



ISSN: 1819-0901
Medicina v Kuzbasse
Med. Kuzbasse

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ФИЛИМОНОВ С.Н. (д.м.н., профессор)

Учредитель и издатель:

НП ИД «Медицина
и просвещение»

Адрес учредителя, издателя и редакции:

650066, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
пр. Октябрьский, 22
Тел.: 8-905-969-68-63
e-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных
И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
в Сибирском окружном
межрегиональном территориальном
управлении Министерства РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
№ ПИ 12-1626 от 29.01.2003 г.

Подписано в печать: 22.09.2017 г.

Дата выхода в свет: 29.09.2017 г.

Отпечатано: ООО «Технопринт»,
650004, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
ул. Сибирская, 35А.
Тираж: 200 экз.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс **60358** в каталоге
русской прессы «Почта России».
Розничная цена договорная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., д.м.н., проф. (Ленинск-Кузнецкий), Барбараш Л.С., д.м.н., проф., академик РАН (Кемерово), Григорьев Ю.А., д.м.н. (Новокузнецк), Жукова А.Г., д.б.н. (Новокузнецк), Золотов Г.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Ивойлов В.М., д.м.н., проф. (Кемерово), Колбаско А.В., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Михайлова Н.Н., д.б.н., проф. (Новокузнецк) - зам. главного редактора, Михайлуц А.П., д.м.н., проф. (Кемерово), Олещенко А.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Флейшман А.Н., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Чурляев Ю.А., д.м.н., проф. (Новокузнецк)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ардашев И.П., д.м.н., проф. (Кемерово), Баранов А.И., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Барбараш О.Л., д.м.н., проф. (Кемерово), Баттакова Ж.Е., д.м.н. (Караганда, Казахстан), Брюханов В.М., д.м.н., проф. (Барнаул), Глушков А.Н., д.м.н., проф. (Кемерово), Ельский В.Н., д.м.н., проф. (Донецк, Украина), Ефремов А.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, засл. деятель науки, проф. (Новосибирск), Захаренков В.В., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Копылова И.Ф., д.м.н., проф. (Кемерово), Новиков А.И., д.м.н., проф. (Омск), Новицкий В.В., д.м.н., проф., акад. РАМН, засл. деятель науки (Томск), Подолужный В.И., д.м.н., проф. (Кемерово), Рыков В.А., к.м.н., проф. (Новокузнецк), Селедцов А.М., д.м.н., проф. (Кемерово), Тё Е.А., д.м.н., проф. (Кемерово), Устьянцева И.М., д.б.н. (Ленинск-Кузнецкий), Чеченин Г.И., д.м.н., проф., засл. деятель науки (Новокузнецк), Шраер Т.И., д.м.н., проф. (Кемерово), Эльгудин Я.Л., MD (Кливленд, США), Вакс В.В., MD (Лондон, Великобритания)

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате,
в Федеральных библиотеках России
и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного цитирования РИНЦ,
индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН,
а также международными библиографическими базами данных
OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, Google Scholar и OpenArchives.
Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной
электронной библиотеки eLIBRARY.ru, электронно-библиотечной системы «Лань»
и научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казицкая А.С., Алехина Д.А.
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ
МЕХАНИЗМАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА ОРГАНИЗМ4

Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Кизиченко Н.В., Логунова Т.Д.
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ
РАБОТАЮЩИХ В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
ПРОИЗВОДСТВЕ11

**Бурдин К.А., Кызласов П.С., Мартов А.Г.,
Удалов Ю.Д., Помешкин Е.В., Забелин М.В.**
ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ17

ЛЕКЦИИ

Григорьев Ю.А., Баран О.И.
ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ПОЛИТИКА И АНАЛИЗ
БЕЗВОЗВРАТНЫХ ПОТЕРЬ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ
НА ОСНОВЕ КОНЦЕПЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРЕХОДА ...22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Олещенко А.М.
ВЛИЯНИЕ ВЫБРОСОВ ПРЕДПРИЯТИЙ УГОЛЬНОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ27

Мартынов И.Д., Флейшман А.Н.
ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ОБМОРОКАМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ
В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА32

Михайлова Н.Н., Бондарев О.И., Бугаева М.С.
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ
СЕРДЦА И ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОКОНИОЗЕ37

**Жукова А.Г., Семенова Е.А., Ядыкина Т.К.,
Горохова Л.Г., Бугаева М.С.**
КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРИДА НАТРИЯ
НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ42

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г.
ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ
ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА ОТ АТМОСФЕРНЫХ
ВЫБРОСОВ ЗАВОДА СТРОИТЕЛЬНЫХ ИЗДЕЛИЙ47

**Панев Н.И., Филимонов С.Н., Коротенко О.Ю.,
Панев Р.Н., Евсеева Н.А., Панева Н.Я.,
Ефименко Н.А., Лузина Ф.А.**
СИСТЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ
РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ52

Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г.
ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК
И ВОДНО-СОЛЕВОЙ БАЛАНС В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ФЛЮОРОЗА57

**Лихачева В.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М.,
Маркдорф А.Г., Чирикова Т.С.,
Шрамко С.В., Филимонов С.Н.**
РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ
СЫВОРОТКИ КРОВИ И Фолликулярной жидкости
В ПРОГНОЗЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ
У ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ64

Баран О.И., Григорьев Ю.А.
НАЛОГИ НА ТАБАК В РЕШЕНИИ ЗАДАЧ
УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ69

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Салдан И.П., Трибунский С.И.,
Колядо Е.В., Колядо В.Б.,
Дорофеев Ю.Ю., Карташев В.Н.**
ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРАКТ КАК ФАКТОР
УПРАВЛЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ТРУДОВЫМИ
ОТНОШЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ72

**Салдан И.П., Колядо В.Б., Колядо Е.В.,
Трибунский С.И., Лазарев В.С.,
Дорофеев Ю.Ю., Бескровная Е.В.**
СТРУКТУРА АДМИНИСТРАТИВНЫХ
ПРАВОНАРУШЕНИЙ ПО МЕДИЦИНСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ВЫЯВЛЕННЫХ В РАМКАХ
ЛИЦЕНЗИОННОГО КОНТРОЛЯ ГЛАВНЫМ
УПРАВЛЕНИЕМ АЛТАЙСКОГО КРАЯ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЗА 2012-2016 ГОДЫ78



CONTENTS

SCIENCE LITERATURE REVIEWS

Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A.
CONTEMPORARY CONCEPTS OF MOLECULAR MECHANISMS
OF THE PHYSIOLOGICAL AND TOXIC EFFECTS
OF FLUORINE COMPOUNDS ON AN ORGANISM 4

Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kizichenko N.V., Logunova T.D.
HYGIENIC ASPECTS OF HEALTH STATUS
OF THE WORKERS IN CHEMICAL
AND PHARMACEUTICAL PRODUCTION 11

**Burdin K.A., Kyzlasov P.S., Martov A.G.,
Udalov Y.D., Pomeshkin E.V., M.V. Zabelin**
ERECTILE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS 17

LECTIONS

Grigoryev Yu.A., Baran O.I.
DEMOGRAPHIC POLICY AND THE ANALYSIS
OF IRRETRIEVABLE LOSSES OF PUBLIC HEALTH
BASED ON THE CONCEPT OF THE EPIDEMIOLOGICAL TRANSITION ... 22

ORIGINAL ARTICLES

Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Oleshchenko A.M.
INFLUENCE OF THE EMISSIONS OF COAL INDUSTRY
ENTERPRISES ON PUBLIC HEALTH 27

Martynov I.D., Fleishman A.N.
PECULIARITIES OF AUTONOMOUS REGULATION
IN THE PATIENTS WITH SYSCOPE
LIVING IN AN INDUSTRIAL CITY 32

Mikhailova N.N., Bondarev O.I., Bugaeva M.S.
PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE VESSELS
OF THE HEART AND THE LUNGS IN PNEUMOCONIOSIS 37

**Zhukova A.G., Semenova E.A., Yadykina T.K.,
Gorokhova L.G., Bugaeva M.S.**
CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECTS
OF THE LONG-TERM ACTION OF SODIUM FLUORIDE
ON THE MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS
OF BONE TISSUE REMODELING 42

Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G.
RISK ASSESSMENT FOR HEALTH OF POPULATION
IN AN INDUSTRIAL CITY FROM ATMOSPHERIC EMISSIONS
OF PLANT OF CONSTRUCTION PRODUCTS 47

**Panev N.I., Filimonov S.N., Korotenko O.Yu.,
Panev R.N., Evseeva N.A., Paneva N.Ya.,
Efimenko N.A., Luzina F.A.**
SYSTEM FOR PREDICTING THE PROBABILITY
OF DEVELOPING RESPIRATORY FAILURE
IN CHRONIC MECHANIC BRONCHITIS 52

Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G.
PARTIAL RENAL FUNCTIONS
AND FLUID-AND-ELECTROLYTE BALANCE
IN EXPERIMENTAL FLUOROSIS 57

**Likhacheva V.V., Bazhenova L.G., Zorina R.M.,
Markdorf A.G., Chirikova T.S.,
Shramko S.V., Filimonov S.N.**
REGULATORY AND TRANSPORT PROTEINS
OF BLOOD SERUM AND FOLLICULAR FLUID
IN PREDICTION OF EFFICIENCY OF THE PROGRAMS
OF IN VITRO FERTILIZATION IN WOMEN
WITH ADENOMYOSIS 64

Baran O.I., Grigoryev Yu.A.
TAXES ON TOBACCO IN SOLVING THE PROBLEMS
OF PROMOTING HEALTH OF THE POPULATION 69

HEALTHCARE ORGANIZATION

**Saldan I.P., Tribunsky S.I.,
Kolyado E.V., Kolyado V.B.,
Dorofeev Yu.Yu., Kartashev V.N.**
EFFECTIVE CONTRACT AS FACTOR
OF THE MANAGEMENT OF SOCIAL-LABOUR
RELATIONS IN HEALTHCARE 72

**Saldan I.P., Kolyado V.B., Kolyado E.V.,
Tribunsky S.I., Lazarev V.S.,
Dorofeev Yu.Yu., Beskrovnaya E.V.**
THE STRUCTURE OF ADMINISTRATIVE
OFFENSES IN MEDICAL ACTIVITY,
REVEALED IN THE COURSE
OF THE LICENSE CONTROL
BY MAIN OFFICE FOR HEALTHCARE
AND PHARMACEUTICAL ACTIVITY
OF THE ALTAI KRAI IN THE YEARS 2012-2016 78

Статья поступила в редакцию 29.08.2017 г.

Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казницкая А.С., Алехина Д.А.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Новокузнецк, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА ОРГАНИЗМ

В обзоре обобщены современные литературные данные о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм.

Ключевые слова: фтор; окислительный метаболизм; транскрипция; трансляция; внутриклеточная сигнализация.

Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

CONTEMPORARY CONCEPTS OF MOLECULAR MECHANISMS OF THE PHYSIOLOGICAL AND TOXIC EFFECTS OF FLUORINE COMPOUNDS ON AN ORGANISM

The review summarizes current literature data on the molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine compounds on an organism.

Key words: fluorine; oxidative metabolism; transcription; translation; intracellular alarm system.

Соединения фтора широко распространены в природе и являются производственным загрязнителем. В свободном состоянии фтор в природе не существует, однако образует неорганические и органические комплексные соединения — фториды, содержание которых в Земной коре составляет примерно 0,06-0,09 % [6, 35]. Так, фторид натрия в природе встречается в виде минерала виллиомита, а также входит в состав криолита [30].

Известно, что низкие концентрации фтора необходимы для нормального роста и развития организма. Фтор оказывает регуляторное влияние не только на клетки костной ткани (остеобласты и остеокласты), но и на клетки эндотелия, печени, почек, миокарда и нервной системы [6, 11, 12].

Суточная потребность во фторе составляет 1,5-4 мг. Токсические дозы фтора для человека варьируют в широком диапазоне: для взрослых 16-64 мг/кг, для детей 3-16 мг/кг [6, 35]. Токсичность фтора связана с его высокой химической и биологической активностью.

Суточное поступление фторидов с пищей составляет в среднем до 2-3 мг, 90-97 % которого абсорбируется через желудочно-кишечный тракт в кровь. Из плазмы крови фтор быстро распределяется во внутриклеточных и внеклеточных жидкостях, тканях и органах. Фтор способен быстро проникать через биологические мембраны в форме фтористого водорода (HF) путём пассивной диффузии. Эксперименты с

радиоактивным фтором показали, что его внутриклеточная концентрация зависит от градиента pH и на 10-50 % ниже, чем в плазме крови. Равновесные концентрации фтора достигаются быстрее между плазмой и хорошо снабжаемыми кровью органами (сердце, лёгкие и печень), чем между плазмой и скелетными мышцами, кожей и другими органами [3]. В результате соединения фтора в организме распределяются следующим образом: костная ткань > эмаль зубов > дентин > паренхиматозные органы.

Фтор как химический элемент не подвергается метаболическим превращениям, а может либо накапливаться, либо только выводиться из организма. При этом максимальное его накопление показано в почках, меньшее в головном мозге и отсутствие в печени [1]. Выведение фтора из организма происходит через кожные покровы, пищеварительный тракт и мочевыделительную систему. Период полувыведения фтора из организма составляет от 2 до 9 часов [21].

В тканях животных существуют разные формы неорганического фтора:

- 1) фтор в виде свободных ионов, который может быть измерен с помощью ионоселективных электродов;
- 2) фтор в виде соединений и комплексов, включая металлоорганические, такие как:
 - а) HF при низких значениях pH,
 - б) комплексы фтора, связанного с ионами металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} и др.),
 - в) фтор, абсорбированный в минералоорганических осадках, например, в слюне,
 - г) фтор, инкорпорированный в апатитные элементы костей и зубов.

Все эти неорганические фракции фтора могут быть превращены в ионный неорганический фтор, и их содержание может быть измерено.

Корреспонденцию адресовать:

ЖУКОВА Анна Геннадьевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КПППЗ».
Тел.: +7-983-212-81-81.
E-mail: nyura_g@mail.ru

Избыточное поступление соединений фтора в организм приводит к развитию хронической фтористой интоксикации — флюороза. Различают эндемический, профессиональный (производственный), «соседский» и ятрогенный флюороз. Эндемический флюороз вызывается высоким содержанием фтора в водоисточниках (более 1,5-2 мг/л) [23, 35]. Профессиональный флюороз возникает при производственном контакте с соединениями фтора и, в частности, с фторидом натрия. Характерен для рабочих электролизных цехов алюминиевых заводов и работников, задействованных на производстве суперфосфата и криолита [19]. Под «соседским» флюорозом понимают заболевание населения, не принимающего непосредственного участия в производстве. Так, у лиц, проживающих около алюминиевого завода более 5 лет, но никогда не работавших на нём, отмечается высокий уровень содержания фтора в волосах и ногтях, высокий уровень флюороза. Форма флюороза, возникающая при использовании фтора в лечебных и профилактических целях, получила название ятрогенного флюороза.

Элективность поражения соединениями фтора высокоминерализованных тканей, в частности костей скелета и зубов, хорошо известна [3]. Однако флюороз относится к полисистемным заболеваниям, при которых наблюдаются патологические изменения во многих органах. При флюорозе поражаются печень, почки, зубы, нейроэндокринная, сердечно-сосудистая и костная системы [35].

В настоящее время вопрос о биогенном влиянии фтора на клеточном уровне остаётся открытым, поскольку необходимое его количество находится близко к дозе, вызывающей повреждающее действие. Показано, что эффекты фтора на физиологические функции организма и клеточный метаболизм зависят от типа клеток, концентрации и времени действия [6, 46, 47]. Так, например, в костной и зубной тканях фтор в микромолярных концентрациях вызывает клеточную пролиферацию и рост, тогда как в миллимолярных — подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток [41, 42].

Выделяют несколько механизмов действия неорганических соединений фтора на организм человека и животных (рис.) [6].

Так, соединения фтора влияют на:

- 1) метаболизм клеток;
- 2) проницаемость клеточных мембран;
- 3) редокс-статус клеток и процессы транскрипции и трансляции;

- 4) различные пути внутриклеточной сигнализации;
- 5) механизмы пролиферации и пути программируемой гибели клеток (апоптоз и некроз).

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФТОРИДАМИ

Имеются морфологические исследования, свидетельствующие о согласованных изменениях в гипоталамо-нейросекреторной системе, аденогипофизе и коре надпочечников при интоксикации фтором. Показано снижение морфофункциональной активности коры надпочечников и аденогипофиза, что может проявляться угнетением секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНЧС). Результатом такой гормональной перестройки является развитие метаболической недостаточности в тканях [2, 3].

Показано, что при фтористой интоксикации повышается функциональная активность основных клеток паращитовидных желёз и С-клеток щитовидной железы [24, 37]. В результате этого повышается уровень гормонов, регулирующих гомеостаз Ca^{2+} в организме — паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина. При этом секреция ПТГ в ответ на фтористую интоксикацию была избыточной — уровень этого гормона в крови экспериментальных крыс превышал контрольные значения в 5 раз. В настоящее время показано, что высокие уровни ПТГ, увеличивая ток Ca^{2+} в клетки, способствуют разобщению окислительного фосфорилирования, уменьшению образования АТФ, оказывают неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен [25].

Длительное действие фтора приводит к изменению содержания в крови тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы — трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). При этом динамика уровня этих гормонов зависит от продолжительности действия повреждающего фактора. Первая фаза характеризуется повышением в крови уровня как ТТГ, так и T_4 , на фоне сниженного содержания T_3 . Затем уровень ТТГ и гормонов щитовидной железы возвращается к контрольным значениям, а по мере продолжительности действия повреждающего фактора наступает фаза угнетения, характеризующаяся снижением уровня ТТГ, T_4 и T_3 [35, 38]. Гормоны щитовидной железы регулируют окислительно-восстановительные процессы и основной обмен, в результате чего обеспечива-

Сведения об авторах:

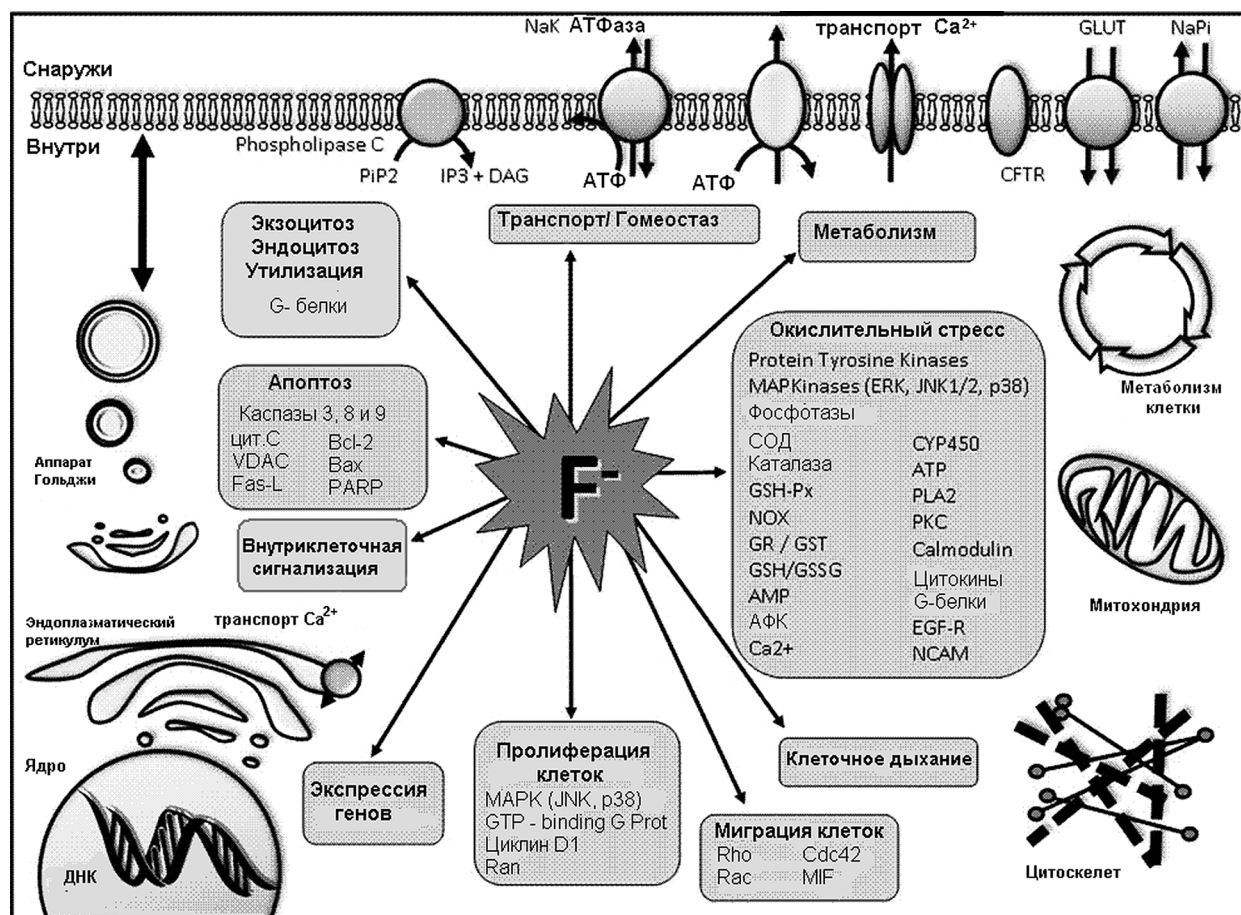
ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, профессор, зав. лабораторией популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ»; профессор кафедры естественнонаучных дисциплин и методики преподавания, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «КГУ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

МИХАЙЛОВА Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППГЗ»; зав. кафедрой естественнонаучных дисциплин и методики преподавания, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «КГУ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: narmih@mail.ru

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия.

АЛЕХИНА Дарья Александровна, соискатель, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия.

Рисунок
Молекулярные механизмы физиологического и токсического действия фтора на клетки млекопитающих [Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM; 6]
Figure
Molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine on mammalian cells [Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM; 6]



ют более интенсивное функционирование всего организма в условиях действия повреждающего фактора.

Таким образом, при фтористой интоксикации наблюдаются разнонаправленные изменения в содержании важных адаптивных гормонов в крови – гормонов ГНС, ТТГ, T₃, T₄, ПТГ, кальцитонина и др. При этом фазовые изменения в содержании этих гормонов отражают компенсаторную реакцию организма в ответ на длительное действие соединений фтора. В частности, может изменяться активность ферментов,

ответственных за поддержание метаболизма в организме на физиологическом уровне [46, 47].

Показано, что соединения фтора обладают высоким сродством к некоторым ионам металлов, играющих роль кофакторов в активности ферментов основных метаболических путей. В большинстве случаев фтор действует как ингибитор ферментов, но иногда он может стимулировать их активность. Механизмы зависят от типа фермента, концентрации и длительности действия фтора [1, 3]. Так, в микромолярных

Information about authors:

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biology, professor, head of the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; professor of the chair for natural science disciplines and teaching methods, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura_g@mail.ru

MIKHAILOVA Nadezhda Nikolaevna, doctor of biology, professor, deputy director on scientific work, head of the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; head of the chair for natural science disciplines and teaching methods, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: napmih@mail.ru

KAZITSKAYA Anastasiya Sergeevna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

ALEKHINA Darya Aleksandrovna, applicant, laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

дозах фтор считается эффективным анаболическим агентом, в то время как миллимолярные концентрации ингибируют различные ферменты, включая и фосфатазы (табл.).

Кроме того, ионы фтора способны связываться с функциональными группами аминокислотных остатков в активном центре ферментов, что также вызывает их ингибирование. Таким путём ингибируется активность Na^+, K^+ -АТФазы, что ведёт к истощению уровня АТФ в клетке и нарушению клеточного мембранного потенциала [1, 2]. Снижение продукции АТФ вызывает увеличение уровня в клетке АМФ, АДФ, ГДФ и фосфора неорганического.

Хроническое действие высоких концентраций фтора изменяет также параметры углеводного и липидного обмена. Так, в экспериментах на мышцах было показано развитие гипергликемии к 4-й неделе фтористой интоксикации [14]. При этом в β -клетках поджелудочной железы этих мышей был снижен уровень мРНК инсулина. Ионы фтора ингибируют также пентозофосфатный путь окисления глюкозы, в частности фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу [8, 46, 47].

Соединения фтора оказывают влияние на уровень фосфолипидов в мембранах разных органов и сыворотке крови. Показано достоверное повышение лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилсерина (детергентная фракция фосфолипидов) и снижение фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина в плазме крови, мембранах эритроцитов и клеток разных органов (печень, почки) [2, 35, 38]. Фтористая интоксикация сопровождается и изменением количественного состава насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот — в липидах эритроцитов, гепатоцитов преобладают повышенные уровни миристиновой (14:0), олеиновой (18:1;9), линолевой (18:2;9,12), достоверно снижается уровень арахидоновой кислоты (20:4;5,8,11,14) [38]. Важно, что изменения в составе жирных кислот происходят на фоне повышенной активности фосфолипазы A_2 и указывают на возможность нарушения синтеза эйкозаноидов: простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Кроме того, изменения в уровне мембранных фосфолипидов и насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот свидетельствуют о нарушении структуры мембран клеток — увеличивается их жёсткость, изменяются липид-белковые взаимодействия, что приводит к нарушению функционирования транспортных и ферментных систем клетки.

В целом, в настоящее время известно около 80 белков, активность которых обратимо изменяется ионами фтора. Практически все эти белки участвуют в основных метаболических процессах в организме.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Показано, что ионы фтора изменяют гомеостаз Ca^{2+} в клетках. Так, при фтористом воздействии сокращается транспорт Ca^{2+} по эндоплазматическому ретикулуму и через плазматические мембраны в клетках

Таблица
Ингибирование металлсодержащих ферментов высокими концентрациями фтора
Table
Inhibition of metal-containing enzymes by high fluorine concentrations

Ион металла	Фермент	Метаболический путь
Магний	Фосфоглюкомутаза	Синтез гликогена
	Гексокиназа	Фосфорилирование глюкозы
	Глюкозо-6-фосфатаза	Распад гликогена
	Енолаза	Гликолиз
	α -Кетоглутаратдегидрогеназа	Цикл Кребса
	Пируваткиназа	Гликолиз
	Дезоксирибонуклеаза	Расщепление ДНК
Кальций	Аденозинтрифосфатаза	Активный транспорт ионов
	Транскетолаза	Пентозофосфатный путь
	Железо	Сукцинатдегидрогеназа
Железо	Цитохромоксидаза	Перенос электронов на O_2
	Каталаза и пероксидаза	Антиоксидантная защита

почек, а также в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов в результате уменьшения количества Ca^{2+} -транспортирующих белков и ингибирования Ca^{2+} -насосов. В клетках нервной системы фтор ингибирует фермент фосфолипазу C , подавляя образование вторичного мессенджера диацилглицерина (ДАГ) и поступление Ca^{2+} в клетку. Однако в цитозоле клеток других тканей (эритроциты, остеобласты, проксимальные трубочки, фибробласты, эндотелиальные клетки) фтористая интоксикация увеличивала концентрацию Ca^{2+} [2].

С обменом Ca^{2+} тесно связан обмен фосфора. Показано, что соединения фтора ингибируют ферменты, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен, в частности ингибируется активность 1α -гидроксилазы в проксимальных канальцах, в результате чего снижается продукция и содержание в сыворотке крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола [2, 3]. Соединения фтора в эритроцитах, мозге, почках ингибируют Na^+/K^+ -АТФазу, либо выступают в роли котранспортёров, в результате чего поступление фосфора в клетку может снижаться.

Соединения фтора нарушают функции митохондрий, вызывая падение мембранного потенциала и образование гигантской поры в их наружной мембране [20]. Следствием раскрытия поры является набухание митохондриального матрикса, разрыв наружной мембраны митохондрий и выход цитохрома c из межмембранного пространства. Потеря митохондриями цитохрома c приводит к торможению дыхательной цепи, подавлению синтеза АТФ и усилению образования активных форм кислорода (АФК). Кроме того, нарушение барьерных свойств мембран митохондрий под действием ионов фтора приводит к развитию апоптоза.

ВЛИЯНИЕ ФТОРА НА РЕДОКС-СТАТУС КЛЕТОК И ПРОЦЕССЫ ТРАНСКРИПЦИИ И ТРАНСЛЯЦИИ

Поддержание редокс-гомеостаза важно для жизнедеятельности клеток, поскольку его нарушение сопровождается повышением уровня АФК, ведущим к повреждению липидов, ДНК и белков.

Фтор является прооксидантом — под его действием в клетках увеличивается генерация O_2^\bullet , H_2O_2 , OH^\bullet и оксида азота (NO) [14, 18, 20].

Окислительный стресс является одним из механизмов цитотоксичности фтора, что было показано на различных экспериментальных моделях. Соединения фтора ингибируют активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы. Нарушение баланса про- и антиоксидантов ведёт к активации свободнорадикальных процессов и повреждению мембранных структур клеток различных органов и тканей [4, 12, 18, 44].

Высокие концентрации фтора приводят к интоксикации организма, что подтверждается высоким уровнем глутатионтрансферазы и низким глутатионредуктазы в слюне больных флюорозом [15]. Снижение активности глутатионредуктазы при интоксикации фтором может свидетельствовать о подавлении пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Так, у больных флюорозом активность ключевого фермента этого пути метаболизма глюкозы — α -глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) была снижена на 35 %.

Ферменты глутатионредуктазы и α -ГФДГ являются сопряжёнными, поскольку около 65 % НАДФН, образуемого в пентозофосфатном пути окисления глюкозы, используется глутатионредуктазой, а также для обезвреживания токсинов (монооксигеназный путь), синтеза липидов, стероидных гормонов и др. Исходя из этого, снижение активности пентозофосфатного пути может отражать и подавление анаболических процессов при фтористой интоксикации. Кроме того, существует обратная зависимость между содержанием глутатиона, активностью глутатионтрансферазы и степенью развития флюороза. Показано, что степень поражения флюорозом коррелирует с уменьшением содержания глутатиона и повышением активности глутатионтрансферазы в слюне больных.

Таким образом, в результате хронической фтористой интоксикации наблюдается нарушение баланса в про- и антиоксидантной системе. При этом существует корреляционная связь между клиническими признаками, отражающими степень патологии, и активностью ферментов антиоксидантной защиты.

Среди наиболее значимых механизмов действия неорганических соединений фтора на клетку выделяют влияние на процессы **транскрипции и трансляции**. До недавнего времени считалось, что фтор ингибирует данные процессы. Однако современными исследованиями показана активация транскрипции и трансляции в различных тканях при фтористом воздействии.

Показано, что соединения фтора являются модуляторами транскрипции в разных типах клеток [34].

С помощью метода рекомбинантных ДНК было выявлено 183 гена, экспрессию которых изменяют соединения фтора. В экспериментах на лабораторных мышках показана активация экспрессии 34 генов и подавление экспрессии 63 [36]. Активированы гены сигнальной трансдукции, окислительного стресса, апоптоза, факторов транскрипции p53 и NF- κ B, тогда как снижена экспрессия генов гликолиза, окислительного фосфорилирования, клеточного цикла и др.

Неорганические соединения фтора также участвуют в регуляции трансляции — обнаружен синтез *de novo* 21 белка в сердце, 28 в остеобластах и 13 в почках [27, 39, 40]. Большая часть этих белков при флюорозе регулирует окислительный метаболизм клеток и механизмы апоптоза. Показано увеличение уровня теломеразы, обратной транскриптазы, дисульфидизомеразы (участвует в фолдинге белков), митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [27]. Кроме того, происходит увеличение уровня белковых факторов, регулирующих процессы выживания/гибели клеток — c-fos, c-jun, каспазы 3 и 9 [43].

Показан органоспецифический ответ на интоксикацию фтором, реализуемый за счёт системы фактора транскрипции HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) и стресс-индуцибельных белков семейства HSP (Heat Shock Protein). Высокие концентрации фтора снижают уровень фактора транскрипции HIF-1 α , что приводит к подавлению синтеза защитных белков в клетках печени, остеобластах — HSP70, ферментов антиоксидантной защиты СОД, каталазы, глутатионпероксидазы [7, 10, 31]. При этом в почках уровень HSP70 был увеличен и коррелировал со степенью повреждения в клетках [9].

При субхроническом действии фтора на организм, наоборот, показано повышение уровня HIF-1 α и белков семейства HSP в сердце, печени и лёгких [5, 29, 45]. Увеличение уровня этих защитных белков на ранних сроках фтористого воздействия сопровождалось приспособительной перестройкой метаболизма в тканях. Так, в сердце и лёгких повышалась активность ферментов, обеспечивающих работу цикла Кребса (аспартатаминотрансферазы), липидного (гидроксibuтиратдегидрогеназы) и белкового обмена (γ -глутамилтрансферазы), а в печени активировался фермент глюкозо-аланинового шунта (аланинаминотрансфераза).

Таким образом, в ответ на фтористую интоксикацию в клетке активируется или подавляется синтез различных белков, качественный состав которых зависит от концентрации и длительности воздействия фтора. Активируются системы срочного ответа, но ингибируются транскрипция и синтез структурных белков и ферментов, регулирующих метаболизм.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА ПУТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ И ПРОГРАММИРУЕМОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Одной из важных систем, через которую формируется ответ клетки на действие факторов среды в

норме и при патологических состояниях, является система внутриклеточной передачи сигнала.

Показано, что соединения фтора активируют каскады вторичных мессенджеров [2]. Например, неорганические соединения фтора активируют G-белки в клетках печени, поджелудочной железы, эндотелия. Основными эффекторами G-белков являются ферменты аденилатциклаза и фосфолипаза C. Показано, что NaF в организме способен образовывать комплексы с ионами металлов, в частности с ионами алюминия — AlF_4^- . Молекула AlF_4^- является структурным аналогом фосфатной группы (PO_4^{3-}) и поэтому способна действовать на АТФ- и ГТФ-превращающие ферменты, действуя на многие метаболические реакции в клетке. AlF_4^- способен проходить через клеточную мембрану и взаимодействовать с мембранно-связанной α -субъединицей G-белка, в результате чего образуется комплекс G α — ГДФ — AlF_4^- . Этот комплекс активирует G-белок с последующей стимуляцией различных внутриклеточных путей передачи сигнала — протеинкиназу A, протеинкиназу C, фосфатидилинозитол-3-киназу и др. [32, 33, 39].

Неорганические соединения фтора оказывают влияние на систему циклических нуклеотидов — циклические аденозинмонофосфат (цАМФ) и гуанозинмонофосфат (цГМФ) [32]. Изменение уровня циклических нуклеотидов регулирует степень фосфорилирования соответствующих белков, что и определяет активность и направление метаболических процессов. Показано увеличение этих нуклеотидов в сердце, печени, почках и надпочечниках. При этом внутриклеточное содержание цАМФ в изученных органах было увеличено в результате повышенной активности фермента аденилатциклазы. Кроме того, в условиях фтористой интоксикации происходит изменение соотношения цАМФ/цГМФ за счёт значительного превышения цАМФ.

В настоящее время появились работы о роли соединений фтора в индукции программируемой гибели клеток — апоптоза и некроза. Высокие концентрации фтора вызывают некроз гепатоцитов [16] и тимоцитов [28]. Показано, что в развитие некроза вовлечены АФК и увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Фтор является индуктором апоптоза в лейкоцитах, фибробластах, альвеолах и эпителиальных клетках лёгкого [17, 22]. Механизмы фтор-индуцированного апоптоза включают:

- 1) повышение уровня АФК и активацию свободно-радикального окисления [17];
- 2) повреждение митохондрий и активацию митохондриального пути включения апоптоза [22, 28], который требует экспрессии про- и антиапоптотических генов, синтеза de novo мРНК и белка — Bcl-2, p53 [13, 26];
- 3) увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} и увеличение количества клеток, экспрессирующих маркер апоптоза — аннексин V [28];
- 4) активацию каспазного каскада — каспазы 3, 8 и 9 [26, 38, 43];
- 5) изменение активности внутриклеточных сигнальных путей — повышение активности протеинкиназы C [32], MAPK [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа многочисленных исследований выявлено, что соединения фтора являются цитотоксическим фактором, который участвует в изменении метаболизма, модуляции путей внутриклеточной сигнализации и активации программируемой гибели клеток. Механизмы физиологического или токсического эффектов соединений фтора на организм зависят от их концентрации и длительности воздействия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Adamek E, Pawiowska-Gyral K, Bober K. In vitro and in vivo effects of fluoride ions on enzyme activity. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2005; 51(2): 69-85.
2. Agalakova NI, Gusev GP. Fluoride-induced death of rat erythrocytes in vitro. *Toxicology in Vitro.* 2011; (25): 1609-1618.
3. Agalakova NI, Gusev GP. Effect of inorganic fluorine on living organisms of different phylogenetic level. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology.* 2011; 47(5): 337-347. Russian (Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2011. Т. 47, № 5. С. 337-347.)
4. Alekhina DA, Yadykina TK, Zubkova MV, Mikhailova NN, Zhukova AG. The ratio of pro- and antioxidant systems in the liver tissue in the dynamics of fluoride intoxication. *Medical Academic Journal.* 12(5): 14-17. Russian (Алехина Д.А., Ядыкина Т.К., Зубкова М.В., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г. Соотношение про- и антиоксидантных систем в ткани печени в динамике фтористой интоксикации // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12, № 5. С. 14-17.)
5. Alekhina DA, Zhukova AG, Sazontova TG. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Technologies of living systems.* 2016; 13(6): 49-56. Russian (Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени // Технологии живых систем. 2016. Т. 13, № 6. С. 49-56.)
6. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chemico-Biological Interactions.* 2010; (188): 319-333.
7. Basha MP, Sujitha NS. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol. Int.* 2011; 18(2): 99-104.
8. Bergandi L, Aina V, Garetto S. Fluoride-containing bioactive glasses inhibit pentose phosphate oxidative pathway and glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in human osteoblasts. *Chem Biol Interact.* 2010; 183(3): 405-415.
9. Chattopadhyay A, Podder S, Agarwal S. Fluoride-induced histopathology and synthesis of stress protein in liver and kidney of mice. *Arch Toxicol.* 2010; 85(4): 327-335.

10. Chen Q, Wang Z, Xiong Y. Selenium increases expression of HSP70 and antioxidant enzymes to lesser oxidative damage in fincoal-type fluorosis. *J. Toxicol. Sci.* 2009; (34): 399-405.
11. Chouhan S, Lomash V, Flora SJS. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J. Appl. Toxicol.* 2010; (30): 63-73.
12. Cicek E, Aydin G, Akdogan M. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; (24): 79-87.
13. Flora SJ, Mittal M, Mishra D. Co-exposure to arsenic and fluoride on oxidative stress, glutathione linked enzymes, biogenic amines and DNA damage in mouse brain. *J. Neurol. Sci.* 2009; (285): 198-205.
14. Garcia-Montalvo EA, Reyes-Perez H, Del Razo LM. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology.* 2009; (263): 75-83.
15. Gavriilyuk LA, Stepko YeA, Spinei Yu G, Vartichan AI, Lysyi LT. Impact of antioxidative therapy on the activity of salivary glutathione-dependent enzymes in patients with fluorosis. *Clinical laboratory diagnostics.* 2007; (1): 22-37. Russian (Гаврилюк Л.А., Степко Е.А., Спинеи Ю.Г., Вартичан А.И., Лысый Л.Т. Влияние антиоксидантной терапии на активность глутатионзависимых энзимов слюны пациентов с флюорозом //Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 1. С. 22-37.)
16. Ghosh J, Das J, Manna P. Cytoprotective effect of arjunolic acid in response to sodium fluoride mediated oxidative stress and cell death via necrotic pathway. *Toxicol In Vitro.* 2008; 22(8): 1918-1926.
17. Gutierrez-Salinas J, Morales-Gonzalez JA, Madrigal-Santillan E. Exposure to sodium fluoride produces signs of apoptosis in rat leukocytes. *Int J Mol Sci.* 2010; 11(9): 3610-3622.
18. Hassan HA, Yousef MI. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology.* 2009; (47): 2332-2337.
19. Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Kuzmina LP, Sorkina NS, Burmistrova TB et al. Contemporary aspects of maintenance and promotion of health of the workers employed at the aluminum production enterprises. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2012; (11): 1-7. Russian (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Бурмистрова Т.Б. и др. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия //Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 11. С. 1-7.)
20. Izquierdo-Vega JA, Sanchez-Gutierrez M, Del Razo LM. Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2008; (230): 352-357.
21. Kaletina NI. Toxicological chemistry. Metabolism and analysis of toxicants: manual for higher education institutions. М.: GEOTAR-Media, 2007. 1016 p. Russian (Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1016 с.)
22. Karube H, Nishitai G, Inageda K. NaF activates MAPKs and induces apoptosis in odontoblast-like cells. *J Dent Res.* 2009; 88(5): 461-465.
23. Kazarina LN, Samarkina AN, Pursanova AE. Medical aspects of complex prophylaxis and treatment of fluorosis in the case of children living in endemic district. *Medical almanac.* 2015; (3): 172-175. Russian (Казарина Л.Н., Самаркина А.Н., Пурсанова А.Е. Медицинские аспекты комплексной профилактики и лечения флюороза у детей, проживающих в эндемичном районе //Медицинский альманах. 2015. № 3. С. 172-175.)
24. Khandare AL, Suresh P, Kumar PU. Beneficial effect of copper supplementation on deposition of fluoride in bone in fluoride- and molybdenum-fed rabbits. *Calcif. Tissue Int.* 2005; 77(4): 233-238.
25. Koroglu BK, Ersoy IH, Koroglu M. Serum Parathyroid hormone levels in chronic endemic fluorosis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 143(1): 79-86.
26. Lee JH, Jeong MW, Kim W. Cooperative roles of c-Abl and Cdk5 in regulation of p53 in response to oxidative stress. *J Biol Chem.* 2008; 283(28): 19826-19835.
27. Lu J, Xu Q, Liu H. Comparative proteomics analysis of cardiac muscle samples from pufferfish Takifugu rubripes exposed to excessive fluoride: initial molecular response to fluorosis. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2009; (19): 468-475.
28. Matsui H, Morimoto M, Horimoto K. Some characteristics of fluoride-induced cell death in rat thymocytes: cytotoxicity of sodium fluoride. *Toxicol In Vitro.* 2007; 21(6): 1113-1120.
29. Mikhailova NN, Kazitskaya AS, Gorokhova LG, Zhukova AG. The experimental search of immunological criteria for identifying stages of development of chronic fluoride intoxication. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2012; (11): 32-37. Russian (Михайлова Н.Н., Казицкая А.С., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Экспериментальный поиск иммунологических критериев определения стадий развития хронической фтористой интоксикации //Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 11. С. 32-37.)
30. Musiychuk Yul, Grebenyuk AN, Shirokov AYU. Fluorine and its compounds. Series «Toxicology for Physicians». St. Petersburg: FOLIANT Publ., 2012. 104 p. Russian (Мусийчук Ю.И., Гребенюк А.Н., Широков А.Ю. Фтор и его соединения. Серия «Токсикология для врачей». СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. 104 с.)
31. Otsuki S, Morshed R., Chowdhury SA. Possible link between glycolysis and apoptosis induced by sodium fluoride. *Journal of Dental Research.* 2005; (84): 919-923.
32. Refsnes M, Schwarze PE, Holme JA. Fluoride-induced apoptosis in human epithelial lung cells (A549 cells): role of different G protein-linked signal systems. *Hum Exp Toxicol.* 2003; 22(3): 111-123.
33. Reyland ME, Bradford AP. PKC and the control of apoptosis, Protein kinase C in cancer signaling and therapy. *Current Cancer Research.* 2010; (2): 189-222.
34. Salgado-Bustamante M, Ortiz-Perez E, Calderon-Aranda L. Pattern of expression of apoptosis and inflammatory genes in humans exposed to arsenic and/or fluoride. *Science of the Total Environment.* 2010; (408): 760-767.
35. Shalina TI, Vasilyeva LS. General problems of toxic effect of fluorine. *Siberian Medical Journal.* 2009; 88(5): 5-9. Russian (Шалина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора //Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 88, № 5. С. 5-9.)
36. Sun Z, Niu R, Wang B. Fluoride-induced apoptosis and gene expression profiling in mice sperm in vivo. *Archives of Toxicology.* 2011; (85): 1441-1452.

37. Ulanova EV, Anokhina AS, Danilov IP, Gorbunova IV, Gerasimova GA. Using nutraceuticals for occupational fluorosis prevention. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2006; (6): 44-48. Russian (Уланова Е.В., Анохина А.С., Данилов И.П., Горбунова И.В., Герасимова Г.А. Применение нутрицевтиков в качестве профилактики профессионального флюороза // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 6. С. 44-48.)
38. Wang H, Yang Z, Zhou B. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol Ind Health*. 2009; 25(1): 49-57.
39. Xu H, Jin XQ, Jing L. Effect of sodium fluoride on the expression of bcl-2 family and osteopontin in rat renal tubular cells. *Biol Trace Elem Res*. 2006; 109(1): 55-60.
40. Xu H, Jing L, Li GS. Proteomic analysis of osteoblasts exposed to fluoride in vitro. *Biol. Trace Elem. J. Neurochem Res*. 2008; 123(1-3): 91-97.
41. Yan X, Feng C, Chen Q. Effects of sodium fluoride treatment in vitro on cell proliferation, apoptosis and caspase-3 and caspase-9 mRNA expression by neonatal rat osteoblasts. *Arch Toxicol*. 2009; 83(5): 451-458.
42. Yang S, Wang Z, Farquharson C. Sodium fluoride induces apoptosis and alters bcl-2 family protein expression in MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 410(4): 910-915.
43. Zhan XA, Wang M, Xu ZR. Evaluation of caspase-dependent apoptosis during fluoride-induced liver lesion in pigs. *Arch Toxicol*. 2006; 80(2): 74-80.
44. Zhukova AG, Alekhina DA, Sazontova TG, Prokopyev YA, Gorokhova LG, Stryapko NV et al. Mechanisms of intracellular defense and activity of free radical oxidation in rat myocardium in the dynamics of chronic fluorine intoxication. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013; 156(2): 224-227. Russian (Жукова А.Г., Алехина Д.А., Сазонтова Т.Г., Прокопьев Ю.А., Горохова Л.Г., Стряпко Н.В. и др. Механизмы внутриклеточной защиты и активность свободнорадикального окисления в миокарде крыс в динамике хронической фтористой интоксикации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 8. С. 190-194.)
45. Zhukova AG, Mikhailova NN, Yadykina TK, Alekhina DA, Gorokhova LG, Romanenko DV et al. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2016; (5): 21-24. Russian (Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Алехина Д.А., Горохова Л.Г., Романенко Д.В. и др. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 21-24.)
46. Zhukova AG, Ulanova EV, Fomenko DV, Kazitskaya AS, Yadykina TK. Specificity of cellular response to various occupational toxicants. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2011; (7): 23-26. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Казитская А.С., Ядыкина Т.К. Специфичность клеточного ответа на действие различных производственных токсикантов // Медицина труда и промышленная экология. 2011. №7. С. 23-26.)
47. Zhukova AG, Ulanova EV, Shcherbakova DA, Yadykina TK. Dynamics of compensatory mechanisms at early stages of fluorine intoxications. *Technologies of living systems*. 2011; 8(1): 10-17. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Щербакова Д.А., Ядыкина Т.К. Динамика компенсаторных механизмов на ранних стадиях интоксикации фтором // Технологии живых систем. 2011. Т. 8, № 1. С. 10-17.)

