно-медицинских экспертиз шахте-

ров, взятых при техногенных катастрофах. Профессии погибших шахтеров относились к основным профессиям угледобывающей отрасли: проходчик, горнорабочий очистного забоя (ГРОЗ), горнорабочий подземный (ГРП), подземный электрослесарь, машинист горно-выемочных машин.

Большинство исследований погибших шахтеров основывались на вторичной экспертизе блоков и готовых гистологических микропрепаратов (стекло) материала бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ ОТ) г. Новокузнецка, г. Осинники, г. Прокопьевска. Исследование патоморфологического материала проводилось строго на основании Федерального закона от 21.11.2011 г., № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в частности статьи 67 «Проведение патолого-анатомических вскрытий», Федеральном законе от 12.01.1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле (статья 5 п. 1, 2), а также в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения от 29 апреля 1994 г. № 82 «О порядке проведения патологоанатомического вскрытия» (приложение к приказу МЗМП от 29.04.1994 г. № 82), Приказ МЗ России от 24.03.2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований».

Для оценки патоморфологических изменений структурных компонентов внутренних органов применялась компьютерная программа фирмы West Medica HandelsgmbH — Bio Vision 4.0, На базе микроскопа Nikon Eclipse E 200 с цифровой видеокамерой Nikon digital sight — Fi 1. При измерении микроскопических объектов проводилась основная и дополнительная калибровка объектива микроскопа с увеличением: E Plan 4x/0.10, LWD 20x/0.40, EPlan 40x/0.65, E Plan 100/1.25 Oil Pol и окуляра CF1 10 x 20. Для выделения требуемых структурных компонентов сосудистой стенки в программе морфологические операции были выбраны бинарные, цветные и монохромные настройки. Проводилась скелетизация гистологических объектов с преобразованием срединной оси. Коррекция изображения с целью улучшения определенных параметров микрофотографий переведена с системы Бит на Пиксел. Для подтверждения повреждений профессионального генеза, а именно признаков пневмокониоза с наличием кремневых частиц (силициума) применялись эффекты темного поля и фазово-контрастной микроскопии. Также применялось сжигание гистологической ткани легких в электрической лабораторной муфельной печи СНОЛ 6/10 с

**Таблица 1**  
Распределение исследуемых по группам и возрастные характеристики групп  
**Table 1**  
Distribution of subjects by groups and age characteristics of groups

	Контрольная группа	I группа n = 63/ам 20	II группа n = 50/ам 20	III группа n = 50/ам 10
Стаж, лет	-	1-9	10-19	20 и более
Возраст, лет	30,87 ± 0,41	28,05 ± 0,61	38,07 ± 0,64	47,57 ± 0,65

**Примечание (Note):** n — количество человек (number of persons).

применением технологии воздушной сушки ткани (метод озоления по Движкову П.П.).

Изучение патоморфологических изменений сосудистого гистииона проводилось с использованием основных, базовых красителей (гематоксилином и эозином), а также проведением дополнительных окрасок для выявления специфических изменений в сосудах, а именно, для выявления новообразования и деструкции соединительно-тканых компонентов использовалась окраска по Гейдейгану, трехцветная окраска по Касону и Вейгерту.

С целью изучения пролиферации тканевых элементов, механизмов апоптоза, а также явлений эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) при воздействии угольно-породной пыли нами применялся иммуногистохимический метод исследования (ИГХ) с использованием моноклональных антител, направленных на выявление гистогенетических изменений в сосудистой стенке и за ее пределами. Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных антител (маркер пролиферации Ki-67, онкоген проапоптотической активности ВСЛ-2, фактор роста и неангиогенеза, фактор эндотелиальной функции CD-31 и CD-34). Исследования проводились с использованием мультимерной безбиотиновой системы детекции REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB.

Оценка состояния эндотелиальной системы клиническим методом проводилась путем забора венозной крови во время ежегодного медицинского осмотра. Содержание эндотелина и оксида азота (NO) исследовалось у 163 человек. У 69 из них дополнительно оценивалось содержание фактора Виллебранда (ФВ). Контрольную группу составили 19 добровольцев, практически здоровых мужчин, не имеющих подземного стажа, у которых также исследовалось содержание эндотелина, NO и ФВ в венозной крови. Средний возраст —  $35,50 \pm 0,93$  лет.

Иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Biomedica в сыворотке крови определяли содержание эндотелина 1-21 (фмоль/мл). О продукции оксида азота (NO) судили по суммарной концентрации конечных стабильных метаболитов

$\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  (NOсумм.), тест-система фирмы R&D Systems, с использованием комплекта оборудования для ИФА (ридер, вошер, шейкер-инкубатор) фирмы «BioRad». Содержание фактора Виллебранда, %, оценивали с помощью ИФА тест-системы «Technoclon» с использованием комплекта оборудования для ИФА (ридер, вошер, шейкер-инкубатор) фирмы «BioRad».

