

Рецензируемый научно-практический
медицинский журнал



Медицина в Кузбассе

Practical-scientific journal

Медицина

Medicine

in Kuzbass

2021

Volume XX Number 3

Том XX № 3



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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: mail@mednauki.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:
серия Эл № ФС77-73457
от 24 августа 2018 г.

Подписано в печать: 27.09.2021 г.

Дата выхода в свет: 30.09.2021 г.

Тираж: 50 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Медицина в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

Главный редактор

д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ С.Н. Филимонов (Новокузнецк)

Редакционная коллегия

д.б.н., профессор, зам. главного редактора	Н.Н. Михайлова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.В. Агаджанян	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор, академик РАН	Л.С. Барбараш	Кемерово
д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ	Г.К. Золоев	Новокузнецк
д.м.н., профессор, профессор РАН	О.Л. Лахман	Ангарск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	В.С. Рукавишников	Ангарск
д.м.н., профессор	Н.К. Смагулов	Караганда, Казахстан
д.м.н., профессор	А.Н. Флейшман	Новокузнецк

Редакционный совет

д.м.н., профессор	И.Б. Алексеев	Москва
д.м.н., доцент	В.В. Анищенко	Новосибирск
д.м.н., доцент	К.В. Атаманов	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.И. Бабенко	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.И. Баранов	Новокузнецк
к.м.н.	О.И. Бондарев	Новокузнецк
к.м.н.	Н.И. Влах	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Н. Глушков	Кемерово
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	Г.Ц. Дамбаев	Томск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	А.В. Ефремов	Новосибирск
д.м.н., доцент	А.Н. Жариков	Барнаул
д.б.н., профессор	А.Г. Жукова	Новокузнецк
д.м.н., доцент	С.Л. Кан	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.Б. Колядо	Барнаул
д.м.н., профессор	А.Г. Короткевич	Новокузнецк
д.м.н., профессор	Г.А. Лапий	Новосибирск
д.м.н., профессор	И.В. Майборodin	Новосибирск
д.м.н.	А.М. Олещенко	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Л. Онищенко	Новокузнецк
к.м.н.	Н.И. Панев	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Я. Перевалов	Пермь
д.м.н., профессор	О.И. Салмина-Хвостова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.А. Семенихин	Ленинск-Кузнецкий
д.б.н., доцент	Д.В. Суржиков	Новокузнецк
д.м.н., доцент	Н.В. Талешкина	Новокузнецк
д.м.н., доцент	С.И. Трибунский	Барнаул
д.м.н., доцент	Д.И. Трухан	Омск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	О.И. Уразова	Томск
д.б.н., профессор	И.М. Устьянцева	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор	КУМАР Винод	Москва
д.м.н., профессор	Афзал Джавед	Лахор, Пакистан
д.м.н., профессор	Альфريد Лэнгле	Вена, Австрия
д.м.н., профессор	А. Пуховский	Эдмонтон, Канада

Индексация: Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ), Научная электронная библиотека «КиберЛенинка», электронно-библиотечная система «Лань», Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib.



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

SCIENTIFICALLY-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Founder and Publisher:
"Medicine and Enlightenment"
Publishing House

**Address of the founder,
publisher and editorial staff:**
October boulevard, 22,
Kemerovo, 650066,
Tel: +7-905-969-68-63
E-mail: mail@mednauki.ru
www.mednauki.ru

Director:
Kovalenko A.A.

Science Editor:
Chernykh N.S.

Imposition planning:
Kovalenko I.A.

Edition is registered
in the Federal Service
for Control of Communication,
Information Technologies
and Mass Communications.

Registration number:
series El No FS77-73457
August 24, 2018

Signed to print: 27.09.2021
Date of publication: 30.09.2021
Circulation: 50 copies

According to the decision
by the Ministry of Education
and Science of the Russian Federation
the journal *Medicine in Kuzbass*
has been included into "The List
of reviewed scientific publications,
which should publish main scientific
results of dissertations for candidate
of sciences and PhD in medicine".