Статья поступила в редакцию 4.09.2017 г.

Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Кизиченко Н.В., Логунова Т.Д.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Новокузнецк, Россия

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Спецификой химико-фармацевтического производства является применение большого количества химических веществ, представляющих опасность для здоровья и жизни человека. Медицинские осмотры на предприятиях фармацевтической промышленности показали неблагоприятную картину с преобладанием болезней органов дыхания, что говорит о необходимости тщательного изучения токсического действия веществ, используемых или получаемых в процессе синтеза лекарственных препаратов. Медико-гигиеническое регламентирование направлено на обеспечение предупреждения заболеваний. Тем не менее, лишь ограниченное число предприятий соблюдает в полной мере гигиенические регламенты. Одним из инструментов принятия государственных управленческих решений, направленных на сохранение здоровья и повышение качества жизни населения, является расчет возможного риска на основе принципов гигиенической регламентации, направленной на устранение или уменьшение негативного производственного воздействия.

Ключевые слова: фармацевтическое производство; профессиональные заболевания; токсическое действие; оценка риска.

Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kizichenko N.V., Logunova T.D.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

HYGIENIC ASPECTS OF HEALTH STATUS OF THE WORKERS IN CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTION

The specificity of chemical and pharmaceutical production is the use of a large number of chemical substances dangerous for health and life. Medical examinations at the enterprises of pharmaceutical industry showed the adverse picture with a predo-

minance of respiratory diseases, suggesting the need for a thorough study of the toxic action of the substances used or produced in the synthesis process of medications. Medico-hygienic regulation is aimed at ensuring the disease prevention, nevertheless only a limited number of enterprises comply fully with hygienic regulations. One of the tools for making state management decisions aimed at preserving the health and improving the quality of life of the population is to calculate possible risks based on the principles of hygienic regulation aimed at the elimination or reduction of negative production impact.

Key words: *pharmaceutical production; occupational diseases; toxic action; risk assessment.*

Вопросы охраны и укрепления здоровья работающего населения, составляющего основу экономического благополучия общества, являются одной из приоритетных проблем формирования здоровья нации. По данным Госкомстата, в Российской Федерации трудятся 65,8 млн. человек, из них 32,2 млн. — женщины [24]. Трудовые ресурсы Сибири составляют около 64 % от общего числа жителей. Многочисленные исследования в сфере здоровья свидетельствуют о негативных тенденциях в состоянии здоровья населения, в первую очередь трудоспособного возраста, занятого в различных отраслях промышленности [11].

Химико-фармацевтическая промышленность в современном мире является одной из важнейших и высокодоходных отраслей. Трендом последних лет стала высокая динамика продаж российских медикаментов. Доля лекарств российского производства в целом на рынке по итогам 2016 года значительно выросла, доля импортных препаратов сократилась. Этому немало способствовало принятие Постановления об ограничении госзакупок импортных препаратов [18]. Размещение и ввод новых производств в условиях существующей антропогенной нагрузки влечет за собой обострение проблемы загрязнения производственной среды, ее влияния на состояние здоровья населения. При этом ведущим неблагоприятным фактором является токсический — загрязнение воздуха рабочей зоны сырьевыми, промежуточными и конечными продуктами на различных стадиях технологического процесса [7, 25]. Для химико-фармацевтического производства характерной особенностью является наличие широкого ассортимента как исходного сырья и промежуточных продуктов, так и конечных продуктов промышленного синтеза, т.е. собственно лекарственных средств. Химико-фармацевтическая промышленность является одной из материалоемких отраслей и по международной классификации относится к группе экологически опасных производств [2]. Основная деятельность данных предприятий связана с выпуском субстанций медицинских препаратов и готовых лекарственных средств [21]. Производственные цепочки различных соединений имеют большое количество операций и требуют множество различных типов сырья [8]. Быстрая сменяемость номенклатуры выпускаемых лекарств оказывает значительное влияние на условия работы.

Корреспонденцию адресовать:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КППЗ».
Тел.: 8 (3843) 71-63-75.
E-mail: ponomarikova@mail.ru

Основу производственной деятельности большинства рабочих химико-фармацевтического предприятия составляет управление аппаратами и приборами, а также визуальные наблюдения за работающим оборудованием (аппаратчики, наполнители ампул, стерилизаторщики материалов и препаратов). Характерными особенностями производственной деятельности рабочих основных производственно-профессиональных групп являются: большой объем рабочих операций, сосредоточенность на определенных объектах, нервно-психическое напряжение (контролеры продукции, машинисты-таблетировщики, наполнители ампул, просмотрщики ампул). Значительную часть рабочей смены составляют ручные операции. Работа осложняется целым рядом неблагоприятных факторов. К числу таких факторов относится воздействие шумов, высоких температур (запайщики ампул, аппаратчики, гранулировщики). Однако основной особенностью химико-фармацевтического производства является применение большого количества разнообразного сырья, представляющего собой химические вещества, каждое из которых является опасным для здоровья и жизни человека. В производстве лекарственных препаратов используют более 3000 разных химических веществ в качестве сырья и полупродуктов, номенклатура которых представлена в основном предельными и непредельными углеводородами, спиртами (метанол, этанол), кислотами, диэтиловым эфиром, хлористым водородом и т.д. Ежегодно разрабатываются новые технологические процессы, синтезируются новые лекарственные соединения (и соответственно новые полупродукты) с неизученными токсическими свойствами. Токсическое действие почти всех указанных веществ политропно и затрагивает многие физиологические системы: нервную систему и органы чувств, органы кроветворения, сердечно-сосудистую и гепатобилиарную системы [10, 16, 17, 26].

Для химико-фармацевтического производства характерны многостадийность производственного процесса, относительно небольшой объем выпускаемой продукции, использование нестандартного, часто весьма несовершенного, открытого оборудования. Имеется ряд технологических особенностей, обуславливающих повышенный риск у работающих: низкая степень механизации большинства операций, загрузка и разгрузка материалов часто выполняются работниками вручную. Использование сложных смесей химических веществ в реакционной массе, совмещение в одном помещении разных стадий производства, коррозионная активность, высокая летучесть и разнообразие физико-химических свойств используемых соединений ведет к загрязнению воздушной среды производств комплексом химических веществ разнонаправленного биологического действия, оценить которое не всег-

да представляется возможным. Типичным является комбинированный характер воздействия на работников комплекса токсических веществ производственной среды, а также прерывистость их действия с наличием пиковых концентраций в течение рабочей смены. Специфику производств лекарственных соединений в значительной мере определяют полупродукты — вещества, получаемые в результате технологических операций на отдельных стадиях производств, и целевые продукты — собственно лекарственные препараты [9]. Концентрации этих соединений в воздухе рабочей зоны нередко превышают ПДК, особенно во время операций, связанных с разгерметизацией оборудования, загрузкой и выгрузкой сыпучих веществ, отбором технологических проб. В связи с высокими требованиями, которые предъявляются к качеству реакционной массы в тонком органическом синтезе, операции по отбору технологических проб и очистке получаемых соединений — фильтрации на путч- и друк-фильтрах, центрифугах и т.п. — широко включены в технологический процесс. Отбор технологических проб в среднем в производстве составляет 3-5 % рабочего времени, при этом концентрация вредных веществ в воздухе рабочей зоны может превышать ПДК в 2-28 раз. Фильтрация и промывка полупродуктов осуществляется, как правило, с помощью растворителей и составляет 12-15 % рабочего времени аппарата. При фармацевтическом производстве препаратов во время очистки и стерилизации образуются отходы, во время процедур сушки, дробления и смешивания происходят выбросы газов и пыли. Даже если в производственном помещении нет операций, сопровождающихся выделением в воздух рабочей зоны химических веществ в больших количествах, гигиеническая ситуация может оставаться неблагоприятной, когда в воздухе присутствует комплекс соединений. Лекарства применяются строго предписанным путем (внутрь, в виде инъекций, подкожным путем и т.д.) и в строго предписанных дозах; в процессе же их производства работники могут быть подвержены влиянию лекарственных веществ путем вдыхания пыли и паров, находящихся в воздухе. Направленность действия химических веществ различна, что тоже является фактором, осложняющим гигиеническую ситуацию. Для многих веществ гигиенические нормативы не разработаны, что усложняет или делает невозможной оценку гигиенической опасности [5].

Характерное для современной промышленности внедрение новых соединений, комплексный характер действия которых определяет клинико-патогенетические особенности изменения патоморфоза и синдрома современных форм профессиональных ин-

токсикаций с вовлечением различных систем организма (кровеносной, нервной, гепатобилиарной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта) и развитие неспецифических реакций, которые могут доминировать в клинической картине заболеваний [6, 8, 12].

Медицинские осмотры на предприятиях фармацевтической промышленности показали неблагоприятную картину [1, 23]. Буров Ю.В. [2] приводит структуру заболеваемости с временной утратой трудоспособности на крупнейших химико-фармацевтических предприятиях (табл.).

По всем изученным группам случаев заболеваемости наблюдались некоторые различия среди ведущих классов, однако преобладающими на всех предприятиях были болезни органов дыхания. Патология респираторного тракта в настоящее время одна из наиболее распространенных в профпатологической клинике [26].

В данный момент на фоне снижения обращаемости работающего населения в лечебно-профилактические учреждения по поводу острых заболеваний происходит рост хронической патологии. Довольно часто работники, боясь потерять рабочее место или заработную плату, вынуждены скрывать состояние своего здоровья, обращаясь в лечебные учреждения только в тяжелых случаях, требующих длительного лечения. По данным Михайлуца А.П., спецификой заболеваемости на химических производствах являются: нарастание в последние годы уровней хронической заболеваемости, особенно за счёт болезней системы кровообращения, эндокринной патологии и болезней органов пищеварения, относительно низкая профессиональная заболеваемость (2,8-3,1 случая на 10 тыс.) и заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) (39-47 случаев и 487-615 дней нетрудоспособности на 100 работающих) [3].

Открытое акционерное общество «Органика», один из крупных в Сибири и на Дальнем Востоке производитель субстанций и готовых лекарственных средств, ведет свою историю с 30 июня 1962 года. Основной продукцией в то время были субстанции лекарственных препаратов, объем производства которых достигал 80 % от общего выпуска, остальное составляли готовые лекарственные формы. Еще в 80-х годах предприятие одно из первых в стране разработало программу импортозамещения лучших зарубежных препаратов. В результате реализации этой программы была внедрена в производство группа препаратов для психиатрии, которая в течение многих лет производится и используется в здравоохранении не только России, но и стран СНГ. Лидерами продаж у пред-

Сведения об авторах:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

МАРТЫНОВА Нина Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отдел экологии человека, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

КИЗИЧЕНКО Наталья Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», г. Новокузнецк, Россия.

ЛОГУНОВА Татьяна Дмитриевна, ст. науч. сотрудник, научно-организационный отдел, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», г. Новокузнецк, Россия.

Таблица
Структура заболеваемости с временной утратой трудоспособности у работающих на химико-фармацевтических предприятиях (в % к общей заболеваемости)

Table
Structure of disease incidence with temporary disability in the workers of chemical-pharmaceutical enterprises (in the percentage of total disease incidence)

Класс болезней	АО		
	"Белгородский витаминный комбинат"	АО "Акрихин"	ОАО "Фармакон"
Болезни нервной системы и органов чувств	4,6	6,8	9,0
Болезни сердечно-сосудистой системы	4,9	5,5	9,7
Болезни органов дыхания	44,5	44,6	57,9
Болезни желудочно-кишечного тракта	4,5	2,4	3,7
Болезни мочевыделительной системы	2,3	1,8	1,0
Болезни женской половой системы	2,2	3,6	3,3
Болезни кожи и подкожной клетчатки	3,9	4,6	2,4
Болезни костно-мышечной системы	15,3	6,5	6,3
Прочие	17,8	24,2	6,7

приятия уже на протяжении нескольких лет являются азалептин, аллопуринол, клофелин, новокаин, аминалон, алпрозолам, тиоприд, трамадол, амиодарон, сульпирид, амоксициллин и др.

Сегодня ОАО «Органика» производит препараты 18 фармакотерапевтических групп (антибиотики, анестетики, сердечно-сосудистые и снотворные, витамины, анксиолитики, нейролептики и т.д.), 60 % из них входят в Перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ и 40 % в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС).

Результаты медицинского осмотра на ЗАО «Органика» в 1985 году Ю.П. Гичевым [4] и результаты медицинских осмотров на ОАО «Органика» в 2009-2015 годах выявили специфические проблемы химико-фармацевтического производства: от 47 до 88,5 % работающих страдают патологией ЛОР-органов (риниты, ларингиты, фарингиты и их сочетанные формы вазомоторного, аллергического, субатрофического и атрофического характера), которая напрямую связана с воздействием производственных факторов, прежде всего — химического. Почти в 3 раза чаще встречаются заболевания печени и желчных путей у рабочих, имеющих постоянный контакт с производственными химическими факторами. У 5,7-13 % работающих зарегистрированы заболевания дыхательной системы. Ведущей патологией опорно-двигатель-

ного аппарата у рабочих является остеохондроз позвоночника, обнаруженный в 61,4 % случаев в 1985 г. и в 55 % — в 2015 году.

Результаты исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии химических факторов на состояние здоровья рабочих химико-фармацевтических предприятий. У 12 % осматриваемых рабочих выявлены дерматиты, которые подтверждаются компрессными кожными пробами с растворами используемых на предприятиях веществ (в основном полупродуктами синтеза), ускорены процессы деструкции эритроцитов и гемоглобина, снижена функция клеточного иммунитета, что свидетельствует об определенном напряжении адаптационных процессов в организме; изменяется витаминный баланс и гормональный ста-

тус работающих. Это так называемые «ранние невидимые изменения», которые в дальнейшем могут привести к клинически выраженным формам патологии.

Таким образом, литературные и статистические данные свидетельствуют о необходимости подробного изучения токсического действия веществ, используемых или получаемых в процессе синтеза лекарственных препаратов, на организм работающих. Этими же данными обосновывается выбор методов изучения токсического действия полупродуктов при разных путях поступления: через желудочно-кишечный тракт, легкие, кожу, слизистые оболочки. Полное исключение из производственной среды неблагоприятных факторов невозможно в связи с технологическими, экономическими и другими трудностями. Поэтому для специалистов в области гигиены труда главным принципом является ограничение уровня действующих неблагоприятных факторов, то есть их гигиеническое нормирование.

В целях исключения вредных последствий воздействия химических веществ на организм человека в России создана система предупредительных мероприятий, среди которых одним из главных является оценка биологической активности химических веществ, ограничение их до безопасных уровней в производственной среде [22]. В связи с этим, для экспериментальной гигиены важным является не только адек-

Information about authors:

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

MARTYNOVA Nina Andreevna, candidate of medical sciences, senior research associate, the human ecology department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

KIZICHENKO Natalya Victorovna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

LOGUNOVA Tatyana Dmitrievna, senior researcher associate, scientific and organizational department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

ватное приближение изучаемой модели к патологии человека, но и информативность, доступность методов оценки патологического процесса и функционального состояния организма животных [20]. В этом аспекте профилактические медико-биологические исследования влияния химических соединений на организм включают большой диапазон показателей и оценок, но среди них обязательными являются такие этапы, как установление смертельных эффектов, выявление и количественная характеристика кумулятивных свойств, изучение кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного, сенсибилизирующего действия, хронического влияния на организм с целью установления порогов вредного воздействия.

Гигиеническое нормирование химических веществ в воздухе рабочей зоны основано на точном представлении об этиологии патогенетических механизмов становления и развития патологических процессов и механизмов адаптации организма к токсическому воздействию. Медико-гигиеническое регламентирование направлено на обеспечение предупреждения появления заболеваний и, как следствие, создание наиболее комфортных условий жизни и работы. Разработанные ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) и ПДК — это концентрации, при действии которых в течение всего трудового стажа гарантируется сохранение здоровья работающих. Тем не менее, только ограниченное число предприятий соблюдают гигиенические регламенты, что обуславливает возможность (риск) нарушения здоровья и развития профессиональных заболеваний [15].

Поэтому одним из механизмов для принятия государственных управленческих решений, направленных на повышение качества жизни населения, является концепция возможного риска. Профессиональный риск — это прогностическая величина частоты и тяжести неблагоприятных реакций на воздействие вредных факторов производственной среды. Оценка риска неблагоприятного для здоровья человека воздействия вредных веществ, загрязняющих производственную среду, опирается на информацию о токсических свойствах вещества и путях его воздействия на человека [14]. Важным условием является соотнесение ее с принципами гигиенической регламентации. Только на основе проведенных токсикологических исследований можно определить параметры вредного воздействия на организм, в отношении которых может даваться заключительная характеристика риска.

Для характеристики риска развития неблагоприятных эффектов воздействия различных ксенобиотиков может быть использована оценка зависимости «доза-эффект», данные пороговых концентраций с учетом факторов неопределенности [13, 19]. Учитывая то, что в цехах по производству лекарственных препаратов в течение месяца могут производиться поочередно разнообразные лекарственные препараты, возможно использовать средний коэффициент опасности [9]. Полученные в результате сведения могут быть использованы для контроля за производственной средой при синтезе лекарственных препаратов с целью создания безопасных условий труда и, как следствие, улучшения качества жизни работающих.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Antonova IV. Determination of critical length of service in development of the professionally conditioned diseases in the conditions of chemical and pharmaceutical production. *System of information processing*. 2012; (2): 231-236. Ukraine (Антонова И.В. Определение критического стажа в развитии профессионально обусловленных заболеваний в условиях химико-фармацевтического производства // Системы обработки информации. 2012. № 2. С. 231-236.)
2. Burov Yul. Problems of human ecological safety in the chemical and pharmaceutical industry. M.: Medicine, 1995. 365 p. Russian (Буров Ю.И. Проблемы экологической безопасности человека в химико-фармацевтической промышленности. М.: Медицина, 1995. 365 с.)
3. Mikhayluts AP, Pershin AN, Zaytsev VI, Sitnikova EM. Occupational and environmental health at chemical enterprises of Kemerovo. *Bulletin of the Interregional Health Association of Siberia*. 2003; (1): 27-30. Russian (Михайлуц А.П., Першин А.Н., Зайцев В.И., Ситникова Е.М. Гигиена труда и окружающей среды на химических предприятиях г. Кемерово // Вестник межрегиональной ассоциации здравоохранения Сибири. 2003. № 1. С. 27-30.)
4. Gichev YuP, Protasov VV, Kesova IG. A comprehensive study of workers' health of the parent enterprise «Organika». Novokuznetsk: RI CPH&OD, 1985. 88 p. Russian (Гичев Ю.П., Протасов В.В., Кесова И.Г. Комплексное изучение состояния здоровья трудящихся головного предприятия «Органика». Новокузнецк: НИИ КПКПЗ, 1985. 88 с.)
5. Gorokhova LG. Occupational health of workers of chemical-pharmaceutical production. *Herald of Kuzbass State Pedagogical Academy*. Novokuznetsk, 2013; (1): 40-45. Russian (Горохова Л.Г. Гигиена труда работников химико-фармацевтического производства // Вестник Кузбасской государственной педагогической академии. Новокузнецк, 2013. № 1. С. 40-45.)
6. Gorokhova LG. Hygienic regulation of the compounds of benzofurans in the air of the work area with an assessment of the risk to workers' health. *Cand. biol. sci. abstracts diss. Irkutsk*, 2009. 23 p. Russian (Горохова Л.Г. Гигиеническое регламентирование соединений бензофуранового ряда в воздухе рабочей зоны с оценкой риска для здоровья работающих: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2009. 23 с.)
7. Gorokhova LG, Sosedova LM, Martynova NA. Preclinical study as a basis for hygienic regulation of benzofuran derivatives. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2011; (7): 30-33. Russian (Горохова Л.Г., Соседова Л.М., Мартынова Н.А. Доклиническое исследование как основа гигиенического нормирования производных бензофурана // Медицина труда и промышленная экология. 2011. № 7. С. 30-33.)
8. Gorokhova LG, Martynova NA, Kolova EP. On hygienic regulation of benzodiazepines. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2016; (5): 32-35. Russian (Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Колова Е.П. К вопросу о гигиеническом нормировании лекарственных препаратов бензодиазепинового ряда // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 32-35.)
9. Gorokhova LG, Surzhikov DV, Mikhailova NN, Martynova NA. Risk assessment of the adverse impact of industrial synthesis of benzodiazepine drugs on human health. *Acta biomedica scientifica*. 2013; (3): 57-60. Russian (Горохова Л.Г., Суржилов Д.В., Михайлова Н.Н., Мартынова Н.А. Оценка

- риска неблагоприятного воздействия на здоровье работников промышленного синтеза препаратов бензодиазепинового ряда // *Acta biomedica scientifica*. 2013. № 3. С. 57-60.)
10. Zakharenkov VV, Gorokhova LG, Bondarev OI, Bugaeva MS. Morphological changes in organs and tissues at subchronic intoxication with benzodiazepine medications (experimental researches). *Acta biomedica scientifica*. 2012; (5-2); 107-112. Russian (Захаренков В.В., Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Бугаева М.С. Морфологические изменения органов и тканей при субхронической интоксикации препаратами бензодиазепинового ряда (экспериментальные исследования) // *Acta biomedica scientifica*. 2012. № 5-2. С. 107-112.)
 11. Ivoylov VM, Shternis TA. Life conditions, health and medical activity of the workers in chemical productions. Kemerovo, 2006. 128 p. Russian (Ивойлов В.М., Штернис Т.А. Условия жизни, состояние здоровья и медицинская активность работающих на химических производствах. Кемерово, 2006. 128 с.)
 12. Izmerov NF, Tikhonova CI, Yakovleva TP. Contemporary medical and demographic situation in Russia. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2005; (5): 1-8. Russian (Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Яковлева Т.П. Современная медико-демографическая ситуация в России // *Медицина труда и промышленная экология*. 2005. № 5. С. 1-8.)
 13. Katsnelson BA. Risk assessment as a tool for socio-hygienic monitoring. Ekaterinburg, 2001. 243 p. Russian (Кацнельсон Б.А. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. Екатеринбург, 2001. 243 с.)
 14. Kuzmin SV, Privalova LI, Katsnelson BA et al. Risk assessment and ecological epidemiology: a collection of instructional and methodological documents. Ekaterinburg, 2000. 204 p. Russian (Кузьмин С.В., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А. и др. Оценка риска и экологическая эпидемиология: сборник инструктивно-методических документов. Екатеринбург, 2000. 204 с.)
 15. Penkiovich AA, Litovilaya AV, Blagodatin VM, Gracheva MP. To the problem of the risk of health disorder when exposed to toxic chemicals. *Bulletin of the Scientific Council «Medico-ecological problems of workers»*. 2004; (4): 15-17. Russian (Пенкиович А.А., Литовиля А.В., Благодатин В.М., Грачева М.П. К проблеме риска нарушения здоровья при воздействии токсических химических веществ // *Бюллетень Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих»*. 2004. № 4. С. 15-17.)
 16. Polyakova IN. Actual issues of occupational pulmonary diseases and perspective research directions. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2007; (7): 1-5. Russian (Полякова И.Н. Актуальные вопросы профессиональных заболеваний легких и перспективные направления исследований // *Медицина труда и промышленная экология*. 2007. № 7. С. 1-5.)
 17. Rembovsky VR, Mogilenkova LA. Classification of workers' health when exposed to a chemical factor. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2006; (11): 25-31. Russian (Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Классификация состояния здоровья работающих при воздействии химического фактора // *Медицина труда и промышленная экология*. 2006. № 11. С. 25-31.)
 18. Romanova S. Pharmaceutical industry in 2016. *Remedium*. 2017; (4): 24-27. Russian (Романова С. Фармацевтическая промышленность за 2016 год // *Ремедиум*. 2017. № 4. С. 24-27.)
 19. Guidelines for the assessment of the public health risk when exposed to chemicals polluting the environment «G 2.1.10.1920-04». М.: Federal Center for Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health, 2004. 143 p. Russian (Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду «Р 2.1.10.1920-04». М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.)
 20. Sosedova LM, Yakimova NL, Kapustina EA, Titov EA. Experimental modeling of toxic encephalopathy. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2008; (8): 22-26. Russian (Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Капустина Е.А., Титов Е.А. Экспериментальное моделирование токсической энцефалопатии // *Медицина труда и промышленная экология*. 2008. № 8. С. 22-26.)
 21. Pharmaceutical market of Russia – new marketing. Vyshkovsky GL, editor. М.: RLS Consulting, 2006. 103 p. Russian (Фармрынок России – новый маркетинг / под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС Консалтинг, 2006. 103 с.)
 22. Khalepo AI. Chemical safety and problems of industrial toxicology at the contemporary stage. *Bulletin of the Scientific Council «Medico-ecological problems of workers»*. 2004; (3): 29-35. Russian (Халепов А.И. Химическая безопасность и проблемы промышленной токсикологии на современном этапе // *Бюллетень Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих»*. 2004. № 3. С. 29-35.)
 23. Chikina NA, Antonova IV. Study of the influence of internal risk factors on the development of allergic dermatoses in the workers of chemical-pharmaceutical enterprises. *Herald of National Technical University «Kharkov Polytechnic Institute»*. Series: *Informatics and modeling*. 2007; (19): 195-200. Russian (Чикина Н.А., Антонова И.В. Изучение влияния внутренних факторов риска на развитие аллергодерматозов у рабочих химико-фармацевтических предприятий // *Вестник Национального технического университета «Харьковский политехнический институт»*. Серия: Информатика и моделирование. 2007. № 19. С. 195-200.)
 24. Population number of the Russian Federation by sex and age. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/b16_111/Main.htm. Russian (Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту. Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/b16_111/Main.htm)
 25. Shayakhmetov SF, Dyakovich MP, Meshchakova NM. Assessment of occupational risk of disorder of workers' health in chemical industry. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2008; (8): 27-33. Russian (Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мещачкова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности // *Медицина труда и промышленная экология*. 2008. № 8. С. 27-33.)
 26. Shpagina LA. Actual problems of occupational pulmonary diseases. *Siberian scientific medical journal*. 2017; 37(1): 55-60. Russian (Шпагина Л.А. Актуальные проблемы профессиональных заболеваний легких // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017. Т. 37, № 1. С. 55-60.)



Статья поступила в редакцию 21.06.2017 г.

Бурдин К.А., Кызласов П.С., Мартов А.Г., Удалов Ю.Д., Помешкин Е.В., Забелин М.В.

ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница»,

г. Домодедово, Россия,

ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

г. Москва, Россия,

ГАОУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского»,

г. Кемерово, Россия

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Копулятивная функция является одним из критериев определения здоровья человека. Патогенез механизма эрекции полностью зависит от адекватной работы нервной системы. Заболевания, которые приводят к нарушению нервно-импульсной передачи, являются причинами эректильной дисфункции. Одним из таких заболеваний является рассеянный склероз. Учитывая достаточно ранний возраст манифестации заболевания, эректильная дисфункция может быть одним из предвестников рассеянного склероза. Исследование копулятивной дисфункции дает уникальную возможность оценить работу ЦНС в отношении половой деятельности, что дает возможность избежать психологических расстройств. В статье приведен анализ мировых данных по рекомендациям диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных с рассеянным склерозом, так как своевременная диагностика, раннее выявление в комплексе с эффективным медикаментозным лечением позволяют таким людям поддерживать полноценный и высокий уровень жизни.

Ключевые слова: эректильная дисфункция; рассеянный склероз; копулятивная функция; ингибиторы ФДЭ-5.

Buridin K.A., Kyzlasov P.S., Martov A.G., Udalov Y.D., Pomeshekin E.V., M.V. Zabelin

Domodedovo Central City Hospital, Domodedovo, Russia

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

ERECTILE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS

The copulatory function is one of the criteria for determining a person's health. The pathogenesis mechanism of erection completely depends on the adequate functioning of the nervous system. Diseases, which lead to dysfunction of nerve impulse transmission, are the causes of erectile dysfunction. One such disease is multiple sclerosis. Given the rather early age of manifestation of the disease, erectile dysfunction can be one of the precursors of multiple sclerosis. The study of copulative dysfunction provides a unique opportunity to assess the work of the CNS in relation to sexual activity that helps to avoid psychological disorders. The article presents the analysis of the world data on the recommendations for diagnosis and treatment of erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. As advanced diagnostics, early detection in combination with effective medication allow these people to maintain a good quality and high standard of living.

Key words: erectile dysfunction; multiple sclerosis; copulative function; inhibitors of PDE-5.

Общее состояние здоровья человека оценивается по целому ряду компонентов, одним из важнейших является здоровье сексуальное. В настоящее время одной из самых распространенных причин нарушения сексуального здоровья у мужчин является эректильная дисфункция.

Эректильная дисфункция (ЭД) – состояние, сохраняющееся более трёх месяцев, которое проявляется в неспособности достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта и удовлетворения полового партнера. Такое нарушение отрицательно влияет на все аспекты здоровья, тем самым снижая уровень жизни самого мужчины и его полового партнера [2, 8].

Согласно российским клиническим исследованиям, к факторам риска ЭД относят: возраст, депрессию, гиподинамию, ожирение, курение, употребление наркотических средств, алкоголизм, авитаминоз, ги-

перлипидемию и метаболический синдром, а также неблагоприятные внешние факторы – повышенный уровень радиоактивного и электромагнитного излучения [2, 8].

К сожалению, в XXI веке всё чаще наблюдается сочетание одновременно всех причин ЭД. Поэтому, как следствие, отмечается тенденция к снижению среднего возраста пациентов с копулятивной дисфункцией. Как важное стоит отметить действие психогенного фактора – особенности партнёра, чувство вины, тревога, неврозы и т.д. Немаловажное влияние оказывают васкулогенные факторы: сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз), сахарный диабет, гиперлипидемия, синдром Лериша, веноокклюзивные нарушения, оперативные вмешательства или лучевое воздействие в области таза и брюшинного пространства. Однако нейрогенные факторы (болезнь Паркинсона, инсульт, новообразования, рассеянный склероз, травма, поражения межпозвоночных дисков) являются самыми распространенными причинами ЭД [5, 7-9].

Рассеянный склероз (РС) – относительно редкое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), встречается преимущественно у лиц молодого, детородного, трудос-

Корреспонденцию адресовать:

КЫЗЛАСОВ Павел Сергеевич,

123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23,

ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Тел.: +7-963-968-71-73.

E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

пособного возраста и приводит к достаточно быстрому развитию инвалидности. В настоящее время в мире насчитывается, по разным оценкам, около 3 млн. больных РС. Согласно статистическим данным, эти показатели имеют тенденцию к увеличению. Сексуальная дисфункция у пациентов при РС обычно возникает вслед за нарушениями мочеиспускания и встречается у 90 % мужчин [9, 12, 14].

По эпидемиологии РС занимает четвертое место в мире среди неврологических заболеваний ЦНС после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте — второе место после эпилепсии [12]. В настоящее время в России насчитывается около 200 тысяч пациентов с данной патологией. Заболеваемость в Европе — около 60 человек на 100000 жителей. Статистика показывает, что мужчины заболевают реже, чем женщины, средний возраст при РС приходится на 30-35 лет [9, 12].

В настоящее время РС относят к мультифакториальной патологии, и можно выделить факторы, способные запустить развитие заболевания. Например, хронизация воспалительных процессов, вызванная нейротропными вирусами, ослабление иммунной системы и генетическая предрасположенность.

Патогенетический механизм развития неврологической симптоматики при РС связан с разрушением миелина. Демиелинизация при РС обусловлена аутоиммунными процессами и сопровождается образованием в ткани головного и спинного мозга бляшек (очагов демиелинизации) различной величины и давности [21]. При разрушении миелина нарушается проведение нервных импульсов, и возникают различные клинические симптомы.

Рассеянный склероз имеет широкий спектр проявлений, многие симптомы которого часто встречаются при других заболеваниях. Тем не менее, сочетания некоторых из них, позволяют установить диагноз РС [12, 20]:

- 1) одно-, двусторонний парапарез с угнетением рефлексов;
- 2) значительное ухудшение зрения без возможной коррекции линзами, приводящее к развитию ретробульбарного неврита; часто является первым проявлением РС;
- 3) утрата всех видов чувствительности с постепенной централизацией процесса;

- 4) ранее расстройство речи, выражающееся затрудненным произношением некоторых звуков, слогов или целых слов;
- 5) нарушение координации движений;
- 6) дисфункция органов малого таза.

Нарушение половой функции входит в группу симптомов РС, приводящих к снижению качества жизни. Более 80 % пациентов с рассеянным склерозом имеют расстройства половой деятельности. В группе исследуемых мужчин до 50 лет, страдающих рассеянным склерозом, выявлен 71 % случаев с теми или иными сексуальными проблемами, в то время как только 19 % мужчин без неврологических заболеваний имели подобные трудности.

При аналогичном обследовании трёх групп пациентов (больные различными хроническими заболеваниями, практически здоровые пациенты и люди с рассеянным склерозом) установлено: у первой группы наблюдаемых около 39 % отмечают ЭД, у здоровых пациентов второй группы — примерно 12 %, и 73,1 % больных РС страдают расстройством половой функции, что в 2 раза превышает распространенность этой проблемы при других патологиях [14, 19].

ЭД не относится к состояниям, угрожающим жизни человека, поэтому часто не расценивается как серьезное осложнение, хотя зачастую влечет за собой значительное снижение уровня (комфортности) жизни и сложности с социальной адаптацией у больных РС. Смущение пациентов в интимных вопросах и нежелание врачей поднимать волнующую тему ещё больше уменьшают шансы на раннее выявление и лечение ЭД.

Нейрофизиология сексуального возбуждения давно изученный процесс. Соматосенсорный импульс проводится в сакральную часть спинного мозга и далее поступает на сакральный мотонейрон или через латеральный спиноталамический тракт в высшие отделы центральной нервной системы. Ответ осуществляется через тазовые и кавернозные вегетативные нервы, которые вызывают гемодинамические изменения, приводящие к эрекции [19, 22].

Основываясь на том, что основным звеном в механизме сексуального возбуждения является усиление артериального кровотока и ограничение венозного оттока крови из кавернозных тел, органические нарушения кавернозного оттока приводят к ЭД в 87 % случаев.

Сведения об авторах:

БУРДИН Константин Александрович, врач-уролог, хирургическое отделение, ГБУЗ МО ДЦГБ, г. Домодедово, Россия. E-mail: burdinuro@yandex.ru

КЫЗЛАСОВ Павел Сергеевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра урологии и андрологии, ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Россия. E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

МАРТОВ Алексей Георгиевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии и андрологии, ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Россия. E-mail: martovalex@mail.ru

УДАЛОВ Юрий Дмитриевич, канд. мед. наук, зам. генерального директора, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Россия. E-mail: udalov@fmbcfmba.ru

ПОМЕШКИН Евгений Владимирович, врач-уролог, зав. отделением урологии, ГАУЗ КО «ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия. E-mail: pomeshkin@mail.ru

ЗАБЕЛИН Максим Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии и радиационной медицины, ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Россия. E-mail: maxizmabelin@mail.ru

Стенозирование и облитерация артерий кавернозных тел значительно снижают кровоток по артериям полового члена и являются причинами ЭД в 44 % случаев. Однако при атеросклеротическом нарушении 15-50 % случаев расстройств половой функции обусловлено органическими изменениями в сосудах таза и половых органов. Около 94,7 % пациентов с окклюзионными заболеваниями брюшной аорты и подвздошных артерий испытывают нарушения половой функции, первые признаки (симптомы) которых в 81,4 % случаев возникают до явлений перемежающейся хромоты или совместно с ними. По результатам многочисленных исследований, ЭД при атеросклерозе сосудов вызвана снижением артериального притока крови к кавернозным телам [1, 25].

Сексуальное возбуждение у мужчин зависит как от гемодинамики, так и от гормонального профиля, нервного и психологического равновесия. Пациенты с РС — это люди молодого детородного возраста, и неврологический фактор играет важную роль в причинах сексуальных дисфункций.

Нарушение обменных процессов в 5-7 % случаев является причиной ЭД, причем в 1-2 % случаев в результате гиперпролактинемии. Со временем в организме мужчины происходит постепенное снижение экскреции активных андрогенов. У людей старше 55 лет отмечается снижение уровня тестостерона в крови в 70 % случаев, повышение уровня ФСГ — в 57 %, уровня ЛГ — у 32 % больных [4, 15].

Согласно мнению большинства авторов, гормональные нарушения чаще встречаются при органической форме ЭД и реже — при психогенной. Гормональная недостаточность наблюдается у 11-15 % больных, и не всегда является единственной причиной нарушения эрекции.

Сексуальные дисфункции у больных с рассеянным склерозом обусловлены различными факторами. Первичные сексуальные проблемы напрямую связаны с развитием очагов демиелинизации в спинном и/или головном мозге. Симптомы могут включать парестезии или онемение кожных покровов гениталий, ЭД. Вторичными факторами, влияющими на развитие сексуальной дисфункции за счет снижения либидо, являются прогрессирующее физическое «выгорание», депривация движений, дисфункции органов таза, боли различной природы и силы. К третичным, но не менее важным, факторам относятся психологические

причины, затрудняющие достижение чувства высшего сексуального удовлетворения. К ним можно отнести угнетённые депрессивные состояния, вызванные заниженной самооценкой, разладом семейных отношений и подобные им [26].

Диагностический комплекс пациентов с рассеянным склерозом и ЭД включает анкетирование врачом-неврологом; развернутый сбор анамнеза с последующим заполнением шкалы оценки КЖ; Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) — тест из 15 вопросов, оценивающий потенцию в целом, удовлетворенность коитусом, оргазмическая функция, половое влечение и общая удовлетворенность.

Физикальное обследование включает в себя общий осмотр (масса тела, рост, индекс массы тела, уровень АД и др.), оценку андрогенного статуса (развитие наружных половых органов и вторичных половых признаков), ректальное исследование. Измеряется пульс на бедренной и периферических артериях и проводится их аускультация. Лабораторное обследование обязательно включает определение уровня тестостерона и глюкозы крови; по показаниям определяют уровень липидов крови, пролактин, PSA [11]. Следующим скрининговым исследованием может быть мониторинг ночных спонтанных эрекций с помощью системы компьютерного мониторинга качества и количества эрекции.

У здоровых мужчин в течение ночи, в фазу быстрого сна, отмечается 4-6 эпизодов эрекций продолжительностью 10-15 мин. У мужчин с ЭД отмечается снижение качества и количества спонтанных эрекций в течение ночного сна. Метод позволяет дифференцировать органическую и психогенную ЭД и позволяет предположить характер нарушения эрекции (васкулогенная, нейрогенная). Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов полового члена незаменима в диагностике васкулогенной эректильной дисфункции, однако результаты исследования с помощью дуплексного метода значительно полнее, чем при раздельном использовании режимов В и Д.

Кроме того, используется Шкала сексуального дистресса, состоящая из 5 вопросов, описывающих отношение мужчины к его интимным проблемам: «Были ли вы обескуражены вашими сексуальными проблемами?»; «Были ли вы расстроены сексуальными проблемами?»; «Чувствовали ли себя подавленным сексуальными проблемами?»; «Чувствовали

Information about authors:

BURDIN Konstantin Aleksandrovich, urologist, a surgical department, Domodedovo Central City Hospital, Domodedovo, Russia. E-mail: burdinuro@yandex.ru

KYZLASOV Pavel Sergeevich, candidate of medical sciences, docent, department of urology and andrology, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

MARTOV Alexey Georgievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of urology and andrology, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: martovalex@mail.ru

UDALOV Yuri Dmitrievich, candidate of medical sciences, deputy general director, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: udalov@fmbcfmba.ru

POMESHKIN Evgeny Vladimirovich, a urologist, head of the department of urology, Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: pomeshkin@mail.ru

ZABELIN Maxim Vasilevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of oncology and radiation medicine, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: maxizmabelin@mail.ru

ли вы отчаяние вследствие сексуальных проблем?»; Действительно ли ваши сексуальные проблемы вас волновали?». При ответах на вопросы использовалась цифровая шкала от «1» (никогда) до «6» (все время), что позволяло более точно определить отношение пациентов к данной проблеме [3].

В ходе анкетирования больных с РС ряд авторов получили следующие результаты. Все мужчины подтвердили факт наличия ЭД и практически все были заинтересованы в восстановлении данной функции. 76 % пациентов заявили, что их желание и возможности проведения половых актов уменьшались с развитием РС, и большинство отметили значительное уменьшение частоты половых актов после установления диагноза.

Низкое сексуальное удовлетворение отмечалось как у пациентов, так и у партнеров. Немногие признались, что низкая половая активность крайне отрицательно сказалась на личных взаимоотношениях. У большинства пациентов отмечено сочетание ЭД с дисфункцией мочевого пузыря и кишечника [6, 23].

Следует отметить, что в парах, где один страдает РС, крайне важны взаимоотношения партнеров. Возможность восстановления эректильной функции во многом зависит от обоюдной заинтересованности и понимания.

Для оценки таких аспектов интимной жизни, как супружеское удовлетворение и взаимоотношения половых партнеров, используются следующие тесты:

1. Тест на семейную совместимость Локк-Веленса — вопросы для оценки уровня полученного удовлетворения и приспособление супругов друг к другу во время полового акта.
2. Измерение супружеского удовлетворения — это измерение оценивает специфические аспекты взаимодействия половых партнеров.
3. Аффективные связи и взаимодействия, направленные на решение проблемы, оцениваются с помощью специальной подшкалы MSI, выявляя неудовлетворенность половым актом. Данная шкала фокусируется больше на «процессе», чем на «содержании» взаимоотношений [3].

Во время обследования возникают трудности с оценкой сексуальной функции у тех пациентов, которые либо не имели сексуального опыта, либо сознательно избегают половых отношений. Важно учитывать возможное наличие сопутствующих соматических или психических заболеваний (сахарный диабет, рак, алкогольная или наркотическая зависимость, психоз, выраженная депрессия, когнитивные расстройства (деменция), а также наличие в анамнезе сексуальной травмы (инцест, изнасилование).

Впрочем, отдельные авторы ставят под сомнение значимость нейрофизиологических тестов в диагностике ЭД при РС, поскольку связь между результатами обследования и наличием/тяжестью ЭД прослеживается далеко не всегда. Серьезный «вклад» в возникновение ЭД у мужчин привносят такие симптомы РС, как астения, нарушение мочеиспускания. В большей части случаев, вероятно, патогенез сексуальных нарушений при РС носит смешанный ха-

актер, являясь интегративным результатом очагового поражения спинного мозга и личностной реакции пациента на болезнь и/или изменения партнерских/социальных взаимоотношений [5].

По предварительным результатам, полученным большинством авторов, у больных РС можно выделить три варианта ЭД:

- преимущественное нарушение супрасакральной регуляции эрекции;
- преимущественное нарушение сакральной регуляции эрекции;
- преимущественно психогенная ЭД.

В первой группе характерны симптомы: трудности с удержанием эрекции при возможности ее инициировать; сохранность рефлекторных (при тактильной стимуляции) и спонтанных ночных эрекции; нормальные показатели гормонального профиля и кровотока в половом члене; нормальная латентность бульбокавернозного рефлекса и ВКСП; наличие в неврологическом статусе нижнего спастического парараза; гиперактивный мочевой пузырь.

Во второй группе выявлены следующие симптомы: невозможность инициировать эрекцию; отсутствие рефлекторных (при тактильной стимуляции) и спонтанных ночных эрекции; измененная латентность бульбокавернозного рефлекса и ВКСП; нормальные показатели гормонального профиля и кровотока; отсутствие выраженной спастичности в ногах; вялый мочевой пузырь, остаточная моча.

В третьей группе: снижение либидо; сохранность рефлекторных (при тактильной стимуляции) и спонтанных ночных эрекции; высокий уровень личностной и реактивной тревожности; повышение показателя индекса пульсации в дорсальных и глубоких артериях полового члена, свидетельствующее о гиперсимпатикотонии; нормальные показатели гормонального профиля; преобладание в неврологическом статусе мозжечковой симптоматики.

Исходя из этих вариантов течения ЭД, в каждой группе пациентов требуется различный подход к лечению. Помощь при сексуальных дисфункциях при РС включает целый комплекс мероприятий. Важное место в лечении отводится психотерапии, которая зачастую дает быстрый и стойкий положительный эффект. Психотерапевтическое лечение должно быть направлено одновременно на несколько аспектов: осведомленность пациента об этиологии, патогенезе и лечении симптомов, связанных с сексуальными ощущениями, и активность, планирование сексуальной активности, используя режим приема симптоматической терапии [16].

Применяя различные методики, развивается новый чувствительный образец (модель), который был изменен под воздействием рассеянного склероза, что дает возможность изменить модели мыслей и поведения, способствующих сексуальному возбуждению.

В комплексе лечения нарушений эректильной функции при РС могут назначаться ингибиторы ФДЭ5. В ходе испытаний ингибитор ФДЭ5, зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для лечения сексуальной дисфункции у пациентов с РС.

Так, у пациентов с РС, принимавших силденафил, способности к достижению и поддержанию эрекции были значительно выше по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Улучшение качества эрекции было отмечено у 90 % пациентов рабочей группы против 24 % группы плацебо. Пациенты, использовавшие ингибитор ФДЭ5, по сравнению с пациентами группы плацебо, имели больший средний балл при подсчете частоты эпизодов эрекции, позволявших совершить удовлетворительный половой акт. Кроме того, анкетирование свидетельствует, что у мужчин, принимавших ингибитор ФДЭ5, имеется более чем пятикратное улучшение оргазма, и более чем в 4 раза увеличение сексуального желания, по сравнению с группой плацебо.

Возможно, это происходит вторично вслед за улучшением качества эрекции у мужчин, хорошо осознающих свои возможности для возобновления сексуальной активности, а ингибитор ФДЭ5 позволяет им поддерживать эрекцию до наступления оргазма.

В конце терапии пациенты, которые получали ингибитор ФДЭ5, отметили достоверное улучшение по пяти из восьми показателей общего опросника качества жизни по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Вариации качества жизни демонстрировали увеличение от начальной (базовой) линии: треть испытуемых отметили удовлетворение жизнью в целом, 90 % удовлетворены сексуальной жизнью, 20 % улучшили взаимоотношения с партнером и 46 % реабилитировали семейную жизнь и социальные контакты.

По ряду показателей достоверного различия между двумя группами не было: удовлетворение досугом, профессиональными и финансовыми ситуациями. Общий средний счет по специальной шкале дистресса эрекции в группе приема ФДЭ5 увеличился на 43 %, а в группе плацебо – на 13 % ($p < 0,001$).