На втором этапе полученные данные подвергались статистической обработке. Все значения представлены в виде Me (QI-QIII) (медиана, первый и третий квартили). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным, в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий проверяли при помощи критерия Краскелла-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей), различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по U-критерию Манна-Уитни, при количестве групп более 2 парное межгрупповое сравнение производилось по критерию Данна. Для анализа результатов и графического представления использовалась сертифицированная программа «Statistica 7.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью изучения влияния возраста на состояние эндотелиальной системы проведен сравнительный анализ значений маркеров функционального состояния эндотелия в I-й стажевой группе среди лиц возрастом 19-29 лет и 30-49 лет, а также во II-й стажевой группе среди лиц возрастом 28-39 лет и 40-54 лет. В результате проведенных исследований не выявлено значимой зависимости между содержанием исследуемых маркеров и возрастом (табл. 2). Сравнительный анализ в III-й стажевой группе не проводился, так как возраст от 41 года до 59 лет уже предполагает наличие изменений в состоянии эндотелиальной системы.

Таблица 2

Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), суммы стабильных метаболитов оксида азота (NO) и фактора Виллебранда (ФВ) в различных возрастных подгруппах у I и II стажевых групп

Table 2

The content of endothelin-1 (ET-1), the amount of stable metabolites of nitric oxide (NO) and von Willebrand factor (VWF) in different age subgroups in I and II training groups

	Исследуемые показатели					
	Эндотелин-1, фмоль/мл		NO, мкмоль/л		Фактор Виллебранда, %	
	n	Me (QI-QIII)	n	Me (QI-QIII)	n	Me (QI-QIII)
I стажевая группа						
Возраст 19-29 лет	40	0,33 (0,19-0,46)	44	13,5 (11,15-16,96)	17	92,8 (87,43-103,11)
Возраст 30-49 лет	23	0,28 (0,18-0,45)	24	14,2 (12,71-18,33)	10	87,6 (78,6-96,4)
II стажевая группа						
Возраст 28-39 лет	36	0,38(0,23-0,69)	36	12,9 (10,8-16,07)	11	95,4 (82,4-102,7)
Возраст 40-54 лет	18	0,48 (0,29-0,69)	18	13,7(10,58-15,2)	12	96,43 (87,28-103,96)

В результате исследования установлено, что уровень эндотелина-1 превышал значения контрольной группы в третьей стажевой группе ( $p = 0,017$ ). Также он был достоверно выше в группах со стажем подземных работ более 10 лет в сравнении с первой стажевой группой (табл. 3).

Концентрация стабильных метаболитов NO определялась ниже у всех обследуемых шахтеров в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,000$ ). По таблице 2 видно прогрессивное снижение содержания NO во второй (13,7 (10,8-15,4) мкмоль/л) и третьей (12,95 (10,5-16,07) мкмоль/л) стажевых группах в сравнении с первой группой (14,29 (12,5-17,5) мкмоль/л),  $p = 0,039$  и  $p = 0,034$  соответственно. Показатели содержания метаболитов NO во всех стажевых группах также имели значительный разброс.

Содержание фактора Виллебранда было достоверно выше во второй и третьей стажевых группах в сравнении с первой ( $p = 0,018$  и  $p = 0,025$ , соответственно). Также прослеживалась тенденция к дальнейшему росту показателя (табл. 3). При исследовании содержания ФВ у лиц, обследованных до смены, выявлено достоверное ( $p = 0,028$ ) отличие между первой (89,37 (83,94-97,99) %) и третьей (100,55 (95,43-106,68) %) основными группами (табл. 4).

При патоморфологическом исследовании подтвердились признаки системного поражения в гемодинамической системе всех внутренних органов (легкие, почки, печень, сердце, центральная нервная система).

Сосуды различных внутренних органов были значительно изменены с резко утолщенными стенками за счет гипертрофии мышечной оболочки, увеличения ядерного индекса клеток эндотелия. Значимые изменения затрагивали все составляющие сосудистого гистиона, а именно, эндотелиального, мышечного и перипитцитарного компонента сосудов. При