Chief editor MD, PhD, professor Filimonov S.N. (Novokuznetsk)

Editorial staff

PhD, professor, deputy chief editor	Mikhailova N.N.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Agadzhanian V.V.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor, academician of RAS	Barbarash L.S.	Kemerovo
MD, PhD, professor	Zoloev G.K.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Lachman O.L.	Angarsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Rukavishnikov V.S.	Angarsk
MD, PhD, professor	Smagulov N.K.	Karaganda, Kazakhstan
MD, PhD, professor	Fleyshman A.N.	Novokuznetsk

Editorial board

MD, PhD, professor	Alexeev I.B.	Moscow
MD, PhD, associate professor	Anischenko V.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Atamanov K.V.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Babenko A.I.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Baranov A.I.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Bondarev O.I.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Vlakh N.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Glushkov A.N.	Kemerovo
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Dambaev G.Ts.	Tomsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Yefremov A.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Zharikov A.N.	Barnaul
PhD, professor	Zhukova A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Kan S.L.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Kolyado V.B.	Barnaul
MD, PhD, professor	Korotkevich A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Lapiy A.L.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Mayborodin I.V.	Novosibirsk
MD, PhD	Oleschenko A.M.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Onishchenko A.L.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Panev N.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Perevalov A.Ya.	Perm
MD, PhD, professor	Salmina-Khvostova O.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Semenikhin V.A.	Leninsk-Kuznetsky
PhD, associate professor	Surjikov D.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Tapashkina N.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Tribunsky S.I.	Barnaul
MD, PhD, associate professor	Trukhan D.I.	Omsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Urazova O.I.	Tomsk
PhD, professor	Ustyantseva I.M.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor	Kumar V.	Moscow
FRCPsych Visiting Associate Professor	Javed Afzal	Lahore, Pakistan
MD, PhD, professor	Langle Alfred	Vienna, Austria
MD, PhD, professor	Poukhovski Andrei	Edmonton, Canada

Indexing: Russian Science Citation Index (RSCI), Scientific Electronic Library CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib.
The members of the Scientific Electronic Library E-library.ru have full access to materials published by the journal.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Жукова А.Г., Горохова Л.Г.

РЕТРОСПЕКТИВА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ 5

Данилов И.П., Влах Н.И.

РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ
ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМ И
РЕАБИЛИТАЦИОННЫМ МЕРОПРИЯТИЯМ У РАБОТНИКОВ
АЛЮМИНИЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ 12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бабенко А.И., Бабенко Е.А.

РАЗРАБОТКА ЭЛЕМЕНТОВ СТРАТЕГИЧЕСКОГО
ПЛАНИРОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ 18

Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Филимонов Е.С., Панев Р.Н.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА
У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ 26

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

Мотуз И.Ю., Штайгер В.А.
О РЕАЛИЗАЦИИ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ 32

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Казицкая А.С.,

Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г.
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ
ГЕНОВ СУР1А1 И СУР1А2 У МОНГОЛОИДНОГО
И ЕВРОПЕОИДНОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГА КУЗБАССА 39

Флейшман А.Н.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И УПРАВЛЕНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЧЕЛОВЕКА В КЛИНИКЕ И
НА ПРОИЗВОДСТВЕ (К 45-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИИ
ПРИКЛАДНОЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ НИИ КППЗ) 45

Базарова Е.Л., Ошеров И.С., Рослая Н.А., Шевелева Н.В.

РАННЕЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ОТПУСКА
ПО БЕРЕМЕННОСТИ КАК ОПЫТ КОРПОРАТИВНОЙ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ ПОЛИТИКИ 50

Бичан Н.А., Рублевская А.С., Мальцева Н.В.,

Осокина В.Р., Черных Н.С.
ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И КУРЕНИЕМ . 55

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.

РАЗРАБОТКА КЛАССИФИКАЦИИ ВИДОВ
ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И РОЛЬ
ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ
В ПАТОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ 61

Петров А.Г., Филимонов С.Н., Семенихин В.А.,

Хорошилова О.В., Танцерева И.Г.
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
ДИСКИНЕЗИЙ РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ОТРАСЛИ
В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА 67

Сахаров С.П., Фролова О.И., Молокова О.А.

МОРФОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ
ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ЖИВОТНЫХ АССОЦИАЦИЕЙ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ
И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ФОРМ БАКТЕРИЙ
P. AERUGINOSA И S. AUREUS 72

Казанцев А.Н., Черных К.П., Коротких А.В., Тайц Б.М.,

Тайц Д.Б., Гусев О.В., Мелешин Е.О., Семенов П.А.,
Багдавадзе Г.Ш., Абдуллаев А.Д.
БОРЬБА С ГИПОАГРЕГАЦИЕЙ И ГИПОКОАГУЛЯЦИЕЙ
ПРИ ГИБРИДНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
(КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕКТОМИЯ + ЧРЕСКОЖНОЕ
КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО) ПО А.Н. КАЗАНЦЕВУ 79

Уракова М.А., Брындина И.Г.

ВЛИЯНИЕ ФИНГОЛИМОДА НА НЕРЕСПИРАТОРНЫЕ
ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ
СИНДРОМЕ 89

Петров А.Г., Абрамов Н.В., Филимонов С.Н.,

Семенихин В.А., Кашталап В.В., Черных Н.С.
МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К МОНИТОРИНГУ
ФАРМАКОПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР РАЗВИТИЯ
ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ
ФАКТОРОВ РИСКА 93

Чимитов А.А., Лхагва Л., Лазарев А.Ф., Дамбаев Г.Ц.,

Ханхашанова Т.Д.
НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
И ТРАДИЦИОННЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ
ОНКОЛОГИИ 98

CONTENTS

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Zhukova A.G., Gorokhova L.G.

A RETROSPECTIVE IN MOLECULAR AND GENETIC STUDIES
OF PRODUCTION-RELATED PATHOLOGY 5

Danilov I.P., Vlakh N.I.

THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL FACTORS
IN THE FORMATION OF COMMITMENT TO PREVENTIVE
AND REHABILITATIVE MEASURES IN THE ALUMINUM
INDUSTRY WORKERS 12

ORIGINAL ARTICLES

Babenko A.I., Babenko E.A.

DEVELOPMENT OF STRATEGIC PLANNING
ELEMENTS IN HEALTHCARE 18

Korotenko O.Yu., Panev N.I., Filimonov E.S., Panev R.N.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES
OF THE HEART IN COAL INDUSTRY WORKERS 26

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

Motuz I.Yu., Shtaiger V.A.
ON THE IMPLEMENTATION OF ECOLOGICAL
AND HYGIENIC RESEARCH IN THE INDUSTRIAL REGION 32

Luzina F.A., Doroshilova A.V., Kazitskaya A.S.,

Gulyaeva O.N., Yadykina T.K., Zhukova A.G.
DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE CYP1A1
AND CYP1A2 GENES IN THE MONGOLOID AND CAUCASOID
POPULATION OF THE SOUTH OF KUZBASS 39

Fleishman A.N.

NEUROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS AND MANAGEMENT
OF THE HUMAN FUNCTIONAL STATE IN THE CLINIC
AND AT WORK (TOWARDS THE 45TH ANNIVERSARY
OF THE ESTABLISHMENT OF THE APPLIED NEUROPHYSIOLOGY
LABORATORY AT THE RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX
PROBLEMS OF HYGIENE AND OCCUPATIONAL DISEASES) 45

Bazarova E.L., Roslaya N.A., Osheroev I.S., Sheveleva N.V.

EXPERIENCE OF THE METALLURGICAL
ENTERPRISE FOR EARLY GRANTING OF SOCIAL HOLIDAY
ON PREGNANCY 50

Bichan N.A., Rublevskaya A.S., Maltseva N.V.,

Osokina V.R., Chernykh N.S.
CHANGES IN ENDOTHELIAL NO-SYNTASE IN PREGNANT WOMEN
WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND SMOKING 55

Ivanov L.N., Kolotilova M.L.

DEVELOPMENT OF A CLASSIFICATION OF TYPES
OF INDIVIDUAL REACTIVITY AND THE ROLE OF INDIVIDUAL
REACTIVITY IN PATHOGENIC PROCESSES 61

Petrov A.G., Filimonov S.N., Semenikhin V.A.,

Khoroshilova O.V., Tantsereva I.G.
PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF PHARMACOTHERAPY
IN THE TREATMENT OF PROFESSIONAL DYSKINESIS OF WORKERS
OF THE COALINDUSTRY IN THE CONDITIONS OF A HOSPITAL 67

Sakharov S.P., Frolova O.I., Molokova O.A.