Среди альтернативных методов лечения возможно применение вазоактивных мазей, свечей с вазодилататорами и простагландином E, наблюдается также эффективность интракавернозного введения простагландина E [10, 18].

Фаллопротезирование – один из вариантов лечения эректильной дисфункции, но на данный момент не проведено достоверных исследований по их применению у людей, страдающих рассеянным склерозом. Однако из-за значительно сниженной чувствительности, в сочетании с необходимостью приема гормональных препаратов, протезы способны спровоцировать процессы воспаления и эрозии [13, 15].

Исследование копулятивной дисфункции при РС дает уникальную возможность оценить работу ЦНС в отношении половой деятельности. Требуется строго индивидуальный подход к терапии всех аспектов сексуальных нарушений у пациентов с РС, направленный на определенные симптомы. Учитывая достаточный ранний возраст манифестации заболевания, необходимо обратить внимание пациентов на первые признаки, что даст возможность избежать психологических расстройств. Современная диагностика, раннее выявление в комплексе с эффективным медикаментозным лечением позволят таким людям поддерживать полноценный и высокий уровень жизни.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCE:

1. Abdulkhamidov AN, Kyzlasov PS, Bokov AI. Revascularization of the penis – evolution of methods. *Bashkortostan Medical Journal*. 2015; 10(3): 252-254. Russian (Абдулхамидов А.Н., Кызласов П.С., Боклов А.И. Реваскуляризация полового члена – эволюция методики // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10, № 3. С. 252-254.)
2. Apolikhin OI, Moskaleva NG, Komarova VA. Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population. *Experimental and clinical urology*. 2015; (4): 4-14. Russian (Аполин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 4. С. 4-14.)
3. Belova AN. Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neirohirurgii. M.: Antidor, 2004. 434 pp. Russian (Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Антидор, 2004. 434 с.)
4. Gorpinchenko II. Application of local negative pressure in sexological practice. *Vrachebnoe delo*. 1985; (9): 55. Russian (Горпинченко И.И. Применение локального отрицательного давления в сексологической практике // Врачебное дело. 1985. № 9. С. 55.)
5. Selected lectures on urology. Ed. Lopatkin ON, Martov AG. M.: «Anthology», 2008. 576 pp. Russian (Избранные лекции по урологии. Под ред. Н.А. Лопаткина, А.Г. Мартова. М.: «Антология», 2008. 576 с.)
6. Kochubei SI, Alekseev AV. The use of rheography in the examination of patients with erectile impotence. Actual aspects of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with sexual disorders: Abstr. of the 4th regional scientific and practical conference of sexopathologists. Kharkov, 1990. P. 168-169. Russian (Кочубей С.И., Алексеев А.В. Использование реографии при обследовании больных эректильной импотенцией // Актуальные аспекты диагностики, организации лечебного процесса и реабилитации больных с сексуальными расстройствами: Тез. докл. 4-й обл. науч.-практ. конф. сексопатологов. Харьков, 1990. С. 168-169.)
7. Kyzlasov PS, Abdulkhamidov AN. Penile revascularization – modern approach. *Experimental and clinical urology*. 2014; (3): 66-68. Russian (Кызласов П.С., Абдулхамидов А.Н. Реваскуляризация полового члена – современный подход // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 3. С. 66-68.)
8. Salakhaldin RD. Epidemiology of erectile dysfunction: abstracts of dissertation of PhD in medicine. Rostov-on-Don, 2003. 21 p. Russian (Салахалдин Р.Д. Эпидемиология эректильной дисфункции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2003. 21 с.)
9. Stolyarov ID, Osetrov BA. Multiple sclerosis. St. Petersburg: Albi, 2002. 176 pp.) (Столярков И.Д., Осетров Б.А. Рассеянный склероз. С-Пб.: Элби, 2002. 176 с.)
10. Tevlin KP, Bruk YuF. The question of the PDE-5 inhibitor selection: efficacy and safety. *Experimental and clinical urology*. 2013; (2): 46-50. Russian (Тевлин К.П., Брук Ю.Ф. Вопросы выбора ингибиторов ФДЭ-5: эффективность и безопасность // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 2. С. 46-50.)

11. Urology. Clinical recommendations: ed. Lopatkin ON. M.: GEOTAR-Media, 2013. 416 pp. Russian (Урология. Клинические рекомендации: под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 416 с.)
12. Schmidt TE, Yakhno NN. Multiple sclerosis. M.: Medicine, 2003. Russian (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003.)
13. Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2001; 7: 417-421.
14. Fowler CJ, Miller JR, Sherief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 700-705.
15. Foley FW, Iverson J. Sexuality. In: RC Kalb and LC Scheinberg (Eds). Multiple sclerosis and the family. New York: Demos Publications.
16. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 2014; 33: 1444-1452.
17. Levine LA, Becher E, Bella A, Brant W et al. Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations from the International Consultation on Sexual Medicine. *J Sex Med*. 2016; 13(4): 489-518.
18. Lilius HG, Valtonen EJ, Wikstrom J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. *Scand J Soc Med*. 2014; 4: 41-44.
19. Lue T, Tanagho E. Physiology of erection and pharmacologic management of impotence. *Urol*. 1987; 137: 829.
20. Mathers SE, Ingrain DA, Swash M. Electrophysiology of motor pathways for sphincter control in multiple sclerosis. *Neural Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 955-960.
21. Sanders A, Foley FW, LaRocca NG, Zemon V. The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire-19. *Sexuality and Disability*. 2001; 18(1): 3-26.
22. Sachs BD, Liu Y-C. Copulatory behavior and reflexive penile erection in rats after section of the pudendal and genitofemoral nerves. *Physiol Behav*. 1992; 51: 673-680.
23. Yang CC, Bowen JD, Uchio EM, Kromm BG. Physiologic studies of male sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2001; 7: 417-421.
24. Uchio E, Yang C, Bradley W. The role of penile somatosensory innervation in psychogenic erections. *Urol*. 2000; 163: 194.
25. Valleroy ML, Kraft GH. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986; 65: 125-128.
26. Zorzon M et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Multiple sclerosis: clinical and laboratory research*. 1999; 5(6): 428-431.



Статья поступила в редакцию 3.09.2017 г.

Григорьев Ю.А., Баран О.И.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ПОЛИТИКА И АНАЛИЗ БЕЗВОЗВРАТНЫХ ПОТЕРЬ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ НА ОСНОВЕ КОНЦЕПЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРЕХОДА

С общих позиций динамики народонаселения рассмотрена демографическая политика, обозначены ее региональные особенности на востоке России. Необходимо закрепление позитивных традиций морально-правовых норм общества и гармоничного развития личности. Требуется их долговременная трансляция для совершенствования самого человека, его семейно-брачных отношений для поддержки форм демографического поведения, направленных на расширенное воспроизводство населения. Решение многочисленных задач демографической политики предполагает дальнейшие научные (теоретические и прикладные) исследования особенностей социально-демографического и медико-демографического развития российских регионов. Особое внимание должно быть обращено на анализ основных характеристик эпидемиологического перехода, где смертность, как и рождаемость, является одной из основных характеристик воспроизводства населения. Это позволит уточнить прогноз величины безвозвратных потерь с эндогенной и экзогенной детерминацией, оценить на этой основе резервы увеличения продолжительности жизни за счет мер демографической политики.

Ключевые слова: демографическая политика; семейно-брачные отношения; общественное здоровье; воспроизводство населения; смертность; продолжительность жизни; эпидемиологический переход.

Grigoryev Yu.A., Baran O.I.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

DEMOGRAPHIC POLICY AND THE ANALYSIS OF IRRETRIEVABLE LOSSES OF PUBLIC HEALTH BASED ON THE CONCEPT OF THE EPIDEMIOLOGICAL TRANSITION

From the general positions of population dynamics, the demographic policy is considered, its regional features in the East of Russia are designated. It is necessary to consolidate the positive traditions of the moral and legal norms of the society and the harmonious personality development. It takes their long-term translation for the improvement of the person himself, his family-marriage relations to support the forms of demographic behavior aimed at the expanded population reproduction. The solution of the numerous tasks of the demographic policy presupposes further scientific (theoretical and applied) studies of

the features of the socio-demographic and medico-demographic development of the Russian regions. Particular attention should be paid to the analysis of the main characteristics of the epidemiological transition, where mortality, as well as birth rate, is one of the main characteristics of the population reproduction. This will make it possible to define more precisely the prediction of the value of irretrievable losses with endogenous and exogenous determination, to estimate on this basis the reserves of increasing life expectancy through the measures of demographic policy.

Key words: demographic policy; family-marriage relations; public health; population reproduction; mortality; life expectancy; epidemiological transition.

Демографическую политику (или политику народонаселения) чаще всего определяют как систему мероприятий, воздействующую на демографические процессы, в том числе на естественное движение и миграцию населения. Исходя из практических задач демографической политики, ее можно понимать в узком и широком смысле. В узком понимании сфера действия демографической политики сводится к воспроизводству населения и его территориальным перемещениям. Политика народонаселения в широком смысле охватывает общественное здоровье и здравоохранение, а также просвещение, условия жизни, отдыха и питания людей. Демографическая политика затрагивает обширный круг вопросов, который предполагает широкий арсенал методов исследования динамики народонаселения и управления его качественными и количественными параметрами. При этом часто происходит смещение стратегических целей политики народонаселения в сторону решения тактических задач государства.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ ПОЛИТИКИ

В отечественных и зарубежных разработках демографическая политика чаще всего ориентируется на необходимость решения задач в первую очередь экономического развития. Это очень важный подход, однако население в нем рассматривается лишь с позиций потребности экономики в трудовых ресурсах определенного количества и качества, а труд — как единственная форма жизнедеятельности населения. Такая политика предполагает «приспособление» воспроизводства населения к экономическим процессам, а цель развития населения и его воспроизводства многие пытаются найти не в нем самом, а в тех видах деятельности, субъектом которых оно выступает.

Рассмотрение системы ценностей, в которой на первом месте стоит человек с определенными качественными характеристиками здоровья, с его потребностями, нуждами и интересами, делает необходимым, наряду с существующим, развитие и другого подхода. В нем главный критерий оптимизации должен относиться к самому человеку, являющемуся высшей целью и ценностью. Целевая установка в этом случае

должна быть связана с ростом продолжительности жизни, увеличением периода трудовой активности, с улучшением качественных характеристик здоровья, реализацией в полной мере воспроизводственной функции и репродуктивных потребностей человека в соответствии с его идеальным представлением о числе детей в семье. Система ценностей, лежащая в основе формулируемых целей, такова: 1) высшая ценность — человек со всем комплексом его здоровых потребностей и интересов (репродуктивные потребности, здоровье, гармоничное физическое, психическое, нравственное и духовное развитие), позволяющих ему полноценно осуществлять общественную и трудовую деятельность; 2) семья — главная ячейка общества, полноценно реализующая функции, основные из которых — воспроизводство населения, воспитание и социализация подрастающего поколения, формирование у него адекватных норм демографического поведения, организация быта и досуга членов семьи, попечение престарелых [1-3].

Одновременная реализация двух указанных подходов должна способствовать более гуманному и демократичному развитию общества. Государство как субъект политики должно в полной мере обеспечить реализацию интересов человека и семьи в демографической сфере, оно должно снять практически все ограничения, которые в настоящее время препятствуют решению демографических проблем. Более того, оно должно взять на себя функцию организатора эффективной помощи в реализации этих интересов. При этом такая помощь должна заключаться не столько в регулировании, сколько в создании разнообразных возможностей и условий для реализации человеком своих интересов в демографической сфере. Важной предпосылкой выполнения этих требований, в свою очередь, должны стать: 1) совершенствование рыночной экономики, 2) интенсивное развитие всего комплекса социально-бытовых и культурных услуг, 3) духовный и культурный рост самого человека [1-4].

Рассматривая демографическую картину прошлого и настоящего Сибири и Дальнего Востока в целом, отметим, что основными направлениями демографического развития этого региона, в соответствии с вышеизложенной системой ценностей, должны стать: 1) ориентация на обеспечение устойчивого расширенного воспроизводства здорового населения [2, 5, 6]; 2) сокращение смертности всех групп населения, увеличение продолжительности жизни и периода трудовой активности людей; 3) стабилизация брака и семейно-брачных отношений, сокращение числа разводов, создание предпосылок для реализации в полной мере функций семьи на всех стадиях ее жизненного цикла [7]; 4) нормализация половозрастной структуры

Корреспонденцию адресовать:

ГРИГОРЬЕВ Юрий Аркадьевич,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КПГПЗ».
Тел.: 8 (3843) 79-66-25; +7-913-074-2049.
E-mail: grig.yu@gmail.com

населения тех регионов, где она деформирована в сторону перевеса женщин или мужчин молодого возраста, то есть создание благоприятных условий для формирования семейно-брачных отношений и воспроизводства населения; 5) ориентация в выборе стратегии экономического развития региона на собственные трудовые ресурсы, их качественный рост, создание условий для сокращения оттока за пределы Сибири и Дальнего Востока проживающего здесь населения, на обеспечение ему достойных жизненных стандартов [1, 2, 4, 8].

Первоочередные задачи для достижения целей по первому и второму направлениям должны способствовать сокращению младенческой и детской смертности, в частности снижению заболеваемости и смертности детей от инфекционных заболеваний, болезней органов дыхания и пищеварения, травм и отравлений, а также от отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде. Необходимо добиваться снижения уровня смертности населения трудоспособного возраста от травм и отравлений, сокращения различий в уровне смертности городского и сельского населения, а также устранения существенного превышения смертности мужчин над смертностью женщин.

Для достижения целей третьего направления необходимы: всемерное повышение престижа прочной семьи как одного из важнейших устоев современного общества; разработка и использование комплекса мер по повышению подготовленности молодых людей к браку и семейной жизни; расширение помощи молодоженам (экономическая, социальная и психологическая поддержка молодых семей на начальных этапах их существования); облегчение для семьи воспитания детей и ухода за ними путем создания режима особого благоприятствования семье с детьми во всех сферах социальной и экономической жизни; выравнивание условий жизни семей с разным числом детей.

Среди средств решения этих задач значительное место занимают мероприятия, относящиеся к нематериальной сфере: разработка морально-правовых норм, формирование общественного мнения, сознания, традиций, трансляция норм демографического поведения. Очень важным рычагом для решения задач этого раздела демографической политики является разработка первоочередных мер, лежащих в других сферах социальной политики и связанных с решением проблем жилья, а также развития всех элементов социально-бытовой инфраструктуры. Вместе с тем, экономические средства должны иметь более конкретную направленность и быть ориентированы на решение первоочередных задач этого раздела политики. Необходимо заметить, что в условиях рыночной экономики и обеспечения юридических гарантий свободы перемены места жительства механизм территориаль-

ного перераспределения населения будет изменяться. Его основными звеньями будут выступать рынки труда и жилья, а также региональная дифференциация качества жизни и состояния общественного здоровья [9]. Возмущающее, а порой и парализующее воздействие на работу этого механизма могут оказывать экологические и национально-политические деформации.

Решение многочисленных задач демографической политики предполагает дальнейшие научные (теоретические и прикладные) исследования особенностей социально-демографического и медико-демографического развития российских регионов. Здесь внимание должно быть обращено на анализ основных характеристик эпидемиологического перехода, где смертность, как и рождаемость, является одной из основных характеристик воспроизводства населения.

АНАЛИЗ БЕЗВОЗВРАТНЫХ ПОТЕРЬ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ НА ОСНОВЕ КОНЦЕПЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРЕХОДА

В настоящее время концепцию эпидемиологического перехода, разработанную А.Р. Омраном, можно считать основной теоретической моделью, объясняющей демографическую динамику в области заболеваемости и смертности [10]. В связи с этим большое число работ в данной области направлены на формализацию этапов эпидемиологического перехода и измерение их характеристик [11]. Значительный вклад в развитие концепции эпидемиологического перехода принадлежит С. Олышанскому и А. Олту [12]. Их исследования посвящены изменениям характеристик потерь здоровья в «период отложенных дегенеративных заболеваний». На этой стадии происходит перераспределение безвозвратных потерь из младших возрастов в старшие при сохранении прежней структуры смертности. Ведущим фактором таких изменений является улучшение социальных и экономических условий жизни населения [12]. По современным представлениям, эпидемиологический переход имеет пять стадий, которые выделяются на основе эволюции причин смерти: 1) от внешних причин — к инфекционным заболеваниям; 2) от инфекционных заболеваний — к дегенеративным болезням; 3) снижение уровня сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них; 4) снижение смертности от онкологических заболеваний; 5) замедление процессов старения у человека [12, 13]. В отличие от первых двух стадий эпидемиологического перехода, на третьей и последующих стадиях наиболее значительное снижение смертности происходит в старших возрастных группах, где концентрируется все большая часть безвозвратных потерь от дегенеративных заболеваний. Даль-

Сведения об авторах:

ГРИГОРЬЕВ Юрий Аркадьевич, доктор мед. наук, начальник отдела популяционной медицины, зав. лабораторией медицинской демографии, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: grig.yu@gmail.com

БАРАН Ольга Ивановна, ст. науч. сотрудник, лаборатория медицинской демографии, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: baranolg@gmail.com

нейшее увеличение ожидаемой продолжительности жизни должно стать следствием использования именно этого резерва [3, 11]. Данный вывод является принципиально новым шагом в развитии концепции эпидемиологического перехода, так как позволяет более качественно прогнозировать особенности динамики населения [3, 11, 14].

Наряду с этапами эпидемиологического перехода, которые, как правило, понижают общий уровень смертности, встречаются противодействующие тренды, которые препятствуют снижению общего уровня смертности [3, 15]. К числу факторов обратных переходов относят следующие: 1) ранние ступени промышленного развития; 2) нездоровый образ жизни в богатом обществе; 3) возрождение и появление новых видов инфекционных заболеваний (туберкулез, ВИЧ/СПИД, атипичная пневмония, птичий грипп); 4) неблагоприятное антропогенное воздействие на здоровье человека; 5) широкое распространение среди населения бедности и нервно-психического стресса [16].

Измерение основных характеристик эпидемиологического перехода на основе моделей дожития. Чаще всего используются модели Гомперца-Мейкема, Вейбулла, Перкса, Бирда, Хелигмана-Полларда [17]. Модели дожития имеют один существенный недостаток — они не ориентированы на анализ смертности в разрезе причин, лишь позволяя косвенно измерять данные характеристики посредством интерпретации параметров. Для этих целей существуют другие методы измерений, например, модели декомпозиции факторов динамики смертности по причинам.

Измерение основных характеристик эпидемиологического перехода на основе компонентного анализа. Идею разложить изменение величины ожидаемой продолжительности жизни на компоненты, соответствующие изменению смертности в отдельных возрастах, впервые предложил Ю.А. Корчак-Чепурковский. Опираясь на эту идею, Е.М. Андреев разработал метод декомпозиции различий в продолжительности жизни по возрастам и причинам смерти, что позволяет оценивать влияние смертности в данной возрастной группе на продолжительность жизни, а также влияние смертности от данной причины в данном интервале возрастов на степень различия продолжительности жизни в населении двух регионов или в данном населении, но за разные периоды [18].

Измерение основных характеристик эпидемиологического перехода на основе анализа элиминационных резервов продолжительности жизни. Элиминационными резервами для данного населения называют величину изменения продолжительности жизни за счет полного исключения

действия какой-либо одной причины смерти или класса причин во всех возрастах (за исключением последнего, 85 лет и старше) в рассматриваемых таблицах дожития.

Использование данного метода позволяет количественно оценить причины, определяющие динамику смертности и продолжительности жизни. Однако он имеет и некоторые недостатки: во-первых, его применяют при существенных изменениях ожидаемой продолжительности жизни; во-вторых, гипотеза о независимости причин смерти чаще всего не выполняется; в-третьих, для реализации метода необходим большой массив данных, дифференцированных как по возрастным группам, так и по классам причин смерти (или по отдельным группам). Заслуживает внимания убедительный способ декомпозиции элиминационных резервов по возрастным группам с использованием метода компонент [19].

Многомерная типология элиминационных резервов продолжительности жизни населения. Для построения типологии смертности населения в трудоспособном возрасте нами был использован математический аппарат, реализующий «метод центров». При выборе оптимального метода использовали современные подходы к многомерному статистическому анализу. Это позволило провести корректную группировку административных территорий Российской Федерации в многомерном признаковом пространстве элиминационных резервов в трудоспособном возрасте по пяти основным классам причин смерти. В результате выполненной типологии определились семь групп территорий, которые образовали агломераты, не всегда совпадающие с границами экономических районов. Сравнение результатов выполненной типологии и распределения территорий по экономико-административным районам показало сильную зависимость. Это позволяет сделать вывод о значительном влиянии климатических, географических и других сопряженных факторов на смертность населения. Результаты исследования имели большое прикладное значение и широко использовались при создании и реализации комплексных территориальных программ охраны здоровья, при изучении здоровья населения по широкой программе, приуроченной к переписи населения в РФ.

Измерение основных характеристик эпидемиологического перехода на основе среднего возраста смерти. Перспективы снижения потерь общественного здоровья в условиях обратного эпидемиологического перехода в РФ связаны с уменьшением смертности от экзогенных причин. Значительная экзогенная детерминация смертности (травмы, инфекционные и паразитарные болезни, болезни органов дыхания, болезни органов пищеварения) характерна для всех территорий Сибири с низкой про-

Information about authors:

GRIGORYEV Yuri Arkadyevich, doctor of medical sciences, chief of the department of population medicine, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: grig.yu@gmail.com

BARAN Olga Ivanovna, senior research associate, the laboratory of medical demography, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: baranolg@gmail.com

должительностью жизни (Республики Тыва, Алтай, Бурятия, Иркутская и Кемеровская области). Территориям с относительно большей продолжительностью жизни (Алтайский край, Новосибирская и Омская области) присущ более высокий средний возраст смерти у мужчин и у женщин от классов причин как с эндогенной, так и экзогенной детерминацией. Средний возраст смерти в данном случае можно интерпретировать как ожидаемую продолжительность жизни при безвозвратной убыли населения только от указанного класса причин [14].

Нами были рассчитаны коэффициенты корреляции ожидаемой продолжительности жизни с долями умерших и средним возрастом умерших от различных причин смерти. В анализ были включены данные по всем 12 территориям Сибирского федерального округа. Обнаружен высокий уровень корреляции между средним возрастом смерти и величиной продолжительности жизни при всех выделенных классах причин. Наибольшие значения коэффициента корреляции обнаружены у мужчин при новообразованиях, травмах и отравлениях, болезнях системы кровообращения, а наименьшие — при болезнях органов пищеварения и прочих классах причин. У женщин при аналогичном построении коэффициента корреляции наибольшие его значения обнаружены при болезнях системы кровообращения, травмах и отравлениях. Эти данные по характеру связи, а в некоторых случаях и по величине, согласуются с данными Е.М. Андреева [14]. Характер корреляционной связи при сопоставлении долей умерших и продолжительности жизни более разнообразен. Многие коэффициенты имеют отрицательную связь. К ним относится отношение долей умерших и продолжительности жизни при инфекционных и паразитарных болезнях, болезнях органов пищеварения, травмах и отравлениях у мужчин и женщин. На следующем этапе мы сравнили группы классов причин смертности. В группу экзогенных причин нами включены инфекционные и паразитарные болезни, болезни органов дыхания, болезни органов пищеварения, в группу эндогенных

причин — болезни системы кровообращения, новообразования и прочие причины. Травмы и отравления рассматривались самостоятельно. Здесь мы воспользовались приемом, который апробировал Е.М. Андреев, и рассчитали величины корреляционных коэффициентов. Положительная корреляционная связь между средним возрастом смерти и ожидаемой продолжительностью жизни имеет высокое значение у мужчин при эндогенной группе причин детерминации смертности и при травмах и отравлениях. У женщин наблюдается практически такое же соотношение. Корреляционная связь между долями умерших и ожидаемой продолжительностью жизни имеет высокий уровень при эндогенной группе причин детерминации и отрицательное значение при экзогенной группе причин детерминации и травмах. Такие соотношения наблюдаются как у мужчин, так и у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Закономерности, полученные при измерении характеристик эпидемиологического перехода, можно использовать как индикатор прогресса в избавлении от факторов и причин экзогенной детерминации потерь общественного здоровья в результате последовательного проведения мероприятий медицинской профилактики и демографической политики, как для всего населения, так и для отдельных социально-экономических групп [3, 7, 8, 20]. Отдельные приемы измерения (компонентный анализ элиминационных резервов, средний возраст смерти от отдельных причин по данным таблиц дожития) эффективны для оценки потерь от болезней системы кровообращения и новообразований, то есть тех стадий эпидемиологического перехода, где превалируют эндогенные и квазиэндогенные причины. Это позволит уточнить прогноз величины безвозвратных потерь с эндогенной и экзогенной детерминацией, оценить на этой основе резервы увеличения продолжительности жизни за счет мер демографической политики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Aganbegyan AG. Social challenges in the 21st century. *Population*. 2003; (3): 010-015. Russian (Аганбегян А.Г. Социальные вызовы XXI века // Народонаселение. 2003. № 3. С. 010-015).
2. Bogomolova TYu, Kalugina ZI, Smirnova NE, Soboleva SV, Fadeeva OP, Cherkashina TYu et al. Perspectives and risks for the development of human potential in Siberia: monograph. Novosibirsk: SB RAS Publ., 2014. 269 p. Russian (Богомолова Т.Ю., Калугина З.И., Смирнова Н.Е., Соболева С.В., Фадеева О.П., Черкашина Т.Ю. и др. Перспективы и риски развития человеческого потенциала в Сибири: монография. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. 269 с.).
3. Demographic modernization of Russia. 1900-2000. Moscow: New Publishing House, 2006. 608 p. Russian (Демографическая модернизация России. 1900-2000. М.: Новое издательство, 2006. 608 с.).
4. Aganbegyan A. Achievement of the highest level of life expectancy. *Economic policy*. 2012; (2): 134-156. Russian (Аганбегян А. Достижение высшего уровня продолжительности жизни // Экономическая политика. 2012. № 2. С. 134-156).
5. Artyukhov IP, Dmitriev VI, Grigoryev YuA, Shneiderman NA, Chernukha AD. Human health in Siberia. Moscow, 1988. 154 p. Russian (Артюхов И.П., Дмитриев В.И., Григорьев Ю.А., Шнейдерман Н.А., Чернуха А.Д. Здоровье человека в Сибири. М., 1988. 154 с.).
6. Mazharov VF, Grigoryev YuA, Plotnikov NYu, Baran OI. Dynamics of population size and the structure of the population in socio-economic zones of the Krasnoyarsk Territory. *Social aspects of the population health*. 2014; 39(5): 6. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/606/30/lang.ru/> Russian (Мажаров В.Ф., Григорьев Ю.А., Плотников Н.Ю., Баран О.И. Динамика численности и структуры населения в социально-экономических зонах Красноярского края // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. Т. 39, № 5. С. 6. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/606/30/lang.ru/>)

7. Grigoryev YuA. Demographic and family policy. In: Development of human potential of Siberia: Problems of social reproduction of the regional community. Irkutsk: Ottisk Publ., 2013. P. 416-485. Russian (Григорьев Ю.А. Демографическая и семейная политика // Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества. Иркутск: Оттиск, 2013. С. 416-485).
8. Leshchenko YaA, Boeva AV, Goltsova EV, Grigoryev YuA, Leshchenko OYa, Rogacheva OA et al. Development of human potential of Siberia: Problems of social reproduction of the regional community: monograph. Irkutsk: Ottisk Publ., 2013. 514 p. Russian (Лещенко Я.А., Боева А.В., Гольцова Е.В., Григорьев Ю.А., Лещенко О.Я., Рогачева О.А. и др. Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества: монография. Иркутск: Оттиск, 2013. 514 с.).
9. Grigoryev YuA, Baran OI. Social inequality and public health in modern conditions. *Herald of the Russian Academy of Natural Sciences. West-Siberian Branch*. 2015; (17): 134-138. Russian (Григорьев Ю.А., Баран О.И. Социальное неравенство и общественное здоровье в современных условиях // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. 2015. № 17. С. 134-138).
10. Omran AR. Epidemiological aspect of the theory of natural motion of the population. In: Problems of population. On the demographic problems of Western countries. Moscow: Progress Publ., 1977. P. 57-91. Russian (Омран А.Р. Эпидемиологический аспект теории естественного движения населения // Проблемы народонаселения. О демографических проблемах стран Запада. М.: Прогресс, 1977. С. 57-91).
11. Vishnevsky AG. Mortality in Russia: the second epidemiologic revolution that never was. *Demographic review*. 2014; 1(4): 5-40. Russian (Вишневский А.Г. Смертность в России: несостоявшаяся вторая эпидемиологическая революция // Демографическое обозрение. 2014. Т. 1, № 4. С. 5-40).
12. Olshansky SJ, Ault AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1986; 64(3): 355-356.
13. Horiuchi S. Assessing the effects of mortality reduction on population ageing. *Population Bulletin of the United Nations*. 1991; (31/32): 38-51.
14. Andreev EM. Analysis of survival using data on causes of death. *Results of science and technology. General problems of biology*. Moscow: All-Russian Institute of Scientific and Technical Information Publ., 1987; (6): 190-229. Russian (Андреев Е.М. Анализ дожития с использованием данных о причинах смерти // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. М.: ВИНТИ, 1987. Т. 6. С. 190-229).
15. Adeyi O, Smith O, Robles S. State policy and the problem of chronic noninfectious diseases: translation from the English. Moscow: The Whole World Publ., 2008. 212 p. Russian (Адейи О., Смит О., Роблес С. Государственная политика и проблема хронических неинфекционных болезней: пер. с англ. М.: Весь Мир, 2008. 212 с.).
16. Grigoryev YuA. Epidemiological transition and prospects for reducing public health losses in Siberia. *Herald of Kuzbass Scientific Center*. 2010; (11): 54-55. Russian (Григорьев Ю.А. Эпидемиологический переход и перспективы снижения потерь общественного здоровья в Сибири // Вестник Кузбасского научного центра. 2010. № 11. С. 54-55).
17. Gavrilov LA, Gavrilova NS. Biology of life expectancy. Moscow: Science Publ., 1991. 280 p. Russian (Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.).
18. Andreev EM. Method of components in the analysis of life expectancy. *Herald of statistics*. 1982; (9): 42-47. Russian (Андреев Е.М. Метод компонент в анализе продолжительности жизни // Вестник статистики. 1982. № 9. С. 42-47).
19. Grigoryev YuA. Use of the method of components in the analysis of life expectancy. In: Complex program for protection of the health of the population in Siberia. Novosibirsk: SB AMS USSR Publ., 1985. P. 53-73. Russian (Григорьев Ю.А. Использование метода компонент в анализе продолжительности жизни // Комплексная программа охраны здоровья населения Сибири. Новосибирск: Изд-во СО АМН СССР, 1985. С. 53-73).
20. Zhuravleva IV. Attitude to the health of the individual and society. Moscow: Science Publ., 2006. 238 p. Russian (Журавлева И.В. Отношение к здоровью индивида и общества. М.: Наука, 2006. 238 с.).

Статья поступила в редакцию 21.08.2017 г.

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Олещенко А.М.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

ВЛИЯНИЕ ВЫБРОСОВ ПРЕДПРИЯТИЙ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Предмет исследования – выбросы предприятий угольной промышленности г. Новокузнецка.

Цель исследования. Оценить экологический риск для здоровья населения от выбросов предприятий угольной промышленности г. Новокузнецка.

Методы исследования. Оценка выбросов предприятий проводилась на основе анализа томов предельно допустимых выбросов (ПДВ). Определены индексы опасности при остром и хроническом воздействии. Рассчитаны максимальные и среднегодовые концентрации токсичных веществ от каждого источника выбросов в каждой из точек воздействия концентраций токсичных веществ (ТVK), связанных с микрорайонами селитебной застройки на основе данных по расстоянию между каждой из ТVK и каждым источником выбросов, рассчитаны риски для здоровья населения.

Основные результаты. По итогам оценки рисков сделаны выводы о влиянии на здоровье населения г. Новокузнецка выбросов предприятий угледобычи и обогащения и оценен их вклад в снижение уровня здоровья жителей.

Заключение. В целом выбросы предприятий угольной промышленности города не оказывают значительного воздействия на состояние здоровья населения.

Ключевые слова: индекс опасности; острое и хроническое воздействие; индивидуальный канцерогенный риск; токсичные вещества; острые токсические эффекты; селитебные зоны.

Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Oleshchenko A.M.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

INFLUENCE OF THE EMISSIONS OF COAL INDUSTRY ENTERPRISES ON PUBLIC HEALTH

Subject. The emissions of coal industry enterprises in Novokuznetsk.

Objective. Assessment of ecological risk to the public health from the emissions of coal industry enterprises in Novokuznetsk.

Methods. Estimation of the enterprise emissions was carried out on the basis of the analysis of the volumes of maximum permissible emissions (MPE). The hazard indexes for acute and chronic exposure were determined. We calculated the maximum and average annual concentrations of toxic substances from each emission source at each point of exposure to concentrations (PEC) of toxic substances associated with the microdistricts of residential area based on the distance between each PEC and each emission source, and the risks to the public health were calculated.

Main results. Based on the results of the risk assessment, conclusions regarding the impact of the emissions of the enterprise of coal mining and enrichment on the health of the population of Novokuznetsk were drawn and their contribution to the reduction of the health level of the residents was assessed.

Conclusions. On the whole, the emissions of coal industry enterprises of the city do not have a significant impact on the public health.

Key words: hazard index; acute and chronic exposure; individual carcinogenic risk; toxic substances; acute toxic effects; residential areas.

Методология анализа риска служит основой повышения результативности и бюджетной эффективности контроля и надзора в сфере охраны окружающей среды, особенно в сфере обеспечения безопасности здоровья населения, стандартизации природоохранных процессов и оздоровительных мер на уровне отдельного хозяйствующего субъекта [1, 2]. Оценка риска позволяет расширить представления об особенностях формирования здоровья населения промышленного центра, использовать современный комплекс существующих базовых гигиенических, статистических и экономических методов исследования, показать влияние на здоровье населения загрязнения атмосферного воздуха, изучить причинно-следственные связи между показателем заболеваемости населения и показателями загрязнения окружающей среды [3, 4].

Угольная промышленность является основой экономики Кемеровской области, обеспечивая доходную часть бюджета и определяя специфику развития региона. Практически во всех городах области присутствуют шахты, разрезы, обогатительные фабрики. Динамика добычи угля показывает устойчивый рост в течение многих лет. Но, наряду с положительным экономическим эффектом роста добычи, наблюдается возрастание воздействия процессов угледобычи и углеобогащения на окружающую среду [5]. Наиболее критическое положение сложилось в г. Новокузнецке, который является центром как металлургической, так и угольной промышленности, и в котором загрязнение окружающей среды находится на высоком уровне из-за несовершенства применяемых тех-

нологий, износа оборудования, низкой эффективности очистных сооружений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время в г. Новокузнецке действуют следующие предприятия по добыче и обогащению угля:

- ОАО «Шахта Большевик» — угледобывающее предприятие, входит в состав ООО «Холдинга Сибуглемет»;
- ОАО «Шахта Полосухинская» — угледобывающее предприятие, входит в состав ООО «Холдинга Сибуглемет»;
- ЗАО «Шахта Антоновская» — угледобывающее предприятие, входит в состав «Холдинга Сибуглемет»;
- ОАО «Шахта Юбилейная» — добыча каменного, в том числе коксующего, угля; входит в состав ЗАО «ТопПром»;
- ОАО ЦОФ «Кузнецкая» — обогащение угля;
- ОАО ЦОФ «Абашевская» — обогащение угля.

В работе по оценке экологического риска от угольных предприятий использовались тома предельно допустимых выбросов этих промышленных объектов (тома ПДВ). Том ПДВ содержит следующие характеристики выбросов промышленного предприятия: количество и наименование источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, высота и диаметр этих источников, скорость выхода газовоздушной смеси из устья источника, температура отходящих газов, а также масса выбросов каждого из токсичных веществ, выраженная как в тоннах в год (т/год), так и в граммах в секунду (г/с).

Город Новокузнецк расположен в котловине, окруженной отрогами горных хребтов юга Западной Сибири. Город застраивался и развивался отдельными площадками. В результате селитебные зоны рас-

Корреспонденцию адресовать:

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна,

654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,

ФГБУ «НИИ КППЗ».

Тел.: 8 (384-3) 79-65-49; +7-903-994-88-16.

E-mail: ecologia_nie@mail.ru

положены между промышленными площадками крупных предприятий. ЦОФ «Кузнецкая» и все угольные шахты расположены в северной части города и входят в состав Заводского промышленного узла. ЦОФ «Абашевская» находится в восточной части города и входит в состав Кузнецкого промузла наряду с алюминиевым и ферросплавным заводами.

Нами были определены на территории Северного промузла 11 точек воздействия концентраций токсичных веществ — контрольных точек, связанных с микрорайонами селитебной застройки. Данные ТВК использовались для расчета рисков, связанных с выбросами в воздушный бассейн ЦОФ «Кузнецкая» и угольных шахт. Также были определены 14 ТВК в Кузнецком промузле, данные ТВК попадают в зону рассеивания выбросов ЦОФ «Абашевская» и использованы нами при оценке экологического риска от данного предприятия. Располагая данными по расстоянию между каждой из ТВК и каждым источником выбросов, нами рассчитывались максимальные и среднегодовые концентрации токсичных веществ от каждого источника выбросов в каждой из ТВК.

Оценка риска, связанного с расчетными концентрациями атмосферных примесей, проводилась на основе расчетов максимальных и среднегодовых концентраций с использованием унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы «Эколог» (вариант «Базовый», версия 3.0). При моделировании рассеивания выбросов использовалась сетка рецепторных точек с шагом по оси X и Y в 100 м, которая равномерно покрывает территории рассматриваемых промузлов. Модель «Эколог» позволяет рассчитать приземные концентрации загрязняющих веществ в атмосфере в соответствии с «Методикой расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах промышленных предприятий (ОНД-86)» [6].

Для оценки неканцерогенных рисков применены пороговые модели, основанные на использовании референтных концентраций. Данная модель, в отличие от линейно-экспоненциальных, не зависит от такой характеристики, как класс опасности загрязняющего вещества, и реализуется с помощью коэффициента опасности [7].

Коэффициенты опасности рассчитывались отдельно по каждому веществу в каждой расчетной точке и дифференцировались для разных условий (острое и хроническое воздействие). Коэффициент опасности представляет собой кратность референтной концентрации для острого или хронического воздействия от максимальной или среднегодовой расчетной концентрации токсичного вещества в приземном слое воздуха. Индекс опасности является суммой ко-

эффициентов опасности от отдельных загрязняющих веществ.

Расчет индивидуального ингаляционного канцерогенного риска осуществлялся в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920-04). Значение канцерогенного риска зависит от следующих параметров: среднегодовая расчетная концентрация канцерогенного вещества в приземном слое воздуха, суточный объем дыхания и вес тела среднестатистического индивидуума, фактор-потенциал канцерогенного эффекта [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными загрязняющими веществами, выбрасываемыми в атмосферу при работе угольных предприятий, являются пыль (угольная, пустой породы, древесная), диоксид азота, диоксид серы, оксид углерода, зола углей, оксид железа, метан. Уже на этапе анализа перечня и величины выбросов видно, что выбросы от обогатительных фабрик существенно превышают выбросы от шахт (табл. 1).

Выбросы в воздушный бассейн диоксида азота от обогатительных фабрик составляют 165,88 т/год, а выбросы данного загрязнителя от шахт — 0,029 т/год. Поступление диоксида серы в атмосферный воздух с ЦОФ превышает шахтовые выбросы в 2984 раза, оксида углерода — в 1176 раз, оксида железа — в 5,8 раза, угольной пыли — в 18820 раз.

Индексы опасностей, рассчитанные для острого и хронического неканцерогенного воздействия, приведены в таблицах 2-3.

В ряде селитебных микрорайонов Кузнецкого промузла индекс опасности острого воздействия выбросов ЦОФ «Абашевская» превышает допустимый уровень,

Таблица 1
Показатели выбросов загрязняющих веществ от шахт и обогатительных фабрик (по данным предприятий)
Table 1
Indices of pollutant emissions from mines and concentrating mills (according to enterprise data)

Загрязняющее вещество	Выброс, т/год	
	Шахты	ЦОФ
Диоксид азот (NO ₂)	0,029692	165,8887
Диоксид серы (SO ₂)	0,067766	199,9612
Оксид углерода (CO)	0,678335	797,7549
Оксид железа (Fe ₂ O ₃)	0,238986	1,3823
Пыль угольная	0,06035	1129,22

Сведения об авторах:

СУРЖИКОВ Дмитрий Вячеславович, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна, канд. мед. наук, зав. лабораторией экологии и гигиены окружающей среды, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

ОЛЕЩЕНКО Анатолий Михайлович, доктор мед. наук, начальник отдела экологии человека, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Таблица 2
Индексы опасности в контрольных точках при остром и хроническом воздействии выбросов ЦОФ "Абашевская"
Table 2
Hazard indexes at the control points in acute and chronic exposure to emissions of CCM "Abashevskaya"

Контрольные точки в жилой зоне (№ ТВК)	Индекс опасности при остром воздействии	Индекс опасности при хроническом воздействии
1	16,98289	0,374959
2	5,72082	0,409898
3	9,672315	0,394037
4	5,406832	0,401662
5	2,643903	0,33417
6	2,462064	0,294159
7	10,52099	0,475676
8	1,057751	0,193797
9	6,286577	0,429303
10	3,150949	0,351999
11	2,553144	0,324874
12	0,968881	0,187824
13	7,284097	0,439079
14	1,234866	0,212016

Примечание: ТВК - точка воздействия концентрации.
Note: PEC - the point of exposure to concentration.

равный единице, в 1,05-10,5 раза. Это свидетельствует о том, что при максимальной загрузке оборудования выбросы ЦОФ могут создавать в атмосферном воздухе селитебной зоны концентрации токсичных веществ, способные вызывать острые токсические эффекты у постоянно проживающего там населения. В то же время индексы опасности хронического воздействия выбросов обеих ЦОФ находятся на приемлемом уровне и, таким образом, среднегодовые концентрации загрязняющих веществ от углеобогачительных фабрик не вносят значительный вклад в формирование хронической заболеваемости населения рассматриваемых селитебных зон. Что касается индексов опасности острого воздействия, связанных с поступлением в атмосферный воздух токсичных веществ от ЦОФ «Кузнецкая», то они также превышают приемлемое значение индекса риска (в 1,29-7,9 раза) и население микрорайонов, прилегающих к данному промпредприятию, также подвержено высокому риску острых токсических эффектов.

Учитывая малые концентрации канцерогенных веществ, обусловленных выбросами шахт, расчет индивидуальных канцерогенных рисков от шахт является нецелесообразным. Величины канцерогенных

Таблица 3
Индексы опасности в контрольных точках при остром и хроническом воздействии выбросов ЦОФ "Кузнецкая"
Table 3
Hazard indexes at the control points in acute and chronic exposure to emissions of CCM "Kuznetskaya"

Контрольные точки в жилой зоне (№ ТВК)	Индекс опасности при остром воздействии	Индекс опасности при хроническом воздействии
1	4,805263	0,260739
2	4,331155	0,233346
3	2,754391	0,150464
4	5,085314	0,274809
5	4,447205	0,111805
6	7,913459	0,116156
7	2,992753	0,111805
8	1,812506	0,081864
9	2,806475	0,153791
10	2,269985	0,121367
11	1,297137	0,055321

Примечание: ТВК - точка воздействия концентрации.
Note: PEC - the point of exposure to concentration.

рисков, обусловленных выбросами обогатительных фабрик, приведены в таблицах 4 и 5.

Индивидуальный канцерогенный риск, связанный с выбросами ЦОФ «Абашевская», в ряде точек воздействия превышает приемлемое значение, равное 1×10^{-4} (превышение составляет 1,04-2,11 раза). Основной вклад в формирование канцерогенного риска вносят выбросы сажи и бензола. Ингаляционный риск канцерогенного эффекта, вызванный выбросами ЦОФ «Кузнецкая», находится на приемлемом уровне.

В ходе работы было выявлено, что загрязняющие вещества, образующиеся при работе шахт, практически не выбрасываются в атмосферу, так как основные производственные процессы проходят под землей. Это подтверждается анализом рисков здоровью населения, проживающего вблизи этих предприятий. Острые и хронические риски, выраженные через индекс опасности, не превышают 1, а канцерогенные – менее 10^{-4} . Это позволяет охарактеризовать риски от шахт как незначительные.

Риски здоровью населения от выбросов ЦОФ «Кузнецкая» и ЦОФ «Абашевская» достигают приемлемых значений в непосредственной близости от предприятий. Индекс опасности для острого воздействия больше 1, а для хронического воздействия практически не превышает 1. Это говорит о том, что население, проживающее в непосредственной бли-

Information about authors:

SURZHNIKOV Dmitry Vyacheslavovich, doctor of biology, associate professor, head of the laboratory for applied hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

KISLITSYNA Vera Victorovna, candidate of medical sciences, head of the laboratory of ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

OLESHCHENKO Anatoly Mikhailovich, doctor of medical sciences, chief of human ecology department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Таблица 4
Индивидуальный канцерогенный риск,
связанный с выбросами ЦОФ "Абашевская"
Table 4
Individual carcinogenic risk related
to the emissions of CCM "Abashevskaya"

Контрольные точки в жилой зоне (№ ТВК)	Свинец и его соединения	Сажа	Бензол	Суммарно
1	$5,4 \times 10^{-7}$	$1,46 \times 10^{-4}$	$6,48 \times 10^{-5}$	$2,11 \times 10^{-4}$
2	$1,2 \times 10^{-7}$	$1,04 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-5}$	$1,41 \times 10^{-4}$
3	$2,16 \times 10^{-7}$	$1,53 \times 10^{-4}$	$5,79 \times 10^{-5}$	$2,11 \times 10^{-4}$
4	$1,68 \times 10^{-7}$	$7,97 \times 10^{-5}$	$2,06 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4}$
5	$4,8 \times 10^{-8}$	$6,11 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^{-5}$	$7,81 \times 10^{-5}$
6	$6,0 \times 10^{-8}$	$4,34 \times 10^{-5}$	$1,03 \times 10^{-5}$	$5,37 \times 10^{-5}$
7	$3,12 \times 10^{-7}$	$1,18 \times 10^{-4}$	$4,63 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-4}$
8	$1,2 \times 10^{-8}$	$2,26 \times 10^{-5}$	$5,55 \times 10^{-6}$	$2,82 \times 10^{-5}$
9	$2,04 \times 10^{-7}$	$8,06 \times 10^{-5}$	$2,35 \times 10^{-5}$	$1,04 \times 10^{-4}$
10	$8,4 \times 10^{-8}$	$5,18 \times 10^{-5}$	$1,47 \times 10^{-5}$	$6,66 \times 10^{-5}$
11	$4,8 \times 10^{-8}$	$5,31 \times 10^{-5}$	$1,57 \times 10^{-5}$	$6,89 \times 10^{-5}$
12	$1,2 \times 10^{-8}$	$2,44 \times 10^{-5}$	$6,17 \times 10^{-6}$	$3,05 \times 10^{-5}$
13	$1,56 \times 10^{-7}$	$1,33 \times 10^{-4}$	$4,63 \times 10^{-5}$	$1,79 \times 10^{-4}$
14	$2,4 \times 10^{-8}$	$2,57 \times 10^{-5}$	$6,17 \times 10^{-6}$	$3,19 \times 10^{-5}$

Примечание: ТВК - точка воздействия концентрации.
 Note: PEC - the point of exposure to concentration.