этом выраженность патоморфологических изменений имела тенденцию к увеличению данного количественного показателя и соотносилась конгруэнтно с показателями стажа (табл. 4-6). Эндотелиальные клетки претерпевали изменения в сторону увеличения количественного показателя, выраженного в измерении объема ядерного и цитоплазматического компонента эндотелиоцита. Клетки внутреннего слоя сосудистого русла имели измененные количественные показатели относительно групп контроля и группы шахтеров, во всех сосудах по размеру статистически значимо превышали значения контрольной группы. В этих сосудах имела место выраженная гипертрофия ядерного компонента с увеличением ядер, выступающих в просвет сосудов (табл. 4-6). В отдельных сегментах сосудов эндотелиальные клетки формировали крупные выступающие структуры, что может косвенно говорить о перекальбровке сосудистого русла в условиях значительного сужения сосудов вследствие изменения эндотелиального и мышечного компонентов сосудов. Следует указать, что в сосудах крупного калибра в соединительнотканых муфтах периваскулярных зон имелись более выраженные признаки пролиферации мелких сосудов (vasa/vasorum) с полнокровием последних и признаками эндотелиальной дисфункции. Увеличение новообразованных сосудов, вероятнее всего, происходило в условиях повышенной функциональной нагрузки вследствие нарушения трофических функций эндотелиального компонента, а также усиления гипоксической составляющей за счет резко выраженного периваскулярного фиброза.

Также в круг диагностических маркеров склеротических изменений в ткани легких были включены эндотелиальные клетки, как потенциальные клетки с меняющимися фенотипическими признаками. Эндотелиальные клетки являются сообществом эпителиальных клеток, а значит, в свете представлений об эпителиально-мезенхимальной трансформации,

Таблица 3

Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), суммы стабильных метаболитов оксида азота (NO) и фактора Виллебранда (ФВ) в различных стажевых группах

Table 3

The content of endothelin-1 (ET-1), the amount of stable metabolites of nitric oxide (NO) and von Willebrand factor (VWF) in various training groups

	Исследуемые показатели					
	ЭТ-1, фмоль/мл		NO, мкмоль/л		ФВ, %	
	n	Me (Q <sub>I</sub> -Q <sub>III</sub> )	n	Me (Q <sub>I</sub> -Q <sub>III</sub> )	n	Me (Q <sub>I</sub> -Q <sub>III</sub> )
Контрольная группа	20	0,35 (0,27-0,47)	20	34 (31,4-38,5)	20	98,0 (95,5-103,5)
I группа	63	0,32 (0,18-0,45)	62	14,29 (12,5-17,5)* $p$ ,000	27	88,75 (81,15-97,99) % $p$ = 0,006
II группа	50	0,44 (0,27-0,78)* $p$ ,009	50	13,7 (10,8-15,4)* $p$ ,039 % $p$ ,000	23	97,83 (90,93-102,95)* $p$ ,018
III группа	50	0,47 (0,31-0,74)# $p$ ,005 % $p$ ,017	50	12,95 (10,5-16,07)# $p$ ,034 % $p$ ,000	19	99,77 (93,02-103,18)# $p$ ,025

Примечание: % – статистическая значимость в различии показателей относительно контрольной группы;

\* – статистическая значимость показателей между 1 и 2 стажевыми группами; # – статистическая значимость показателей между 1 и 3 стажевыми группами; n – количество человек.

Note: % – statistical significance in the difference in indicators relative to the control group; \* – statistical significance of indicators between 1 and 2 experimental groups; # – statistical significance of indicators between 1 and 3 experience groups; n – the number of people.

могут быть потенциальными резервами фенотипически измененных клеток, способных к продукции коллагена. Иммуно-гистохимически использовались моноклональные антитела (CD-31 и CD-34) к эндотелию, определялась их экспрессия за пределами свойственного эндотелию ареала обитания, т.е. в пе-

риваскулярных пространствах с адвентициальными элементами, а также гладкомышечной ткани медиального слоя. На ранних этапах пылевого воздействия экспрессия носила равномерный характер со стороны эндотелиальных клеток с равномерной окраской цитоплазмы клеток внутреннего слоя со-

**Таблица 4**  
**Значения переменных стенки сосуда легких у шахтеров группы I (стаж работы – 1-9 лет)**

**Table 4**

**The values of the variables of the wall of the vessel of the lungs in the miners of the group I (work experience – 1-9 years)**