зости от ЦОФ, подвергается интенсивному воздействию при активизации отдельных производственных процессов.

Основными загрязняющими веществами, вносящими свой вклад в величину рисков, являются угольная пыль, оксиды азота, диоксид серы. Метан, являющийся специфическим для данного вида дея-

Таблица 5
Индивидуальный канцерогенный риск,
связанный с выбросами ЦОФ "Кузнецкая"
Table 5
Individual carcinogenic risk related
to the emissions of CCM "Kuznetskaya"

Контрольные точки в жилой зоне (№ ТВК)	Свинец и его соединения
1	$8,16 \times 10^{-7}$
2	$6,96 \times 10^{-7}$
3	$3,0 \times 10^{-7}$
4	$8,88 \times 10^{-7}$
5	$1,68 \times 10^{-7}$
6	$1,92 \times 10^{-7}$
7	$1,68 \times 10^{-7}$
8	$1,2 \times 10^{-7}$
9	$3,12 \times 10^{-7}$
10	$2,04 \times 10^{-7}$
11	$8,4 \times 10^{-8}$

Примечание: ТВК - точка воздействия концентрации.
 Note: PEC - the point of exposure to concentration.

тельности загрязняющим веществом, по результатам анализа риска признан мало воздействующим веществом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом угольную промышленность г. Новокузнецка можно охарактеризовать как отрасль, мало влияющую на загрязнение воздуха г. Новокузнецка. Основной вклад в риски здоровью населения вносят ЦОФ, но это влияние носит локальный характер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Avaliani SL, Bezpalko LE, Bobkova TE, Mishina AL. Perspective directions of the development of the methodology of risk analysis in Russia. *Hygiene and sanitation*. 2013; (1): 33-35. Russian (Авалиани С.Л., Безпалько Л.Е., Бобкова Т.Е., Мишина А.Л. Перспективные направления развития методологии анализа риска в России // Гигиена и санитария. 2013. № 1. С. 33-35.)
2. Avaliani SL, Andrianova MM, Pechennikova EV et al. Environment. Assessment of health risk (world experience). Moscow: Consulting Center for Risk Assessment, 1996. 158 p. Russian (Авалиани С.Л., Андрианова М.М., Печеникова Е.В. и др. Окружающая среда. Оценка риска для здоровья (мировой опыт). М.: Консультационный центр по оценке риска, 1996. 158 с.)
3. Zacharenkov VV, Kislitsyna VV. Prioritization of environmental measures based on risk assessment for the health of the population of an industrial city. *Successes of contemporary natural science*. 2014; (2): 12-15. Russian (Захаренков В.В., Кислицына В.В. Определение приоритетности природоохранных мероприятий на основе оценки риска для здоровья населения промышленного города // Успехи современного естествознания. 2014. № 2. С. 12-15.)
4. Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Surzhikov DV, Kislitsyna VV, Korsakova TG, Golikov RA. Assessment of ecological risks associated with air pollution in residential areas of an industrial city. *Academic Journal of Western Siberia*. 2015; 11(5): 52. Russian (Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржииков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г., Голиков Р.А. Оценка экологического риска, связанного с загрязнением воздуха селитебных зон промышленного города // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 5. С. 52.)
5. Paramonova ES, Koskina EV, Glebova LA. Ecological and hygienic problems of the Kemerovo Region. *Environmental protection and natural resource management*. 2013; (2): 42-45. Russian (Парамонова Е.С., Коскина Е.В., Глебова Л.А. Эколого-гигиенические проблемы Кемеровской области // Охрана окружающей среды и природопользование. 2013. № 2. С. 42-45.)
6. Method for calculating the concentrations in atmospheric air of adverse substances contained in the emissions of enterprises (OND-86). Leningrad: Gidrometeoizdat, 1986. 65 p. Russian (Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий (ОНД-86). Л.: Гидрометеоздат, 1986. 65 с.)
7. Guidelines for the assessment of the public health risk when exposed to chemicals polluting the environment: G 2.1.10.1920-04. Moscow: Federal Center for Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health, 2004. 143 p. Russian (Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 2004. 143 с.)

8. Synzynys BI, Tyantova EN, Melekhova OP. Russian Ecological risk. Moscow: Logos Publ., 2005. 96 p. Russian (Сынзыныс Б.И., Тянтлова Е.Н., Мелехова О.П. Экологический риск. М.: Логос, 2005. 96 с.)



Статья поступила в редакцию 23.08.2017 г.

Мартынов И.Д., Флейшман А.Н.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБМОРОКАМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Предмет исследования – изменения показателей variability ритма сердца (ВРС) и системной гемодинамики в ортостазе у пациентов с нейрогенными обмороками (НО), проживающих в условиях промышленного города.

Цель исследования. Выявить нарушения вегетативной регуляции у лиц молодого возраста с нейрогенными обмороками для возможности раннего проведения патофизиологически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Методы исследования. У пациентов молодого возраста с нейрогенными обмороками, жителей города Новокузнецка, определяли спектральные, статистические и нелинейные показатели variability ритма сердца на этапах проведения активной ортостатической пробы. Оценивалась их динамика в пробе с учетом изменений показателей системной гемодинамики и данных, полученных в контрольной группе.

Результаты. У жителей промышленного города нарушение симпатической регуляции определяется уже в молодом возрасте, увеличивая риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения мощности различных показателей спектра variability ритма сердца во время ортостатической пробы позволяют оценить компенсаторные механизмы поддержания адекватного уровня системного кровообращения.

Выводы. С учетом изменений спектральных показателей variability ритма сердца при выполнении активной ортостатической пробы возможен патогенетический подход к раннему выявлению, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: обморок; вегетативная регуляция; variability ритма сердца.

Martynov I.D., Fleishman A.N.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

PECULIARITIES OF AUTONOMOUS REGULATION IN THE PATIENTS WITH SYNCOPE LIVING IN AN INDUSTRIAL CITY

Subject. Changes in heart rate variability and systemic hemodynamics in orthostasis in the patients with neurogenic syncope living in an industrial city.

Objective. To reveal disturbances of autonomous regulation in the patients with syncope at a young age for early conducting pathophysiologically substantiated therapeutic and preventive measures.

Methods. In the young patients with neurogenic syncope who are the residents of Novokuznetsk spectral, statistical and non-linear indices of heart rate variability were determined at the stages of an active orthostatic test. Their dynamics in the sample was assessed taking into account the changes in the indices of systemic hemodynamics and data obtained in the control group.

Results. In the residents of an industrial city, the disturbance of sympathetic regulation was determined already at a young age, increasing the risk of early development of cardiovascular diseases. Changes in the power of various parameters of the spectrum of heart rate variability during an orthostatic test make it possible to evaluate compensatory mechanisms for maintaining an adequate level of systemic circulation.

Conclusions. Taking into account the changes in the spectral indices of heart rate variability during an active orthostatic test, a pathogenetic approach to the early detection, treatment and prevention of cardiovascular diseases is possible.

Key words: syncope; autonomous regulation; heart rate variability.

Нейрогенные обмороки являются частым проявлением вегетативной дисфункции и обычно наблюдаются у молодых людей, не имеющих признаков органического поражения сердца. Не влияя на жизненный прогноз, они ухудшают качество жизни, не позволяют заниматься определенными видами трудовой деятельности. Внезапная потеря сознания может приводить к частым травмам, которые регистрируются у 30 % пациентов [1].

Для обследования пациентов с подозрением на нейрогенные обмороки наиболее широко используется пассивная ортостатическая проба (тилт-тест), позволяющая подтвердить диагноз по изменению гемодинамических показателей. Однако в 30 % случаев причина обмороков остается не выявленной [2]. Существует потребность в дополнительных диагностических методиках, позволяющих оценить механизмы регуляции гемодинамики и возможности компенса-

торных реакций в поддержании адекватного уровня церебрального кровообращения при ортостатических нагрузках у больных с обмороками.

Активная ортостатическая проба физиологична и, в отличие от тилт-теста, не требует дополнительного оборудования, что обеспечивает ее доступность и легкость применения. Использование вариабельности ритма сердца во время выполнения пробы позволило увеличить ее информативность, определить степень напряжения регуляторных систем при стрессовом воздействии, реакцию симпатoadренальной системы.

В проводимых ранее исследованиях изменений вариабельности сердечного ритма использовались различные способы анализа кардиоинтервалограмм, что часто приводит к разночтениям при обсуждении результатов [3]. При проведении спектрального анализа, как правило, учитывается только соотношение показателей, отражающее симпто-вагальные взаимоотношения, в то время как оценка изменений мощности колебаний в различных частотных диапазонах может быть не менее эффективна для оценки регуляторных влияний на систему кровообращения. В доступных литературных источниках не найдены работы по оценке особенностей вегетативной регуляции у жителей промышленных городов, страдающих от воздействия неблагоприятных экологических факторов, что также предопределяет актуальность данного исследования.

Цель исследования — выявить особенности вегетативной регуляции при выполнении активной ортостатической пробы у больных молодого возраста с обмороками, проживающих в условиях промышленного города.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В лаборатории медленноволновых процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» были обследованы 48 пациентов молодого возраста, проживающих в городе Новокузнецке. Нейрогенные обмороки диагностировались согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2009) на основе наличия типичных триггерных факторов и характерных симптомов пресинкопального периода. У обследуемых пациентов отсутствовали данные за кардиальные, неврологические или иные причины синкопов по данным опроса и дополнительных методов обследования — электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультраз-

вуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) и других.

Критериями исключения из исследования были: нарушения ритма сердца и внутрисердечной проводимости, наличие искусственного водителя ритма сердца, прием бета-адреноблокаторов, снижающих точность и чувствительность методики.

Средний возраст, рост и вес обследуемых из группы больных составили 24,2 (0,85) года, 1,7 (0,2) м и 64 (2,7) кг соответственно. Группа состояла из 26 женщин и 22 мужчин. На момент исследования все пациенты имели нормальное артериальное давление (АД) и не принимали каких-либо лекарственных средств, с момента последнего обморока прошло не менее трех дней. Группу здоровых обследуемых составили 30 добровольцев (15 мужчин и 15 женщин), не предъявлявших каких-либо жалоб и не имевших эпизодов потери сознания в анамнезе. Средний возраст, рост и вес в группе здоровых составили 23 (0,7) года, 1,7 (0,2) м, 64,7 (3,2) кг соответственно.

На компьютерном электрокардиографе «Нейрософт-Полиспектр 8Е» выполнялась запись пятиминутных участков кардиоритма (содержащих по 256 межсистолических интервалов) во II стандартном отведении с последующей спектральной обработкой методом быстрого преобразования Фурье и выделением волн в частотных диапазонах: Very Low Frequency (VLF) — диапазон очень низкой частоты 0,004-0,08 Гц; Low Frequency (LF) — диапазон низкой частоты 0,09-0,16 Гц; High Frequency (HF) — высокочастотные колебания 0,17-0,5 Гц. Использовались значения максимальной амплитуды спектральных пиков ($mc^2/Гц$). Для лиц молодого возраста нормальные показатели VLF находятся в диапазоне 30-130 $mc^2/Гц$, LF — в диапазоне 15-30 $mc^2/Гц$, HF — 15-35 $mc^2/Гц$. HF отражает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, колебания LF связаны с симпатическим вазомоторным влиянием, VLF — многокомпонентный показатель, включающий эрготропные влияния надсегментарных вегетативных центров.

Оценивались статистические характеристики вариабельности ритма сердца (ВРС): RRNN — средняя длительность RR-интервалов и SDNN — стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, отражают конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм. Нормальные показатели в положении лежа находятся в диапазоне 0,834-1,004 с для RRNN, 0,043-0,069 с для SDNN. Кроме того, в каждой кардиоинтервалограмме содержатся элементы нестационарности (фрактальные компоненты). Для их оценки использовался параметр нелинейной динамики DFA (detrended fluctuation analysis), позволяющий оценить вегетативный тонус, состояние эйготонии определяется в диапазоне 0,75-0,85, большие значения свидетельствуют о симпатикотонии.

Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт. ст.), а также частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) при помощи автоматического тонометра. Для оцен-

Корреспонденцию адресовать:

МАРТЫНОВ Илья Дмитриевич,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кулузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КПГПЗ».
Тел.: 8 (3843) 79-66-54; +7-950-585-32-23.
E-mail: mart-nov@yandex.ru

ки параметров системной гемодинамики рассчитывались: пульсовое давление (ПД) как разность САД и ДАД; среднединамическое давление (СДД) рассчитывалось по формуле: $СДД = ДАД + (0,042 \times ПД)$. Систолический объем (СО) рассчитывался по формуле Стара: $СО = (101 - 0,5 \times ПД) - (0,6 \times ДАД) - 0,6 \times В$ (мл), где В – возраст (лет); минутный объем крови (МОК) – по формуле: $МОК = СО \times ЧСС$ (мл); по формуле Пуайзеля рассчитывалось периферическое сосудистое сопротивление (ПСС): $ПСС = (СДД \times 1330 \times 60) / МОК$.

Исследование проводилось в первой половине дня в тихой проветриваемой комнате. После предварительного десятиминутного отдыха в положении лежа на спине регистрировались пятиминутный участок кардиоритма, АД и ЧСС. Затем испытуемые самостоятельно быстро без задержки переходили в положение стоя. В ортостазе находились в течение 5 минут расслабленно без напряжения мышц, в течение которых регистрировалась ВРС. Гемодинамические параметры были сопоставимы во времени между собой и фиксировались в первые 30 секунд от начала ортостаза и в конце пробы.

Добровольцы были проинформированы о протоколе исследования и дали письменное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена биоэтическим комитетом НИИ КППЗ. Все испытуемые получили указание за 12 часов перед исследованием воздержаться от употребления кофеина и алкогольных напитков, за 4 часа воздержаться от приема пищи и выполнения какой-либо активной деятельности, а также не курить в день исследования.

Данные были обработаны на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20. Различия признаков между группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, значимость изменений показателей в каждой из исследуемых групп во время пробы определяли критерием Уилкоксона. Данные представлены в виде медиан (Me) и квартилей (25 и 75%). Для всех тестов статистически достоверными считались различия, уровень значимости которых отвечал условию $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У обследуемых из группы здоровых и группы больных с нейрогенными обмороками (НО) исходно в положении лежа гемодинамические показатели не различались и соответствовали возрастной норме. Отсутствие значимых изменений гемодинамических показателей в межприступном периоде упоминается в других работах, посвященных исследованию регуляции кровообращения у больных с НО [4].

Статистически значимые различия между группами определялись по спектральному показателю HF ВРС ($p = 0,029$), который был повышен в группе больных с обмороками (в среднем $49 \text{ мс}^2/\text{Гц}$), что свидетельствует об усилении парасимпатического влияния на кардиоритм. Более низкий SDNN в группе здоровых ($p = 0,006$) указывает на усиление центральных эрготропных влияний. Вместе с тем, показатель DFA в обеих группах находился в диапазоне значений, указывающих на эйтотонию.

После перехода в положение стоя у больных с обмороками наблюдалось снижение мощности колебаний ВРС во всех частотных диапазонах ($p < 0,01$). Снижение показателей VLF и LF произошло более чем на 50 %, HF – более чем на 90 %. У здоровых обследуемых наблюдалось увеличение LF и уменьшение HF-показателя, VLF статистически незначимо снижался (рис.).

Михайлов В.М. у больных с вегетативной нейропатией, в частности у больных сахарным диабетом, описывает снижение мощности ВРС во всех частотных диапазонах, отсутствие прироста LF-компонента при вставании, что является отражением нарушенной реакции симпатического звена или сниженной чувствительности барорефлекса [5].

Схожую с диапазоном LF вариабельности ритма сердца частоту (приблизительно 10-секундный период) имеют ритмические колебания АД, формирующиеся под влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы [6]. Снижение симпатического вазомоторного влияния при переходе в положение стоя у больных с нейрогенными обмороками не позволяет адаптировать сосудистый тонус к перераспределению объема крови под воздействием сил гравитации. У обследованных нами больных с НО происходило снижение периферического сосудистого сопротивления после перехода в положение стоя ($p = 0,01$).

Согласно наблюдениям В.Н. Швалева с соавторами, инволюционные изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы обнаруживаются и нарастают у людей после 35-40 лет [7]. Очаговые нарушения симпатических нервных сплетений сердца способствуют частым сокращениям миокарда, могут вызывать фибрилляцию желудочков сердца. Раннее возрастное снижение симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему было подтверждено при диагностике начальных стадий гипертонической болезни.

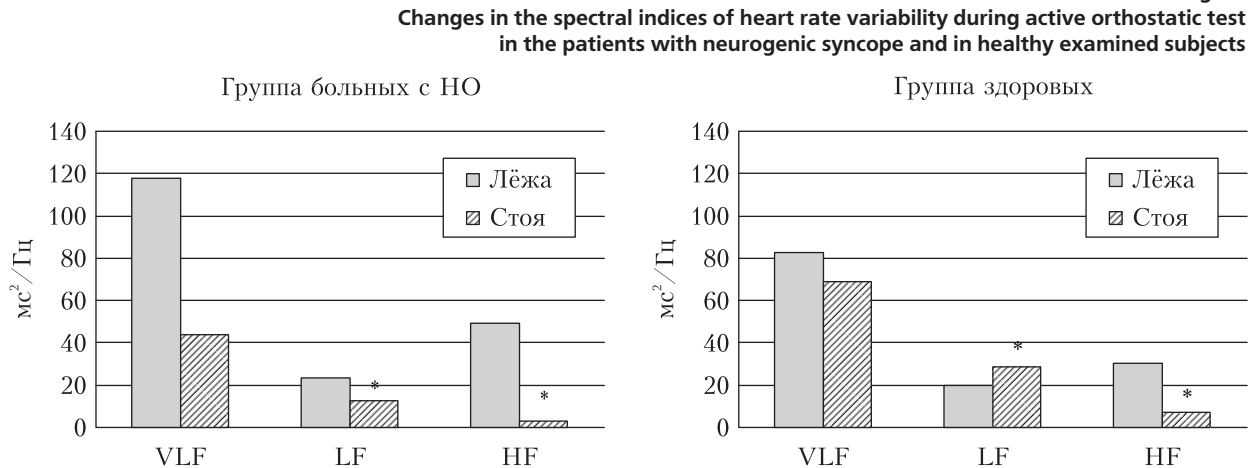
В проведенном исследовании снижение симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему у пациентов с нейрогенными обмороками определялось в более молодом возрасте. Возможной причиной столь раннего развития регуляторных нарушений может являться проживание обследуемых лиц в условия промышленного города с менее благоприятной экологической обстановкой.

Сведения об авторах:

МАРТЫНОВ Илья Дмитриевич, научный сотрудник, лаборатория физиологии медленноволновых процессов, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: mart-nov@yandex.ru

ФЛЕЙШМАН Арнольд Наумович, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии медленноволновых процессов, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: anf937@mail.ru

Рисунок
Изменения спектральных показателей variability ритма сердца при выполнении активной ортостатической пробы у больных с нейрогенными обмороками и у здоровых обследуемых
Figure



После денервации сердца преимущественную роль в регуляции сердечной деятельности приобретает реагирование миокарда на катехоламины, вырабатываемые надпочечниками и доставляемые кровью, и в большей степени проявляется значение миогенной регуляции миокарда [1, 4].

Ранее было установлено, что у больных с обмороками снижен уровень содержания норадреналина в плазме крови в положении лежа и недостаточный его прирост в положении стоя [8]. Выявлена корреляционная связь между такими показателями, как мощность низкочастотных (LF) колебаний ВРС и уровень норадреналина в плазме крови. Стоит отметить, что изменения мощности колебаний очень низкой частоты (VLF) в данном исследовании не учитывались.

У обследованных нами больных с обмороками наблюдалось снижение SDNN и спектрального показателя VLF во время пробы, свидетельствующее о снижении возможности центральной регуляции работы сердца. Кроме того, описаны влияния на колебания VLF ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрации катехоламинов в плазме, участвующих в длительных компенсаторных реакциях у больных с нарушениями вегетативной регуляции [3, 6]. Нарушение симпатической иннервации надпочечников может приводить к снижению секреции катехоламинов. В этих условиях автономный контур регуляции остается единственным механизмом, позволяющим сохранять достаточный уровень системного АД.

Снижение HF после перехода в вертикальное положение в группах больных с обмороками и здоровых обследуемых свидетельствует об универсальном приспособительном характере ответа через автономный контур регуляции.

Динамика изменений HF на ортостаз в группах была схожей, однако более выраженное снижение показателя парасимпатической активности у больных с НО позволяло сохранять относительное симпатическое преобладание. Показатель DFA смещался в сторону симпатикотонии.

Большинство авторов указывают на увеличение низкочастотных колебаний в спектре ВРС после перехода в положение стоя, предполагая активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы [5, 6]. Найденная закономерность, характеризующая вегетативный ответ во время ортостатической пробы в виде увеличения показателя LF/HF, представляется нам недостаточной. Рекомендуется оценивать изменения спектральных показателей в сравнении с исходными значениями (зарегистрированными в положении лежа), а не с позиции конечного преобладания симпатического либо парасимпатического влияния.

Погодина А.В. с соавторами описывает предшествующее развитию кардиоингибиторных обмороков у детей и подростков прогрессирующее увеличение ЧСС, возникающее на фоне нарастающей симпатической активации. Вслед за этим происходит резкий сдвиг регуляторного контроля работы сердца в сторону парасимпатического звена, манифестирующий урежением частоты ритма и, в некоторых случаях, миграцией основного пейсмекера, предваряющими собственно кардиоингибцию [9]. Согласно полученным в данной работе результатам, у больных с НО увеличение ЧСС связано не с симпатической активацией, а со снижением тонического вагального влияния на сердце (показатель HF variability ритма сердца).

Увеличение ЧСС способствует увеличению МОК в вертикальном положении, однако длительность сер-

Information about authors:

MARTYNOV Ilya Dmitrievich, research associate, the laboratory of physiology of slow wave processes, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: mart-nov@yandex.ru

FLEISHMAN Arnold Naumovich, MD, professor, head of the laboratory of physiology of slow wave processes, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: anf937@mail.ru

дечного цикла укорачивается, главным образом за счет диастолической паузы, поэтому длительность периода заполнения уменьшается и сокращение начинается при меньшей исходной длине мышечного волокна, что, согласно закону Старлинга, будет сопровождаться меньшей силой сокращений. Лишь стимуляция симпатических волокон, которыми обильно снабжен миокард желудочков, позволяет значительно увеличить скорость и силу сокращений [10].

У больных с НО после перехода в вертикальное положение МОК компенсировался за счет увеличения ЧСС, возникающего на фоне снижения тонического вагального влияния на сердце, однако, учитывая вышесказанное, одновременное уменьшение показателя симпатической активности LF делает этот механизм компенсации ненадежным.

Важным условием возникновения обморока является рефлекторное первичное повышение частоты сокращений желудочков сердца в ответ на снижение преднагрузки в условиях ортостаза. Перемещение крови в сосуды нижних конечностей и уменьшение венозного возврата к сердцу приводит к падению наполнения левого желудочка. Для поддержания стабильного уровня системного АД увеличивается ЧСС и сократимость миокарда, что может способствовать дополнительному снижению конечного диастолического объема [10].

При интенсивном сокращении опорожненного левого желудочка чрезмерная активация рецепторов его деформации запускает рефлекс Бецоляда-Яриша. Избыточный поток афферентных импульсов от механорецепторов левого желудочка приводит к вагус-опосредованной брадикардии, одновременно происходит торможение сосудосуживающего центра, вызывая резкое падение симпатического тонуса сосудов, их дилатацию, артериальную гипотензию и, в итоге, церебральную гипоперфузию [3, 4].

Барсуков А.В. с соавторами при повторном обследовании через год после тилт-положительных результатов у больных обнаружили четкую тенденцию к развитию хронотропной недостаточности с невозможностью достижения в период тилт-теста пиковой

ЧСС, необходимой для запуска цепи рефлекторных реакций, конечным звеном которой является развитие синкопального состояния [4]. Это может быть причиной невысокой прогностической ценности тилт-теста в отношении предсказания как спонтанных синкопальных эпизодов, так и результатов повторно проводимого тилт-теста. В нашем исследовании выраженное снижение HF-компонента спектра, показателя парасимпатической активности, являлось типичным и устойчивым признаком, что позволяет расценивать его как важный прогностический критерий.

Выраженность изменений ЧСС определялась изменением мощности колебаний очень низкой частоты диапазона ВРС. Именно снижение мощности колебаний диапазона VLF приводило к возникновению ортостатической тахикардии. Помимо этого, связь колебаний очень низкой частоты с изменением концентрации катехоламинов в плазме крови и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы свидетельствует о нарушении механизмов длительной компенсации к ортостатическим нагрузкам у больных с вегетативной недостаточностью, тем самым увеличивается риск возникновения повторных эпизодов синкопальных состояний.

ВЫВОДЫ:

В проведенном исследовании показано:

1. Нарушение симпатической вазомоторной регуляции, типичное для больных с вегетативной недостаточностью, определяется у жителей промышленного города уже в молодом возрасте.
2. Снижение симпатического влияния способствует раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Разработанный способ диагностики вегетативных нарушений на основе спектрального анализа ВРС позволяет выделить группу лиц с высоким риском возникновения нейрогенных обмороков с целью раннего проведения адекватных лечебных и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD et al. ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 1; 70(5): e39-e110.
2. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) / the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009; (21): 2631-2671.
3. Martynov ID, Fleishman AN. Disturbances of autonomous regulation and compensatory possibilities at orthostatic loads in the patients with neurogenic syncope (based on the spectral analysis of heart rate variability). *Herald of science of Siberia*. 2015; (1): 303-313. Russian (Мартынов И.Д., Флейшман А.Н. Нарушения вегетативной регуляции и компенсаторные возможности при ортостатических нагрузках у больных с нейрогенными обмороками (на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца) // Вестник науки Сибири. 2015. № 1. С. 303-313.)
4. Syncope in clinical practice. Shutov SB, editor. St. Petersburg, 2009. 336 p. Russian (Синкопальные состояния в клинической практике / под ред. С.Б. Шугова. СПб., 2009. 336 с.)
5. Mikhailov VM. Heart rate variability. Experience of practical application. Ivanovo, 2000. 200 p. Russian (Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново, 2000. 200 с.)
6. Baevsky RM, Ivanov GG, Gavrilushkin AP, Dovgalevsky PYa, Kukushkin YuA, Mironova TF et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems. Part 1. *Herald of arrhythmology*. 2002; (24): 65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Часть 1 // Вестник аритмологии. 2002. № 24. С. 65-86.)

7. Shvalev VN, Reutov VP, Sergienko VB, Rogoza AN, Masenko VP, Ansheles AA. Mechanisms of the development of cardiac diseases in age-related disorders of the nervous system. *Kazan medical journal*. 2016; 97(4): 598-606. Russian (Швалеv В.Н., Реутов В.П., Сергиенко В.Б., Порожа А.Н., Масенко В.П., Аншелес А.А. Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы //Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 4. С. 598-606.)
8. Albitskaya KV, Kuchinskaya EA, Kheimets GI, Loladze NV, Pevzner AV, Rogoza AN et al. State of myocardial sympathetic innervation according to the data of isotope scanning with ¹²³I-metaiodobenzyl guanidine in patients with vasovagal syncope. *Herald of arrhythmology*. 2007; (50): 11-15. Russian (Альбицкая К.В., Кучинская Е.А., Хеймец Г.И., Лоладзе Н.В., Певзнер А.В., Порожа А.Н. и др. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии ¹²³I-метайодбензилгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками //Вестник аритмологии. 2007. № 50. С. 11-15.)
9. Pogodina AV, Dolgikh VV, Valyavskaya OV. Electrocardiography patterns of tilt-induced cardioinhibitory syncope in children and adolescent. *Russian cardiology journal*. 2012; (2): 49-54. Russian (Погодина А.В., Долгих В.В., Велявская О.В. Электрокардиографическая характеристика тилт-индуцированных кардиоингибиторных обмороков у детей и подростков //Российский кардиологический журнал. 2012. № 2. С. 49-54.)
10. Guidelines to cardiology in four volumes. Vol. 1. Physiology and pathophysiology of the cardiovascular system. Chazov EI, editor. Moscow: Practice Publ., 2014. 395 p. Russian (Руководство по кардиологии в четырех томах. Т. 1. Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы /под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. 395 с.)

Статья поступила в редакцию 2.09.2017 г.

Михайлова Н.Н., Бондарев О.И., Бугаева М.С.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОКОНИОЗЕ

Предмет исследования – патоморфологические изменения сосудов сердца и легких при пневмокониозе.

Цель исследования. Изучение морфологических изменений стенки сосудов сердца и легких в динамике развития пневмокониотического процесса.

Методы исследования. Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование аутопсийного материала сосудов сердца и легких, полученного при проведении 60 судебно-медицинских экспертиз шахтеров, имевших различный стаж работы. Для исследования ранних морфологических изменений сосудов сердечной мышцы и легких, развивающихся при длительном воздействии пылевого фактора, проведен эксперимент на белых лабораторных крысах-самцах, которые подвергались ингаляционному воздействию в затравочной камере угольно-породной пыли угля марки газово-жирный. Общая продолжительность эксперимента составила 12 недель.

Основные результаты. В условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли в сосудах сердца и легких отмечалось формирование однотипных патологических изменений в виде эндотелиоза, гипертрофии медиального слоя, утолщения стенки, периваскулярного фиброза. Данные нарушения начинали отмечаться у шахтеров, имевших стаж работы в подземных условиях более 5 лет, и прогрессировали с увеличением стажированности, приводя к ремоделированию сосудов различного диаметра. Аналогичные нарушения структуры сосудов сердца и легких формировались при экспериментальном моделировании пневмокониоза. Морфологические изменения начинали развиваться после 3-й недели воздействия угольно-породной пыли и достигли максимальной степени выраженности к 12-й неделе эксперимента.

Область применения. Полученные результаты диктуют необходимость определения ранних изменений в сосудах сердечной мышцы и легких своевременной диагностики и профилактики формирующихся нарушений.

Заключение. Длительное воздействие угольно-породной пыли является фактором риска развития морфологических нарушений в сосудах сердца и легких.

Ключевые слова: пневмокониоз; сосуды сердечной мышцы; сосуды легких; эндотелиоз.

Mikhailova N.N., Bondarev O.I., Bugaeva M.S.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,

Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training –

a branch of the «Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education», Novokuznetsk, Russia

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE VESSELS OF THE HEART AND THE LUNGS IN PNEUMOCONIOSIS

Subject – pathomorphological changes in the vessels of the heart and the lungs in pneumoconiosis.

Objective. The study of the morphological changes in the wall of the vessels of the heart and the lungs in the dynamics of the development of the pneumoconiotic process.

Methods. A histological and morphometric study of the autopsy material of the heart and lung vessels that was obtained in carrying out 60 forensic tests of the miners who had different length of the work was carried out. To study the early morpho-

logical changes in the vessels of the cardiac muscle and of the lungs that develop with prolonged exposure to a dusty factor an experiment was carried out on white laboratory male rats, which were exposed to inhalation of the coal-rock dust of the gas fatty type in a priming chamber. The total duration of the experiment was 12 weeks.

Main results. In the conditions of the prolonged exposure to coal-rock dust on the body in the vessels of the heart and the lungs we observed the formation of similar pathological changes in the form of endotheliosis, hypertrophy of the medial layer, thickening of the wall, perivascular fibrosis. These disturbances began to be noted in the miners who had worked in underground conditions for more than 5 years and progressed with an increasing of the length of the work that led to the remodeling of the vessels of different diameters. Similar disorders of the structure of the vessels of the heart and of the lungs were formed during the experimental pneumoconiosis modeling. Morphological changes began to develop after 3 weeks of exposure to coal-rock dust and reached a maximum degree of expression by the 12th week of the experiment.

Area of application. The results dictate the need to determine the early changes in the vessels of cardiac muscle and lungs for timely diagnosis and prevention of emerging disorders.

Conclusions. The long-term exposure to coal-rock dust is a risk factor for the development of morphological disturbances in the vessels of the heart and lungs.

Key words: *pneumoconiosis; vessels of cardiac muscle; vessels of lungs; endotheliosis.*

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2010 г. по уровню смертности от патологий органов кровообращения Россия занимала место в группе наиболее неблагополучных стран [1]. Патология гемодинамической системы с изменением структуры сосудистой стенки часто рассматривается в качестве пускового механизма развития многих патологических изменений. В литературе последних лет большое внимание уделяется изменениям эндотелиального слоя сосудов, вошедшим в терминологическую группу эндотелиозов. Профессиональные факторы могут спровоцировать повреждение эндотелия, при этом создается относительно устойчивый дисбаланс вазоактивных веществ, в результате чего развиваются условия для развития сосудистой недостаточности, приводящие впоследствии к основному патогенетическому механизму повреждения ткани внутренних органов с провоцирующей фиброгенной дегенерацией. Поврежденные эндотелиальные клетки обуславливают дисфункцию многих систем организма с развитием органной недостаточности [2, 3]. Изменение морфогистоструктуры сосудов, так называемое ремоделирование, связано не только с различными факторами риска развития поражения сосудов органов-мишеней, но и долгосрочными изменениями во всей сосудистой системе, приводящими на начальных стадиях к функциональным малозаметным нарушениям органов, а в дальнейшем — к грубым органным перестройкам с неполноценностью того или другого органа.

Доказано, что эндотелиальный компонент занимает видное место в вегетативной функции и может оказывать определенное влияние на кровеносный сосуд. Материалы исследований последнего времени дают основания считать, что эндотелий модулирует реактивность гладких миоцитов сосудистой стенки. Модулирующее влияние эндотелия на гладкие миоциты не только с помощью химических, но и механических факторов осуществляется различными пу-

тами, среди которых, по общей оценке, ведущее значение имеют миоэндотелиальные контакты. Эндотелиальные клетки рассматриваются как матричная зона практически любого органа, как источник его репаративных процессов. Реализация этих возможностей может быть доказана благодаря наличию в эндотелиальном слое клеток, способных к пролиферации и дифференцировке в другие гистогенетические генерации с изменением морфофенотипа клеток. По мнению отечественных и зарубежных исследователей, изменения эндотелия сопровождаются возникновением дезорганизации сосудистого гистона с повреждением сосудистой стенки, сопровождаемая изменением молекул клеточной кооперации [4-6].

В связи с этим огромное значение приобретает расширение представления о патогенезе органных изменений у работников угольной промышленности, более точная идентификация, прогнозирование и доклиническая диагностика сосудистых факторов риска, что, несомненно, может способствовать разработке целенаправленных мер ранней диагностики поражений и профилактики заболеваний, связанных с пылевым фактором.

В связи с этим **целью** настоящей работы явилось изучение морфологических изменений стенки сосудов сердца и легких в динамике развития пневмоко-ниотического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование сердечной и легочной ткани 60 случаев судебно-медицинских экспертиз шахтеров, погибших в техногенной катастрофе, которые проходили периодические медицинские осмотры и были признаны годными к работе. Средний возраст шахтеров находился в пределах 22-64 лет ($39,3 \pm 2,1$), стаж работы во вредных условиях — 0,5-30 лет ($16,4 \pm 2,0$).

Все шахтеры искусственно были разделены на группы по возрасту. К I группе были отнесены лица, имеющие подземный стаж работы от 5 до 9 лет ($n = 15$), ко II — стаж от 10 до 20 лет ($n = 21$), в III группу вошли шахтеры со стажем работы более 20 лет ($n = 24$).

Группа контроля была сформирована из 25 судебно-медицинских экспертиз погибших при автодо-

Корреспонденцию адресовать:

МИХАЙЛОВА Надежда Николаевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КППЗ».
Тел.: +7-903-908-38-59.
E-mail: napmih@mail.ru

рожной катастрофе мужчин г. Новокузнецка, находившихся в возрасте не старше 30 лет и не имевших органичной патологии.

Для гистологического и морфометрического исследования использовался аутопсийный материал, представленный участками сердечной мышцы и легочной ткани с фрагментами гемодинамической системы.

С целью изучения ранних морфологических изменений сосудов (артерий) сердечной мышцы и легких, формирующихся при длительном вдыхании угольно-породной пыли (УПП), проведен эксперимент на белых лабораторных крысах-самцах 2 групп: опытной ($n = 90$) и контрольной ($n = 45$). Животные опытной группы подвергались ингаляционному воздействию в затравочной камере УПП угля марки газово-жирный с размером пылевых частиц до 5 микрон в средней концентрации 50 мг/м^3 . Запыление проводили 5 раз в неделю по 4 часа в интермиттирующем режиме. Общая продолжительность эксперимента составила 12 недель. Контрольные животные находились в равной по объему камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без поступления УПП. Для гистологического исследования морфологических изменений сосудов сердца и легких у крыс экспериментальной и контрольной групп через 1, 3, 6, 9 и 12 недель эксперимента, после декапитации, которую проводили под эфирным наркозом, забирали фрагменты легких и сердца.

Эксперименты проводили в соответствии с международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and Use animals» (Страсбург, 1986), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ № 755 от 12.08.1977; приказ № 1179 от 10.10.83).

Приготовление гистологических образцов тканей было стандартным. Кусочки органов фиксировали в нейтральном 12 % формалине. Далее материал промывали, обезжовивали в спиртах возрастающей концентрации. Для гистологической окраски тканей применялись основные и дополнительные красители: окраски гематоксилин-эозином, пикрофуксинном по Ван-Гизону, азаном по Гайденайну, трехцветной окраской по Массону, окраской по Вейгерту и Гомори. Микроскопирование и микрофотосъемка гистологических препаратов проводились с помощью микроскопа Olympus CX31 RBSF (Германия) при увеличении окуляра 10×20 и объектива 20, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией.

Морфометрические измерения сосудов сердца и легких шахтеров проводились с использованием программы Bio Vision 4.0 серии. В сосудах сердца изме-

ряли площадь клеток эндотелиального слоя, толщину стенки сосудов, толщину периваскулярного фиброза. В сосудах легких — толщину эндотелия, гладкомышечного слоя и периваскулярного фиброза. Линейные размеры в гистологических образцах измеряли многократно, в среднем 10 раз, в связи с чем количество измерений в несколько раз превышало количество исследуемых объектов.

Морфометрического измерения гемодинамических структур в эксперименте не проводилось. Степень выраженности изменений в сосудах сердца и легких опытной группы животных оценивалась полуколичественным методом по балльной системе: 0 баллов — отсутствие изменений, 1 балл — минимальные, 2 балла — умеренно выраженные, 3 балла — выраженные изменения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли средние значения показателей (M) и стандартные ошибки среднего значения ($\pm m$). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении значений переменной различие между группами оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологические и морфометрические исследования сосудов сердца шахтеров, имевших стаж работы от 5 до 9 лет, показали развитие гипертрофии эндотелиальных клеток с признаками увеличения ядерного компонента клетки и гиперхромии ядра, отмечалось взбухание клеток в просвет сосудов с явлениями ядерной дезориентации по отношению к их стенке, что приводило к увеличению общей площади эндотелиоцитов (табл. 1). Ядра эндотелиоцитов имели различную плотность, контуры кариолеммы были неровные, частично размытые. Нередко рядом с измененными клетками располагались мелкие зоны с признаками отека и фенестрации, сопровождающиеся деструкцией цитолеммы и кариолеммы. Данные признаки вероятнее всего свидетельствовали о возрастании функциональной активности внутриклеточных структур эндотелиоцитов в условиях повышенной пылевой нагрузки. Отмечалось увеличение общей толщины стенки самих сосудов, в большей степени из-за гипертрофических изменений медиальной оболочки (табл. 2). Аналогичные изменения всех структур кардиососудов наблюдались у экспериментальных животных, подвергающихся воздействию УПП на протяжении 3-6 недель (1 балл).

Сведения об авторах:

МИХАЙЛОВА Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: narmih@mail.ru

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

БУГАЕВА Мария Сергеевна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория патологической анатомии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: bugms14@mail.ru

Таблица 1
Диаметроассоциированные значения площади эндотелиоцитов сосудов сердца (M ± m)
Table 1
Diametrically associated values of the area of endotheliocytes of the heart vessels (M ± m)

Наружный диаметр сосудов (µm)	Площадь эндотелиоцитов сосудов сердца (µm)			
	Группа контроля	I группа шахтеров	II группа шахтеров	III группа шахтеров
<50	25 ± 3,29	32,79 ± 4,72*	54,9 ± 5,43*	41,63 ± 2,99*
>50-<100	32,17 ± 2,59	40,59 ± 3,24*	56,51 ± 4,16*	75,91 ± 6,4*
>100-<200	40,53 ± 3,88	51,17 ± 4,9	79,19 ± 5,42*	89,54 ± 6,63*
>200	52,35 ± 7,62	65,95 ± 9,48	49,56 ± 2,83	82,89 ± 11,46*

Примечание: * - при $p < 0,05$ достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой.

Note: * - for $p < 0,05$ reliable data differences compared with the control group.

Таблица 2
Диаметроассоциированные значения толщины стенки сосудов сердца (M ± m)
Table 2
Diametrically associated values of the thickness of the wall of the heart vessels (M ± m)

Наружный диаметр сосудов (µm)	Толщина стенки сосудов сердца (µm)			
	Группа контроля	I группа шахтеров	II группа шахтеров	III группа шахтеров
<50	11,05 ± 0,71	14,25 ± 0,89*	16,25 ± 0,82*	13,91 ± 0,6*
>50-<100	11,22 ± 0,39	14,38 ± 0,49*	19,33 ± 0,7*	19,59 ± 0,58*
>100-<200	16,48 ± 0,71	20,99 ± 0,88*	30,16 ± 1,2*	32,69 ± 1,22*
>200	49,3 ± 1,03	61,63 ± 1,59*	66,2 ± 4,85*	44,78 ± 3,07

Примечание: * - при $p < 0,05$ достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой.

Note: * - for $p < 0,05$ reliable data differences compared with the control group.

Таблица 3
Диаметроассоциированные значения толщины периваскулярного фиброза сосудов сердца (M ± m)
Table 3
Diametrically associated values of the thickness of perivascular fibrosis of the heart vessels (M ± m)

Наружный диаметр сосудов (µm)	Толщина периваскулярного фиброза сосудов сердца (µm)			
	Группа контроля	I группа шахтеров	II группа шахтеров	III группа шахтеров
<50	-	25,3 ± 2,36	37,9 ± 3,23	38,53 ± 2,06
>50-<100	-	34,31 ± 1,66	49,02 ± 1,93	59,35 ± 2,41
>100-<200	-	49,36 ± 1,86	75,13 ± 4,45	83,68 ± 3,23
>200	14,33 ± 1,3	41,1 ± 4,12*	93,35 ± 4,75*	57,53 ± 3,85*

Примечание: * - при $p < 0,05$ достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой.

Note: * - for $p < 0,05$ reliable data differences compared with the control group.

Стажированность сопровождалась нарастанием вышеупомянутых изменений (табл. 1, 2). При исследовании сосудов сердца шахтеров, имевших стаж работы в подземных условиях от 10 до 20 лет, и в эксперименте на протяжении 6-9 недель, было отмечено незначительное увеличение общего количества эндотелиоцитов и их площади, патологические изменения прогрессировали (табл. 1). В патологический процесс были вовлечены также мышечные волокна средней оболочки, наблюдалось незначительное изменение их гистоструктуры в виде патологической извитости, фрагментации, очагового миолиза. Характерно поражение наружного слоя сосудистой стенки в виде прогрессирующего отека с просветлением и дисконкомплексацией цитоплазмы. В различных слоях сосудов появлялась очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Степень выраженности данных морфологических изменений у животных экспериментальной группы оценивалась в 2 балла.

Увеличение стажа работы до 20 лет, а также продолжительности воздействия УПП в эксперименте до 12 недель, приводило к развитию значительных изменений в кардиосоудах (3 балла), захватывающих все слои сосудистой стенки (табл. 1, 2).

Развитие периваскулярного фиброза отмечалось во всех исследуемых группах шахтеров. В значительной степени он проявлялся у стажированных лиц и у животных после 12-й недели пылевого воздействия (3 балла), размеры его превосходили толщину стенки сосудов (табл. 3).

Гистологические и морфометрические исследования сосудов легких у шахтеров носили аналогичный изменениям сосудов сердца характер с полной корреляцией линейных размеров в зависимости от диаметра сосудов. Полученные данные можно проследить в таблице 4.

ВЫВОДЫ:

1. Морфологические изменения стенки сосудов, формирующиеся в условиях различной длительности пылевой нагрузки в виде эндотелиоза, диффузной гипертрофии гладкомышечного компонента медиального слоя, утолщения стенки сосуда,

Information about authors:

MIKHAILOVA Nadezhda Nikolaevna, doctor of biology, professor, deputy director on scientific work, head of the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: napmih@mail.ru
BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, head of the research laboratory for pathological anatomy, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gjs.bondarev@yandex.ru

BUGAEVA Mariya Sergeevna, candidate of biological sciences, research associate, the research laboratory for pathological anatomy, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bugms14@mail.ru

Таблица 4
Диаметроассоциированные значения толщины эндотелия, гладкомышечного слоя
и периваскулярного фиброза в сосудах легких ($M \pm m$)
Table 4
Diametrically associated values of the thickness of the endothelium, smooth muscle layer
and perivascular fibrosis in the vessels of the lungs ($M \pm m$)

Наружный диаметр сосудов (μm)	Толщина эндотелия в сосудах легких (μm)		Толщина гладкомышечного слоя в сосудах легких (μm)		Толщина периваскулярного фиброза (μm)	
	Группа контроля	Группа шахтеров	Группа контроля	Группа шахтеров	Группа контроля	Группа шахтеров
<100	2,13 \pm 0,08	3,51 \pm 0,20	3,17 \pm 0,11	19,45 \pm 0,48	-	17,80 \pm 1,28
>100-<250	2,73 \pm 0,08	3,37 \pm 0,29	6,82 \pm 0,43	23,02 \pm 0,73	-	27,47 \pm 0,79
>250-<500	3,03 \pm 0,08	4,04 \pm 0,24	12,05 \pm 0,36	42,27 \pm 0,78	15,77 \pm 1,05	47,90 \pm 1,11
>500-<1000	2,57 \pm 0,08	4,53 \pm 0,29	29,35 \pm 1,03	51,39 \pm 1,51	28,31 \pm 1,48	87,73 \pm 5,84
>1000	3,34 \pm 83,3	3,21 \pm 0,11	49,39 \pm 3,21	77,73 \pm 3,36	-	113,01 \pm 8,89

- развития периваскулярного фиброза, носят системный характер.
- Изменения в сосудах сердца и легких начинали регистрироваться у шахтеров, имевших стаж работы в подземных условиях от 5 до 10 лет. Данные нарушения приводили не только к морфоструктурной трансформации сосудов различного диаметра, но и к обменно-дистрофическим изменениям высокоспециализированных паренхиматозных элементов с последующими фибропластическими реакциями.
 - Морфологические изменения эндотелиоцитов сосудов сердца и легких могут рассматриваться как зона репаративно-пролиферативных процессов и источник клеток фибропластического ряда, как матрица первичных этиопатогенетических процессов.
 - Однотипные морфологические изменения сосудов сердца и легких в условиях пылевой нагрузки могут говорить об единых патогенетических механизмах развития патологических процессов в этих органах.
 - Развитие экспериментального пневмокониотического процесса подтверждает существование стадийности в формировании морфологических изменений сосудов сердца и легких. Все морфологические изменения сосудистого компонента сердца и легких были аналогичны полученным при проведении гистологических экспертиз аутопсий и начинали развиваться после 3-й недели воздействия УПП, достигая максимальной степени выраженности к 12-й неделе эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Samorodskaya IV. Cardiovascular diseases: principles of statistical accounting in different countries. *Healthcare*. 2009; (7): 23-31. Russian (Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания: принципы статистического учета в разных странах //Здравоохранение. 2009. № 7. С. 23-31).
- Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Euglycemic hyperinsulinemia increases blood pressure in pregnant rats independent of placental antiangiogenic and inflammatory factors. *Am J Hypertens*. 2013; 26(12): 1445-1451.
- Wagner SJ, Craici IM, Grande JP, Garovic VD. From placenta to podocyte: vascular and podocyte pathophysiology in preeclampsia. *Clin. Nephrol*. 2012; 78(3): 241-249.
- Ara J, Mirapeix E, Arrizabalaga P et al. Circulating soluble adhesion molecules in ANCA-associated vasculitis. *Nefrol Dial Transplant*. 2001; 16: 276-285.
- Karaganova EYa. Penetration of blood-brain barrier in pregnant women, parturient women, fetuses and newborns in EPH-gestosis. Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 1996. 24 p. Russian (Караганова Е.Я. Проницаемость гематоэнцефалического барьера у беременных, рожениц, плодов и новорожденных при ОПГ-гестозах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 24 с.).
- Haller H, Ziegler EM, Volker Homuth et al. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. *Hypertension*. 1997; 29. Part 2: 291-296.

Статья поступила в редакцию 5.09.2017 г.

Жукова А.Г., Семенова Е.А., Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Бугаева М.С.
 Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
 Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
 Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
 филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
 г. Новокузнецк, Россия

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРИДА НАТРИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Цель исследования. Клинико-экспериментальное изучение влияния длительного действия фторида натрия на молекулярно-генетические механизмы ремоделирования костной ткани.

Материалы и методы. Выполнено исследование минеральной плотности костной ткани, определен полиморфизм генов IL1B (интерлейкин-1B) (rs1143634), IL6 (интерлейкин-6) (rs1800795) и CYP1A2 (rs762551) у работников Новокузнецкого алюминиевого завода. В эксперименте изучено изменение уровня маркеров ремоделирования костной ткани в динамике фтористого воздействия – остеокальцина, кальцитонина, паратиреоидного гормона (ПТГ), С-терминального телопептида (β -Cross Laps), щелочной и кислой фосфатазы.

Результаты. Исходя из значений χ^2 , а также значений OR и P, развитие остеосклероза у работников алюминиевого производства статистически достоверно связано с генотипами TT ($\chi^2 = 4,11$; OR = 2,60; P \leq 0,05) для гена IL1B и имеет положительную ассоциативную связь с генотипом GC ($\chi^2 = 4,31$; OR = 1,91; P \leq 0,05) для гена IL6. В группе больных остеопорозом статистически достоверная связь с болезнью выявлена для генотипа CC гена, отвечающего за синтез фермента первой фазы биотрансформации ксенобиотиков – CYP1A2. В эксперименте в динамике фтористого воздействия выявлена патологическая потеря костной ткани и увеличение уровня маркеров её резорбции: β -Cross-Laps – в 2,6 раза, на 22 % – ПТГ и активности кислой фосфатазы тартратстабильной (КФ_{тс}) в сыворотке крови.

Заключение. Показано, что длительное действие фторидов вызывает изменение уровня маркеров ремоделирования костной ткани. В динамике действия фторида натрия происходит патологическая потеря костной ткани за счёт чрезмерной активации остеокластов.

Ключевые слова: фторид натрия; маркеры ремоделирования костной ткани; полиморфизм генов.

Zhukova A.G., Semenova E.A., Yadykina T.K., Gorokhova L.G., Bugaeva M.S.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
 Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University,
 Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training –
 a branch of the «Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education», Novokuznetsk, Russia

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECTS OF THE LONG-TERM ACTION OF SODIUM FLUORIDE ON THE MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF BONE TISSUE REMODELING

Objective. Clinical and experimental study of the effects of the long-term action of sodium fluoride on the molecular-genetic mechanisms of bone tissue remodeling.

Materials and methods. The mineral density of bone tissue has been studied, polymorphism of IL1B (rs1143634), IL6 (rs1800795) and CYP1A2 (rs762551) genes was determined in the workers of Novokuznetsk aluminum smelter. In the experiment, the change in the level of markers of bone tissue remodeling in the dynamics of fluoride exposure (osteocalcin, calcitonin, parathyroid hormone (PTH), C-terminal telopeptide (β -Cross Laps), alkaline and acid phosphatases) was studied.

Results. Based on χ^2 values, as well as the values of OR and P, the development of osteosclerosis in aluminum workers is statistically-valid associated with TT genotypes ($\chi^2 = 4.11$; OR = 2.60; P \leq 0.05) for IL1B gene and has a positive associative relation with the genotype of GC ($\chi^2 = 4.31$; OR = 1.91; P \leq 0.05) for IL6 gene. In the group of the patients with osteoporosis, statistically-valid association with the disease was detected for the genotype of CC gene responsible for the synthesis of the enzyme of the first phase of biotransformation of xenobiotics – CYP1A2. In an experiment, in the dynamics of fluoride exposure pathological bone tissue loss and the increase in the level of markers of its resorption were revealed: β -Cross-Laps – in 2.6 times, by 22 % – PTH and acid tartrate-stable acid phosphatase (APh_{тс}) activity in blood serum.

Conclusions. It is shown that prolonged action of fluorides causes a change in the marker level of bone tissue remodeling. In the dynamics of sodium fluoride action, a pathological loss of bone tissue occurs due to excessive activation of osteoclasts.

Key words: sodium fluoride; markers of bone tissue remodeling; gene polymorphism.

Изучение молекулярных механизмов влияния вредных производственных факторов на организм является одной из важных медико-биологических проблем. Одним из таких факторов являются соединения фтора, при длительном действии которых у работников алюминиевого производства развивается профессиональная патология – флю-

ороз [1, 2]. Кроме того, актуальность данного исследования также связана с необходимостью обоснованного прогноза рисков для здоровья людей, проживающих в регионах с высоким содержанием фторидов в питьевой воде.

Многочисленными исследованиями показано, что фтор в физиологических концентрациях необходим

для нормального роста и развития организма, где он выполняет свою специфическую метаболическую функцию в различных тканях, в том числе костной [3, 4]. В костной ткани постоянно происходят два сбалансированных процесса, объединённых в цикл ремоделирования — активация остеокластов, участвующих в резорбции этой ткани, и остеобластов, формирующих новую минерализованную кость [5]. Показано, что в микромолярных концентрациях фтор модулирует дифференцировку остеобластов, индуцирует остеогенез, синтез костного матрикса и минерализацию кости [6]. Высокие концентрации фторидов обладают токсическим действием на костную ткань [2], молекулярно-генетические механизмы которого мало изучены.

Регуляция ремоделирования костной ткани — это сложный процесс, в котором принимают участие как системные (ПТГ, кальцитонин и др.), так и местные факторы (цитокины, остеокальцин, ионы Ca^{2+} , фосфора и Mg^{2+}). Кроме того, выявлены транскрипционные факторы, вовлечённые в метаболизм костной ткани, в частности NF- κ B (ядерный фактор каппа-B), RANKL (рецептор-активатор NF- κ B) и HIF (Hypoxia Inducible Factor) [5, 7, 8]. Важно, что эти факторы транскрипции регулируют ещё и провоспалительный ответ. Данных об изменении уровня факторов, участвующих в ремоделировании костной ткани в динамике фтористого воздействия, мало или получены только на стадии уже развёрнутого профессионального заболевания — флюороза.

Поэтому, целью исследования явилось клинико-экспериментальное изучение влияния длительного действия фторида натрия на молекулярно-генетические механизмы ремоделирования костной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 130 работников разных специальностей (электрослесари, анодники) Новокузнецкого алюминиевого завода, в возрасте 40-59 лет и средним стажем работы 21,6 года. У всех работников Новокузнецкого алюминиевого завода, работающих в условиях воздействия повышенных доз фторидов, изучили минеральную плотность костной ткани (МПКТ) методом фотонной денситометрии.

Для оценки влияния различных молекулярно-генетических полиморфизмов на механизмы ремоделирования костной ткани при длительном фтористом воздействии были исследованы полиморфные варианты генов IL1B (rs1143634), IL6 (rs1800795) и CYP1A2 (rs762551). Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма этих генов были разработаны в Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской

академии наук и синтезированы ООО «СибДНК». Материалом для исследования служили образцы венозной крови работающих на Новокузнецком алюминиевом заводе. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции [9], образцы ДНК растворяли в 100 мкл дистиллированной H_2O и хранили до исследования при температуре -20°C . Генотипирование для генов IL1B, IL6 и CYP1A2 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (Real Time) на приборе ДТпрайм 4 ООО «НПО ДНК-Технология». Достоверность различий в распределении полиморфных вариантов между больными лицами и контролем оценивали по критерию χ^2 [10]. Об ассоциации разных генотипов с заболеванием судили по величине OR [11] при уровне значимости $P \leq 0,05$.

Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Эксперименты проведены на 69 белых крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г, выращенных в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, а также естественном чередовании суточной освещённости. Рандомизацию животных осуществляли методом случайных чисел. Крысы были разделены на 2 группы: контрольную и группу животных с длительным действием фторида натрия (NaF) (до 12 недель). Ежедневно крысы получали в свободном доступе раствор NaF в концентрации 10 мг/л, что соответствует суточной дозе 1,2 мг/кг массы тела. Выбранная экспериментальная модель адекватна некоторым звеньям патогенеза производственного флюороза, ключевым критерием которого являлось клиническое состояние экспериментальных животных — утрата блеска шерсти, отставание в весе и «тигroidность» окраски зубной эмали.

Для определения влияния длительного действия NaF на механизмы ремоделирования костной ткани забирали кровь после декапитации под эфирным наркозом через 1, 3, 6, 9 и 12 недель эксперимента. В эти же сроки забирали образцы костной ткани для гистологического исследования.

Иммуноферментным методом определяли уровень маркеров ремоделирования костной ткани в плазме крови — паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина, остеокальцина и C-терминального телопептида (β -Cross Laps) с помощью диагностических наборов Diagnostic System Laboratories и Nordicbioscience на мультискане EX Labsystems (Финляндия). Активность ферментов щелочной фосфатазы (ЩФ) и кислотной фосфатазы тартратстабильной ($\text{KФ}_{\text{тс}}$) определяли унифицированными методами с помощью наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на фотометре PM-750 (Robert Riele, Германия).

Костную ткань фиксировали 12-процентным нейтральным формалином и подвергали парафиновой проводке через спирты возрастающей концентрации — 70° , 80° , 96° , абсолютный. Перед проводкой костную ткань подвергали декальцинации. Далее материал пропитывали в смеси спирта и ксилола в равных соотношениях, ксилоле, смеси ксилола и парафина при температуре 77°C и 58°C . Готовили срезы толщиной

Корреспонденцию адресовать:

ЖУКОВА Анна Геннадьевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КППЗ».
Тел.: +7-983-212-81-81.
E-mail: nyura_g@mail.ru

5-7 микрометров. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизона. Микроскопирование гистологических препаратов проводилось на «Nicon Eclipse E 200» с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой в программе «Bio Vision 4.0».

Содержание животных и проведение экспериментов проводилось в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ № 755 от 12.08.1977; приказ № 1179 от 10.10.83). На проведение исследования было получено разрешение биоэтического комитета ФГБНУ «НИИ КППЗ» (протокол № 3 от 26 ноября 2015 г.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 13.2. Количественные показатели описывались с помощью выборочного среднего значения (M) и выборочного стандартного отклонения (STD). Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический Mann-Whitney U Test.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным минеральной плотности костной ткани (МПКТ), среди работников алюминиевого производства можно выделить 3 группы: 1) группа здоровых лиц с нормальной плотностью костной ткани (58 человек); 2) больные остеосклерозом — выявлялся в 50 (69,4 %) случаях и 3) больные остеопорозом — выявлялся в 22 (30,6 %) случаях. При этом у больных остеопорозом в 22 % случаев выявлены динамически нарастающая убыль костной ткани (на 27 % от возрастной нормы) и присоединение функциональных изменений в тазобедренных, коленных и локтевых суставах. Выявленные изменения обусловлены дегенеративными поражениями суставов и околоуставных тканей. Уменьшение костной плотности можно связать с фактором работы в условиях повышенного воздействия фторидов, что является проявлением хронической фтористой интоксикации — костного профессионального флюороза [2]. Остеосклероз сочетался с увеличением МПКТ в среднем на 23 % от возрастной нормы.

Таким образом, у работников алюминиевого производства длительное воздействие фторидов вызывает ремоделирование костной ткани, которое проявля-

ется как уменьшением её плотности, так и гиперпластическими изменениями.

Поиск и изучение ассоциаций различных генетических маркеров с заболеваниями является перспективным, поскольку позволяет судить об участии наследственных факторов в развитии того или иного заболевания [12]. Поэтому в работе оценили роль молекулярно-генетических полиморфизмов генов IL1B, IL6 и CYP1A2 в ремоделировании костной ткани у работников алюминиевого производства с остеопорозом и остеосклерозом (табл. 1). Выбор этих генов обусловлен данными об участии провоспалительных цитокинов IL1b и IL6 в регуляции метаболизма, образования и резорбции костной ткани. Из таблицы 1 видно, что в группе больных остеосклерозом преобладают генотип TT для гена IL1B и генотип GC для гена IL6. Исходя из значений χ^2 , а также значений OR и P, возможно, что развитие остеосклероза у работников алюминиевого производства статистически достоверно связано с генотипами TT ($\chi^2 = 4,11$; OR = 2,60; P ≤ 0,05) для гена IL1B и имеет положительную ассоциативную связь с генотипом GC ($\chi^2 = 4,31$; OR = 1,91; P ≤ 0,05) для гена IL6. Преобладание генотипов TT и GC связано с высокими концентрациями цитокинов IL1b и IL6 в крови соответственно. Показано, что IL1b и IL6 участвуют в регуляции резорбции костной ткани через стимуляцию чрезмерной активности остеокластов и являются одним из факторов патогенеза остеосклероза и остеопороза [13].

В группе больных остеопорозом статистически достоверная связь с болезнью выявлена для генотипа CC гена, отвечающего за синтез фермента первой фазы биотрансформации ксенобиотиков — CYP1A2 (табл. 1). Преобладание генотипа CC гена CYP1A2 приводит к снижению ферментативной активности цитохрома P-450, в результате чего может происходить неполное окисление ксенобиотиков и накопление токсичных промежуточных метаболитов, активирующих свободнорадикальные процессы.

Экспериментальные модели необходимы для изучения изменений в организме в динамике действия повреждающих факторов и, в частности, фторида натрия (NaF). При этом экстраполяция возраста крыс на возраст человека позволила приблизительно соотнести длительность экспериментальной интоксикации фтором со стажем работы во вредных условиях [14]. Так, действие фторида натрия в течение 1-3 недель соответствует примерно 1-5-летнему стажу работы, 4-6 недель — 6-10-летнему, 7-12 недель и более —

Сведения об авторах:

ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, зав. лабораторией популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППЗ»; профессор кафедры естественных дисциплин и методики преподавания, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «КГУ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

СЕМЕНОВА Елена Александровна, зав. профпатологическим отделением № 1 клиники, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия.

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

БУГАЕВА Мария Сергеевна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория патологической анатомии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Таблица 1
Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов генов IL1B (rs1143634), IL6 (rs1800795) и CYP1A2 у больных остеопорозом, остеосклерозом и в контроле
Table 1

The frequencies of genotypes and alleles of polymorphisms of IL1B (rs1143634), IL6 (rs1800795) and CYP1A2 genes in the patients with osteoporosis, osteosclerosis and in the control

Группа	IL1B (rs1143634)		
	Генотип		
	CC	CT	TT
Остеопороз	12 (0,57)	9 (0,43)	0
Остеосклероз	26 (0,53)	17 (0,35)	6 (0,12)
			$\chi^2 = 4,11$; OR = 2,60; P ≤ 0,05
Контроль	250 (0,58)	160 (0,37)	22 (0,05)
Группа	IL6 (rs1800795)		
	Генотип		
	CC	GG	GC
Остеопороз	8 (0,38)	6 (0,29)	7 (0,33)
Остеосклероз	8 (0,16)	9 (0,18)	32 (0,65)
			$\chi^2 = 4,31$; OR = 1,91; P ≤ 0,05
Контроль	105 (0,24)	111 (0,26)	213 (0,5)
Группа	CYP1A2 (rs762551)		
	Генотип		
	CC	AA	CA
Остеопороз	5 (0,28)	7 (0,39)	6 (0,33)
Остеосклероз	$\chi^2 = 4,41$; OR = 4,08; P ≤ 0,05	18 (0,47)	17 (0,45)
	3 (0,08)		
Контроль	5 (0,09)	29 (0,47)	24 (0,45)

Примечания: в скобках указана доля генотипов от общего числа обследованных в данной группе; χ^2 - оценка достоверности различий распределений генотипов между больными лицами и контролем; P - уровень значимости этих различий; OR - отношение шансов.

Notes: the proportion of genotypes from the total number of the subjects surveyed in this group is in parentheses; χ^2 - assessment of the reliability of differences in the distributions of genotypes between the patients and the control; P - level of significance of these differences; OR - odds ratio.

свыше 10 лет. Поэтому на следующем этапе работы в эксперименте оценили изменение уровня маркеров ремоделирования костной ткани в динамике длительного действия фторида натрия (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что до 12-й недели фтористого воздействия уровень маркеров костеобразования в сыворотке крови (остеокальцина и кальцитонина) сохраняется на контрольном уровне. Остеокальцин является неколлагеновым белком, экспрессируется в зрелых остеобластах, регулирует формирование кости за счёт увеличения появления активных остеобластов в костной ткани [6], в то время как пептидный гормон кальцитонин участвует в торможении резорбции костной ткани за счёт первичного угнетения остеокластов и уменьшения их количества. О торможении костной резорбции свидетельствует низкий уровень гормона ПТГ на ранних сроках фтористого воздействия (1-3 недели).

К 12-й неделе действия NaF повышается активность костного изофермента ЩФ на 27 % по сравнению с контрольным значением. Вероятно, это связано с усилением синтетической функции остеобластов в ответ на резорбцию. Действительно, из таблицы 2 видно, что в динамике фтористого воздействия увеличивается уровень маркеров резорбции костной ткани: 1) на 1-й неделе – в 2,6 раза β -Cross-Laps; 2) на 6-й неделе – на 22 % ПТГ; 3) на 3-й и 6-й неделях повышена активность КФ_{тс} на 25 % и 79 % соответственно.

Результаты гистологических исследований костной ткани, подтверждают данные, полученные на молекулярном уровне. Так, на **3-й неделе** действия NaF обнаружено пери- и эндостальное разрастание кости, сужение костномозговой полости, утолщение кортикального слоя кости; границы между ним и губчатым веществом стерты. В компактной костной ткани отмечается неравномерное расположение остеонов, которые плохо дифференцируются, Гаверсовы каналы либо сужены, либо расширены. В губчатой костной ткани костные балки несколько утолщены, содержат большое количество остеоцитов, в краевых зонах встречаются единичные остеобласты. Появляется большое количество остеоцитов в состоянии повышенной функциональной активности, а также немногочисленные остеокласты, наблюдается лакунарная резорбция костной ткани. К **9-й неделе** в компактной костной ткани наблюдаются расширенные Гаверсовы

Information about authors:

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biology, head of the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; professor of the chair for natural science disciplines and teaching methods, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura_g@mail.ru

SEMENOVA Elena Aleksandrovna, head of occupational pathology department N 1 of clinics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

YADYKINA Tatyana Konstantinovna, candidate of medical sciences, leading research associate, the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

BUGAEVA Mariya Sergeevna, candidate of biological sciences, research associate, the research laboratory for pathological anatomy, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bugms14@mail.ru

Таблица 2
Влияние фторида натрия на уровень маркеров ремоделирования костной ткани в эксперименте
Table 2
Influence of sodium fluoride on the level of markers of bone tissue remodeling in the experiment

Серия	Маркер костеобразования			Маркер резорбции костной ткани		
	Остеокальцин, нг/мл	Кальцитонин, пг/мл	ЩФ, Е/л	ПТГ, пг/мл	β-Cross-Laps, нг/мл	КФ _{ТС} , Е/л
Контроль (n = 15)	4,3 ± 2,2	5,2 ± 2,2	460,3 ± 67,6	5,3 ± 1,5	74,7 ± 24,8	32,1 ± 11,8
1 неделя (n = 7)	5,3 ± 2,5	4,9 ± 1,0	461,5 ± 29,6	4,2 ± 0,4* P = 0,035	195,4 ± 103,7*** P = 0,0007	29,3 ± 9,1
3 недели (n = 10)	4,6 ± 2,3	4,4 ± 0,7	532,9 ± 101,8	4,7 ± 0,5	126,6 ± 91,2	40,0 ± 7,3* P = 0,033
6 недель (n = 10)	4,4 ± 2,3	4,7 ± 1,3	503,2 ± 158,9	6,5 ± 1,4** P = 0,006	68,2 ± 47,3	57,6 ± 5,7*** P = 0,0001
Контроль (n = 10)	4,5 ± 2,1	5,1 ± 2,7	459,8 ± 56,7	4,4 ± 0,6	71,1 ± 15,5	44,2 ± 9,4
9 недель (n = 10)	3,4 ± 1,7	4,3 ± 0,6	499,2 ± 16,8	4,4 ± 0,5	108,0 ± 78,4	33,7 ± 4,8 *P = 0,027
12 недель (n = 7)	2,7 ± 0,7	4,7 ± 0,9	585,9 ± 58,4* P = 0,038	5,2 ± 0,9	33,3 ± 19,3** P = 0,015	44,3 ± 6,5

Примечание: *, **, *** - достоверность отличий по сравнению с контролем (Mann-Whitney U test);

n - число крыс в каждой экспериментальной группе.

Note: *, **, *** - the reliability of differences compared to the control (Mann-Whitney U test); n - the number of rats in each experimental group.

каналы. Костные балки резко истончены, мелкие, между ними располагаются участки миелоидной ткани с резко выраженным полнокровием последней. Отмечается увеличение количества остеоцитов с признаками повышенной функциональной активности, увеличением ядерно-цитоплазматического индекса и просветлением цитоплазмы. Сохраняются признаки резорбции костной ткани. На **12-й неделе** выявлено значительное истончение костных балок и усиление выраженности сформировавшихся ранее морфологических изменений.

Таким образом, длительное действие NaF чрезмерно активирует ремоделирование костной ткани за счёт остеокластной резорбции.

В настоящее время показано, что важную роль в чрезмерной активации остеокластов играют транскрипционные факторы, регулирующие провоспалительный ответ – NF-κB, HIF-α (Hypoxia Inducible Factor) и другие [5, 7, 8]. Ранее нашими исследованиями было показано увеличение уровня фактора транскрипции HIF-α в динамике фтористого воздей-

ствия в сердце, печени и лёгких [4, 14]. Увеличение уровня этого фактора транскрипции было связано с гипоксическим действием NaF на организм. Можно предположить, что HIF-α при гипоксии индуцировал резорбцию костной ткани через активацию остеокластов [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клинико-экспериментальном исследовании показано, что длительное действие NaF оказывает токсическое действие на костную ткань. Основными маркерами ремоделирования костной ткани при фтористом воздействии могут быть: 1) молекулярно-генетические полиморфизмы генов IL1B (преобладание генотипа TT), IL6 (преобладание генотипа GC) и CYP1A2 (преобладание генотипа CC); 2) увеличение в сыворотке крови уровня показателей резорбции костной ткани – β-Cross-Laps, ПТГ и КФ_{ТС}; 3) патологическая потеря костной ткани за счёт чрезмерной активации остеокластов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Kuzmina LP, Sorkina NS, Burmistrova TB et al. Contemporary aspects of maintenance and promotion of health of the workers employed at the aluminum production enterprises. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2012; (11): 1-7. Russian (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Бурмистрова Т.Б. и др. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 11. С. 1-7.)
- Maklakova TP, Razumov VV, Tolgayeva ZhA, Akhmetzianov RG, Kotchkina VL. Osteoporosis and osteosclerosis as parity components of occupational fluorosis. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2011; (12): 39-43. Russian (Маклакова Т.П., Разумов В.В., Толкаева Ж.А., Ахметзянов Р.А., Кочкина В.Л. Остеопороз и остеосклероз как паритетные составляющие профессионального флюороза // Медицина труда и промышленная экология. 2011. № 12. С. 39-43.)
- Agalakova NI, Gusev GP. Effect of inorganic fluorine on living organisms of different phylogenetic level. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2011; 47(5): 337-347. Russian (Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2011. Т. 47, № 5. С. 337-347.)

4. Alekhina DA, Zhukova AG, Sazontova TG. Low dose of fluorine influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Technologies of living systems*. 2016; 13(6): 49-56. Russian (Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени //Технологии живых систем. 2016. Т. 13, № 6. С. 49-56.)
5. Hulley PA, Bishop T, Vernet A, Schneider JE, Edwards JR, Athanasouet NA et al. Hypoxia-inducible factor 1-alpha does not regulate osteoclastogenesis but enhances bone resorption activity via prolyl-4-hydroxylase 2. *J Pathol*. 2017; (242): 322-333.
6. Lee M, Arikawa K, Nagahama F. Micromolar levels of sodium fluoride promote osteoblast differentiation through Runx2 signaling. *Biol Trace Elem Res*. DOI 10.1007/s12011-017-0930-5
7. Knowles HJ. Hypoxia-induced fibroblast growth factor 11 stimulates osteoclast-mediated resorption of bone. *Calcif Tissue Int*. 2017; (100): 382-391.
8. Wysokinski D., Pawlowska E., Blasiak J. RUNX2: A master bone growth regulator that may be involved in the DNA damage response. *DNA Cell Biol*. 2015; 34 (5): 305-315.
9. Molecular clinical diagnostics. Methods: translation from the English. Herrington S, Makgi J, editors. М.: Mir, 1999. 558 p. Russian (Молекулярная клиническая диагностика. Методы: пер. с англ. /под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. М.: Мир, 1999. 558 с.)
10. Veyr B. Analysis of genetic data. М.: Mir, 1995. 400 p. Russian (Вейр Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 400 с.)
11. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *J Epidemiol*. 1993; 26 (6): 1189-1192.
12. Gafarov NI. Distribution of genetic markers at workers of aluminum industry with professional fluorosis: serum proteins and erythrocyte isoenzymes. *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2013; (3-2): 48-52. Russian (Гафаров Н.И. Распределение генетических маркеров у работников цветной металлургии, больных профессиональным флюорозом: сывороточные белки и эритроцитарные изоферменты //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2013. № 3-2. С. 48-52.)
13. Khosla S, Westendorf JJ, Modder UI. Concise Review: insights from normal bone remodeling and stem cell based therapies for bone repair. *Stem Cells*. 2010; (28): 2124-2128.
14. Mikhailova NN, Kazitskaya AS, Gorokhova LG, Zhukova AG. The experimental search of immunological criteria for identifying stages of development of chronic fluoride intoxication. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2012; (11): 32-7. Russian (Михайлова Н.Н., Казичья А.С., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Экспериментальный поиск иммунологических критериев определения стадий развития хронической фтористой интоксикации //Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 11. С. 32-37.)



Статья поступила в редакцию 3.09.2017 г.

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА ОТ АТМОСФЕРНЫХ ВЫБРОСОВ ЗАВОДА СТРОИТЕЛЬНЫХ ИЗДЕЛИЙ

Предмет исследования – атмосферные выбросы ООО «Завод строительных изделий».

Цель исследования. Определить экологический риск для здоровья населения от выбросов ООО «Завод строительных изделий» в атмосферу г. Новокузнецка.

Методы исследования. Расчет индексов канцерогенной и неканцерогенной опасности выбросов ООО «Завод строительных изделий»; сопоставление суммарных рисков хронической интоксикации и канцерогенного риска с приемлемыми уровнями по точкам воздействия.

Основные результаты. Наибольшим индексом неканцерогенной опасности обладают диоксид азота, оксид азота и керосин; максимальный индекс канцерогенной опасности наблюдается у сажи. Средние концентрации неканцерогенных и канцерогенных веществ по точкам воздействия, выраженные в кратностях превышения ПДК, не превышают норму. Суммарный риск развития неканцерогенных эффектов максимален в Новобайдаевском микрорайоне. Канцерогенный риск наибольший у жителей микрорайонов Новобайдаевский и пр. Авиаторов.

Заключение. Выбросы завода строительных изделий не оказывают хронического ингаляционного воздействия на население г. Новокузнецка. Кратность превышения приемлемого риска с суммарным значением канцерогенного риска ингаляционных эффектов находится в пределах нормы.

Ключевые слова: завод строительных изделий; атмосферные выбросы; риски для здоровья населения.

Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

**RISK ASSESSMENT FOR HEALTH OF POPULATION IN AN INDUSTRIAL CITY
FROM ATMOSPHERIC EMISSIONS OF PLANT OF CONSTRUCTION PRODUCTS**

Subject – atmospheric emissions of LLC «Plant of construction products».

Objective. To determine the ecological risk to public health from emissions of LLC «Plant of construction products» in the atmosphere of Novokuznetsk.

Methods. Calculation of indexes of carcinogenic and non-carcinogenic hazards of the emissions of LLC «Plant of construction products»; comparison of total risks of chronic intoxication and carcinogenic risk with acceptable levels at exposure points.

Main results. Dioxide of nitrogen, nitrogen oxide and kerosene have the highest index of non-carcinogenic hazard; the maximum index of carcinogenic danger is detected in soot. The average concentrations of non-carcinogenic and carcinogenic substances by the exposure points expressed in multiples of MPC do not exceed the norm. The total risk of developing non-carcinogenic effects is maximal in Novobaydaevsky microdistrict. Carcinogenic risk is the greatest among the residents of microdistricts of Novobaydaevsky and Aviator prosp.

Conclusions. Emissions of the plant of construction products do not have a chronic inhalation effect on the population of Novokuznetsk. The rate of excess of acceptable risk with the total value of the carcinogenic risk of inhalation effects is within the normal range.

Key words: plant of construction products; atmospheric emissions; risks to public health.

Охрана здоровья населения от загрязнения атмосферного воздуха является одной из самых значимых задач на сегодняшний день [1]. Для выявления и анализа влияния загрязнений окружающей среды, в том числе и атмосферного воздуха, на здоровье человека используют оценку экологического риска. Оценка экологического риска является важнейшей частью процесса принятия решений, относящихся к охране окружающей среды и экологической безопасности [2, 3]. Из-за наличия особо вредных производств, ухудшения экологической обстановки в мире и регионах, в частности в крупных промышленных центрах, каким является г. Новокузнецк, постоянно увеличивается опасность для жизни и здоровья населения [4-6].

На человека ежедневно воздействует одновременно сложный комплекс множества факторов окружающей среды. Одним из них является химическое загрязнение атмосферного воздуха выбросами предприятий. Выбросы промышленных предприятий обычно представляют собой сложные аэродисперсные системы (аэрозоли), в которых дисперсионная среда является смесью различных газов, паров, пылей и их смесей. От воздействия загрязняющих веществ увеличиваются показатели заболеваемости и ухудшается функциональное состояние организма человека, о чем свидетельствуют участвовавшие жалобы населения, которое проживает в условиях загрязненной окружающей среды, на неприятные запахи, головные боли, общее плохое самочувствие и другие дискомфортные состояния, а также данные медицинской статистики. Для научного обоснования взаимосвязи между ухудшением состояния здоровья и загрязнением среды проводится оценка экологического риска загрязненной территории [4, 7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено на ООО «Завод строительных изделий» г. Новокузнецка. В ра-

Корреспонденцию адресовать:

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КППЗ».
Тел.: 8 (3843) 79-65-49; +7-903-994-88-16.
E-mail: ecologia_nie@mail.ru

боте выявлены основные источники выбросов на предприятии, определены индексы сравнительной канцерогенной и неканцерогенной опасности по загрязняющим веществам и по источникам загрязнения.

Коэффициенты опасности рассчитывались отдельно по каждому веществу в каждой расчетной точке и дифференцировались для разных условий (острое и хроническое воздействие). Коэффициент опасности представляет собой кратность референтной концентрации для острого или хронического воздействия от максимальной или среднегодовой расчетной концентрации токсичного вещества в приземном слое воздуха. Индекс опасности является суммой коэффициентов опасности от отдельных загрязняющих веществ.

Для определения рисков от воздействия выбросов, согласно методике расчётов концентрации в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятия (ОНД-86), рассчитаны концентрации в атмосферном воздухе вредных веществ, которые содержатся в выбросах ООО «Завод строительных изделий» г. Новокузнецка [8]. Степень опасности загрязнения атмосферного воздуха характеризуется наибольшим рассчитанным значением концентраций, соответствующим неблагоприятным метеорологическим условиям, в том числе опасной скорости ветра.

Индивидуальный хронический риск определялся как вероятность приобретения хронического заболевания или вероятность смерти в результате хронического воздействия и рассчитывался на определенный период воздействия. При расчете эффектов, которые связаны с длительным, т.е. хроническим, воздействием загрязняющих веществ, применялась информация об их осредненных концентрациях (минимум за год). При наличии на исследуемой территории нескольких точек воздействия концентраций токсичных веществ (ТВК) все расчеты риска проводились как индивидуально для каждой точки, так и суммарно по всем исследуемым веществам. Поскольку индивидуальный риск определяется в точке, то делается предположение, что в продолжение всего периода воздействия индивидуум находится в данной точке.

Для канцерогенных эффектов обычно вычисляется пожизненный риск, при этом делается предположение о том, что существующие уровни воздействующих доз сохранятся и в будущем. Канцерогенный риск характеризует верхнюю границу возможного

риска на протяжении периода, который соответствует средней продолжительности жизни человека (70 лет). Пожизненный ингаляционный канцерогенный риск — это вероятность получения онкологического заболевания от вдыхания вещества, идентифицированного как ингаляционный канцероген.

Далее полученные величины риска сопоставлялись с их приемлемым значением. Риск, находящийся в интервале 10^{-6} - 10^{-4} , соответствует уровню условно приемлемого (допустимого) риска; именно этот уровень установлен большинством международных гигиенических нормативов для населения в целом. Значения индивидуального канцерогенного риска выше 10^{-4} следует расценивать как повышенные. На уровне индивидуального риска эти значения составляют:

- для риска хронической интоксикации (беспороговой) — 0,02;
- для канцерогенного риска — 0,0001 [2, 4, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В состав ООО «Завод строительных изделий» входят производственный цех, складской комплекс и офисные помещения. Основными видами деятельности завода являются: производство товарного бетона и изделий из бетона, гипса и цемента для использования в строительстве; производство строительных металлических конструкций и изделий; производство неметаллических минеральных продуктов. Источники выделения загрязняющих веществ — котельная (котел марки ДЕ-4-14 ГМ-О, ГРП шкафного типа, газопровод), складские помещения (склад песка, щебня, граншлака, склад цемента, погрузочный бункер), бетонно-растворный узел (транспортная лента, погрузка); станки, резка, сварка металла. Источниками выбросов вредных веществ являются труба (4 шт.); вытяжная система (1 шт.); неорганизованные источники (13 шт.).

В таблице 1 представлены показатели индекса сравнительной неканцерогенной и канцерогенной опасности по загрязняющим веществам.

Индексы неканцерогенной опасности выбросов в сумме составляют 16166,58. Наибольшим удельным весом обладают диоксид азота, оксид азота и керосин. Наименьшим удельным весом обладают метан, бенз(а)пирен, пыль неорганическая. Максимальный индекс опасности канцерогенных веществ наблюдается у сажи — 121. Суммарный индекс опасности канцерогенных веществ равен 121,165.

В таблице 2 представлены показатели индекса сравнительной неканцерогенной и канцерогенной опасности выбросов по источникам загрязнения.

Наибольший индекс неканцерогенной опасности имеют такие источники выбросов, как котёл ДЕ-4-14 ГМ-О и ГВС от бульдозера. Наибольшим индексом канцерогенной опасности обладают выбросы котла ДЕ-4-14 ГМ-О и ГВС от бульдозера.

Выбросы неканцерогенных веществ колеблются в пределах от 0,0000003 до 5,197 т/год и от 0,00000002 до 0,303 г/с, среднее значение весового коэффициента колеблется в пределах от 0,232 до 0,69. Весо-

Таблица 1
Индексы опасности выбросов по загрязняющим веществам
Table 1
Indexes of emission hazard by pollutants

Загрязняющая примесь	Индекс опасности	Удельный вес, %
Неканцерогенная опасность		
Диоксид азота	12039,5	74,47
Оксид азота	1815	11,23
Оксид углерода	285,835	1,77
Бенз(а)пирен	1,65	0,01
Метан	0,594	0,004
Углерод (Сажа)	121	0,75
Диоксид серы	82,5	0,51
Керосин	1760	10,886
Пыль неорганическая 70-20 %	60,5	0,374
Суммарно	16166,58	100
Канцерогенная опасность		
Углерод (Сажа)	121	99,86
Бенз(а)пирен	0,165	0,14
Суммарно	121,165	100

Таблица 2
Индексы опасности выбросов по источникам загрязнения
Table 2
Indexes of emission hazard by pollution sources

Наименование источника выбросов	Индекс опасности	Удельный вес, %
Неканцерогенная опасность		
Котёл ДЕ-4-14 ГМ-О	13277,715	82,13
ГРП шкафного типа	0,572	0,0035
Газопровод	0,022	0,0001
ГВС от бульдозера	2827,77	17,5
Погрузка	60,5	0,374
Суммарно	16166,58	100
Канцерогенная опасность		
Котёл ДЕ-4-14 ГМ-О	0,165	0,14
ГВС от бульдозера	121	99,86
Суммарно	121,165	100

Сведения об авторах:

СУРЖИКОВ Дмитрий Вячеславович, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна, канд. мед. наук, зав. лабораторией экологии и гигиены окружающей среды, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

КОРСАКОВА Татьяна Георгиевна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

вой коэффициент представляет собой частное от выбросов в тоннах в год (т/год), переведенное в единицы измерения грамм в секунду (г/с), к максимально возможному выбросу (г/с). Выбросы канцерогенных веществ находятся в пределах от $0,3 \times 10^5$ до $0,022$ т/год и от $0,2 \times 10^6$ до $0,003$ г/с; максимальный весовой коэффициент, равный $0,475$, принадлежит бенз(а)пирену, минимальный, равный $0,232$ — углероду (сажа) (табл. 3).

Наибольшее количество выбросов поступает от таких источников выбросов ООО «Завод строительных изделий», как котёл ДЕ-4-14 ГМ-О, равное $7,446$ т/год и $0,424$ г/с. Характеристика выбросов по источникам загрязнения отображена в таблице 4.

Для количественной оценки воздействия вредных веществ на население г. Новокузнецк (550 тысяч человек) выделено девять микрорайонов в различных районах — 9 точек воздействия концентраций токсичных веществ. Данные ТВК использовались для расчета рисков, связанных с выбросами в воздушный бассейн ООО «Завод строительных изделий». Рассчитано, что максимальные концентрации неканцерогенных веществ варьируются от $4,6 \times 10^{-12}$ мг/м³ до $3,62 \times 10^3$ мг/м³ по различным точкам воздействия, максимальные концентрации канцерогенных веществ — от $4,6 \times 10^{-12}$ мг/м³ до $7,08 \times 10^{-5}$ мг/м³. Кратности ПДК, находящиеся в пределах от 0 до 1, не превышают нормы. Наибольшее значение крат-

ности ПДК имеет диоксид азота — $0,011$ в точке, наиболее близкой к предприятию, а именно в микрорайоне пр. Авиаторов.

Средние концентрации неканцерогенных и канцерогенных веществ по точкам воздействия, выраженные в кратностях превышения ПДК, не превышены и варьируются от $2,18 \times 10^{-12}$ у бенз(а)пирена в микрорайоне Привокзальной площади до $9,2 \times 10^4$ у оксида углерода в микрорайоне пр. Авиаторов.

В г. Новокузнецк при постоянном воздействии на протяжении всей жизни в наибольшей степени могут проявляться симптомы хронической заболеваемости в следующих микрорайонах: Новобайдаевский — от $1,83 \times 10^8$ до $4,62 \times 10^4$, Белые дома — от $1,37 \times 10^8$ до $3,5 \times 10^4$, пр. Авиаторов — от $1,72 \times 10^8$ до $4,36 \times 10^4$. Наибольшим воздействием обладают такие вещества, как диоксид азота, оксид углерода, сажа. Общий суммарный риск развития неканцерогенных эффектов составляет в микрорайоне Привокзальной площади $1,35 \times 10^5$ (наименьшее воздействие), максимальное суммарное воздействие примесей ($5,42 \times 10^4$) соответствует микрорайону Новобайдаевский.

Характеристика риска развития неканцерогенных эффектов осуществлялась путем сравнения фактических уровней экспозиции с безопасными уровнями воздействия (индекс/коэффициент опасности). В работе выявлено, что наибольшему риску воздей-

Таблица 3
Характеристика выбросов по неканцерогенным и канцерогенным веществам
Table 3
Characteristics of emissions by non-carcinogenic and carcinogenic substances

Примесь	Выбросы (суммарно по источникам), т/год	Выбросы (суммарно по источникам), г/с	Весовой коэффициент, минимум	Весовой коэффициент, максимум	Весовой коэффициент, среднее
Неканцерогенные вещества					
Диоксид азота	2,189	0,131	0,309	0,56	0,434
Оксид азота	0,33	0,019	0,551	0,551	0,551
Углерод оксид	5,197	0,303	0,278	0,556	0,417
Бенз(а)пирен	0,0000003	0,00000002	0,475	0,475	0,475
Метан	0,0108	0,1595	$7,977 \cdot 10^{-5}$	0,66	0,33
Углерод (Сажа)	0,022	0,003	0,232	0,232	0,232
Диоксид серы	0,015	0,002	0,238	0,238	0,238
Керосин	0,032	0,004	0,254	0,254	0,254
Пыль неорганическая 70-20 %	0,011	0,0005	0,69	0,69	0,69
Суммарно	7,807	0,622	-	-	-
Канцерогенные вещества					
Бенз(а)пирен	0,0000003	0,00000002	0,475	0,475	0,475
Углерод (Сажа)	0,022	0,003	0,232	0,232	0,232
Суммарно	0,0220003	0,00300002	-	-	-

Information about authors:

SURZHNIKOV Dmitry Vyacheslavovich, doctor of biology, associate professor, head of the laboratory for applied hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

KISLITSYNA Vera Victorovna, candidate of medical sciences, head of the laboratory of ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

KORSAKOVA Tatyana Georgievna, candidate of biological sciences, leading research associate, the laboratory for applied hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Таблица 4
Характеристика выбросов по источникам загрязнения
Table 4
Characteristics of emissions by pollution sources

Источник выбросов	Выбросы (суммарно по веществам), т/год	Выбросы (суммарно по веществам), г/с
Котёл ДЕ-4-14 ГМ-О	7,446	0,424
ГРП шкафного типа	0,0104	0,0005
Газопровод	0,0004	0,159
ГВС от бульдозера	0,339	0,038
Погрузка	0,011	0,0005
Суммарно	7,8068	0,6265

твия загрязняющих веществ подвержены жители микрорайонов Новобайдаевский, Белые дома и пр. Авиаторов.

Вероятность получения онкологических заболеваний в течение жизни наибольшая у жителей микрорайонов Новобайдаевский и пр. Авиаторов.

Суммарные значения риска по точкам воздействия, выраженные в кратностях превышения приемлемого риска, представлены в таблице 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммарные значения риска по точкам воздействия, выраженные в кратностях превышения приемлемого

Таблица 5
Суммарные значения риска по точкам воздействия, выраженные в кратностях превышения приемлемого риска
Table 5
Total risk values by impact points expressed in multiples of the maximum acceptable risk

№ ТВК	Риск хронической интоксикации	Канцерогенный риск
1	$6,05 \times 10^{-4}$	$8,17 \times 10^{-6}$
2	$1,49 \times 10^{-2}$	$5,46 \times 10^{-4}$
3	$1,96 \times 10^{-2}$	$5,99 \times 10^{-4}$
4	$7,43 \times 10^{-4}$	1×10^{-5}
5	$8,44 \times 10^{-4}$	$1,14 \times 10^{-5}$
6	$9,31 \times 10^{-4}$	$1,26 \times 10^{-5}$
7	$7,26 \times 10^{-4}$	$9,81 \times 10^{-6}$
8	$8,92 \times 10^{-4}$	$1,21 \times 10^{-5}$
9	$1,85 \times 10^{-2}$	$6,87 \times 10^{-4}$

Примечание: ТВК - точки воздействия концентраций.

Note: PEC - points of exposure to concentrations.