Группа	Значения толщины сосуда			Значения площади эндотелиоцитов сосуда			Значения толщины периваскулярного фиброза сосуда			ИГХ эндотелия полу-количественный
	M ± σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M ± σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M ± σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	
<b>Сосуды диаметром до 50 мк</b>										
Группа шахтеров I	7,43 ± 1,60	7,35 (6,28; 8,29)	U = -7,74 p = 0,001	38,66 ± 4,48	38,69 (34,41; 42,94)	U = -3,1 p = 0,002	12,01 ± 3,59	11,16 (9,24; 15,19)	U = -4,69 p = 0,001	+
Контрольная группа	2,61 ± 0,95	2,61 (1,88; 3,27)	-	9,22 ± 1,86	9,92 (7,18; 10,05)	-	2,51 ± 0,53	2,49 (2,07; 3,02)	-	-
<b>Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)</b>										
Группа шахтеров I	9,49 ± 3,77	8,61 (6,54; 11,7)	U = -7,75 p = 0,001	48,95 ± 4,63	49,14 (43,91; 53,89)	U = -2,88 p = 0,004	14,7 ± 4,9	13,59 (11,26; 18,59)	U = -7,23 p = 0,001	+
Контрольная группа	3,61 ± 1,07	3,39 (2,81; 4,55)	-	8,95 ± 1,31	8,41 (7,97; 10,54)	-	2,53 ± 0,88	2,32 (1,86; 3,33)	-	-
<b>Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)</b>										
Группа шахтеров I	10,94 ± 2,33	10,65 (9,04; 12,59)	U = -5,83 p = 0,001	55,18 ± 2,09	55,11 (53,33; 57,07)	U = -2,74 p = 0,006	32,86 ± 11,41	33,61 (21,44; 41,37)	U = -5,48 p = 0,001	++
Контрольная группа	5,61 ± 1,43	5,58 (4,44; 6,51)	-	8,62 ± 3,83	8,84 (4,86; 12,15)	-	3,67 ± 2,23	2,95 (1,71; 5,63)	-	-

**Таблица 5**  
**Значения переменных стенки сосуда легких у шахтеров группы II (стаж работы – 10-19 лет)**

**Table 5**

**The values of the variables of the wall of the vessel of the lungs in the miners of the group II (work experience – 10-19 years)**

Группа	Значения толщины сосуда			Значения площади эндотелиоцитов сосуда			Значения толщины периваскулярного фиброза сосуда			ИГХ эндотелия полуколичественный
	M ± σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M ± σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M ± σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	
<b>Сосуды диаметром до 50 мк</b>										
Группа шахтеров II	7,36 ± 2,74	6,85 (5,33; 9,05)	U = -9,78 p = 0,001	39,1 ± 7,18	37,04 (35,25; 46,18)	U = -3,24 p = 0,001	10,11 ± 3,35	9,62 (7,75; 12,01)	U = -5,14 p = 0,001	++
Контрольная группа	2,61 ± 0,95	2,61 (1,88;3,0)	-	9,22 ± 1,86	9,92 (7,18;10,05)	-	2,51 ± 0,53	2,49 (2,07;3,2)	-	-
<b>Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)</b>										
Группа шахтеров II	14,62 ± 5,62	13,22 (10,27; 19,39)	U = -8,10 p = 0,001	44,7 ± 13,1	40,17 (37,58;58)	U = -3,00 p = 0,003	19,07 ± 8,27	16,21 (12,1; 26,95)	U = -7,19 p = 0,001	++
Контрольная группа	3,61 ± 1,07	3,39 (2,81;4,)	-	8,95 ± 1,31	8,41 (7,9710,54)	-	2,53 ± 0,88	2,32 (1,86;3,3)	-	-
<b>Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)</b>										
Группа шахтеров II	26,89 ± 25,12	19,88 (11,61; 25,38)	U = -7,69 p = 0,001	49,52 ± 5,8	49,82 (43,83; 54,86)	U = -2,88 p = 0,004	39,37 ± 21,45	36,24 (25,25; 46,7)	U = -7,03 p = 0,001	+++
Контрольная группа	5,61 ± 1,43	5,58 (4,44; 6,51)	-	8,62 ± 3,83	8,84 (4,86; 12,15)	-	3,67 ± 2,23	2,95 (1,71; 5,63)	-	-

Таблица 6  
Значения переменных стенки сосуда легких у шахтеров группы III (стаж работы 20 лет)  
Table 6  
Values of pulmonary vessel wall variables in group III miners (20 years of work experience)

Группа	Значения толщины сосуда			Значения площади эндотелиоцитов сосуда			Значения толщины периваскулярного фиброза сосуда			ИГХ эндотелия полуколичественный
	M ± σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M ± σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M ± σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	
<b>Сосуды диаметром до 50 мк</b>										
Группа шахтеров III	13,17 ± 12,68	7,23 (5,17; 16,02)	U = -8,27 p = 0,001	70,49 ± 1,74	70,7 (69,31; 71,64)	U = -3,10 p = 0,002	13,66 ± 8,99	9,72 (8,19; 14,53)	U = -4,88 p = 0,001	+++
Контрольная группа	2,61 ± 0,95	2,61 (1,88; 3,27)	-	9,22 ± 1,86	9,92 (7,18; 10,05)	-	2,51 ± 0,53	2,49 (2,07; 3,02)	-	-
<b>Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)</b>										
Группа шахтеров III	33,99 ± 10,02	32,42 (26,83; 38,67)	U = -8,18 p = 0,001	60,05 ± 10,76	56,1 (52,21; 72,02)	U = -3,10 p = 0,002	33,74 ± 11,4	33,1 (24,35; 40,96)	U = -7,19 p = 0,001	+++
Контрольная группа	3,61 ± 1,07	3,39 (2,81; 4,55)	-	8,95 ± 1,31	8,41 (7,97; 10,54)	-	2,53 ± 0,88	2,32 (1,86; 3,33)	-	-
<b>Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)</b>										
Группа шахтеров III	37,5 ± 7,16	36,17 (32,62; 42,23)	U = -7,63 p = 0,001	43,86 ± 15,52	44,72 (28,02; 59,12)	U = -3,10 p = 0,002	39,08 ± 6,97	38,58 (33,29; 44,68)	U = -6,61 p = 0,001	++++
Контрольная группа	5,61 ± 1,43	5,58 (4,44; 6,51)	-	8,62 ± 3,83	8,84 (4,86; 12,15)	-	3,67 ± 2,23	2,95 (1,71; 5,63)	-	-