го риска, по большинству точек не превышают 1, таким образом, можно сделать вывод, что выбросы загрязняющих веществ ООО «Завод строительных изделий» не оказывают сильного воздействия на рост хронической и онкологической заболеваемости жителей г. Новокузнецка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Izmerov NF. Health of able-bodied population in Russia. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2005; (11): 2-8. Russian (Измеров Н.Ф. Здоровье трудоспособного населения России // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 11. С. 2-8).
- Shcherbo AP, Kiselev AV. Assessment of the risk from the effects of environmental factors on health. Workshop. St. Petersburg: МАРО, 2005. 92 p. Russian (Щербо А.П., Киселев А.В. Оценка риска от воздействия факторов окружающей среды на здоровье. Практикум. СПб.: МАРО, 2005. 92 с.).
- Kislitsyna VV. Influence of atmospheric air pollution on public health of an industrial city. *Academic journal of Western Siberia*. 2013; 9(3): 86-87. Russian (Кислицына В.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения промышленного города // Академический журнал Западной Сибири. 2013. Т. 9, № 3. С. 86-87).
- Surzhikov DV. Environmental pollution of the industrial center of metallurgy as a risk factor for health. Dr. biol. sci. diss. Novokuznetsk, 2007. 364 p. Russian (Суржиков Д.В. Загрязнение окружающей среды промышленного центра металлургии как фактор риска для здоровья: дис. ... докт. биол. наук. Новокузнецк, 2007. 364 с.).
- Surzhikov VD, Surzhikov DV, Golikov RA. Pollution of atmospheric air of an industrial city as a factor of non-carcinogenic risk for public health. *Hygiene and sanitation*. 2013; (1): 47-49. Russian (Суржиков В.Д., Суржиков Д.В., Голиков Р.А. Загрязнение атмосферного воздуха промышленного города как фактор неканцерогенного риска для здоровья населения // Гигиена и санитария. 2013. № 1. С. 47-49).
- Klimov P, Surzhikov VD, Surzhikov DV, Bolshakov VV. Assessment of anthropogenic air pollution in Novokuznetsk. *Herald of Kemerovo State University*. 2011; (2): 190-194. Russian (Климов П.В., Суржиков В.Д., Суржиков Д.В., Большаков В.В. Оценка антропогенного загрязнения атмосферного воздуха г. Новокузнецка // Вестник Кемеровского государственного университета. 2011. № 2. С. 190-194).
- Guidelines for the assessment of the public health risk when exposed to chemicals polluting the environment «G 2.1.10.1920-04». М.: Federal Center for Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health, 2004. 143 p. Russian (Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.).
- Method for calculating the concentrations in atmospheric air of adverse substances contained in the emissions of enterprises (OND-86). Leningrad: Gidrometeoizdat, 1986. 65 p. Russian (Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий (ОНД-86). Л.: Гидрометеиздат, 1986. 65 с.).



Статья поступила в редакцию 29.08.2017 г.

Панев Н.И., Филимонов С.Н., Коротенко О.Ю., Панев Р.Н.,
Евсеева Н.А., Панева Н.Я., Ефименко Н.А., Лузина Ф.А.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 29,
г. Новокузнецк, Россия

СИСТЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ

Предмет исследования. Обследованы 433 работника угольных шахт юга Кузбасса (проходчики, горнорабочие очистного забоя, машинисты горных выемочных машин) в возрасте от 40 до 54 лет с ранее установленным диагнозом хронического пылевого бронхита.

Цель исследования. Разработать систему прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности у больных хроническим пылевым бронхитом на основе клинико-функционального и генетического исследований.

Методы исследования. Проведены клинические исследования, исследована функция внешнего дыхания, определены: индекс массы тела, конституционально-морфологические типы (КМТ) по Риссу-Айзенку и Тэннеру, группы крови систем АВО, резус, MN, уровень С-реактивного белка.

Основные результаты. При обследовании у 344 пациентов (79,4 %) были выявлены признаки дыхательной недостаточности. Учитывая высокий процент развития данного осложнения, с помощью метода Байеса нами создана система прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности у больных хроническим пылевым бронхитом. Выявлены наиболее значимые маркеры риска развития дыхательной недостаточности: длительность течения хронического бронхита 5 лет и более, наличие табакокурения, индекс массы тела 30 и более, гиперстенический КМТ по Риссу-Айзенку, андроморфный КМТ по Тэннеру, группы крови А(II), АВ(IV), Rh-, NN, увеличение уровня С-реактивного белка.

Область применения. Система прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности может использоваться во время проведения периодических медицинских осмотров и при реабилитации больных хроническим пылевым бронхитом.

Выводы. Разработана система прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности у больных хроническим пылевым бронхитом, которая позволяет повысить точность прогнозирования формирования дыхательной недостаточности путем увеличения количества анализируемых факторов за счет использования высокочувствительных маркеров.

Ключевые слова: система прогнозирования; дыхательная недостаточность; хронический пылевой бронхит.

Panev N.I., Filimonov S.N., Korotenko O.Yu., Panev R.N.,
Evseeva N.A., Paneva N.Ya., Efimenko N.A., Luzina F.A.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 29, Novokuznetsk, Russia

SYSTEM FOR PREDICTING THE PROBABILITY OF DEVELOPING RESPIRATORY FAILURE IN CHRONIC MECHANIC BRONCHITIS

Subject. 433 workers of coal mines of the South of Kuzbass (drifters, stope miners, operators of rock removing machines) were examined at the age of 40 to 54 with a previously established diagnosis of chronic mechanic bronchitis.

Objective. To develop a system for predicting the probability of developing respiratory failure in the patients with chronic mechanic bronchitis based on the clinic-functional and genetic researches.

Methods. Clinical studies were carried out, the function of external respiration was studied; the body mass index, constitutional-morphological types (CMT) according to Rhys-Eysenck and Tanner, blood groups of ABO, Rhesus, MN systems, the level of C-reactive protein were determined.

Main results. During examination the signs of respiratory failure were revealed in 344 patients (79.4 %). Considering the high percentage of this complication, using the Bayes method we elaborated the system to predict the probability of developing respiratory failure in the patients with chronic mechanic bronchitis. The most significant markers of the risk of developing respiratory failure were revealed: the duration of the course of chronic bronchitis is 5 years and more, the presence of tobacco smoking, the body mass index is 30 and more, the hypersthenic CMT according to Rhys-Eysenck, andromorphic CMT according to Tanner, A(II), AB(IV), Rh-, NN blood groups, the increase in the level of C-reactive protein.

Scope of application. The system for predicting the probability of developing respiratory failure can be used during periodic medical examinations and in the rehabilitation of the patients with chronic mechanic bronchitis.

Conclusions. The system for predicting the probability of developing respiratory failure in the patients with chronic mechanic bronchitis has been elaborated, which makes it possible to raise the accuracy of predicting the respiratory failure by increasing the number of the factors analyzed using highly sensitive markers.

Key words: prediction system; respiratory failure; chronic mechanic bronchitis.

Хронический профессиональный пылевой бронхит является наиболее часто встречающимся профессиональным заболеванием органов дыхания у работников угольной промышленности. Формирование дыхательной недостаточности при брон-

хите во многом определяет уровень временной и стойкой утраты профессиональной трудоспособности. Отмечено, что хронический профессиональный бронхит длительное время может протекать без дыхательной недостаточности, которая формируется и прогресси-

рует обычно при развитии вторичной иммунной недостаточности, способствующей инфекционно-воспалительному процессу в бронхолегочной системе [1-4].

По литературным данным, наибольшее значение среди факторов риска формирования профессиональной патологии и дыхательной недостаточности, наряду с промышленными аэрозолями, имеет табакокурение [5, 6]. С увеличением возраста происходит снижение показателя объема форсированного выдоха в 1 секунду ($ОФВ_1$), а активное табакокурение увеличивает как риск развития клинических симптомов болезней респираторного тракта, так и формирования обструктивных нарушений функции внешнего дыхания [7]. Но в этих работах не учтены другие факторы риска развития дыхательной недостаточности и возможность наследственной предрасположенности к более тяжелому течению заболевания и развитию осложнений при пылевой патологии легких.

Выяснено, что к нарушениям функции внешнего дыхания предрасполагают абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена и повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [8]. Но в данных исследованиях также не были учтены генетические факторы риска развития вентиляционных нарушений.

Подтверждена важность таких экзогенных факторов, как курение, употребление алкоголя и частота острых респираторных заболеваний в формировании бронхитической формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Изучены биохимические маркеры: гаптоглобин (Hr) с преобладанием фенотипа Hr1-2 и группоспецифического компонента (Gc), частотные характеристики которых позволили включить их в реестр факторов, предрасполагающих к развитию ХОБЛ [9]. Но в этих работах не учитывалась длительность заболевания, роль конституционально-морфологических типов и групп крови систем АВ0, резус, MN, а также маркеров воспаления в прогнозировании формирования нарушений функции дыхания.

Задача разработанной нами методики — повысить точность прогнозирования развития дыхательной недостаточности путем увеличения количества анализируемых факторов за счет высокочувствительных маркеров, имеющих большое значение в патогенезе развития осложнений хронического пылевого бронхита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике НИИ КППЗ обследованы 433 работника угольных шахт юга Кузбасса (проходчики, горнорабочие очистного забоя, машинисты горных выемочных машин) в возрасте от 40 до 54 лет (средний

возраст — $48,4 \pm 0,6$ лет) с ранее установленным диагнозом хронического пылевого бронхита.

Всем обследованным было проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) для определения наличия и степени дыхательной недостаточности (ДН) на спирографе «SPIROVIT» SP-1 фирмы SCHILLER (Швеция). Выполняли пробу с бронхолитиком (2 ингаляции «Сальбутамола» через 15 и 30 минут от начала исследования). Степень дыхательной недостаточности у шахтеров с пылевым бронхитом определялась клинически и по данным спирометрии согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии» (2013).

Проведены клинико-биохимические исследования и определены группы крови. Исследовали уровень С-реактивного белка; повышение его уровня фиксировали при показателях выше 3,0 мг/л. Конституционально-морфологический тип (КМТ) оценивали по методам Риса-Айзенка и Тэннера в модификации Б.А. Никитюка и Н.А. Корнетова (1998), гиперстенический КМТ определяли при индексе менее 91,9, астенический — более 102,3, нормостенический — при промежуточных значениях индекса, гинекоморфный КМТ определяли при индексе менее 85,1, андроморфный — более 91,2, мезоморфный — при промежуточных значениях. Определялся индекс массы тела (индекс Кетле) по формуле:

$$\text{Индекс Кетле} = \text{вес (кг)} : \{\text{рост (м)}\}^2.$$

Курильщиком считали пациента, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в сутки.

Группы крови систем АВ0, резус и MN определялись стандартным методом агглютинации с использованием эритроцест-целиклонов производства ООО «Гематолог» (Москва).

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все обследованные лица дали информированное согласие на участие в исследовании.

При разработке прогностической системы нами применялся метод Байеса для независимых признаков с последовательным анализом Вальда, заключающийся в определении прогностических коэффициентов (ПК) по формуле $ПК = 10 \lg (P_1 / P_2)$, где P_1 — частота (в процентах) изучаемого признака у рабочих, имеющих дыхательную недостаточность, P_2 — его частота у рабочих, не имеющих дыхательной недостаточности, с последующей коррекцией с помощью поправочного коэффициента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании в клинике у 344 пациентов (79,4 %) были выявлены признаки дыхательной недостаточности. Мы проанализировали частоту различ-

Корреспонденцию адресовать:

ПАНЕВ Николай Иванович,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23.
ФГБНУ «НИИ КППЗ».
Тел.: 8 (3843) 79-65-32; 8-905-908-78-67.
E-mail: panevni@gmail.com

ных маркеров риска у лиц, имеющих и не имеющих дыхательную недостаточность, и на основе наиболее информативных показателей создали способ диагностики предрасположенности к дыхательной недостаточности согласно методу Байеса. Основные преимущества байесовского подхода заключаются в возможности широкого использования этих систем прогнозирования в амбулаторно-поликлинических условиях и во время проведения периодических медицинских осмотров.

Прогностический коэффициент (ПК) с положительным значением увеличивает вероятность возникновения дыхательной недостаточности у обследуемого, с отрицательным — уменьшает, при этом информативность ПК возрастает с увеличением его абсолютного значения. Значимые признаки сводятся в общую прогностическую таблицу.

В таблице приведены факторы, увеличивающие или уменьшающие вероятность развития дыхательной недостаточности у шахтеров с хроническим пылевым бронхитом, при этом степень риска возрастает с увеличением количества коэффициентов с положительным знаком у обследуемого шахтера и уменьшается при преобладании ПК с отрицательным знаком (табл.).

Предлагаемая нами система прогнозирования включает персонализированное определение факторов, являющихся маркерами риска развития дыхательной недостаточности.

Получен определенный ПК каждого фактора.

При маркере «длительность течения хронического бронхита до 5 лет» нами установлен ПК, равный «-2»; при маркере «длительность течения хронического бронхита 5-9 лет» — равный «+1»; при маркере «длительность течения хронического бронхита 10 лет и более» — равный «+2». При маркере «наличие табакокурения» нами определен ПК, равный «+1», при маркере «отсутствие табакокурения» — равный «-2». При маркере «индекс массы тела до 25» нами установлен ПК, равный «-2»; при маркере «индекс массы тела 25-29,9» — равный «+0»; при маркере «индекс массы тела 30 и более» — равный «+3».

По фактору «КМТ по индексу Риса-Айзенка» при наличии маркера «гиперстеник» нами определен ПК,

Таблица
Прогнозирование вероятности развития
дыхательной недостаточности у шахтеров
с хроническим пылевым бронхитом

Table
Predicting the probability of developing respiratory failure
in the miners with chronic mechanic bronchitis

№	Фактор	Значение	P ₁ (%)	P ₂ (%)	ПК
1.	Длительность течения хронического бронхита	До 5 лет	25,3	41,6	-2
		5-9 лет	48,5	40,4	+1
		10 лет и более	26,2	18,0	+2
2.	Табакокурение	Есть	68,0	53,9	+1
		Нет	32,0	46,1	-2
3.	Индекс массы тела (ИМТ)	до 25	21,5	31,5	-2
		25-29,9	48,0	52,8	+0
		30 и более	30,5	15,7	+3
4.	Конституционально-морфологический тип по Рису-Айзенку	Гиперстеник	55,5	42,7	+1
		Нормостеник	41,0	49,4	-1
		Астеник	3,5	7,9	-4
5.	Конституционально-морфологический тип по Тэннеру	Андроморф	47,7	38,2	+1
		Мезоморф	38,1	40,4	+0
		Гинекоморф	14,2	21,3	-2
6.	Группа крови АВ0	0 (I)	29,1	40,4	-1
		A (II)	40,4	31,5	+1
		B (III)	23,8	23,6	+0
		AB (IV)	6,7	4,5	+2
7.	Резус фактор	Rh+	88,7	92,1	+0
		Rh-	11,3	7,9	+2
8.	Группа крови MN	MM	56,3	64,1	-1
		MN	26,5	25,8	+0
		NN	17,2	10,1	+2
9.	С-реактивный белок	> 3,0 мг/л	29,4	20,2	+2
		≤ 3,0 мг/л	70,6	79,8	-1

Примечания: P₁ - частота изучаемого признака у рабочих, имеющих дыхательную недостаточность; P₂ - его частота у рабочих, не имеющих дыхательной недостаточности; ПК - прогностический коэффициент.

Notes: P₁ - the frequency of the sign under study in the workers with respiratory failure; P₂ - its frequency in the workers who do not have respiratory failure; PC - predictive coefficient.

Сведения об авторах:

ПАНЕВ Николай Иванович, канд. мед. наук, начальник отдела медицины труда, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: panevni@gmail.com

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

КОРОТЕНКО Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

ПАНЕВ Роман Николаевич, программист, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: panevrn@gmail.com

ЕВСЕЕВА Наталья Александровна, аспирант, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: natalyaevseeva1007@gmail.com

ПАНЕВА Наталия Яковлевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: panevni@gmail.com

ЕФИМЕНКО Наталья Александровна, врач аллерголог-иммунолог, зав. консультативным отделением, поликлиника № 2, ГБУЗ КО «НГКБ № 29», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: natalia.21081961@yandex.ru

ЛУЗИНА Фаина Анисимовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: genlab_nk@mail.ru

равный «+1», маркера «нормостеник» — равный «-1», маркера «астеник» — равный «-4»; по фактору «КМТ по индексу Тэннера» при наличии маркера «андроморф» нами установлен ПК, равный «+1», маркера «мезоморф» — равный «+0», маркера «гинекоморф» — равный «-2».

В системе «AB0» при наличии маркера «группа крови 0(I)» нами определен ПК, равный «-1», маркера «группа крови A(II)» — равный «+1», маркера «группа крови B(III)» — равный «+0», маркера «группа крови AB(IV)» — равный «+2», в системе «группа крови резус» при наличии маркера «группа крови резус (+)» устанавливаются ПК, равный «+0», маркера «группа крови резус (-)» — равный «+2», в системе «группа крови MN» при наличии маркера «группа крови MM» нами установлен ПК, равный «-1», маркера «группа крови MN» — равный «+0», маркера «группа крови NN» — равный «+2».

По фактору «С-реактивный белок» при маркере «уровень С-реактивного белка выше 3,0 мг/л» нами определен ПК, равный «+2», при маркере «уровень С-реактивного белка равен или ниже 3,0 мг/л» — равный «-1».

Способ прогнозирования риска формирования дыхательной недостаточности осуществляется следующим образом: обследование проводится однократно, определяются 9 маркеров по указанным выше методикам, данные анализируются с помощью prognostической таблицы.

Работа с таблицей состоит в сложении всех ПК с учетом знака; при значении итоговой суммы «+5» баллов и больше прогнозируется предрасположенность к развитию дыхательной недостаточности для конкретного рабочего, а при сумме меньше «-5» баллов — устойчивость к его возникновению.

Клинические примеры использования методики

Пример 1

Больной Г., 46 лет, в течение 22-х лет работал проходчиком; 6 лет назад диагностирован хронический пылевой бронхит. Курит от 8 до 10 сигарет в сутки. При обследовании выявлены: дыхательная недостаточность 1 степени, индекс массы тела — 31,2,

гиперстенический КМТ по Рису-Айзенку, андроморфный тип КМТ по Тэннеру. Группы крови по различным системам: A(II), Rh+, NN. Повышен уровень С-реактивного белка — 7,2 мг/л.

Сумма ПК, согласно последовательности, приведенной в таблице, равна $+1+1+3+1+1+1+0+2+2 = +12$ баллов, поэтому для данного шахтера имеет место высокий риск развития дыхательной недостаточности, что и подтверждено при обследовании.

Пример 2

Больной Б., 50 лет, в течение 30 лет работал горнорабочим очистного забоя; 4 года назад диагностирован хронический пылевой бронхит. Не курит. При обследовании выявлены: индекс массы тела — 24,3, нормостенический тип КМТ по Рису-Айзенку, мезоморфный тип КМТ по Тэннеру. Группы крови по различным системам: 0(I), Rh+, MM. Уровень С-реактивного белка в норме.

Сумма ПК, согласно последовательности, приведенной в таблице, равна $-2-2-2-1-1+0-1+0-1 = -10$ баллов, следовательно, риск развития дыхательной недостаточности для данного шахтера низкий. Проведенное обследование подтвердило отсутствие признаков дыхательной недостаточности.

Современным подходом в профилактической медицине является прогнозирование патологии, что в полной мере относится и к часто встречающемуся осложнению у шахтеров с хроническим пылевым бронхитом — дыхательной недостаточности, нередко приводящей к потере профессиональной трудоспособности и инвалидизации.

При одинаковом или сходном воздействии неблагоприятных факторов производства и с равноценными социально-бытовыми, климатическими условиями ряд заболеваний возникает лишь у определенной части людей. Вероятность возникновения и особенности формирования заболеваний в значительной мере определяют эндогенные причины. Однако частота и клинические проявления заболеваний во многом определяются наличием комплекса факторов риска развития данной патологии.

В проведенных ранее исследованиях были изучены отдельные факторы риска и маркеры прогно-

Information about authors:

PANEV Nikolay Ivanovich, candidate of medical sciences, chief of the occupational medicine department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: panevni@gmail.com

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, MD, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

KOROTENKO Olga Yuryevna, candidate of medical sciences, head of the department for functional and ultrasound diagnostics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

PANEV Roman Nikolaevich, programmer, the laboratory for health protection of working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: panevrn@gmail.com

EVSEEVA Natalya Aleksandrovna, PhD student, the laboratory for health protection of working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: natalyaevseeva1007@gmail.com

PANEVA Nataliya Yakovlevna, junior research associate, the laboratory for health protection of working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: panevni@gmail.com

EFIMENKO Natalya Aleksandrovna, doctor allergist-immunologist, head of the advisory department, clinic N 2, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 29, Novokuznetsk, Russia. E-mail: natalia.21081961@yandex.ru

LUZINA Faina Anisimovna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: genlab_nk@mail.ru

зирования риска нарушений функции дыхания при бронхолегочной патологии: табакокурение, употребление алкоголя, частота острых респираторных заболеваний, ожирение, биохимические маркеры (гаптоглобин, повышение уровня С-реактивного белка).

Но в данных работах не проводилось комплексное изучение факторов риска развития дыхательной недостаточности. Не учитывалась длительность заболевания. Недостаточно изучены наследственная предрасположенность к более тяжелому течению заболеваний и развитию вентиляционных нарушений при пылевой патологии легких, роль конституционально-морфологических типов и групп крови систем АВ0, резус, MN в прогнозировании формирования нарушений функции дыхания.

Разработанная нами система позволяет повысить точность прогнозирования дыхательной недостаточности путем увеличения количества анализируемых факторов за счет использования высокочувствительных маркеров.

ВЫВОДЫ

Наиболее значимыми маркерами вероятности развития дыхательной недостаточности у шахтеров с хроническим пылевым бронхитом являются: длительность течения хронического бронхита 5 лет и более, наличие табакокурения, индекс массы тела 30 и более, гиперстенический конституционально-морфологический тип по Рису-Айзенку, андроморфный КМТ по Тэннеру, группы крови А(II), АВ(IV), Rh-, NN, увеличение уровня С-реактивного белка.

В результате исследования разработана система прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности, которая путем увеличения количества анализируемых факторов за счет использования высокочувствительных маркеров повышает точность прогноза и позволяет с незначительными материальными затратами выделить группу лиц с высоким риском развития данного осложнения с целью своевременного проведения профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. National guidelines. Occupational diseases of the respiratory system (Series of National Guidelines). Izmerov NF, Chuchalin AG, editors. M.: GEOTAR-Media Publ., 2015. 777 p. Russian (Национальное руководство. Профессиональные заболевания органов дыхания (Сер. Национальные руководства) / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 777 с.)
2. Panev NI, Zakharenkov VV, Korotenko OYu, Epifantseva NN. Immune and cytokine mechanisms of the disorders of external respiration function in the miners with occupational dust pulmonary pathology. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015; (9): 109-110. Russian (Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., Епифанцева Н.Н. Иммунные и цитокиновые механизмы нарушения функции внешнего дыхания у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 109-110.)
3. Panev NI, Ambrosova MO, Korotenko OYu, Epifantseva NN, Mikhailova NN, Fomenko DV et al. Immune reactivity, cytokine status and external respiration function in occupational dust respiratory pathology in the workers of coal industry. In: *The materials of Congress VI of pulmonologists in Siberia and the Far East (with international participation)*, Blagoveshchensk, May 27-28, 2015. Blagoveshchensk, 2015. P. 175-178. Russian (Панев Н.И., Амбросова М.О., Коротенко О.Ю., Епифанцева Н.Н., Михайлова Н.Н., Фоменко Д.В. и др. Иммунная реактивность, цитокиновый статус и функция внешнего дыхания при профессиональной пылевой патологии органов дыхания у работников угольной промышленности // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с междунар. участием), Благовещенск, 27-28 мая 2015 г. Благовещенск, 2015. С. 175-178.)
4. Panev NI, Zakharenkov VV, Ambrosova MO, Korotenko OYu, Epifantseva NN, Paneva NYa et al. Immune and cytokine mechanisms for formation of ventilation disorders in dust pulmonary pathology. *Medical immunology*. 2015; 17(S): 449. Russian (Панев Н.И., Захаренков В.В., Амбросова М.О., Коротенко О.Ю., Епифанцева Н.Н., Панева Н.Я. и др. Иммунные и цитокиновые механизмы формирования вентиляционных нарушений при пылевой патологии легких // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 5. С. 449.)
5. Stepashkin KN, Demko IV. Correlation of respiratory symptoms and lung function study data in railway workers. *Bulletin of physiology and respiration pathology*. 2012; (45): 38-42. Russian (Степашкин К.Н., Демко И.В. Взаимосвязь респираторных симптомов и данных исследования функции внешнего дыхания у работников железнодорожного транспорта // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. № 45. С. 38-42.)
6. Vasilyeva OS, Gusakov AA, Gushchina EE, Kravchenko NYu. Chronic obstructive pulmonary disease from exposure to industrial aerosols. *Pulmonology*. 2013; (3): 49-55. Russian (Васильева О.С., Гусаков А.А., Гущина Е.Е., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей // Пульмонология. 2013. № 3. С. 49-55.)
7. Ignatova GL, Zakharova IA, Aleksandrova EA. The dynamics of clinic and functional disturbances of the respiratory system depending on the age and smoking history. *Bulletin of physiology and respiration pathology*. 2013; (50): 19-22. Russian (Игнатова Г.Л., Захарова И.А., Александрова Е.А. Динамика клинических и функциональных нарушений дыхательной системы в зависимости от возраста и анамнеза курения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. № 50. С. 19-22.)
8. Solovjova AV. Risk factors of pulmonary dysfunction in patients with a metabolic syndrome. *Zemsky doctor*. 2015; (1): 46-48. Russian (Соловьева А.В. Факторы риска нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с метаболическим синдромом // Земский врач. 2015. № 1. С. 46-48.)
9. Kuzmina OA, Afanasyev Yul, Churnosov MI, Grigorova SYu. Criteria for the risk of developing a bronchitis form of chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific bulletins of the Belgorod State University*. 2013; 23(18): 79-83. Russian (Кузьмина О.А., Афанасьев Ю.И., Чурносов М.И., Григорова С.Ю. Критерии риска развития бронхитической формы хронической обструктивной болезни легких // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2013. Т. 23, № 18. С. 79-83.)

Статья поступила в редакцию 11.09.2017 г.

Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г.

ФГБНУ «НИИ КПГПЗ»,

Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Новокузнецк, Россия

ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ВОДНО-СОЛЕВОЙ БАЛАНС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ФЛЮОРОЗА

Цель исследования. Исследование особенностей изменения водно-солевого баланса организма и парциальных функций почек в динамике развития экспериментального флюороза.

Материалы и методы. Выполнено исследование биохимических показателей плазмы крови и мочи через 1, 3, 6, 9, 12 недель эксперимента. Изучено изменение уровня фтора, натрия, калия, общего белка, кальция, фосфора неорганического, мочевины, креатинина, паратиреоидного гормона. Суточный диурез определен метрическим способом в обменных клетках для крыс. Произведен расчёт парциальных функций почек.

Результаты. Проведено экспериментальное исследование изменений морфофункциональной активности почек и физиологических механизмов, направленных на поддержание гомеостаза в условиях длительного воздействия на организм фторида натрия. Показано, что до 6-й недели сохранения постоянства параметров внутренней среды организма обеспечивается напряженностью фильтрационно-реабсорбционных процессов и поддержанием гидроионного баланса на относительно стабильном уровне с формированием «токсической почки» к концу эксперимента (12 недель).

Заключение. В эксперименте показано, что длительное воздействие фторида натрия на организм сопровождается развитием хронической нефропатии на фоне стойких нарушений водно-солевого баланса и необратимых дегенеративно-дистрофических изменений паренхимы почек.

Ключевые слова: фтор; почки; водно-солевой баланс; гомеостаз; флюороз.

Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch) of the «Kemerovo State University», Novokuznetsk, Russia

PARTIAL RENAL FUNCTIONS AND FLUID-AND-ELECTROLYTE BALANCE IN EXPERIMENTAL FLUOROSIS

Objective. The study on the changes in the fluid-and-electrolyte balance of the body and partial renal functions in the dynamics of the development of experimental fluorosis.

Materials and methods. The survey of the biochemical indices of blood plasma and urine in 1, 3, 6, 9, 12 weeks of the experiment was carried out. The changes in the level of fluorine, sodium, potassium, total protein, calcium, inorganic phosphorus, urea, creatinine, parathyroid hormone was studied. Diurnal diuresis was determined by the metrical way in the exchange cells for rats. The partial renal functions were calculated.

Results. An experimental study on the changes in morphofunctional activity of the kidneys and physiological mechanisms aimed at maintaining homeostasis under the conditions of prolonged exposure to sodium fluoride was carried out. It was shown that up to the 6th week the preservation of the constancy of the parameters of the internal body environment was ensured by the intensity of the filtration-reabsorption processes and the maintenance of the hydroionic balance at a relatively stable level with the formation of a «toxic kidney» by the end of the experiment (12 weeks).

Conclusions. The experiment showed that the prolonged exposure to sodium fluoride on the body was accompanied by the development of chronic nephropathy against the persistent disorders of the fluid-and-electrolyte balance and irreversible degenerative-dystrophic changes in the renal parenchyma.

Key words: fluorine; kidneys; fluid-and-electrolyte balance; homeostasis; fluorosis.

Биологической основой модифицирующего действия химических факторов является системное изменение гомеостаза организма. Исследование механизмов поддержания относительного постоянства параметров внутренней среды и регуляции систем жизнеобеспечения в условиях хронического воздействия на организм фтористых соединений является актуальным направлением современной медицины труда и профпатологии [1, 2].

С молекулярной точки зрения неорганические соединения фтора полиэффектны и их накопление в

организме приводит к постепенным сдвигам жестких показателей гомеостаза на системном уровне [3-5]. Вызванная воздействием фтористых соединений симптоматика характеризуется чрезвычайно широким спектром функциональных изменений в органах и тканях, нарушающих гомеостаз [6-8]. Механизмы, ведущие к сохранению основных физиологических функций, направленные на поддержание гомеостаза в условиях длительной фтористой нагрузки, определены недостаточно. Выявить их в условиях трансформации физиологического ответа организма в патологический позволяют модели, например такие, как экспериментальный флюороз, развивающийся при длительном поступлении в организм животных фторида натрия (NaF). Висцеральная патология, входящая в синдромокомплекс флюороза, в современных производственных условиях регистрируется с меньшей частотой и незаслуженно теряет ряд описанных

Корреспонденцию адресовать:

ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КПГПЗ».
Тел.: 8 (3843) 79-66-05; +7-906-932-98-99.
E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

ранее выраженных клинических признаков устойчивой патологии.

Среди обширной группы профессиональных заболеваний патология почек и мочевыводящих путей занимает относительно скромное место. Однако длительное сочетанное воздействие производственных факторов, наряду с клинически выраженными основными признаками интоксикации, оказывает повреждающее воздействие на выделительную систему.

Нефропатии химической этиологии, обусловленные производственной интоксикацией, чаще имеют стертую клиническую картину при различной степени выраженности функциональных нарушений почек [9].

В связи с богатым кровоснабжением почек (25 % сердечного выброса) концентрация токсичных веществ в период максимального их содержания в крови в ренальных сосудах значительно выше, нежели в других тканях организма, что способствует повреждению капилляров и базальных мембран. В свою очередь, противоточный механизм способствует концентрации токсичных продуктов в интерстиции мозгового слоя почек. Вещества, реабсорбируемые в канальцах, взаимодействуют с транспортной системой тубулярного эпителия и концентрируются в базальной части клеток, а выделяемые путем активной секреции преимущественно влияют на энзимную систему и скапливаются на базальной мембране [9, 10].

Литературные данные по вопросу нефротоксичности фтора малочисленны и противоречивы. Одни авторы полагают, что при флюорозе почки не поражаются, а отмечаются лишь отдельные явления раздражения почек: в моче — следы белка, единичные эритроциты, повышение количества эпителия и лейкоцитов. Функция почек, однако, не нарушается [3]. Другие авторы приводят данные о морфологических нарушениях почек при экзогенном введении фторидов [6, 11].

Фтор — нефротропный яд. Производственно обусловленная фтористая нефропатия — хроническое заболевание почек, в генезе которого важную роль играет развитие гломеруло-тубулярной дисфункции и, как следствие, изменение направленности метаболических процессов, обусловленное значительным нарушением обмена электролитов, дизурическими расстройствами [3, 11, 12].

Изучению ранних ренальных проявлений на начальных этапах развития флюороза посвящено незначительное количество работ и практически единичны попытки выявить стадии развития данной патологии и критерии их определения. Понимание соответствующих изменений морфофункциональной структуры почек, механизмов поддержания основных гомеостатических показателей позволит корректно и своевре-

менно подойти к выбору средств ранней профилактики и коррекции гомеостатических нарушений, которые в настоящее время недостаточно эффективны в связи с поздним обращением пациентов — уже на стадии хронической формы развития заболевания.

В связи с вышесказанным, **целью исследования** явилось изучение особенностей изменения водно-солевого баланса организма и парциальных функций почек в динамике развития экспериментального флюороза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and of Use Laboratory animals» на белых лабораторных крысах-самцах ($n = 90$), массой 200-250 г. Животные были рандомизированы на 2 группы: контрольную ($n = 30$) и крысы с экспериментальным флюорозом ($n = 60$), который моделировали свободным доступом животных к раствору NaF в концентрации 10 мг/л, что составляет суточную дозу 1,2 мг/кг массы тела, в течение 12 недель. Критерием развития флюороза являлись: клиническое состояние экспериментальных животных (утрата блеска шерсти, отставание в весе, «тигроидность» окраски зубной эмали), динамика содержания фтора в моче.

Для изучения метаболических изменений исследовали биохимические показатели крови, забор которой осуществляли из хвостовой вены на 2-е, 4-е сутки, через 1, 3, 6, 9, 12 недель эксперимента. В эти же сроки собирали суточную пробу мочи в обменных клетках. Суточный диурез определяли метрическим способом в обменных клетках для крыс. Концентрацию фтора (F) в моче (ммоль/л) исследовали ионо-селективным методом на иономере «Анион-4100» с использованием фтор-селективного электрода. Парциальные функции почек рассчитывали по общепринятым формулам [14]. В плазме крови и моче стандартными методами с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест» определяли: содержание общего белка (г/л); ионограмму (Na^+ , K^+ , ммоль/л) — ионо-селективным методом на иономере ЭЦ-59; концентрацию Ca^{2+} , фосфора неорганического (Рн.), мочевины (ммоль/л) — колориметрическим методом, креатинина (ммоль/л) — кинетическим методом по цветной реакции Яффе на анализаторе КФК-2МП. Иммуноферментным методом определяли уровень паратиреоидного гормона (ПТГ, пг/мл) с помощью наборов Diagnostic System Laboratories и Nordicbioscience на мультискане EX Labsystems (Финляндия).

Сведения об авторах:

ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

КОРСАКОВА Татьяна Георгиевна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия.

Статистический анализ полученных результатов проводили на основе вычисления средних значений показателей (M) и их ошибок ($\pm m$). Различия показателей оценивали по t -критерию Стьюдента и считали достоверными при $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$. Сравнение групп данных проводили на основе линейного корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выяснения роли почек в поддержании гомеостаза были проанализированы парциальные функции: средний диурез, фильтрационно-реабсорбционные процессы, ионураз.

Адаптация организма к условиям существования зависит от степени гомеостатирования — стабильности объема и состава жидкостей внутренней среды [13, 14]. На стадии физиологического ответа (1-3 недели) наблюдалась полиурическая реакция почек. Усиление диуреза имело приспособительный характер, обеспечивающий уже с 4-х суток эксперимента максимально эффективное выведение из организма крыс повышенных доз фтора на фоне сохранения концентрации Рн. и кальция (Ca^{2+}) в моче и плазме крыс в физиологических пределах.

С 6-й недели суточный диурез поступательно нарастал и достиг максимума к 9-й неделе эксперимента. Длительная полиурия, вызванная введением избытка фтора, обусловлена нарушениями концентрирующего механизма и является результатом увеличения притока крови к мозговому веществу почек, повышенной проницаемости сосудов, уменьшения реабсорбции Na^+ в восходящей ветви петли Генле, при этом дистальные канальцы не отвечают на действие вазопрессина. По данным Л.Н. Ивановой, полиурия сопровождается повышением азота в моче и снижением реабсорбции глюкозы [14].

Известно, что наиболее уязвимым к токсическим повреждениям является эпителий канальцевого аппарата почечных нефронов, изменения в структуре которого приводят к угнетению секреторной функции канальцев и раннему нарушению осморегуляции [9]. Установлено также, что на начальных этапах интоксикации действию фтора подвержены проксимальные канальцы почек, а при более продолжительной экспозиции страдает функция дистальных отделов нефрона [3]. По нашим [7, 11] и литературным данным [3, 12], гистологически выявляется расширение просвета капилляров дистального отдела сосочка и просвета канальцев в проксимальном, дистальном его отделах. Подобные изменения свидетельствуют о нару-

шении резорбционной функции проксимального отдела нефрона и повреждении его противоточной концентрирующей системы. Согласно данным патологоанатомических исследований, у больных флюорозом имеет место наличие дегенеративных и дистрофических изменений канальцевого эпителия и выраженных участков фиброза [3].

К 12-й неделе эксперимента средний диурез снизился в 1,7 раза по сравнению с контролем и почти в 3 раза по сравнению с соответствующим показателем 9-й недели, свидетельствуя о развитии резкой анурии, обусловленной уменьшением коркового слоя, неизбирательным всасыванием клубочкового филтратата через стенку поврежденного почечного канальца и развитием токсического нефросклероза почек, что согласуется с данными ряда авторов. Так, в работе А.А. Гайдаш [12] показано, что у крыс, экспонированных в электролизных цехах алюминиевого завода, появляется специфическое поражение канальцев в виде эктазии, обусловленное, вероятно, фторной блокадой мембранных аденозинтрифосфатаз (АТФаз).

Анализ фильтрационно-реабсорбционных процессов показал, что полиурия развивалась на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,5 раза и была обусловлена изменениями концентрирующего механизма, а также функциями дистального отдела канальцев, так как процессы реабсорбции воды резко угнетаются. Это подтверждалось морфологически изменением состояния гломерул нефрона: выявлена гипертрофия (набухшие базальные мембраны), атрофия и гиперемия, малокровие в капиллярах клубочковых петель. Получена отрицательная корреляционная связь между уровнем среднего диуреза и СКФ ($r = -0,7$; $p = 0,04^*$).

Механизм повреждения базальных мембран при воздействии фтора дискусионен. Он может быть обусловлен циркулирующей в организме активной фтора в виде гидратных комплексов фтористого водорода. В этом случае вполне возможно прямое взаимодействие фтористого водорода с гидроксильными группами мембранного коллагена и разрушение молекулярных связей в первичной структуре коллагенового белка [12]. Иными словами, возникает повышенная гидратация коллагенового белка, что проявляется отечным утолщением коллагеновых нитей. Именно этот механизм лежит в основе миоцитоза капсулярных и канальцевых эпителиоцитов в почках и подтверждается изменением гистологической картины — интенсивной вакуолизацией цитоплазмы.

Ценным физиологическим показателем оценки функционального состояния почек является определение уровня белка и продуктов азотистого обмена в

Information about authors:

YADYKINA Tatyana Konstantinovna, candidate of medical sciences, leading research associate, the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

KORSAKOVA Tatyana Georgievna, candidate of biological sciences, leading research associate, the laboratory for applied hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

моче [14]. Экскреция креатинина до 6-й недели находилась в пределах физиологической нормы с последующим повышением. Уровень креатинина в плазме крови сохранялся в пределах контроля до 6-й недели эксперимента и составлял $0,071 \pm 0,006$ ммоль/л, несмотря на низкую СКФ, что является адаптивной реакцией почек, поддерживающей уровень азотистых шлаков в крови на физиологическом уровне.

Логичным следствием нарушения гломерулярной фильтрации являлась выраженная, двукратная креатининурия (до $10,1 \pm 1,03^{**}$ ммоль/л), протеинурия (до 12 мг/л) на фоне нарастающей креатинемии плазмы крови к 12-й неделе. На 12-й неделе экскреция креатинина возросла в 3 раза и составила $79,5 \pm 9,97^{**}$ ммоль / 100 г сут.

Нарушение процесса реабсорбции и расщепления низкомолекулярных белков приводит к появлению канальцевой протеинурии, однако при нефротическом синдроме, обусловленном избыточной экскрецией фтора, протеинурия обусловлена увеличением фильтрации белков; низкомолекулярные белки при этом по-прежнему реабсорбируются, а в мочу поступают альбумины и крупномолекулярные белки. Найдена корреляция между снижением СКФ и увеличением экскреции креатинина ($r = -0,8^{**}$; $p = 0,01$), белка ($r = -0,9^{***}$; $p = 0,0002$). Согласно литературным данным [9, 12], в основе высокого содержания белка в моче при полиурии лежит изменение гломерулярного фильтра вследствие нарушения гемодинамических условий в клубочке и затруднения реабсорбции белка, вызванного повышенным током жидкости в проксимальном канальце нефрона, что согласуется с экспериментальными данными. Наиболее уязвим к токсическим повреждениям — эпителий канальцевого аппарата, что обусловлено повышенной осмотической нагрузкой на нефроны, связанной с выделением высококонцентрированной мочи: экскреция мочевины поступательно нарастала и к концу эксперимента в 1,5 раза превысила фон, составив $211,9 \pm 8,39^{**}$ ммоль / 100 г сут.

Почкам принадлежит важная роль в поддержании баланса Ca^{2+} и Pn. К 6-й неделе, с развитием почечной недостаточности, нарушаются все звенья фосфорно-кальциевого обмена [15, 16]. Одновременно со снижением СКФ уменьшается фильтрация Pn. и повышается его сывороточная концентрация, что вызывает повышение секреции ПТГ на фоне снижения в сыворотке ионизированного Ca^{2+} . Гиперпродукция ПТГ подавляет реабсорбцию неорганического фосфора (Pn.), таким образом нормализуя его уровень в крови. Увеличение концентрации ПТГ индуцирует фосфатурию и возвращает уровень Pn. к норме на 9-й неделе, что сопровождается достоверным повышением уровня сывороточного Ca^{2+} .

Таким образом, ценой гиперсекреции ПТГ — универсального уремического токсина — устанавливается новое состояние фосфорного баланса, характеризующееся резким напряжением адаптивных механизмов и сопровождающееся нарушением фосфорно-кальциевого гомеостаза, изменением почечных функций, обуславливающих развитие так называемой ренальной остеодистрофии. Костная патология, развиваю-

щаяся при хронической почечной недостаточности, сопровождается остеомаляцией, остеопорозом на фоне уремии и прогрессирующих расстройств функциональной активности почек.

С 6-й недели признаки остеомаляции с дефектами минерализации костной ткани и избыточным накоплением межклеточного вещества нарастали.

Уремическая интоксикация сопряжена с окислительным стрессом, синдромом системного воспаления, что осложняет свойственный уремии окислительный стресс. Образование оксидантов является стимулирующим фактором патологических изменений эндотелиальных клеток сосудистой стенки почечных капилляров, индуцирует массивный внутрисосудистый отёк, воспаление и усугубляет трансформацию заболевания в хроническую форму [4, 8]. Нарушение большинства физиологических процессов в организме происходит в определенной последовательности, многоступенчато. Относительное постоянство параметров внутренней среды в условиях развёрнутой клинической формы флюороза, вероятно, поддерживалось гиперфункцией малого количества интактных нефронов, достаточных для поддержания гомеостаза.

На протяжении 9 недель на фоне сниженной фильтрационной загрузки нефрона отмечалось достоверное снижение уровня канальцевой реабсорбции, что выражалось повышением процента экскретируемой фракции жидкости (EF_{H_2O} , %) в 2 раза. Известно, что реабсорбция в почечной медулле обеспечивается анаэробным метаболизмом, который, вероятно, тормозится фтором. К 12-й неделе EF_{H_2O} , % снизился в 1,5 раза, свидетельствуя о повышенной реабсорбции на фоне сниженной фильтрации — как результат несогласования фильтрационно-реабсорбционных процессов на поздних стадиях экспериментального флюороза (табл. 1).

В соответствии с токсикокинетикой, элиминация абсорбированного фтора происходит практически исключительно через почки, поскольку 60-90 % фторидов экскретируется с мочой путем клубочковой фильтрации. При избытке фтора в первую очередь поражается клубочковый аппарат почек [3]. Углубленное морфофункциональное исследование почек у клинических больных флюорозом выявляет снижение гломерулярной фильтрации и утолщение базальной мембраны клубочков.

На 1-й неделе уровень фтора в моче составил $4,85 \pm 0,2$ ммоль/л, к 3-й — экскреция фтора увеличилась в 2 раза. Наличие фтора в моче может служить маркером экспозиции фторидами и рассматривается как один из основных показателей интенсивности их накопления в организме. Так, его экскреция, начиная с 6-й недели, резко возросла до $14,7 \pm 0,1$ ммоль/л, а к 9-й, поступательно увеличиваясь, уровень фтора в моче достиг $17,5 \pm 1,4$ ммоль/л, почти в 20 раз превысив соответствующий показатель в контрольной группе крыс. Обнаружена положительная корреляционная связь между средним диурезом, содержанием Ca^{2+} ($r = 0,6^*$; $p = 0,04$) и фтора ($r = 0,9^{**}$; $p = 0,007$) в моче крыс. С 9-й недели уровень Ca^{2+} в плазме достоверно возрос и составил $2,6 \pm 0,12^*$ ммоль/л

Таблица 1
Показатели парциальных функций почек и водно-солевого обмена
в динамике развития экспериментального флюороза (M ± m)

Table 1
Indices of partial renal functions and fluid-and-electrolyte exchange
in the dynamics of experimental fluorosis (M ± m)

Показатель	Срок эксперимента				
	1 неделя	3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
Средний диурез (V), мл / 100 г · сут.	3,6 ± 0,23	4,0 ± 0,12*	4,2 ± 0,29*	4,3 ± 0,26**	1,61 ± 0,41**###
СКФ (F), мл / 100 г · сут.	394,5 ± 17,04*	391,3 ± 46,60	349,6 ± 10,05*	312,1 ± 37,0*	428,4 ± 50,96
Экскретируемая фракция жидкости, (EF _{H₂O}), %	0,91 ± 0,07	1,02 ± 0,09*	0,93 ± 0,08*	0,85 ± 0,08*	0,39 ± 0,05***
Экскреция натрия (U _{Na} · V), ммоль/100 г·сут.	365,2 ± 10,2***	417,3 ± 25,8***	702,7 ± 22,8***	801,8 ± 29,4**	305,2 ± 22,4***^^
Экскреция калия (U _K ·V), ммоль / 100 г · сут.	73,7 ± 19,5	90,0 ± 26,6	83,0 ± 7,7	180,2 ± 40,6**	122,7 ± 10,0*
Экскретируемая фракция натрия (EF _{Na}), %	0,43 ± 0,07	0,45 ± 0,12*	1,21 ± 0,11***	1,19 ± 0,09***	0,44 ± 0,09^
Экскретируемая фракция калия (EF _K), %	2,49 ± 1,10	2,58 ± 0,34	3,26 ± 0,66	3,16 ± 0,82	2,91 ± 0,50
	2,29 ± 0,53	3,12 ± 0,38	3,12 ± 0,65	3,42 ± 0,50	3,29 ± 0,33

Примечания: * - при p < 0,05; ** - при p < 0,01; *** - при p < 0,001 - достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой животных; ^ - при p < 0,05; ^^ - при p < 0,01 - достоверные различия данных по сравнению с 9-й неделей; ### - при p < 0,001 - достоверные различия данных по сравнению с 1-й неделей.

Notes: * - for p < 0.05; ** - for p < 0.01; *** - for p < 0.001 - reliable data differences compared with the control animal group; ^ - for p < 0.05; ^^ - for p < 0.01 - reliable data differences compared with the 9th week; ### - for p < 0.001 - reliable data differences compared with the 1st week.

на фоне сохранения Pn. Причем на 12-й неделе достоверно высокий уровень фтора, Ca²⁺ и Pn. в моче и плазме наблюдался при снижении среднего диуреза в 1,5 раза. Степень выделения фтора с мочой имеет дозозависимый характер: главным фактором его экскреции в физиологических условиях является скорость тока крови через почки [3]. Клинические исследования свидетельствуют об увеличенном выделении фтора с мочой у стажированных рабочих до рабочей смены, тогда как послесменная экскреция фтора с мочой возрастает во всех стажевых группах, включая низкостажированных рабочих (до 5 лет) [1, 6].

Между концентрацией фторидов в плазме крови и внеклеточной жидкостью большинства мягких тканей существует строгая зависимость. Внутриклеточные концентрации фторидов ниже, но изменяются пропорционально их величине в плазме крови. Соотношение содержания фтора в тканях и плазме меньше единицы (кроме почек, которые накапливают фториды в просвете канальцев). В почках приспособительные колебания функциональной активности и нормализация нарушенных функций обеспечиваются в равной мере как внутриклеточными регенераторными, так и гиперпластическими процессами. Существенное значение приобретает тот факт, что экскреция почками токсичных продуктов в десятки раз превосходит содержание их в крови, обуславливая их функциональное перенапряжение и морфологические повреждения.

Фтор, ингибируя ферменты гликолиза, оказывает повреждающее действие на эпителиоциты канальцев. Результатом этого является нарушение продук-

ции энергии, необходимой для активного транспорта, а также функциональные почечные нарушения [4, 12]. Выраженное угнетение сукцинатдегидрогеназы (СДГ) тубулярного эпителия почек, отмеченное при хроническом отравлении фтором, служит причиной нарушения их функционального состояния, в частности, влияет на обмен электролитов [4, 7]. Так, поддержание гомеостатических параметров обеспечивалось изменением не только диуретической, но и ионоуретической функций почек, сопровождалось поддержанием физиологического уровня Na⁺, K⁺ в плазме крови до 6-й недели в пределах контрольных значений (табл. 2).

Показатели гидроионного баланса обладают большим постоянством и в физиологических условиях могут отклоняться лишь в незначительных пределах, что говорит об исключительном значении почек в регуляции гомеостаза. С 9-й недели наблюдалось нарушение натрий-калиевого равновесия: почти полуторакратная гипернатриемия и гиперкалиемия плазмы. Данные эксперимента согласуются с данными ряда литературных источников. Показано, что в условиях воздействия повышенных доз фтора на организм происходят снижение диуреза, выраженная гипернатриемия и гипокалиемия, сдвиг кислотно-щелочного равновесия (КЩР) [1, 3].

Следует отметить, что фтор имеет прямое цитотоксическое действие на паренхимы почек, препятствуя ряду ферментных систем, нарушая окислительное фосфорилирование, гликолиз путём связывания ионов Ca²⁺. Фториды ингибируют Na⁺-K⁺ АТФ-азы, что усугубляет гиперкалиемию и провоцирует развитие нефротического синдрома [15].

Таблица 2
Изменение концентрации натрия и калия в плазме крови крыс
в динамике развития экспериментального флюороза (M ± m)

Table 2
The change in the concentration of sodium and potassium
in rat blood plasma in the dynamics of experimental fluorosis (M ± m)

Показатель	Срок эксперимента				
	1 неделя	3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
P _{Na⁺} , ммоль/л	147,5 ± 2,90*	164,2 ± 7,36	177,0 ± 6,04**	215,8 ± 7,17**	169,0 ± 9,76
P _{K⁺} , ммоль/л	6,5 ± 0,23	6,6 ± 0,39	7,9 ± 0,29*	8,4 ± 0,50**	6,7 ± 0,22

Примечания: * - при p < 0,05; ** - при p < 0,01 - достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой животных.
Notes: * - for p < 0.05; ** - for p < 0.01 - reliable data differences compared with the control animal group.

На фоне полиурии отмечался калийурез к концу эксперимента и достоверный натрийурез за счет увеличения экскретируемой фракции Na⁺ (EF_{Na⁺}), т.е. снижения канальцевой реабсорбции катиона на протяжении всего срока, что приводит к выбросу его с мочой. Ионы Na⁺ преобладают во внеклеточной жидкости, определяя осмотическую концентрацию плазмы крови, регулируя водно-солевой гомеостаз. Избыточная потеря Na⁺ и воды может приводить к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) и внеклеточной жидкости. В организме развиваются компенсаторные реакции, направленные на предотвращение потери Na⁺: усиливается образование в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) ренина, возникает сужение приводящей артериолы клубочка, снижается СКФ [10]. К 12-й неделе прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов привело к резкому снижению экскреции Na⁺ и его экскретируемой фракции (% EF_{Na⁺}) по сравнению с соответствующим показателем 9-й недели эксперимента.

Таким образом, на модели экспериментального флюороза показано, что в начальный период фтористого воздействия (3 недели) гомеостатическая функция почек поддерживает относительно равновесие физиологических параметров. Длительное поступление в организм NaF сопровождается структурно-функциональными изменениями в почках и прогрессирующими нарушениями ионо-выделительной функции и концентрационной способности, что не позволяет сохранить в организме водно-солевой баланс, нарушая жесткие показатели гомеостаза и общую метаболическую картину, приводя в конечном итоге к токсическому нефриту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенной серии экспериментальных исследований расширяют фундаментальные представления о компенсаторно-приспособительных меха-

низмах ренальной системы в поддержании гомеостаза в условиях постепенного сдвига его параметров и позволяют определить переходный период от физиологического ответа организма к формированию устойчивой патологии — развитию «токсической почки» к концу эксперимента.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что изменения водно-солевого баланса и почечных функций ассоциированы с динамикой развития флюороза: на стадии физиологического ответа (с 1-й до 6-й недели) сохраняются: морфоструктура почек за счёт активации регенеративных процессов; гидрионное равновесие — за счёт полиурии и компенсаторных взаимоотношений F, P_H и Ca²⁺. Долговременная адаптация отличается сформировавшейся способностью организма относительно нормально функционировать в новых условиях. Переходный период (с 6-й до 9-й недели) трансформирует стадию физиологического ответа и характеризуется поддержанием основных параметров гомеостаза посредством усиления белкового метаболизма и напряженности фильтрационно-реабсорбционных процессов на фоне полиурии.

Патологические почечные процессы начинают регистрироваться с 9-й недели. Нарастают явления хронической почечной недостаточности, сочетающиеся с развитием нефронекроза. В основе указанных функциональных сдвигов лежат стойкие цитолитические, дистрофические, некротические изменения эпителия канальцевого аппарата нефрона. С 12-й недели экспериментального флюороза развивается хроническая форма токсической фтористой нефропатии, выражающаяся олигурией — резким снижением суточного диуреза за счёт рассогласования фильтрационно-реабсорбционных процессов и нарушения ионоуретической функции почек, связанной, в частности, с нарастающей осмотической нагрузкой в этот период, — прогрессируя необратимые нарушения почечных функций в условиях длительной фтористой нагрузки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zhovtyak EP, Fyodorov AA, Likhatchyova EI, Ryabko EV, Gromov AS. Biologic markers of exposure to and effects of fluorine compounds in workers engaged into aluminium industry. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2010; (2): 20-23. Russian (Жовтяк Е.П., Федоров А.А., Лихачева Е.И., Рябко Е.В., Громов А.С. Биомаркеры экспозиции и эффекта действия фтористых соединений у рабочих алюминиевой промышленности // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 2. С. 20-23.)

2. Zhukova AG, Ulanova EV, Shcherbakova DA, Yadykina TK. Dynamics of compensatory mechanisms at early stages of fluorine intoxications. *Technologies of living systems*. 2011; 8(1): 10-17. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Щербакова Д.А., Ядыкина Т.К. Динамика компенсаторных механизмов на ранних стадиях интоксикации фтором //Технологии живых систем. 2011. Т. 8, № 1. С. 10-17.)
3. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA. Fluorosis pathology. Novosibirsk: Science: Sib. Division Publ., 1981. 335 p. Russian (Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. Новосибирск: Наука: Сиб. отд-ние, 1981. 335 с.)
4. Agalakova NI, Gusev GP. Effect of inorganic fluoride on living organisms of different phylogenetic level. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2011; 47(5): 337-347. Russian (Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганического фтора на живые организмы различного филогенетического уровня //Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2011. Т. 47, № 5. С. 337-347.)
5. Korotenko OYu., Panev NI, Zakharenkov VV, Filimonov SN, Semenova EA, Panev RN. Chronic fluoride intoxication as a risk factor for the development of atherosclerosis. *Hygiene and sanitation*. 2015; 94(5): 91-94. Russian (Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Захаренков В.В., Филимонов С.Н., Семенова Е.А., Панев Р.Н. Хроническая фтористая интоксикация как фактор риска развития атеросклероза //Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 5. С. 91-94.)
6. Egorova AM. Clinical characteristics and risk of urolithiasis in metallurgists. *Urology*. 2009; (3): 15-18. Russian (Егорова А.М. Клинические особенности и риск развития мочекаменной болезни у металлургов //Урология. 2009. № 3. С. 15-18.)
7. Mikhailova NN, Yadykina TK, Kazitskaya AS, Maslennikova EN. Influence of chronic fluorine intoxication on partial functions of kidneys and water and salt exchange. *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2009; (1): 253-254. Russian (Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Казичская А.С., Масленникова Е.Н. Влияние хронической фтористой интоксикации на парциальные функции почек и водно-солевой обмен //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2009. № 1. С. 253-254.)
8. Yadykina TK, Zhukova AG, Ulanova EV, Kizichenko NV, Shcherbakova DA, Bugayeva MS. Functional and metabolic response of hepatobiliary system on fluorine intoxication (experimental studies). *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2010; (4): 64-68. Russian (Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Уланова Е.В., Кизиченко Н.В., Щербакова Д.А., Бугаева М.С. Функционально-метаболический ответ гепатобилиарной системы на фтористую интоксикацию (экспериментальные исследования) //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2010. № 4. С. 64-68.)
9. Gulyaev PV. Adaptive reactions of the body with renal insufficiency of the toxic genesis. In: Pharmacology of fluid-and-electrolyte exchange: the theses of the reports of the Fourth All-Russian scientific conference. Cheboksary: Chuvash University Publ., 1993. P. 47. Russian (Гуляев П.В. Адаптивные реакции организма при почечной недостаточности токсического генеза //Фармакология водно-солевого обмена: тез. докл. 4-й Всерос. науч. конф. Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та, 1993. С. 47.)
10. Natochin YuV. Human physiology: the kidney. *Human physiology*. 2010; 36(5): 9-18. Russian (Наточин Ю.В. Физиология человека: почка //Физиология человека. 2010. Т. 36, № 5. С. 9-18.)
11. Mikhailova NN, Yadykina TK, Bugaeva MS, Gorokhova LG, Zhukova AG. Hepatorenal mechanisms of maintaining homeostasis in chronic exposure to sodium fluoride on the body. In: *Proceedings of Congress IV of Physiologists of the CIS, Sochi – Dagomys, October 8-12, 2014*. M., 2014. P. 107. Russian (Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Гепаторенальные механизмы поддержания гомеостаза в условиях хронического воздействия на организм фторида натрия //Научные труды IV Съезда физиологов СНГ, Сочи – Дагомыс, 8-12 октября 2014 г. М., 2014. С. 107.)
12. Gaidash AA. Structure of the myocardium, lungs, liver, kidneys and physicochemical properties of connective tissue under the influence of fluorine and natural zeolite (experimental study). Doct. med. sci. abstracts diss. Novosibirsk, 2005. 30 p. Russian (Гайдаш А.А. Структура миокарда, легких, печени, почек и физико-химические свойства соединительной ткани под влиянием фтора и природного цеолита (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2005. 30 с.)
13. Velikanova LK, Aizman RI, Abaskalova NP. Reserve possibilities of kidney function and fluid-and-electrolyte homeostasis. Novosibirsk: NGPU Publ., 1997. 165 p. Russian (Великанова Л.К., Айзман Р.И., Абаскалова Н.П. Резервные возможности функции почек и водно-солевого гомеостаза. Новосибирск: НГПУ, 1997. 165 с.)
14. Ivanova LN. Physiological mechanisms of regulation of fluid-and-electrolyte balance in animals and humans. *Soros educational journal*. 1996; (10): 4-12. Russian (Иванова Л.Н. Физиологические механизмы регуляции водно-солевого баланса у животных и человека //Соросовский образовательный журнал. 1996. № 10. С. 4-12.)
15. Milovanova LYu, Milovanov YuS, Kozlovskaya LV. Disturbances of phosphoric-calcium exchange in chronic kidney disease of III-V stages. *Clinical nephrology*. 2011; (1): 58-68. Russian (Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий //Клиническая нефрология. 2011. № 1. С. 58-68.)
16. Ulanova EV, Fomenko DV, Kizichenko NV, Yadykina TK, Maslennikova EN. Toxic action of sodium fluoride in experimental fluorosis. *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2009; (1): 275-277. Russian (Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Ядыкина Т.К., Масленникова Е.Н. Токсическое действие фторида натрия при экспериментальном флюорозе //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2009. № 1. С. 275-277.)



Статья поступила в редакцию 9.09.2017 г.

Лихачева В.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Маркдорф А.Г.,
Чирикова Т.С., Шрамко С.В., Филимонов С.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,

Группа компаний «Мать и дитя», клиника женского здоровья и репродукции человека «Медика»,
Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И Фолликулярной жидкости в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с аденомиозом

Цель исследования: изучение содержания, а также влияния на исходы программ ЭКО некоторых регуляторно-транспортных белков: альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ), альфа-1-антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ), ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), лактоферрина (ЛФ), альбумина (АЛБ) в сыворотке крови и фолликулярной жидкости женщин с аденомиозом и трубным фактором бесплодия.

Материалы и методы. Обследованы 89 пациенток, из них у 31 женщины причиной бесплодия был аденомиоз (в результате ЭКО забеременели 12 пациенток и не забеременели 19), и 58 пациенток с трубным бесплодием (забеременели 24 и не забеременели 34). Содержание $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ и ЛФ определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) иммунологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей. Концентрацию АЛБ определяли биохимическими методами (с бромкрезоловым зеленым).

Результаты. Проведенное исследование показало, что сывороточные уровни $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ, ЛФ и АЛБ у женщин с аденомиозом в целом по группе достоверно не различались с таковыми показателями женщин с трубным бесплодием. В группе женщин с аденомиозом пониженный уровень $\alpha 2$ -МГ (менее 1,75 г/л) и $\alpha 1$ -АТ (менее 1,9 г/л) в сыворотке крови ассоциировался с отрицательным исходом программы ЭКО. При трубном бесплодии отрицательный исход программы ЭКО отмечался при снижении уровня альбумина сыворотки крови ниже 41,5 г/л.

Заключение. Выявление сывороточных уровней $\alpha 2$ -МГ ниже 1,75 г/л и $\alpha 1$ -АТ ниже 1,9 г/л при аденомиозе, а также АЛБ ниже 41,5 г/л при трубном бесплодии можно рассматривать в качестве предикторов отрицательного исхода программ ЭКО. При получении таких результатов целесообразно решить вопрос об отсроченном переносе эмбрионов с целью проведения дополнительной иммуномодулирующей терапии в рамках предимплантационной подготовки.

Ключевые слова: ЭКО; бесплодие; альфа-2-макроглобулин; альфа-1-антитрипсин; альбумин; аденомиоз.

Likhacheva V.V., Bazhenova L.G., Zorina R.M., Markdorf A.G., Chirikova T.S., Shramko S.V., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training –

a branch of the «Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education»,

Group of Companies «Mother and Child», Clinic of Women's Health and Human Reproduction «Medica»,

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

REGULATORY AND TRANSPORT PROTEINS OF BLOOD SERUM AND FOLLICULAR FLUID IN PREDICTION OF EFFICIENCY OF THE PROGRAMS OF IN VITRO FERTILIZATION IN WOMEN WITH ADENOMYOSIS

Research objective: Study of the content as well as the effect on the outcomes of in vitro fertilization (IVF) programs of some regulatory and transport proteins: (alfa-2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG), alfa-1-antitrypsin ($\alpha 1$ -AT), pregnancy associated alfa-2-glycoprotein (PAG), lactoferrin (LF), and albumin (ALB) in blood serum and follicular fluid in women with adenomyosis and tubal factor of infertility.

Materials and methods. The study included 89 patients, among them in 31 women the cause of infertility was adenomyosis (as a result of IVF, 12 patients got pregnant and 19 did not), and 58 patients with tubal infertility (24 patients got pregnant and 34 did not). The content of alfa-2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG), alfa-1-antitrypsin ($\alpha 1$ -AT) and pregnancy associated alfa-2-glycoprotein (PAG), lactoferrin (LF) was determined by the quantitative rocket immunoelectrophoresis method with the application of research test systems developed on the basis of research laboratory (RL) of immunology at Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians. The concentration of albumin was determined by biochemistry methods (with bromocresol green).

Results. The research revealed that serum levels of alfa-2-macroglobulin, alfa-1-antitrypsin, pregnancy associated globulin, lactoferrin and albumin in women with adenomyosis generally over the group did not reliably differ from such indexes in women with tubal infertility. In the group of women with adenomyosis the low level of alfa-2-macroglobulin (less than 1.75 g/L) and alfa-1-antitrypsin (less than 1.9 g/L) in blood serum was associated with negative IVF program outcome. In tubal infertility negative outcome of IVF program was registered at the reduction in the blood serum albumin level below 41.5 g/L.

Conclusion: The revealed changes, namely the $\alpha 2$ -MG level below 1.75 g/L and $\alpha 1$ -AT below 1.9 g/L in the infertile patients with adenomyosis, as well as the serum albumin level below 41.5 g/L in women with tubal infertility can be considered as predictors of the negative outcome of IVF programs. When these results are obtained, it is expedient to solve the problem of delayed transfer of embryos for the purpose of additional immunomodulatory therapy in the framework of preimplantation preparation in IVF programs.

Key words: IVF; infertility; alfa-2-macroglobulin; alfa-1-antitrypsin; albumin; adenomyosis.

Аденомиоз является актуальной проблемой не только в гинекологии, но и в общественном здоровье, включая его экономический аспект. Средняя частота данного заболевания, подтвержденная данными гистологического исследования после гистерэктомии, составляет примерно от 20 до 30 % [1]. По мнению некоторых авторов, существуют различия в распространенности аденомиоза в зависимости от расовых особенностей, принадлежности к этнической группе и по отдельным регионам [2]. Российскими учеными отмечается, что аденомиоз наиболее часто диагностируется у женщин позднего репродуктивного возраста — 40,1 % и в пременопаузе — 32 %, несколько реже в постменопаузе — менее 15 % [3]. Особое внимание к аденомиозу в настоящее время обращено в силу увеличения частоты данного заболевания в структуре бесплодия, а также снижения результативности программ ЭКО при аденомиозе. Крупные мета-анализы показывают достоверное ухудшение фертильности женщин на фоне аденомиоза [4], однако влияние этого заболевания на частоту успеха ЭКО на сегодняшний день является спорным. Venaglia L. и соавторы, проведя проспективную оценку влияния аденомиоза на имплантацию эмбрионов, не выявили каких-либо нарушений при бессимптомном течении заболевания, верификация диагноза в данном исследовании проводилась посредством трансвагинальной сонографии [5]. Иного мнения придерживается Yazbeck C. с соавторами [6]. Они объясняют infertility больных аденомиозом преимущественно ранними потерями беременности. Авторы указывают на необходимость особого консультирования женщин с аденомиозом в ходе программы ЭКО. В работе Khan K.N. (2010) было показано, что, заметно уменьшая воспалительную реакцию и ангиогенез в ходе терапевтических мероприятий у женщин с аденомиозом, они добились регрессии этого заболевания [7].

В последние годы многочисленные исследования посвящены роли иммунной системы в развитии аденомиоза. Имеются сообщения о влиянии на патологические процессы при бесплодии иммуномодуляторных белков, таких как ЛФ и $\alpha 2$ -МГ. Известно, что ЛФ, синтезированный эпителиальными клетками, а также депонированный в гранулах нейтрофилов, активно модулирует синтез цитокинов, является важным компонентом мукозального иммунитета (обладает выраженной антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной, фунгицидной и антипролиферативной активностью), контролирует созревание Т- и В-клеток, обеспечивает взаимодействие между компонентами врожденного и адаптивного иммунитета, регулирует реакции на окислительный стресс и воспалительный ответ [8, 9]. Иммуномодуляторный $\alpha 2$ -МГ является

не только ингибитором протеиназ и негативным реактантом воспаления — он оказывает иммуномодулирующее воздействие на синтез цитокинов, а также транспортирует их к клеткам-мишеням, защищая от разрушения свободными протеиназами [10]. Имеются сообщения о патологической экспрессии клетками эндометрия интерлейкина-8 (ИЛ-8) и его рецепторов: CXCR1, CVCR2 [11], экспрессии ИЛ-6, ИЛ-17, IFN- γ и снижении ИЛ-10 у инфертильных пациенток с аденомиозом [12].

Противоречивость и малочисленность данных о состоянии молекулярных эффекторов на фоне аденомиоза и в ходе программы ЭКО, а также возможность использования их количественных характеристик для прогнозирования исхода данной программы обусловило актуальность настоящего исследования, в ходе которого были изучены уровни регуляторно-транспортных белков инфертильных женщин: $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ, ЛФ и АЛБ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости женщин — участниц программ ЭКО с диагнозом «аденомиоз» с развившейся и неразвившейся беременностью в сравнении с пациентками программы ЭКО с трубным фактором бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 89 пациенток, проходившие лечение бесплодия методом ЭКО, из них 31 человек с аденомиозом и 58 — с трубным фактором бесплодия. Обследование и лечение проводилось на базе клиники «Медика» группы компаний «Мать и дитя» (г. Новокузнецк). В результате проведенного лечения в I группе (с аденомиозом) забеременели 12 человек (38,7 %) и у 19 пациенток (61,3 %) беременность не наступила. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 29 до 38 лет, длительность бесплодия составила в среднем $6,1 \pm 2,3$ года. Группу сравнения составили 58 женщин сопоставимого возраста (от 27 до 38 лет) с трубным фактором бесплодия (непроходимость или отсутствие маточных труб). Из них у 24 (41,4 %) беременность наступила и в 34 случаях (58,6 %) — не наступила.

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование в соответствии с приказом № 107 н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Верификация диагноза аденомиоза проводилась на основании общеклинических исследований, трансвагинальной эхографии и гистероскопии. После проведения лечебных и подготовительных процедур всем женщинам проводилась программа ЭКО. Индукция суперовуляции в обеих группах проводилась по «короткому» протоколу с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Оплодотворение ооцитов производилось методом ЭКО. Селективный перенос 1 бластоцисты — на 5-е сутки культивирования.

От всех принимавших участие в исследовании женщин было получено добровольное информированное согласие.

Корреспонденцию адресовать:

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.
Тел.: +7-905-905-35-49.
E-mail: viroli@mail.ru

Сбор сывороток венозной крови из локтевой вены осуществлялся перед трансвагинальной пункцией преовуляторных фолликулов.

Получение фолликулярной жидкости осуществлялось во время проведения трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. В случае попадания проводной крови в содержимое фолликулов исследование данного материала не проводилось. Биологический материал замораживали при температуре -20°C и хранили для дальнейших иммунологических исследований.

Содержание $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ и ЛФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. Концентрации альбумина в сыворотке крови и фолликулярной жидкости изучали биохимическими методами с бромкрезоловым зеленым.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи сертифицированной коммерческой программы InStat II (GraphPad, США). Использовалась проверка распределения по Колмогорову-Смирнову, в зависимости от ее результатов проводилось парное межгрупповое сравнение показателей с применением параметрического метода t -статистики (по критерию Стьюдента) либо непараметрического варианта с применением критерия Манна-Уитни. Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05 — их считали статистически значимыми. Вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена, выявленную корреляционную зависимость также считали значимой при достижении уровня зна-

чимости менее 0,05. Использовали методы нелинейного оценивания при построении логит-регрессионной модели ассоциации уровня альбумина и вероятности положительного исхода программы ЭКО.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что уровни $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ, ЛФ и АЛБ у женщин с аденомиозом как в сыворотке крови, так и в фолликуляр-

Таблица 1
Уровни регуляторно-транспортных белков сыворотки крови и фолликулярной жидкости у пациенток с аденомиозом и группы сравнения (трубный фактор бесплодия)

Table 1
Levels of regulatory and transport proteins of blood serum and follicular fluid in the patients with adenomyosis and in the comparison group (infertility tubal factor)

Анализируемый показатель	Группа с аденомиозом	Группа сравнения	Значимость различий	
Сыворотка крови		n = 31	n = 58	
Альфа-2 МГ, г/л	M \pm m	2,39 \pm 0,13	2,45 \pm 0,08	U = 0,56
	95% ДИ	2,12-2,65	2,29-2,63	p = 0,573
Альфа1-АТ, г/л	M \pm m	2,89 \pm 0,155	3,02 \pm 0,09	U = 0,94
	95% ДИ	2,58-3,21	2,84-3,22	p = 0,345
ЛФ, мг/л	M \pm m	0,89 \pm 0,088	0,85 \pm 0,07	U = 0,37
	95% ДИ	0,71-1,07	0,71-0,97	p = 0,714
АБГ, г/л (эстроген -)	M \pm m	0,01 \pm 0,002	0,01 \pm 0,001	U = 0,89
	95% ДИ	0,01-0,02	0,008-0,014	p = 0,371
АБГ, г/л (эстроген +)	M \pm m	0,09 \pm 0,022	0,045 \pm 0,005	U = 1,71
	95% ДИ	0,04-0,14	0,035-0,056	p = 0,087
Альбумин, г/л	M \pm m	45,7 \pm 0,599	44,39 \pm 0,54	U = 1,47
	95% ДИ	44,47-46,94	43,3-45,5	p = 0,142
Фолликулярная жидкость		n = 26	n = 54	
Альфа-2 МГ, г/л	M \pm m	0,18 \pm 0,021	0,17 \pm 0,01	U = 0,65
	95% ДИ	0,14-0,23	0,13-0,18	p = 0,514
Альфа1-АТ, г/л	M \pm m	0,25 \pm 0,022	0,24 \pm 0,01	U = 0,31
	95% ДИ	0,21-0,3	0,21-0,27	p = 0,754
ЛФ, мг/л	M \pm m	0,21 \pm 0,018	0,17 \pm 0,01	U = 1,81
	95% ДИ	0,18-0,25	0,15-0,20	p = 0,070
Альбумин, г/л	M \pm m	42,08 \pm 0,458	42,1 \pm 0,4	U = 0,74
	95% ДИ	41,13-43,02	41,4-42,8	p = 0,461

Сведения об авторах:

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viroli@mail.ru

БАЖЕНОВА Людмила Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l_bagenova@mail.ru

ЗОРИНА Раиса Михайловна, доктор биол. наук, ведущий науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория иммунологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

МАРКДОРФ Аркадий Геннадьевич, канд. мед. наук, медицинский директор, Группа компаний «Мать и дитя», клиника женского здоровья и репродукции человека «Медика», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: markdorf@mail.ru

ЧИРИКОВА Тамара Семеновна, мл. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория иммунологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

ШРАМКО Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

ной жидкости в целом по группе достоверно не отличалось от таковых показателей у женщин группы сравнения (табл. 1). Возможно, это подтверждает теорию о том, что в патогенезе данного заболевания ведущая роль отводится нарушению ангиогенеза и гиперсинтезу ростовых факторов [13], а не классическим про- и противовоспалительным цитокинам.

При анализе содержания изученных белков в фолликулярной жидкости у пациенток обеих групп в зависимости от исхода программы ЭКО также не отмечалось каких-либо достоверных отличий (табл. 2), что вполне объяснимо с учетом изучаемых нами нозологических форм, где в патологическом процессе не задействованы яичники.

Однако изучение сывороточных концентраций данных белков при аденомиозе выявило достоверное снижение $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ в группе незабеременевших женщин. Полученные данные позволили установить 95%-ную вероятность отрицательного исхода программы ЭКО у женщин с аденомиозом при уровне $\alpha 2$ -МГ менее 1,75 г/л и $\alpha 1$ -АТ – менее 1,9 г/л. У пациенток с трубным фактором бесплодия каких-либо достоверных отличий в содержании данных белков не выявлено.

Макроглобулины отличаются способностью связывать практически все известные протеиназы без блокирования их активного центра и являются одними из важнейших регуляторов межклеточных взаимодействий при любых патологических процессах в организме, сопровождающихся выбросом гидролаз в межклеточное пространство. Рядом авторов показано, что у пациентов с колоректальным раком [14], также как у больных с раком яичников [15] отмечается низкий сывороточный уровень $\alpha 2$ -МГ. В данных случаях предполагается избыточное поглощение опухолью с выраженной пролиферативной активностью необходимого ей для роста макроглобулина (МГ). Аденомиоз относится также к пролиферативным заболеваниям, и выраженное снижение уровня $\alpha 2$ -МГ при данной патологии может свидетельствовать о вы-

раженности его пролиферативной активности. Относительно повышенные значения данного белка у женщин с аденомиозом могут указывать либо на незначительную пролиферативную активность заболевания, либо на достаточно мощные компенсаторные возможности организма, что в конечном итоге способствовало положительным исходам программ ЭКО в данной группе пациенток.

У пациенток группы сравнения (с трубным бесплодием) выявлена 95%-ная вероятность отрицательного исхода программы ЭКО при уровне альбумина сыворотки крови ниже 41,5 г/л. Сывороточный альбумин синтезируется в печени и выполняет преимущественно функцию переносчика многих транспортируемых кровью и плохо растворимых в воде веществ. Данный белок в организме человека расходуется при наличии активной воспалительной реакции. В нашем исследовании снижение уровня сывороточного альбумина в группе пациенток с трубным бесплодием может отражать активацию воспалительного процесса без выраженных клинических проявлений заболевания, что, вероятно, и обусловило неудачу имплантации в данной группе пациенток.

Обобщая вышеперечисленное можно заключить, что при аденомиозе, как и при трубном бесплодии, задействованы самые разнообразные патологические механизмы. Эти изменения могут не сопровождаться выраженными клиническими проявлениями, высокостойкими различиями концентраций иммунодуляторных белков в образцах венозной крови и фолликулярной жидкости. Тем не менее, даже такие малые изменения могут оказывать влияние на развитие ооцитов, эмбрионов и их способность к имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

ВЫВОДЫ

Измененный состав венозной крови женщин при бесплодии, обусловленном аденомиозом или трубным фактором, свидетельствует о наличии дисбаланса в

Information about authors:

LIKHASHCHEVA Victoria Vasilyevna, candidate of medical sciences, teaching assistant, the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: virol@mail.ru

BAZHENOVA Lyudmila Grigoryevna, MD, professor, head of the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l_bagenova@mail.ru

ZORINA Raisa Mikhailovna, doctor of biology, leading research fellow, the research laboratory of immunology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

MARKDORF Arkady Gennadyevich, candidate of medical sciences, medical director, Group of Companies «Mother and Child», Clinic of Women's Health and Human Reproduction «Medica», Novokuznetsk, Russia. E-mail: markdorf@mail.ru

CHIRIKOVA Tamara Semenovna, junior research fellow, the research laboratory of immunology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, candidate of medical sciences, associate professor, the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, MD, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

Таблица 2
Уровни регуляторно-транспортных белков сыворотки крови и фолликулярной жидкости у женщин с аденомиозом и в группе сравнения в зависимости от исхода программы ЭКО
Table 2
Levels of regulatory and transport proteins of blood serum and follicular fluid in women with adenomyosis and in the comparison group depending on the outcome of the IVF program

Анализируемый показатель		Группа с аденомиозом		Значимость различий	Группа сравнения		Значимость различий
		Б- (n = 19)	Б+ (n = 12)		Б- (n = 34)	Б+ (n = 24)	
Сыворотка крови							
Альфа-2-МГ, г/л	M ± m	2,17 ± 0,147	2,73 ± 0,212	U = 2,17	2,46 ± 0,11	2,45 ± 0,13	U = 0,06
	95% ДИ	1,86 ± 2,48	2,26 ± 3,196	p = 0,030	2,22-2,68	2,17-2,72	p = 0,948
Альфа-1-АТ, г/л	M ± m	2,64 ± 0,193	3,28 ± 0,222	U = 1,99	3,13 ± 0,12	2,86 ± 0,16	U = 1,32
	95% ДИ	2,24 ± 3,051	2,79 ± 3,77	p = 0,047	2,89-3,36	2,53-3,17	p = 0,187
ЛФ, мг/л	M ± m	0,81 ± 0,109	1,02 ± 0,147	U = 1,1	0,83 ± 0,09	0,88 ± 0,09	U = 0,45
	95% ДИ	0,58 ± 1,042	0,7 ± 1,342	p = 0,273	0,63-1,01	0,68-1,07	p = 0,649
АБГ, г/л 0	M ± m	0,01 ± 0,002	0,01 ± 0,003	U = 0,48	0,013 ± 0,002	0,008 ± 0,002	U = 1,92
	95% ДИ	0,01 ± 0,018	0 ± 0,02	p = 0,633	0,009-0,017	0,004-0,011	p = 0,060
АБГ, г/л 1	M ± m	0,08 ± 0,031	0,11 ± 0,033	U = 0,55	0,046 ± 0,008	0,046 ± 0,006	U = 0,01
	95% ДИ	0 ± 0,157	0,02 ± 0,199	p = 0,584	0,028-0,062	0,032-0,059	p = 0,999
Альбумин, г/л	M ± m	46,27 ± 0,951	45,04 ± 0,667	U = 1,29	43,22 ± 0,82	45,57 ± 0,60	U = 2,17
	95% ДИ	44,22 ± 48,327	43,57 ± 46,51	p = 0,198	41,5-44,9	44,3-46,8	p = 0,030
Фолликулярная жидкость							
Альфа-2-МГ, г/л	M ± m	0,18 ± 0,024	0,18 ± 0,038	U = 0,08	0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,02	U = 1,63
	95% ДИ	0,13 ± 0,236	0,09 ± 0,266	p = 0,938	0,15-0,20	0,11-0,19	p = 0,101
Альфа-1-АТ, г/л	M ± m	0,25 ± 0,027	0,26 ± 0,038	U = 0,47	0,24 ± 0,02	0,24 ± 0,02	U = 0,24
	95% ДИ	0,19 ± 0,304	0,18 ± 0,349	p = 0,64	0,21-0,27	0,20-0,27	p = 0,809
ЛФ, мг/л	M ± m	0,21 ± 0,027	0,22 ± 0,025	U = 0,57	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,01	U = 0,63
	95% ДИ	0,15 ± 0,267	0,16 ± 0,274	p = 0,568	0,14-0,20	0,15-0,19	p = 0,524
Альбумин, г/л	M ± m	42,43 ± 0,757	41,59 ± 0,324	U = 1,53	42,1 ± 0,5	42,1 ± 0,5	U = 0,09
	95% ДИ	40,81 ± 44,057	40,87 ± 42,314	p = 0,125	41,0-43,2	40,9-43,1	p = 0,922

Примечания: Б+ - в результате ЭКО женщины забеременели (n - количество пациенток); Б- - в результате ЭКО женщины не забеременели (n - количество пациенток).

Notes: P+ - as a result of IVF women got pregnant (n is the number of the patients); P- - as a result of IVF women did not get pregnant (n is the number of the patients).

системе регуляторно-транспортных белков, что приводит к снижению вероятности наступления беременности при проведении процедуры ЭКО. Выявленные изменения, а именно: уровень α 2-МГ ниже 1,75 г/л и α 1-АТ ниже 1,9 г/л у инфертильных пациенток с аденомиозом, а также уровень сывороточного альбумина ниже 41,5 г/л у женщин с трубным бесплодием,

можно рекомендовать в качестве предикторов отрицательного исхода программ ЭКО. При получении таких результатов целесообразно решить вопрос об отсроченном переносе эмбрионов с целью проведения дополнительной иммуномодулирующей терапии в рамках предимплантационной подготовки в программах ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Bergholt T, Eriksen I, Berendt N. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum reprod.* 2001; 16: 2418-2421.
- Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014 May; 29(5): 964-977. doi: 10.1093/humrep/deu041. Epub 2014 Mar 12.
- Adamyan LV, Kulikov VI. Endometriosis. Moscow, 1998. 317 p. Russian (Адамьян Л.В., Куликов В.И. Эндометриозы. Москва, 1998. 317 с.)
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 465-477. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017
- Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* 2014 Nov; 29(5): 606-611. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021.
- Yazbeck C, Falcone S, Ballout A, Gauche-Cazalis C, Epelboin S, Patrat C et al. An update on adenomyosis and implantation. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015 Oct; 43 (10): 665-669. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.001.
- Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.* 2010 Mar; 25(3): 642-653. doi: 10.1093/humrep/dep437.
- Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(17): 1956-1973.
- Siqueiros-Cendon T, Arevalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, Garcia-Montoya IA, Salazar-Martinez J, Rascon-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014 May; 35(5): 557-566. doi: 10.1038/aps.2013.200

10. Birkenmeier G. Targeting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2-macroglobulin. *Mod Asp Immunobiol.* 2001; 3: 32-36.
11. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2006 Oct; 13(7): 467-476. doi: 10.1016/j.jsig.2006.07.005
12. Zhihong N, Yun F, Pinggui Z, Sulian Z, Zhang A. Cytokine profiling in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window after ovarian stimulation. *Reprod Sci.* 2016 Jan; 23(1): 124-133. doi: 10.1177/1933719115597761
13. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod.* 2010 Mar; 25(3): 569-574. doi: 10.1093/humrep/dep474. Epub 2010 Jan 18.
14. Promzeleva NV, Zorina VN, Baranov AI, Ryabicheva TG, Zorina RM, Zorin NA. Regulatory and transport proteins and cytokines in blood serum in colorectal cancer. *Oncology issues.* 2015; (5): 774-777. Russian (Промзелева Н.В., Зорина В.Н., Баранов А.И., Рябичева Т.Г., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Регуляторно-транспортные белки и цитокины сыворотки крови при колоректальном раке // Вопросы онкологии. 2015. № 5. С. 774-777).
15. Bazhenova LG, Zorina VN. The content of immune complexes of alpha-2-macroglobulin with plasmin and immunoglobulin G in tumor-like lesions and ovarian tumors. *Medicine in Kuzbass.* 2006; (Special Issue 1): 68-70. Russian (Баженова Л.Г., Зорина В.Н. Содержание иммунных комплексов альфа-2-макроглобулина с плазмином и иммуноглобулином G при опухолеподобных поражениях и опухолях яичников // Медицина в Кузбассе. 2006. Спецвыпуск № 1. С. 68-70).



Статья поступила в редакцию 14.09.2017 г.

Баран О.И., Григорьев Ю.А.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

НАЛОГИ НА ТАБАК В РЕШЕНИИ ЗАДАЧ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Прогрессивное увеличение налогов на табачные изделия играет огромную роль в уменьшении вреда табака для здоровья населения. В России пока невысока доля налоговой нагрузки на розничную цену табака.

Предмет исследования. Динамика налогообложения табака.

Цель исследования. Изучение роли налогов на табак в эффективном решении задач укрепления здоровья населения.
Методы исследования. Анализ законодательных актов по охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака в Российской Федерации и за рубежом, изучение данных о налогах на табачные изделия.

Основные результаты. Неспособность государства увеличить цены на табачные изделия по мере роста располагаемого дохода привела повсеместно к повышению спроса на табачную продукцию, к увеличению бремени безвозвратных потерь населения. Действенное налогообложение табака будет верным шагом в российской социальной и демографической политике.

Заключение. В России должен быть разработан комплекс мер, который включает: 1) увеличение налога на табачные изделия; 2) широкое распространение информации о вреде курения; 3) повсеместные ограничения на курение в общественных местах; 4) запрет на рекламу табака. Последовательное наращивание налогов на табак позволит повысить доходы бюджета, создать ценовые препятствия для потребления табака, спасти значительную часть населения от бремени болезней и преждевременных безвозвратных потерь.

Ключевые слова: здоровье населения; табачные изделия; налоги на табак.

Baran O.I., Grigoryev Yu.A.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

TAXES ON TOBACCO IN SOLVING THE PROBLEMS OF PROMOTING HEALTH OF THE POPULATION

The progressive increase in taxes on tobacco products plays a huge role in reducing tobacco harm to health of the population. In Russia, the share of the tax burden on the retail tobacco price is still low.

Subject. Dynamics of tobacco taxation.

Objective. Studying the role of tobacco taxes in the effective solution of problems of health promotion.

Methods. Analysis of the legislative acts on protecting citizens' health from the effects of exposure to environmental tobacco smoke and consequences of tobacco use in the Russian Federation and abroad, studying data on taxes on tobacco products.

Main results. The inability of the state to increase the price of tobacco products in the wake of rising the disposable income has led everywhere to increased demand for tobacco products, to increase in the burden of irrecoverable losses of the population. Effective tobacco taxation will be a good step in the Russian social and demographic policy.

Conclusions. In Russia, a set of measures should be developed, which includes: 1) an increase in the tax on tobacco products; 2) wide dissemination of the information on the dangers of smoking; 3) ubiquitous restrictions on smoking in public places; 4) a ban on tobacco advertising. Consistent increase in the taxes on tobacco will allow rising budget revenues, creating price barriers for tobacco use, saving a significant part of the population from the disease burden and premature irreversible losses.

Key words: health of the population; tobacco products; tobacco taxes.

Потребление табака является ведущей причиной предотвратимой заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Для табачных изделий нет безопасных уровней потребления, даже минимальные их дозы обуславливают болезни и преждевременные безвозвратные потери. Человеческую трагедию, которая порождается потреблением табака, усугубляет еще и экономический ущерб. В настоящее время до половины случаев смерти, связанных с потреблением табака, приходится на рабочий возраст, что отнимает у общества наиболее трудоспособную часть населения [1]. Потребление табака наносит вред как здоровью, так и благосостоянию. В условиях Сибири и Дальнего Востока оно лишает данные регионы именно тех ресурсов, которые необходимы для их эффективного развития [2, 3]. Распространенность курения в Сибири очень высока. Так, в Кемеровской области в профессиональных группах у мужчин частота курения составляет: сталевары – 72,7 %; подземные горнорабочие – 63,4 %; машинисты подземной техники – 68,2 %; подземные электрослесари – 58,0 % [4]. Чем ниже социальный статус (качество жизни, образование, доход), тем выше уровень потребления табака и безвозвратных потерь от причин с экзогенной детерминацией [1]. С этим во многом связаны и низкий уровень ожидаемой продолжительности жизни в Сибири (как в прошлом, так и в настоящем) [5, 6], и высокий уровень репродуктивных потерь [7, 8].

Предмет исследования. Динамика налогообложения табака.

Цель исследования. Изучение роли налогов на табак в эффективном решении задач укрепления здоровья населения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ законодательных актов по охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака в Рос-

Корреспонденцию адресовать:

ГРИГОРЬЕВ Юрий Аркадьевич,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КППЗ».
Тел.: 8 (3843) 79-66-25; +7-913-074-20-49.
E-mail: grig.yu@gmail.com

Сведения об авторах:

БАРАН Ольга Ивановна, ст. науч. сотрудник, лаборатория медицинской демографии, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: baranolg@gmail.com
ГРИГОРЬЕВ Юрий Аркадьевич, доктор мед. наук, начальник отдела популяционной медицины, зав. лабораторией медицинской демографии, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: grig.yu@gmail.com

Information about authors:

BARAN Olga Ivanovna, senior research associate, the laboratory of medical demography, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: baranolg@gmail.com
GRIGORYEV Yuri Arkadyevich, MD, chief of the department of population medicine, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: grig.yu@gmail.com

сийской Федерации и за рубежом, изучение данных о налогах на табачные изделия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уменьшение вреда от потребления табака является важнейшей задачей охраны здоровья населения во всем мире [1]. Первый путь к достижению цели состоит в установлении такого нижнего предела цен на табачные изделия, который позволил бы удалить с рынка наиболее чувствительных к повышению цен потребителей. Данное решение позволит снизить доступ к табаку детям и малоимущим взрослым. Второй путь состоит в недопущении ситуации, когда табачные изделия становились бы более приемлемыми по цене в условиях инфляции. Эти два варианта связаны с адекватным налогообложением табачных изделий [9, 10].

До присоединения России к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе с табакокурением общая величина налога в России (включая НДС) составляла 33 % от розничной цены для сигарет с фильтром. По правилам Всемирного банка налоги на сигареты в странах, где проводится эффективная политика по контролю табака, должны составлять от 2/3 до 4/5 розничной цены. В большинстве стран Европы (Франция, Германия, Италия, Польша) они и достигают 75-80 % цены продаж.

Согласно Налоговому кодексу РФ, минимальная ставка акциза на сигареты с фильтром в 2016 году составляла 33,6 рубля с пачки сигарет, в 2017 году этот показатель закреплён на уровне 38,6 рубля. Для стран Европейского региона средний уровень ставки акциза составляет около 185 рублей с пачки сигарет, что почти в пять раз выше запланированного показателя в России. В Минздраве РФ в настоящее время разрабатывается проект антитабачной концепции, в которой предполагается повышение доли налогов в цене табачного изделия в четыре этапа. На четвертом этапе (с 2022 года) планируется ежегодная индексация ставок акцизов темпами, опережающими уровень инфляции. Повышение налога на табак до среднего уровня среди стран Европейского региона позволит дополнительно привлечь в бюджет России до 900 млрд. рублей ежегодно [11]. Повышение налога выше уровня инфляции приведет к снижению доступности любых сигарет. Для курильщиков, которые потребляют в настоящее время дешевые си-

гареты, понизится возможность замены бренда и появится стимул бросить курить. Таким образом, решаются следующие задачи: 1) повышаются доходы бюджета; 2) возникают ценовые препятствия для потребления табака; 3) появляются ресурсы для исправления побочных последствий табакокурения (например, в сфере здравоохранения) [9, 10].