судов и отсутствием экспрессии за пределами сосудов. Следует указать, что в исследуемых образцах ткани исключались элементы воспалительной инфильтрации острого и хронического характера, аутоиммунные процессы, а также элементы повреждения сосудистой стенки.

В более поздних стажевых группах шахтеров детекция семейства антител к CD-31 и CD-34 имела не только во внутреннем слое, но и определялась за пределами сосудистой стенки. Данная морфологическая картина может говорить о перестройке фенотипа эндотелиального компонента сосудистого гистона на миоэпителиальный компонент в проекции перипититарных элементов и клеток периваскулярного окружения, участвующих в формировании фиброза (табл. 4-6). Антитела с положительной детекцией CD-34 могли симулировать элементы гемипоэтической ткани, в частности лимфоидные клетки. Однако лимфоцитарной инфильтрации в зоне периваскулярного фиброза не отмечалось, а сами клетки имели вид незрелых гистиоцитарных скоплений с полиморфизмом размеров и форм клеток. У работников угольной промышленности системно в периваскулярной зоне различных органов и систем выявлялись диффузно расположенные клеточные скопления, состоящие из гистиоцитарных элементов различного вида и форм с примесью макрофагов, немногочисленных эозинофилов, скоплений пылевых частиц и сетчатыми структурами коллагеновых и эластических волокон. Данные изменения были не характерны для нормальных тканевых элементов внутренних органов. В условиях повышенной запыленности эти морфологические структуры можно было характеризовать как нетипичные структурные пылевые гранулемы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном в развитии полиорганной недостаточности при критическом состоянии, обусловленном травмой и сепсисом [10]. Поэтому идентификация функционального состояния системы эндотелия, как имеющегося донозологического фона шахтеров, необходима для понимания особенностей течения патологических процессов.

В ходе проведения исследования было установлено, что у угольщиков имеются биохимические признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся в резком изменении его активности на противоположную: рост содержания эндотелина-1 (ЭТ-1), низкое содержание стабильных метаболитов NO, и увеличение содержания ФВ. Также было выявлено преимущественное влияние стажа подземных работ в сравнении с возрастом на состояние эндотелиальной системы.

ЭТ-1 экспрессируется в основном в клетках монослоя эндотелия артериального русла. Обладает выраженным инотропным, хронотропным эффектами, а также провоспалительными свойствами, принимает участие в регулировании клеточной пролиферации и апоптоза [11]. Известно, что ЭТ-1 инициируют вазоактивные гормоны, факторы роста, состояние гипоксии, напряжение сдвига, создаваемое на поверхности эндотелия потоком крови [11], липопротеиды низкой плотности, активные формы кислорода, экзо- и эндотоксины. Продукцию ЭТ-1 клетками эндотелия ингибируют синтезируемые ими же оксид азота и его стабильные метаболиты по принципу обратной связи [12]. В нашем исследовании значения ЭТ-1 у шахтеров-подземников

достоверно превышали значения контрольной группы только при стаже подземных работ более 20 лет. Причиной этому может быть стимуляция пролиферации эндотелия [13]. Основываясь на выявленных межгрупповых различиях в содержании ЭТ-1 мы предполагаем, что причиной повышения его содержания могло служить уменьшение пула циркулирующего NO, прогрессирующее с увеличением подземного стажа (табл. 3).

Особенностью NO является короткий период жизни, по сути действие NO как вазодилататора происходит в течение того времени, пока его синтезирует и выделяет эндотелий [12]. Согласно нашим результатам, у шахтеров концентрация NO определялась значительно ниже, чем в контрольной группе обследуемых. Одним из механизмов снижения концентрации стабильных метаболитов оксида азота может быть связывание его в эндотелиальных клетках (eNOS) и торможение экспрессии в условиях оксидантного стресса [16]. Согласно литературным данным, снижение концентрации свободно циркулирующего NO является следствием нарушения регенеративной способности эндотелия, повреждение которого неизбежно происходит под непрерывным воздействием совокупности экзогенных и эндогенных повреждающих агентов [17]. Второй механизм является наиболее вероятной причиной выявленного снижения NO, с увеличением продолжительности работы в неблагоприятных условиях.

Общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранда (ФВ), который синтезируется исключительно эндотелиальными клетками, и циркулирует в плазме крови с примерным временем полураспада 18 часов. Синтез ФВ происходит с некоторым «избытком», не выполняющий функциональной роли ФВ накапливается во внутриклеточных органеллах эндотелиальных клеток, откуда он может быть быстро мобилизован [18]. В нашем исследовании выявлено достоверное повышение плазменного ФВ при стаже работ более 20 лет. Это может быть признаком запуска повреждения эндотелия атеросклеротическим процессом, или специфическими агентами, характерными для данных условий производства (тяжелый физический труд, высокое содержание вредных веществ во вдыхаемом воздухе интермиттирующая гипоксия, вибрация и пр.). Так как в ходе исследования не выявлено зависимости содержания плазменного ФВ от возраста обследуемых шахтеров, то наиболее вероятная трактовка этих данных скорее заключается во вредном влиянии именно производственных условий. Возможно, увеличение ФВ является маркером местного повреждения эндотелия, или просто маркером степени субклинического атеросклероза. Некоторые исследования также свидетельствуют о связи между уровнем фактора Виллебранда и риском развития ишемической болезни сердца, но без обозначения причинно-следственных отношений [19].

Изучение реализации патоморфологических механизмов перестройки взаимоотношений в гемоди-

намической системе потребовало проведения дополнительных методов гистологического исследования, в частности проведения ИГХ. Иммуно-гистохимически для подтверждения данного факта мы использовали моноклональные антитела (CD-31 и CD-34), которые показывают функциональную активность эндотелия. При этом определялась экспрессия антител за пределами свойственного эндотелию ареала обитания, т.е. в периваскулярных пространствах среди адвентициальных элементов. В процессах фиброобразования, наряду с клетками эндотелия (+CD-31 и +CD-34), выявлялись признаки активности гладкомышечной ткани медиального слоя сосудов. На ранних стадиях пылевого воздействия у шахтеров экспрессия носила мономорфный характер со стороны эндотелиальных клеток с равномерной окраской цитоплазмы клеток внутреннего слоя сосудов и отсутствием экспрессии за пределами сосудов. Однако в последующем (стаж работы 10-19 и более 20 лет) четко выявлялись признаки появления этой экспрессии в периваскулярных пространствах с уверенным увеличением количественных иммунопозитивных клеток (++CD-31 и ++CD-34). Следует указать, что в исследуемых образцах ткани при этом исключались элементы воспаления и травматизации сосудистой стенки.

Роли эндотелиальной дисфункции в развитии различных патологических состояний в организме человека все большее внимание исследователей уделяется в свете новых представлений о клеточных и тканевых взаимодействиях. Клинические данные о метаболической и пролиферативной активности эндотелиоцитов и элементов дыхательной системы позволили говорить о ведущей роли капилляра легочной ткани во взаимоотношениях между ними. Кровеносный капилляр является главным пусковым элементом, отвечающим за программную организацию субклеточных, клеточных и тканевых регенерационных и пролиферативных процессов, т.е. различных стромально-паренхиматозных взаимоотношений [16]. Как известно из литературных источников, эндотелий оказывает огромное влияние на обменные, защитные, информационные функции организма. Масса эндотелия у человека со средним весом составляет примерно 1,7-1,8 кг, что сопоставимо с массой печени, а общая площадь эндотелиальной выстилки достигает 900 м<sup>2</sup> [17]. В патоморфологических и клинических исследованиях было продемонстрировано, что одним из ключевых звеньев дисфункции органов и систем у шахтеров является дисфункция эндотелия, возникающая в ответ на действие различных повреждающих факторов: гипоксии, свободных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов, факторов роста и др. Нарушение функции эндотелия, в свою очередь, сопровождается локальным высвобождением широкого спектра медиаторов, влияющих на тонус и проницаемость сосудов, процессы гемостаза, миграцию клеток и клеточную пролиферацию, признаков неоплазии. Эндотелий, с одной стороны, участвует практически во всех процессах, определяемых как

гомеостаз, с другой — это первый орган-мишень, наиболее рано реализующий многие звенья патогенеза разных заболеваний. Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда, независимо от его органной локализации. Это касается артерий, вен, а также всех структурных компонентов системы микроциркуляции всех внутренних органов. Клетки эндотелия являются ключевыми элементами и образуют системные сообщества во всех органах нашего организма.