Важнейший аспект последствий повышения налога на табачные изделия — защита детей и молодежи от употребления табака. Это связано с тем, что подростки и молодые люди, принимая решение начинать ли им курить, еще не имеют зависимости от никотина. Их желание курить не является сильно мотивированным, на них повлиять легче, чем на зависимого курильщика. Если поддерживать высокий налог в течение длительного времени, то за счет такой стратегии уменьшится потребление табака среди следующих поколений детей и подростков, будет оказано долговременное воздействие на здоровье населения. Налоги на табак могут служить мощным оружием в борьбе за уменьшение его потребления для решения задач укрепления здоровья населения. Но на этом пути существуют различные заблуждения. Первое заблуждение связано с тем, что увеличение налогов на табак якобы способствует росту инфляции. Опровержение заблуждения состоит в следующем. Табак составляет лишь незначительную часть «потребительской корзины» товаров, на которую ориентируются экономисты при оценке изменений масштаба цен на потребительские товары (индекс потребительских цен, или ИПЦ). Некоторые финансовые эксперты высказываются даже за полное исключение табака из перечня товаров для расчета ИПЦ. Таким образом, повышение налогов на табак и инфляция если и связаны, то очень слабо. Второе заблуждение: существует озабоченность тем фактом, что увеличение налогов на табак ложится непомерным бременем на плечи малоимущего населения. Это не может служить веским доводом для отказа от их повышения. Имеются убедительные данные о том, что малоимущие слои населения первыми отреагируют на рост цен на табак и сократят его потребление. Это означает, что именно они извлекут наибольшую пользу в укреплении здоровья по сравнению с состоятельными лицами. Кроме того, представляется возможность спасти многих курильщиков грядущих поколений, так как число начинающих курить детей обратно пропорционально росту цен на табачную продукцию.

Любая политика в области налогообложения влияет на поведение людей, то есть неразрывно связана с социальной политикой. Известно, что повышение налогов на высокие доходы отрицательно сказывается на производстве и труде людей. А повышение

налогов на инвестиции не стимулирует сбережений. Неспособность государства увеличить цены на табачные изделия по мере роста располагаемого дохода привела повсеместно к повышению спроса на табачную продукцию, к увеличению бремени безвозвратных потерь населения. Действенное налогообложение табака будет верным шагом в российской социальной и демографической политике.

Чтобы получить общественную поддержку и оправдать повышение налогов на табачные изделия, правительство страны в этих условиях должно активно реализовывать мероприятия федеральных и региональных программ по охране здоровья населения. Уже через поколение преимущества такой прогрессивной политики станут еще более заметны: будет спасена жизнь многим людям рабочего возраста благодаря предупреждению бремени болезней и безвозвратных потерь от потребления табака, будет в определенной мере отодвинута опасность депопуляции в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2008 г. Российская Федерация присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе с табакокурением, которая была разработана в 2003 году в качестве меры против глобализации табачной эпидемии [12]. В соответствии с этим документом в России должен быть разработан комплекс мер, который включает: 1) увеличение налога на табачные изделия; 2) широкое распространение информации о вреде курения; 3) повсеместные ограничения на курение в общественных местах; 4) запрет на рекламу табака. В русле данных событий был разработан и принят Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (№ 15-ФЗ от 23.02.2013) [13]. Данный Федеральный закон регламентирует только часть указанных выше мер. Реализация антитабачной концепции Минздрава РФ позволит последовательно наращивать долю налоговой нагрузки в цене табачных изделий и тем самым решать важнейшие задачи укрепления здоровья населения нашей страны. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе с табакокурением и намечаемые в России на ее основе важные меры — лишь первый этап в борьбе с табачной эпидемией. Он имеет несомненные ограничения. Фундаментальным направлением должны стать рост и развитие духовной составляющей человека, его самоактуализация (по А. Маслоу). В этих условиях через несколько поколений возникнет отторжение вредных привычек, включая табак, алкоголь и наркотики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Recommendations on monitoring the tobacco epidemic and control it. Translation from the English. Kudryavtseva EK, Nekrasova TN, translators. Geneva: WHO, 1999. 258 p. Russian (Рекомендации по мониторингу табачной эпидемии и борьбе с ней /пер. с англ. Е.К. Кудрявцевой, Т.Н. Некрасовой. Женева: ВОЗ, 1999. 258 с.)
2. Bogomolova TYu, Kalugina ZI, Smirnova NE, Soboleva SV, Fadeeva OP, Cherkashina TYu et al. Perspectives and risks for the development of human potential in Siberia. Monograph. Novosibirsk: SB RAS Publ., 2014. 269 p. Russian (Богомолова Т.Ю., Калугина З.И., Смирнова Н.Е., Соболева С.В.,

Фадеева О.П., Черкашина Т.Ю. и др. Перспективы и риски развития человеческого потенциала в Сибири: монография. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. 269 с.)

3. Leshchenko YaA, Boeva AV, Goltsova EV, Grigoryev YuA, Leshchenko OYA, Rogacheva OA et al. Development of human potential of Siberia: Problems of social reproduction of the regional community. Monograph. Irkutsk: Ottisk Publ., 2013. 514 p. Russian (Лещенко Я.А., Боева А.В., Гольцова Е.В., Григорьев Ю.А., Лещенко О.Я., Рогачева О.А. и др. Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества: монография. Иркутск: Оттиск, 2013. 514 с.)
4. Maksimov SA, Indukaeva EV, Artamonova GV. Spread of smoking in the occupational groups of Western Siberia. *Preventive medicine*. 2015; 18(1): 28-31. Russian (Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Распространенность курения в профессиональных группах Западной Сибири //Профилактическая медицина. 2015. Т. 18, № 1. С. 28-31.)
5. Artyukhov IP, Dmitriev VI, Grigoryev YuA, Schneiderman NA, Chernukha AD. Human health in Siberia. Moscow, 1988. 154 p. Russian (Артюхов И.П., Дмитриев В.И., Григорьев Ю.А., Шнейдерман Н.А., Чернуха А.Д. Здоровье человека в Сибири. М., 1988. 154 с.)
6. Grigoryev YuA. Life expectancy of the population in the Siberian Federal District. In: Development of the human potential of Siberia: Problems of social reproduction of the regional community. Monograph. Irkutsk: Ottisk Publ., 2013. p. 52-96. Russian (Григорьев Ю.А. Продолжительность жизни населения Сибирского федерального округа //Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества: монография. Иркутск: Оттиск, 2013. С. 52-96.)
7. Baran OI, Grigoryev YuA. Tobacco use and women's reproductive health. *Herald of Kuzbass Scientific Center*. 2013; (17): 8-10. Russian (Баран О.И., Григорьев Ю.А. Потребление табака и репродуктивное здоровье женщин //Вестник Кузбасского научного центра. 2013. № 17. С. 8-10.)
8. Grigoryev YuA, Zakharenkov VV. Reproductive health as an important qualitative component of the population reproduction. In: Prospects and risks for the development of the human potential in Siberia. Monograph. Novosibirsk: SB RAS Publ., 2014. p. 192-226. Russian (Григорьев Ю.А., Захаренков В.В. Репродуктивное здоровье как важнейшая качественная составляющая воспроизводства населения //Перспективы и риски развития человеческого потенциала в Сибири: монография. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. С. 192-226.)
9. Taxes on tobacco products in Russia. Available at: http://global.tobaccofreekids.org/files/pdfs/ru/Russia_tobacco_taxes_summary_ru.pdf Russian (Налоги на табачные изделия в России. Режим доступа: http://global.tobaccofreekids.org/files/pdfs/ru/Russia_tobacco_taxes_summary_ru.pdf)
10. Ross HZ, Shariff S, Gilmore A. Economics of tobacco taxation in Russia. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2008. 56 p.
11. The anti-tobacco concept of the Ministry of Health includes an increase in excise taxes and an ecological tax on cigarettes. Available at: <http://tass.ru/ekonomika/3929913> Russian (Антитабачная концепция Минздрава включает рост акцизов и экологический налог на сигареты. Режим доступа: <http://tass.ru/ekonomika/3929913>)
12. The WHO Framework Convention on Tobacco Control. 2005. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9789244591017_rus.pdf?ua=1 Russian (Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака. 2005. Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9789244591017_rus.pdf?ua=1)
13. Concerning protection of the citizens' health from effects of exposure to environmental tobacco smoke and consequences of tobacco use. Federal Law N 15-FL of February 23, 2013. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=142515> Russian (Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака: Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ. Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=142515>)



Статья поступила в редакцию 12.09.2017 г.

Салдан И.П., Трибунский С.И., Колядо Е.В., Колядо В.Б., Дорофеев Ю.Ю., Карташев В.Н.

*Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия*

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия*

*Тальменская центральная районная больница,
пгт. Тальменка, Тальменский район, Алтайский край, Россия*

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРАКТ КАК ФАКТОР УПРАВЛЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ТРУДОВЫМИ ОТНОШЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Предмет исследования (наблюдения). Комплекс документов, отражающих современное состояние правовой и нормативно-методической базы по совершенствованию управления социально-трудовыми отношениями в здравоохранении.

Цель исследования. Анализ состояния правовой и нормативно-методической базы с выявлением факторов, определяющих совершенствование социально-трудовых отношений в здравоохранении на современном этапе.

Методы исследования. Метод изучения документов, метод экспертных оценок.

Основные результаты. Эффективный контракт как фактор управления социально-трудовыми отношениями нацелен на исключение неэффективных стимулирующих выплат за формальные показатели и критерии оценки основного пер-

сонала медицинских организаций и замену их на четкие измеримые показатели, на регулирование заработной платы с учетом достигнутых целевых показателей, установленных в трудовых договорах и отражающих планируемые результаты профессиональной деятельности.

Область их применения. Управление социально-трудовыми отношениями в здравоохранении.

Выводы: 1. Внедрение механизма эффективного контракта обусловлено необходимостью устранения недостатков, выявленных в ходе применения на протяжении последних лет (с 2008 года) новой системы оплаты труда в системе здравоохранения, как фактора, определяющего управление социально-трудовыми отношениями. 2. Переход на эффективный контракт в здравоохранении обеспечивает более эффективное управление социально-трудовыми отношениями между их субъектами (работник, работодатель, государство).

Ключевые слова: эффективный контракт; социально-трудовые отношения; система оплаты труда; выплаты стимулирующего характера; оценка деятельности работников.

Saldan I.P., Tribunsky S.I., Kolyado E.V., Kolyado V.B., Dorofeev Yu.Yu., Kartashev V.N.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

Talmenka Central District Hospital, urban-type settlement Talmenka, Talmenka district, the Altai Krai, Russia

EFFECTIVE CONTRACT AS FACTOR OF THE MANAGEMENT OF SOCIAL-LABOUR RELATIONS IN HEALTHCARE

Subject. A set of documents reflecting the contemporary legal and normative-methodical base for improvement of the management of social-labour relations in healthcare.

Objective. Analysis of the legal and normative-methodical base with the definition of the factors determining the improvement of social-labour relations in healthcare at the contemporary stage.

Methods. The method of the study of documents, the method of expert evaluations.

Basic results. The effective contract as the factor of the management of social-labour relations is aimed at the exclusion of ineffective stimulating payments for formal indicators and criteria for the evaluation of the basic personnel of medical organizations and their substitution for precise, measurable indicators, for the regulation of salaries taking into account of the reached objective indicators established in labour contracts and reflecting the planned results of professional activity.

Field of application. Management of social-labour relations in healthcare.

Conclusions: 1. The introduction of the mechanism of effective contract is due to the necessity to eliminate the defects revealed in the course of the application of the new remuneration system in healthcare as a factor determining the management of social-labour relations during the last few years (since 2008). 2. Transfer to the effective contract in healthcare provides more efficient management of social-labour relations between their subjects (worker, employer, state).

Key words: effective contract; social-labour relations; remuneration system; payments of stimulating character; evaluation of workers' activity.

Большое значение в регулировании социально-трудовых отношений играет система оплаты труда [1]. Переход медицинских организаций на так называемую новую систему оплаты труда был начат в 2008 году. Идея реформы состояла в отказе от изжившей себя единой тарифной сетки и введения более гибкой системы оплаты труда, которая давала бы возможность в значительной степени привязать заработную плату к результатам труда конкретного работника. Рольевые функции стимулирующих факторов возлагались на компенсационные и стимулирующие выплаты. Фактически алгоритмы начисления компенсационных и стимулирующих выплат оказались неконкретными, так как механизм их реализации определялся внутренним положением об оплате труда в медицинских организациях. При этом основную функцию в определении стимулирующих факторов выполняла администрация медицинской организации, в результате суммы начислений компенсационных и стимулирующих выплат были непрозрачны и непонятны сотрудникам. В связи с чем в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем в управлении социально-трудовыми отноше-

ниями в здравоохранении является внедрение системы оплаты труда, влияющей на мотивацию медицинского персонала, которая необходима для повышения качества и эффективности оказываемой ими медицинской помощи [2].

Цель исследования — анализ состояния правовой и нормативно-методической базы по управлению социально-трудовыми отношениями с выявлением факторов, определяющих совершенствование социально-трудовых отношений в здравоохранении на современном этапе.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метод изучения документов, метод экспертных оценок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Институциональные параметры введения модели эффективных контрактов как фактора управления и развития социально-трудовых отношений в здравоохранении были определены в Указе Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики» и в бюджетном послании Президента Российской Федерации от 28.06.2012 г. «О бюджетной политике в 2013-2015 годах». С целью развития социально-трудовых отношений в бюджетной сфере, в том числе в здравоохранении, направленных

Корреспонденцию адресовать:

Трибунский Сергей Иванович,

656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Комсомольский, д. 82, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России.

Тел.: 8 (3852) 56-68-89.

E-mail: tribunskiy@mail.ru

на повышение конкурентоспособности государства как работодателя на региональных рынках труда и сопоставимости стоимости труда в государственном, муниципальном и частном секторах экономики, Правительством РФ принято распоряжение от 26.11.2012 N 2190-р «Об утверждении Программы поэтапного совершенствования системы оплаты труда в государственных (муниципальных) учреждениях на 2012-2018 годы» [5] (далее – Программа).

Программой определены основные цели:

- сохранение кадрового потенциала;
- повышение престижности и привлекательности работы в медицинских организациях;
- обеспечение соответствия оплаты труда работников качеству оказанных ими государственных (муниципальных) услуг.

Какие задачи необходимо решить для достижения указанных целей?

- совершенствовать систему оплаты труда работников медицинских организаций, ориентированную на достижение конкретных показателей качества и количества оказываемых услуг;
- создать прозрачный механизм оплаты труда руководителей медицинских организаций;
- развивать кадровый потенциал работников, который характеризуется количественными (численность, состав и структура персонала, потенциальный фонд рабочего времени организации) и качественными (физический, психологический, адаптационный, интеллектуальный, нравственный, творческий и квалификационный потенциал) параметрами;
- создавать организационные и правовые условия для достижения целевых показателей уровня средней заработной платы отдельных категорий работников, определенных Указом Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики».

В основу Программы поэтапного совершенствования оплаты труда в бюджетной сфере положен эффективный контракт. Впервые термин «эффективный контракт» был использован в статье В.В. Путина в 2012 году «Строительство справедливости, социальная политика для России» [3]. Согласно Приказу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 26 апреля 2013 года № 167н «Об ут-

верждении рекомендаций по оформлению трудовых отношений с работником государственного (муниципального) учреждения при введении эффективного контракта», эффективный контракт – это трудовой договор с работником, в котором конкретизированы его должностные обязанности, условия оплаты труда, показатели и критерии оценки эффективности деятельности для назначения стимулирующих выплат в зависимости от результатов труда и качества оказываемых государственных (муниципальных) услуг, а также меры социальной поддержки.

Необходимо поставить акцент на том, что эффективный контракт может быть реализован только в «эффективно управляемом учреждении» иначе эффективно работающий врач может стать заложником неэффективного менеджмента. Поэтому внедрение эффективного контракта в медицинской организации необходимо осуществлять на фоне проведения базовых мероприятий по повышению эффективности работы организации или после того, как данные мероприятия успешно проведены.

Распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2599-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения» [4] определены базовые мероприятия для перехода на эффективный контракт в медицинских организациях и достижения целевых показателей роста средней заработной платы:

1. Показатели структурных преобразований системы оказания медицинской помощи.
 - 1.1. Доля расходов на оказание скорой медицинской помощи в общих расходах программы государственных гарантий (далее – ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи: 6 % – в 2013 году; 5,7 % – в 2014 г.; 5,4 % – в 2015 г.; 5,3 % – в 2016 г.; 5,2 % – в 2017 г.; 5,1 % – в 2018 г.
 - 1.2. Доля расходов на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях от всех расходов на ПГГ: 25,3 % – в 2013 году; 26,8 % – в 2014 г.; 28,3 % – в 2015 г.; 29,6 % – в 2016 г.; 30,6 % – в 2017 г.; 31,7 % – в 2018 г.
 - 1.3. Доля расходов на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях в неотложной фор-

Сведения об авторах:

САЛДАН Игорь Петрович, доктор мед. наук, профессор, ректор, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: rector@agmu.ru

Трибунский Сергей Иванович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: tribunskiysi@mail.ru

КОЛЯДО Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, зав. лабораторией проблем охраны здоровья сельского населения, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: centricmed@inbox.ru

КОЛЯДО Владимир Борисович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия; ведущий науч. сотрудник, лаборатория проблем охраны здоровья сельского населения, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ozizagmu@agmu.ru

ДОРОФЕЕВ Юрий Юрьевич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: dorofeev22@yandex.ru

КАРТАШЕВ Валерий Николаевич, главный врач, КГБУЗ «Тальменская ЦРБ», пгт. Тальменка, Алтайский край, Россия. E-mail: kvn717@mail.ru

- ме от всех расходов на ППГ должна составить: в 2013 г. — 1,4 %; в 2014 г. — 1,8 %; в 2015 г. — 2,2 %; в 2016 г. — 2,7 %; в 2017 г. — 3,3 %; в 2018 г. — 3,9 %.
- 1.4. Доля расходов на оказание медицинской помощи в условиях дневных стационаров от всех расходов на ППГ: 7 % — в 2013 г.; 7,4 % — в 2014 г.; 7,7 % — в 2015 г.; 8,1 % — в 2016 г.; 8,5 % — в 2017 г.; 9 % — в 2018 г.
 - 1.5. Доля расходов на оказание медицинской помощи в стационарных условиях от всех расходов на ППГ: в 2013 г. — 60,3 %; в 2014 г. — 58,3 %; в 2015 г. — 56,4 %; в 2016 г. — 54,3 %; в 2017 г. — 52,4 %; в 2018 г. — 50,3 %.
 2. Обеспечение контроля качества и безопасности медицинской помощи на основе стандартов и порядков оказания медицинской помощи.
 - 2.1. В медицинских организациях осуществляется внедрение и адаптация федеральных стандартов и порядков оказания медицинской помощи во всех структурных подразделениях в целях обеспечения контроля качества и безопасности медицинской помощи:
 - обеспечение табельной оснащенности медицинским оборудованием (формирование календарных планов закупок (заявок);
 - отбор стандартов, формирование клинико-статистических (затратных) групп КС(З)Г;
 - обновление регламентов работы врачей, формулярных комиссий для обоснования коллегиальных компетенций при адаптации федеральных стандартов и формирования КС(З)Г.
 - 2.2. Формирование тактики выполнения нормативных объемов медицинской помощи и нормативных расходов при оказании медицинской помощи по целевым программам:
 - планирование объемных показателей деятельности медицинских организаций по видам помощи, расходов и ресурсов по бюджетным видам медицинской помощи;
 - планирование объемных показателей деятельности медицинских организаций, расходов и ресурсов по видам помощи в рамках территориальной программы ОМС.
 3. Формирование штатных расписаний, оценка укомплектованности (врачи, средние и младшие мед-
- работники), анализ дефицита специалистов и сверхнормативных штатов, формирование расчетных штатных расписаний (расчетного фона оплаты труда).
- 3.1. Расчет штатной численности врачей амбулаторно-поликлинического звена в зависимости от объема работы.
 - 3.2. Расчет штатной численности работников лечебно-диагностических служб.
 4. Оценка уровня профессиональной квалификации — аттестация, аккредитация штатных сотрудников. В «дорожной карте» определены следующие показатели выполнения кадрового менеджмента в общем процессе инновационного развития здравоохранения:
 - 4.1. Доля медицинских и фармацевтических работников, обучавшихся в рамках целевой подготовки для нужд соответствующего субъекта РФ, трудоустроившихся после завершения обучения в медицинские или фармацевтические организации государственной и муниципальной систем здравоохранения соответствующего субъекта РФ в 2013 году — 75 %, а в 2018 году — уже 90 %.
 - 4.2. Доля аккредитованных специалистов должна достичь в 2017 году 20 % от общего количества специалистов отрасли, в 2018 г. — 40 %.
 - 4.3. Обеспечение тестовой внутренней и внешней процедуры проведения аттестации и аккредитация штатных сотрудников в соответствии с тарифно-квалификационными требованиями, профессиональными стандартами, по знанию стандартов и порядков оказания медицинской помощи.
- При этом в «дорожной карте» Правительством РФ (распоряжение № 2599-р) определен целевой индикатор, связанный с повышением заработной платы в отрасли, — «соотношение средней заработной платы врачей и иных работников медицинских организаций, имеющих высшее медицинское (фармацевтическое) или иное высшее профессиональное образование, предоставляющих медицинские услуги (обеспечивающих предоставление медицинских услуг), и средней заработной платы в субъектах Российской Федерации в 2012-2018 годах (агрегированные значения)», рост которого в 2018 году составит 200 %.
- Проведенные процедуры и внутренний аудит ресурсной эффективности деятельности медицинской

Information about authors:

SALDAN Igor Petrovich, MD, professor, rector, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: rector@agmu.ru

TRIBUNSKY Sergei Ivanovich, MD, assistant professor, professor of the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tribunskiysi@mail.ru

KOLYADO Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant professor, head of the laboratory of the problems of health protection of rural population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia; assistant professor of the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: centricmed@inbox.ru

KOLYADO Vladimir Borisovich, MD, professor, head of the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; leading research associate, the laboratory of the problems of health protection of rural population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ozizagmu@agmu.ru

DOROFEEV Yury Yuryevich, candidate of medical sciences, assistant professor, assistant professor of the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: dorofeev22@yandex.ru

KARTASHEV Valery Nikolaevich, chief physician, Talmenka Central District Hospital, urban-type settlement Talmenka, Talmenka district, the Altai Krai, Russia. E-mail: kvn717@mail.ru

организации позволяют разработать оптимизированный план финансово-хозяйственной деятельности (далее – ПФХД) по источникам финансирования.

Одним из главных направлений повышения оплаты труда рассматривается комплекс мер по повышению заработной платы за счет изменения подходов к индикаторам качества и результативности труда медицинских работников. Трудовым законодательством определено, что системы оплаты труда определяются коллективными договорами, соглашениями и локальными нормативными актами. Вместе с тем, основной проблемой существующих систем оплаты труда в медицинских организациях является отсутствие прозрачных целевых показателей и понятной для медицинских работников системы оценки качества их труда. В целях решения этой проблемы необходимо скоординировать построение системы оценки деятельности медицинских работников.

Какими могут быть показатели эффективности деятельности работников?

Прежде всего, стоит сказать, что перейти на эффективный контракт нельзя без разработки и утверждения показателей эффективности работы сотрудников, применяемых при установлении критериев и условий назначения стимулирующих выплат. Согласно приказу Минздрава России от 28.06.2013 № 421 «Об утверждении Методических рекомендаций по разработке органами государственной власти субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления показателей эффективности деятельности подведомственных государственных (муниципальных) учреждений, их руководителей и работников по видам учреждений и основным категориям работников», при определении показателей эффективности деятельности работников учреждений из числа основного персонала должны учитываться: соблюдение трудовой дисциплины и надлежащее исполнение трудовых обязанностей; участие в методической работе и инновационной деятельности учреждения; освоение программ повышения квалификации или профессиональной подготовки; использование новых эффективных технологий; охват медосмотрами, прививками; соответствие качества медицинской помощи установленным стандартам (соблюдение сроков обследования пациента, объема и своевременности проведения лечебных мероприятий и т.п.); удовлетворенность граждан качеством и количеством оказанных им услуг – отсутствие обоснованных жалоб на качество их предоставления. Все показатели и критерии должны быть закреплены в локальном нормативном акте, регламентирующем порядок оплаты труда в конкретной медицинской организации.

Переход на эффективный контракт осуществляется через оформление дополнительного соглашения к действующему трудовому договору двумя способами:

1) Вносятся изменения в трудовой договор по соглашению сторон (статья 72 ТК). Статья 72 ТК устанавливает: «Изменение определенных сторонами условий трудового договора, в том числе перевод на другую работу, допускается только по

соглашению сторон трудового договора, за исключением случаев, предусмотренных ТК. Соглашение об изменении определенных сторонами условий трудового договора заключается в письменной форме».

2) Вносятся изменения в трудовой договор в одностороннем порядке по инициативе работодателя (статья 74 ТК РФ). Изменения в трудовом договоре по инициативе работодателя допускаются только тогда, когда определенные сторонами условия трудового договора не могут быть сохранены работодателем. Работодателю необходимо обосновать изменения, вносимые в трудовой договор, с точки зрения их неотвратимости. Для этого ему целесообразно сослаться на Программу поэтапного совершенствования системы оплаты труда в государственных (муниципальных) учреждениях на 2012-2018 годы, а также на другие, связанные с введением эффективного контракта, нормативные правовые акты. В частности, в Программе содержатся причины, по которым определенные сторонами условия трудового договора не могут быть сохранены, а именно, установление для работников показателей и критериев оценки эффективности их деятельности. Введение этих показателей и критериев как раз и ведет к необходимости изменения условий оплаты труда и уточнению должностных обязанностей в трудовых договорах. В соответствии с частью второй статьи 74 ТК РФ о предстоящих изменениях определенных сторонами условий трудового договора, а также о причинах, вызвавших необходимость таких изменений, работодатель обязан уведомить работника в письменной форме не позднее, чем за два месяца, если иное не предусмотрено ТК РФ.

Какие выплаты необходимо учитывать при установлении систем оплаты труда, на что обратить внимание?

На уровне медицинской организации локальным нормативным актом должны быть утверждены с учетом мнения представительного органа работников: система нормирования труда в учреждении; изменения, которые вносятся в положение об оплате труда работников в части установления конкретных размеров окладов (ставок), показателей, критериев, условий и размеров стимулирующих выплат работникам.

Согласно Письму МЗ РФ от 04.09.2014 № 16-З/10/2-6752 «О совершенствовании региональных и муниципальных систем оплаты труда медицинских работников» к выплатам стимулирующего характера относятся: выплаты за интенсивность и высокие результаты работы (надбавка за интенсивность труда, премия за высокие результаты работы, премия за выполнение особо важных и ответственных работ); выплаты за качество выполняемых работ (надбавка за наличие квалификационной категории, премия за образцовое выполнение государственного (муниципального) задания); выплаты за стаж работы, выслугу лет (надбавка за выслугу лет, надбавка за стаж непрерывной работы, надбавка за стаж работы); пре-

миальные выплаты по итогам работы (премия по итогам работы за месяц, премия по итогам работы за квартал, премия по итогам работы за год).

К выплатам компенсационного характера можно отнести, в частности, выплаты за работу во вредных, опасных или иных особых условиях труда; выплаты за работу в местностях с особыми климатическими условиями (районный коэффициент, надбавку за стаж работы в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях, коэффициенты за работу в пустынных и безводных местностях или высокогорных районах); выплаты за работу в условиях, отклоняющихся от нормальных (за работу в выходные и нерабочие праздничные дни (ст. 153 ТК РФ); за сверхурочную работу (ст. 152 ТК РФ); работу в ночное время (ст. 154 ТК РФ).

В дополнительном соглашении к трудовому договору условия осуществления названных выплат рекомендуется конкретизировать применительно к работнику учреждения. При внедрении нового порядка оплаты труда необходимо сосредоточиться не на «штрафных санкциях», а на стимулирующих выплатах как мотивации труда.

ВЫВОДЫ:

1. Внедрение механизма эффективного контракта обусловлено необходимостью устранения недостатков, выявленных в ходе применения на протяжении последних лет (с 2008 года) новой системы оплаты труда в системе здравоохранения как фактора, определяющего управление социально-трудовыми отношениями.
2. Эффективный контракт нацелен на исключение неэффективных стимулирующих выплат за формальные показатели и критерии оценки основного персонала медицинских организаций и замену их на четкие измеримые показатели, на регулирование заработной платы с учетом достигнутых целевых показателей, установленных в трудовых договорах и отражающих планируемые результаты профессиональной деятельности.
3. Переход на эффективный контракт в здравоохранении обеспечивает более эффективное управление социально-трудовыми отношениями между их субъектами (работник, работодатель, государство).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Armstrong M. Practice of administration of human resources. 8th ed. Translation from the English. Mordovin SK, editor. St. Petersburg : Peter Publ., 2007. Russian (Армстронг М. Практика управления человеческими ресурсами. 8-е изд. /пер. с англ. под ред. С.К. Мордовина. СПб.: Питер, 2007.).
2. Mikhalkina EV, Skachkova LS. Effective contract as instrument of motivation of workers' labour of the budgetary sphere. *Motivation and remuneration*. 2014; (1): 50-60. Russian (Михалкина Е.В., Скачкова Л.С. Эффективный контракт как инструмент мотивации труда работников бюджетной сферы // Мотивация и оплата труда. 2014. № 1. С. 50-60).
3. Putin VV. Building of justice. Social policy for Russia. In: *Komsomolskaya pravda*. Available at: <http://www.rostov.kp.ru/daily/25833/2807793/>. (accessed 24.08.2017). Russian (Путин В.В. Строительство справедливости. Социальная политика для России // Комсомольская правда. Режим доступа: <http://www.rostov.kp.ru/daily/25833/2807793/>. (дата обращения: 24.08.2017).
4. Decree of the RF Government from 28.12.2012 N 2599-p (edition from 18.05.2016) «On the approval of the plan of the measures («roadmap timeline») «Changes in the branches of social sphere aimed at the increase in effectiveness of healthcare» Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140252. Russian (Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 N 2599-р (ред. от 18.05.2016) «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140252).
5. Decree of the RF Government from 26.11.2012 N 2190-p (together with the «Program of gradual improvement of remuneration system in public [municipal] institutions for the years 2012-2018». Available at: <http://government.consultant.ru/page.aspx/1634848>. Russian (Распоряжение Правительства РФ от 26.11.2012 N 2190-р (вместе с «Программой поэтапного совершенствования системы оплаты труда в государственных [муниципальных] учреждениях на 2012-2018 годы». Режим доступа: <http://government.consultant.ru/page.aspx/1634848>).



Статья поступила в редакцию 20.09.2017 г.

Салдан И.П., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Трибунский С.И.,
Лазарев В.С., Дорофеев Ю.Ю., Бескровная Е.В.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, Россия,
Алтайский государственный медицинский университет,
Министерство здравоохранения Алтайского края, г. Барнаул, Россия

СТРУКТУРА АДМИНИСТРАТИВНЫХ ПРАВОНАРУШЕНИЙ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ВЫЯВЛЕННЫХ В РАМКАХ ЛИЦЕНЗИОННОГО КОНТРОЛЯ ГЛАВНЫМ УПРАВЛЕНИЕМ АЛТАЙСКОГО КРАЯ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЗА 2012–2016 ГОДЫ

Предмет исследования (наблюдения). Административные правонарушения по медицинской деятельности в рамках лицензионного контроля.

Цель исследования. Изучить структуру административных правонарушений, выявленных по результатам лицензионного контроля медицинских организаций за 2012–2016 годы Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности.

Методы исследования. Статистический, аналитический.

Основные результаты. Проведенный анализ показал, что наибольший удельный вес нарушений по разделу медицинской деятельности (53,3 %) составляет деятельность с грубыми нарушениями лицензионных требований.

Область их применения. Организация медицинской деятельности.

Выводы. Почти во всех проверенных объектах было выявлено несколько оснований одновременно для привлечения к административной ответственности.

Ключевые слова: медицинская деятельность; административные правонарушения; лицензионные требования; лицензионный контроль.

Saldan I.P., Kolyado V.B., Kolyado E.V., Tribunsky S.I., Lazarev V.S., Dorofeev Yu.Yu., Beskrovnaya E.V.
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia
Altai State Medical University,
Ministry of Healthcare of the Altai Krai, Barnaul, Russia

THE STRUCTURE OF ADMINISTRATIVE OFFENSES IN MEDICAL ACTIVITY, REVEALED IN THE COURSE OF THE LICENSE CONTROL BY MAIN OFFICE FOR HEALTHCARE AND PHARMACEUTICAL ACTIVITY OF THE ALTAI KRAI IN THE YEARS 2012–2016

Subject. Administrative offenses in medical activity in the course of the license control.

Objective. To study the structure of the administrative offenses revealed as a result of the license control of medical organizations in the years 2012–2016 by the Main Office for healthcare and pharmaceutical activity of the Altai Krai.

Methods. Statistical, analytical.

Basic results. The analysis held has shown that the major specific weight of the offenses in the field of medical activity – 53.3 % – is constituted by the activity with flagrant violations of license requirements.

Field of their application. Organization of medical activity.

Conclusions. Almost in all the surveyed objects, several causes for imposition of administrative sanctions were found out at the same time.

Key words: medical activity; administrative offenses; license requirements; license control.

Согласно действующему законодательству в соответствии со статьями 15, 86 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и постановлением Администрации Алтайского края от 16.09.2013 № 492 «Об утверждении положения о Главном управлении Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности» Глав-

ное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности являлось органом, уполномоченным на осуществление одного из видов государственного контроля (надзора) — лицензионного контроля. Лицензионный контроль осуществлялся в соответствии с Федеральными законами от 26.12.2008 № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля», от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» и соответствующими подзаконными актами до 03.10.2016 года. С 03.10.2016 в данной сфере произошли изменения — Федеральным законом от 05.04.2016 № 93-ФЗ «О внесении изменений в статьи 14 и 15

Корреспонденцию адресовать:

КОЛЯДО Елена Владимировна,
656038, г. Барнаул, пр. Комсомольский, д. 82,
ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России.
Тел.: 8 (3852) 56-68-89.
E-mail: centrlicmed@inbox.ru

Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» полномочия по осуществлению лицензионного контроля в отношении лицензиатов (за исключением лицензиатов, представивших заявления о переоформлении лицензий) в сфере здравоохранения переданы Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами на протяжении нескольких лет осуществляется анализ структуры административных правонарушений, выявляемых в рамках лицензионного контроля органом управления в сфере здравоохранения в субъекте Российской Федерации [1-5]. За 2016 год Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности проведены 124 проверки (за исключением предлицензионных проверок – 1073), из них 66 плановых, 58 внеплановых. Изучены и систематизированы все акты проверок за соответствующий период и протоколы об административных правонарушениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках лицензионного контроля уполномоченными должностными лицами Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности было составлено 37 протоколов об административных правонарушениях, из них 23 (62,2 %) по разделу медицинской деятельности (в том числе по материалам Росздравнадзора – 17), 14 (37,8 %) – по фармацевтической деятельности (табл. 1).

По разделу медицинской деятельности было выявлено 60 правонарушений, по которым сотрудниками Главного управления составлены протоколы об административных правонарушениях (табл. 2).

Особенностью данного раздела явилось то, что при проведении лицензионного контроля почти во всех проверенных объектах было выявлено несколько оснований одновременно для привлечения к административной ответственности, в результате чего каж-

дый протокол об административном правонарушении составлялся по нескольким основаниям. За 2016 год выявлено в среднем по 2 административных правонарушения на каждом проверенном объекте.

Из общего количества административных правонарушений по разделу медицинской деятельности за 2016 г. девять (15,0 %) содержали признаки административного правонарушения, предусмотренные ч. 2 ст. 14.1. КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности без специального разрешения (лицензии), если такое разрешение (лицензия) обязательно) и ч. 1 ст. 19.20. КоАП РФ (осуществление деятельности, не связанной с извлечением прибыли, без специального разрешения (лицензии), если такое разрешение (лицензия) обязательно).

Тридцать два правонарушения (53,3 %) содержали признаки административного правонарушения, предусмотренного ч. 4 ст. 14.1. КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности с грубым нарушением условий, предусмотренных лицензией) и ч. 3 ст. 19.20. КоАП РФ (осуществление деятельности, не связанной с извлечением прибыли, с грубым нарушением условий, предусмотренных лицензией).

Девятнадцать правонарушений (31,7 %) содержали признаки административного правонарушения, предусмотренного ч. 3 ст. 14.1. КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности с нарушением требований и условий, предусмотренных лицензией) и ч. 2 ст. 19.20. КоАП РФ (осуществление деятельности, не связанной с извлечением прибыли, с нарушением условий, предусмотренных лицензией).

В 2016 году по разделу медицинской деятельности при проведении плановых и внеплановых проверок в рамках лицензионного контроля, а также по материалам Росздравнадзора 15,0 % от всех выявленных административных правонарушений составила безлицензионная деятельность. По всем выявленным фактам безлицензионной деятельности были составлены протоколы об административных правонарушениях и направлены в суд для рассмотрения и принятия решения об административном наказании.

Сведения об авторах:

САЛДАН Игорь Петрович, доктор мед. наук, профессор, ректор, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: rector@agmu.ru

КОЛЯДО Владимир Борисович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия; ведущий науч. сотрудник, лаборатория проблем охраны здоровья сельского населения, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ozizagmu@agmu.ru

КОЛЯДО Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, зав. лабораторией проблем охраны здоровья сельского населения, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: centricmed@inbox.ru

Трибунский Сергей Иванович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: tribunskiysi@mail.ru

Лазарев Виталий Сергеевич, начальник отдела лицензирования, Министерство здравоохранения Алтайского края, г. Барнаул, Россия. E-mail: lazarev@zdravalt.ru

Дорофеев Юрий Юрьевич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: dorofeev22@yandex.ru

Бескровная Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: kontextelena@mail.ru

Таблица 1
Динамика структуры протоколов об административных правонарушениях за 2012–2016 годы по видам деятельности
Table 1
The dynamics of the structure of the records of administrative offenses in the years 2012–2016 according to the kinds of activity

Вид деятельности	2012		2013		2014		2015		2016	
	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)
Медицинская деятельность	22	33,8	59	62,1	49	61,3	82	84,5	23	62,2
Фармацевтическая деятельность	38	58,5	34	35,8	30	37,5	14	14,4	14	37,8
Оборот НС и ПВ	5	7,7	2	2,1	1	1,2	1	1,1	0	0
Всего протоколов	65	100,0	95	100,0	80	100,0	97	100,0	37	100,0

Примечания: НС - наркотические средства, ПВ - психотропные вещества.

Notes: NS - narcotic drugs, PV - psychotropic substances.

Таблица 2
Структура административных правонарушений по разделу медицинской деятельности за 2012–2016 годы
Table 2
The structure of administrative offenses in the field of medical activity in the years 2012–2016

Вид деятельности	2012		2013		2014		2015		2016	
	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)	Абс.	Уд. вес (%)
Безлицензионная деятельность	5	9,7	28	35,4	12	10,1	19	13,5	9	15,0
Деятельность с грубым нарушением лицензионных требований	32	62,8	46	58,2	81	68,1	71	50,4	32	53,3
Деятельность с нарушением лицензионных требований	14	27,5	5	6,4	26	21,8	51	36,1	19	31,7
Всего нарушений	51	100,0	79	100,0	119	100	141	100,0	60	100,0

Деятельность с грубым нарушением лицензионных требований, выявленная при проверках, составляет 53,3 % административных правонарушений по медицинской деятельности в 2016 году. Примечание ст. 19.20 КоАП РФ определяет, что понятие грубого нарушения устанавливается Правительством РФ в отношении конкретного лицензируемого вида деятельности. Часть 6 постановления Правительства РФ от 16.04.2012 № 291 «О лицензировании медицинской деятельности» установила исчерпывающий перечень нарушений лицензионных требований, которые ква-

лифицируются как грубые нарушения. Кроме того, нарушения признаются грубыми, если они повлекли за собой последствия, установленные частью 11 ст. 19 Федерального закона № 99-ФЗ от 04.05.2011 «О лицензировании отдельных видов деятельности»: возникновение угрозы причинения вреда жизни и здоровью граждан, человеческие жертвы или причинение тяжкого вреда здоровью граждан, причинение средней тяжести вреда здоровью двух и более граждан, нанесение ущерба правам и законным интересам граждан и ряд других последствий.

Information about authors:

SALDAN Igor Petrovich, MD, professor, rector, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: rector@agmu.ru

KOLYADO Vladimir Borisovich, MD, professor, head of the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; leading research associate, the laboratory of the problems of health protection of rural population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ozizagmu@agmu.ru

KOLYADO Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant professor, head of the laboratory of the problems of health protection of rural population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk Russia; assistant professor, the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: centricmed@inbox.ru

TRIBUNSKY Sergej Ivanovich, MD, assistant professor, professor of the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tribunskiysi@mail.ru

LAZAREV Vitaly Sergeevich, head of the license department, Ministry of Healthcare of the Altai Krai, Barnaul, Russia. E-mail: lazarev@zdravalt.ru

DOROFEEV Yury Yuryevich, candidate of medical sciences, assistant professor, assistant professor of the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: dorofeev22@yandex.ru

BESKROVNAYA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant professor, the chair of public health and healthcare, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: kontextelena@mail.ru

31,7 % от всех выявленных по разделу медицинской деятельности правонарушений составила деятельность с нарушением лицензионных требований (без квалификации – грубые нарушения).

Типичными нарушениями по разделу медицинской деятельности в 2016 году являлись: нарушения в документах, устанавливающих порядок внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности; нарушения в организации работы врачебной комиссии медицинской организации (в функции ВК не включен ряд полномочий, требуемых приказом Минздравсоцразвития РФ от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»: принятие решения о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям), не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, по торговым наименованиям; направление информации в Росздравнадзор о выявленных побочных реакциях на лекарственный препарат; нарушения по оформлению решений ВК; отсутствие принятого решения ВК в медицинской документации пациентов). Несоответствие табеля оснащения объектов стандартам оснащения, утвержденным профильными порядками оказания медицинской помощи. Нарушения технологии оказания медицинской помощи с несоблюдением стандартов, порядков и клинических рекомендаций по профилям, нарушения этапности оказания медицинской помощи. Оказание медицинских услуг при отсутствии лицензии на конкретные работы и услуги; отсутствие дополнительного профессионального образования и сертификата специалиста по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье» у руководителя или у заместителей руководителя медицинской организации. Отсутствие надлежащих документов (согласия правообладателя) на сдачу нежилого помещения в аренду. Отсутствие должного внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности (нарушения приказа Минздрава РФ от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» – нарушения по хранению термолабильных и требующих защиты от света лекарствен-

ных средств; наличие в медицинских кабинетах препаратов с истекшим сроком годности вне карантинной зоны; отсутствие термометров; отсутствие журнала регистрации параметров воздуха, микроклимата в помещении для хранения лекарственных средств; хранение лекарственных препаратов для медицинского применения без вторичной (потребительской) упаковки, что не позволяет оценить требования к их хранению; не ведется учет лекарственных средств с ограниченным сроком годности на бумажном носителе или в электронном виде с архивацией; отсутствие журнала учета сроков годности лекарственных средств; отсутствие обозначенной карантинной зоны. Нарушения по ведению медицинской документации (не ведутся амбулаторные карты, либо ведутся с нарушениями). Нарушения требований постановления Правительства от 04.10.2012 № 1006 «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг» (отсутствие предусмотренных законодательством реквизитов и информации в договорах, заключаемых с пациентами: перечня платных услуг, их стоимости, сроков и порядка оплаты, реквизитов лицензии, реквизитов свидетельства о регистрации в ЕГРЮЛ; отсутствие добровольного информированного согласия). Отсутствие своевременного (1 раз в 5 лет) повышения квалификации сотрудников; работа сотрудников без наличия сертификатов специалиста; во внутренних документах медицинской организации, регламентирующих основные направления и порядок работы, ссылки на утратившие силу федеральные нормативные правовые акты.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенный анализ структуры административных правонарушений по разделу медицинской деятельности за 2012-2016 годы показал, что наибольший удельный вес правонарушений составила деятельность с грубым нарушением лицензионных требований. В 2016 году выявлено 53,3 % данных нарушений. В 86,9 % случаев протоколы об административных правонарушениях составлялись на должностных лиц.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kolyado EV, Lazarev VS, Perfilov AA, Efremova OP. The structure of administrative offenses revealed in the course of the control and supervisory measures in the Altai Krai. In: *Innovations in public health and healthcare: economy, management, law: the materials of the International Forum, Novosibirsk, November 30-December 1, 2012*. Novosibirsk: Sibmedizdat of the Novosibirsk State Medical University, 2012. p. 334-338. Russian (Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А., Ефремова О.П. Структура административных правонарушений, выявленных в рамках государственных контрольно-надзорных мероприятий в Алтайском крае // *Инновации в общественном здоровье и здравоохранении: экономика, менеджмент, право: материалы международного форума, Новосибирск, 30 ноября-1 декабря 2012 г.* Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2012. С. 334-338).
2. Kolyado EV, Lazarev VS, Perfilov AA. The special features of the administrative offenses revealed in the process of the license control of medical and pharmaceutical organizations. *Siberian medical journal*. 2013; (4): 140-143. Russian (Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Особенности административных правонарушений, выявленных в процессе лицензионного контроля медицинских и фармацевтических организаций // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 140-143).
3. Kolyado EV, Lazarev VS, Perfilov AA, Batrak YuM. The dynamics of administrative offenses revealed by Main Office for healthcare and pharmaceutical activity of the Altai Krai in the course of the license control in the years 2011-2013. *Siberian medical journal*. 2014; (3): 58-61. Russian (Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А., Батрак Ю.М. Динамика административных правонарушений, выявленных Главным управлением Алтайского

края по здравоохранению и фармацевтической деятельности в рамках лицензионного контроля за 2011-2013 годы //Сибирский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 58-61).

4. Kolyado EV, Perfilev AA, Lazarev VS. The administrative offenses revealed by Main Office for healthcare and pharmaceutical activity of the Altai Krai in the course of the license control in 2014. In: *Management of healthcare in the XXI century: organization, law, economy, education: the materials of the International Forum, Novosibirsk, March 20, 2015*. Novosibirsk: Sibmedizdat of the Novosibirsk State Medical University, 2015. p. 277-281. Russian (Колядо Е.В., Перфильев А.А., Лазарев В.С. Административные правонарушения, выявленные Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности в рамках лицензионного контроля за 2014 год // Менеджмент здравоохранения в XXI веке: организация, право, экономика, образование: материалы международного форума, Новосибирск, 20 марта 2015 г. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2015. С. 277-281).
5. Saldan IP, Kolyado EV, Perfilev AA, Lazarev VS. The dynamics of administrative offenses revealed by the Main Office for healthcare and pharmaceutical activity of the Altai Krai in the course of the license control in the years 2011-2014. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2015; (8): 38-42. Russian (Салдан И.П., Колядо Е.В., Перфильев А.А., Лазарев В.С. Динамика административных правонарушений, выявленных Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности в рамках лицензионного контроля за 2011-2014 годы //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. № 8. С. 38-42).