Системные поражения в гемодинамической системе с патоморфологическими изменениями были характерны для многих внутренних органов. Степень выраженности этих изменений зависела преимущественно от стажа работы [20]. Количественные показатели эндотелия у шахтеров достоверно показывают изменчивость при пылевом воздействии. Реализация эндотелиальной дисфункции проявляется выраженными и прогрессирующими фибропластическими процессами во внутренних органах, приводящими к функциональным, а затем и структурным изменениям с развитием полиорганной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании клинических и патоморфологических данных установлено негативное

влияние длительного воздействия интермиттирующей экзогенной гипоксии и неблагоприятных условий труда, в сравнении с возрастными изменениями, на состояние эндотелиальной системы шахтеров-подземников с последующей реализацией фиброзирующих регенераторных процессов. Постоянная стимуляция эндотелия стрессовыми агентами приводит к усиленной экспрессии клетками гуморальных факторов, и запускает сложный патофизиологический процесс, итогом которого является эндотелиальная дисфункция. Сформированный «порочный круг» закономерно приводит к неполноценной работе всех внутренних органов, обуславливая выраженные клеточные и тканевые компенсаторные реакции с последующим развитием полиорганной недостаточности у работников угольной промышленности. Процессы физиологического старения, которые в норме также влияют на функциональное состояние системы эндотелия, имеют второстепенную роль в развитии эндотелиальной дисфункции у работающих шахтеров.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Krasnyansky GL. Formation of coal-fired clusters – an innovative stage of technological restructuring of the coal industry of the Russian Federation. *Ugol'*. 2011; 4: 42-46. Russian (Краснянский Г.Л. Формирование энергоугольных кластеров – инновационный этап технологической реструктуризации угольной промышленности Российской Федерации //Уголь. 2011. № 4. С. 42-46.)
2. Petrishchev NN, Vlasov TD. Physiology and pathophysiology of the endothelium. *Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction: a collection of articles*. SPb., 2003. P. 4-38. Russian (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия //Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция: сборник статей. СПб., 2003. С. 4-38.)
3. Aidanov VG. *Angiology and vascular surgery*. 2003; 3(Appendix): 6-7. Russian (Айданов В.Г. //Ангиология и сосудистая хирургия. 2003. № 3. – Приложение. – С. 6-7.)
4. Barbarash OL, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Vorontsova NL, Devyatova VA, Goncharenko MV, Barbarash LS. Clinical significance of indicators of endothelial dysfunction, oxidative stress and hemostasis in patients with myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2007; 2: 28-33. Russian (Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Воронцова Н.Л., Девятова В.А., Гончаренко М.В., Барбараш Л.С. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007. № 2. С. 28-33.)
5. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007; 87(1): 315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
6. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol*. 2007; 92(1): 51-65. doi: 10.1113/expphysiol.2006.035204
7. Sitnikov PI, Filimonov SN, Churlyayev YuA. The hemostatic system in miners with brain injury-induced emergencies. *General Reanimatology*. 2005; 1(1): 34-37. Russian (Ситников П.Г., Филимонов С.Н., Чурляев Ю.А. Состояние системы гемостаза у шахтеров при критических состояниях, обусловленных черепно-мозговой травмой //Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 1. С. 34-37.)
8. Komarov PD, Moroz VV, Churlyayev YuA, Redkokasha LYu, Martynenkov VY, Vartanyan AR, Makhalin AV. Hemodynamics in Miners with Severe Mechanical Injury. *General Reanimatology*. 2007; 3(4): 7-10. Russian (Комаров П.Д., Мороз В.В., Чурляев Ю.А., Редкокаша Л.Ю., Мартыненко В.Я., Вартамян А.Р., Махалин А.В. Гемодинамика у шахтеров с тяжелой механической травмой //Общая реаниматология. 2007. Т. 3, № 4. С. 7-10.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-4-7-10>
9. Sherstobitov AV, Komarov PD, Pronichev EYu, et al. The state of hemodynamics in miners with thermal injuries. *Critical conditions in miners with diseases and man-made disasters: Proceedings of the All-Russian scient. and pract. conf.*

- Novokuznetsk, 2005. P. 80-84. Russian (Шерстобитов А.В., Комаров П.Д., Проничев Е.Ю., и др. Состояние гемодинамики у шахтеров с термическими поражениями //Критические состояния у шахтеров при заболеваниях и техногенных катастрофах: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – Новокузнецк, 2005. С. 80-84.)
10. Kan SL, Kosovskikh AA, Churlyayev YuA, Zoloyeva OS, Ekimovskikh AV, Voyevodin SV, Shleikher NV. The Microcirculation System in Critical Conditions Caused by Abdominal Sepsis. *General Reanimatology*. 2011; 7(4): 20. Russian (Кан С.Л., Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Золоева О.С., Екимовских А.В., Воеводин С.В., Шлейхер Н.В.. Система микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом //Общая реаниматология. 2011. № 4. С. 20.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-20>
  11. Titov VN. Biochemical markers of the endothelium and its role in the unification of functionally different pools of the intercellular environment and the pool of intravascular fluid. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007; 4: 6-15. Russian (Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости //Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 4. С. 6-15.)
  12. Titov VN. Diagnostic value of endothelium-dependent vasodilation. functional unity of endothelin, nitric oxide and the formation of function in phylogeny. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2009; 2: 3-16. Russian (Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе //Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 2. С. 3-16.)
  13. Shishkin GS, Ustjuzhaninova NV, Krasulina GP. Changes in respiratory function tests of healthy miners in accordance with length of service. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2010; 5: 13-19. Russian (Шишкин Г.С., Устюжанинова В. Н., Красулина Г.П. Изменения внешнего дыхания у здоровых шахтеров в зависимости от стажа работы //Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 5. С. 13-19.)
  14. Fang SC, Cassidy A, Christiani DC. A Systematic Review of Occupational Exposure to Particulate Matter and Cardiovascular Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(4): 1773-1806. doi: 10.3390/ijerph7041773
  15. Tikhonova IV, Tankanag AV, Kosyakova NI, Chemeris NK. Assessment of age-related changes in the regulation of peripheral blood flow in humans. *Russian Journal of Physiology*. 2005; 91(11): 1305-1311. Russian (Тихонова И.В., Танканга А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Оценка возрастных изменений регуляции периферического кровотока у человека // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91, № 11. С. 1305-1311.)
  16. Markov KhM. Oxidant stress and endothelial dysfunction. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2005; 4: 5-9. Russian (Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2005. № 4. С. 5-9.)
  17. Топчий И.И., Кириенко А.Н., Щенявская //Семейна медицина. 2010. № 3. С. 35-39.
  18. Polivoda SN, Cherepok AA. Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with diseases of the cardiovascular system. *Ukrainian Rheumatological Journal*. 2000; 1: 13-18. Russian (Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы //Украинский ревматологический журнал. 2000. № 1. С. 13-18.)
  19. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Z, Alexy T, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol*. 2004; 9: 31-34.
  20. Mikhailova N.N., Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Shavtsova G.M. Systemic morphological changes associated with the dynamics of pneumoconiosis. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(4): 68-73. Russian (Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Шавцова Г.М. Системные морфологические изменения, ассоциированные с динамикой развития пневмоконозиоза //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 4. С. 68-73.)

**Сведения об авторах:**

КАН Сергей Людовикович, доктор мед. наук, доцент, директор, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kansergey1980@mail.ru

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. НИЛ патологической анатомии, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

КОСОВСКИХ Андрей Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: a.kosovskikh@gm.clinic

ЛУКАШЕВ Константин Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: luka1975@yandex.ru

ЗОЛОЕВА Олеся Сергеевна, врач анестезиолог-реаниматолог, ООО Медицинский центр Гранд Медика, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: kolesso-zoloeva@mail.ru

**Information about authors:**

KAN Sergey Lyudovikovich, doctor of medical sciences, docent, director, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kansergey1980@mail.ru

BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, head of the research laboratory of pathological anatomy, head of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

KOSOVSKIKH Andrey Alexandrovich, candidate of medical sciences, docent of the department of anesthesiology and resuscitation, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: a.kosovskikh@gm.clinic

LUKASHEV Konstantin Vladimirovich, candidate of medical sciences, assistant of the department of anesthesiology and resuscitation, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: luka1975@yandex.ru

ZOLOEVA Olesya Sergeevna, anesthesiologist-resuscitator, Grand Medica Medical Center LLC, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: kolesso-zoloeva@mail.ru

ЕКИМОВСКИХ Александр Владимирович, врач лабораторной диагностики, ООО Медицинский центр Гранд Медика, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: alexandr-vek@rambler.ru

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

МАКАРОВ Денис Николаевич, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: dennvkz1978@yandex.ru

EKIMOVSKIKH Alexander Vladimirovich, doctor of laboratory diagnostics, Grand Medica Medical Center LLC, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: alexandr-vek@rambler.ru

BORSHCHIKOVA Tamara Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant of the department of anesthesiology and resuscitation, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

MAKAROV Denis Nikolaevich, assistant of the department of anesthesiology and resuscitation, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: dennvkz1978@yandex.ru

**Корреспонденцию адресовать:** КАН Сергей Людовикович, 654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тел: 8 (3843) 45-48-73 E-mail: kansergey1980@mail.ru