MORPHOGENESIS OF LUNG DAMAGE AT THE INFECTION
OF EXPERIMENTAL ANIMALS BY ASSOCIATION OF CULTIVATED
AND NONCULTURED FORMS OF BACTERIA P. AERUGINOSA
AND S. AUREUS 72

Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Korotkikh A.V.,

Taits B.M., Taits D.B., Gusev O.V., Meleshin E.O.,
Semenov P.A., Bagdavadze G.Sh., Abdullaev A.D.
FIGHT AGAINST HYPOAGREGATION AND HYPOCOAGULATION
IN HYBRID REVASCULARIZATION (CAROTID ENDARTERECTOMY +
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION) ACCORDING
TO A.N. KAZANTSEV 79

Urakova M.A., Bryndina I.G.

INFLUENCE OF FINGOLIMOD ON NON-RESPIRATORY
FUNCTIONS OF LUNGS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME 89

Petrov A.G., Abramov N.V., Filimonov S.N.,

Semenikhin V.A., Kashtalov V.V., Chernykh N.S.
METHODOLOGICAL APPROACH TO MONITORING
PHARMACOPROPHYLACTIC MEASURES OF DEVELOPMENT
OF MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON ASSESSMENT
AND PREDICTION OF PSYCHOSOCIAL RISK FACTORS 93

Chimitov A.A., Lhagva L., Lazarev A.F., Dambaev G.Ts.,

Khankhashanova T.D.
NEW DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TRADITIONAL
POSITIONS IN MODERN ONCOLOGY 98

Статья поступила в редакцию 6.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-5-11

Информация для цитирования:

Жукова А.Г., Горохова Л.Г. РЕТРОСПЕКТИВА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 5-11

Жукова А.Г., Горохова Л.Г.ФГБУН НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

РЕТРОСПЕКТИВА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

В обзоре обобщены основные направления исследований лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований. Обобщены последние данные по изучению молекулярно-генетических механизмов развития профессионально обусловленной патологии, полученные сотрудниками лаборатории в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: пылевая патология лёгких; хроническая фтористая интоксикация; внутриклеточные защитные белки; полиморфизм генов

Zhukova A.G., Gorokhova L.G.

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

A RETROSPECTIVE IN MOLECULAR AND GENETIC STUDIES OF PRODUCTION-RELATED PATHOLOGY

The review summarizes the main research directions at the Molecular-Genetic and Experimental Studies Laboratory. The latest data on the study of the molecular-genetic mechanisms of professionally conditioned pathology development, obtained by the laboratory staff in experimental and clinical studies, are summarized.

Key words: dust pathology of the lungs; chronic fluoride intoxication; intracellular protective proteins; gene polymorphism

Кузбасс является крупным индустриальным центром, в котором состояние здоровья населения подвергается негативному действию вредных производственных факторов, например высоких концентраций фтора, угольно-породной пыли (УПП), приводящих к развитию хронической фтористой интоксикации и пылевой патологии легких соответственно. Поэтому изучение молекулярно-генетических механизмов влияния вредных производственных факторов на организм является одной из важных медико-биологических проблем.

Лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований — научное подразделение НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний — создана в результате объединения лаборатории популяционной генетики и лаборатории экспериментальных гигиенических исследований.

У истоков формирования научных направлений лаборатории стояли Лотош Е.А., Лузина Ф.А., Гафаров Н.И., Михайлова Н.Н. В настоящее время штат лаборатории представлен главным научным сотрудником, 4 ведущими научными сотрудниками, 5 старшими научными сотрудниками, 1 лаборантом-исследователем и 2 инженерами.

Этапы становления лаборатории связаны с изучением:

- биохимического полиморфизма, демографической и популяционно-генетической структуры коренных народов юга Сибири;

- наследственной предрасположенности к профессиональным, профессионально обусловленным и

- мультифакторным заболеваниям населения Кузбасса;

- основных патогенетических звеньев, определяющих стадии развития профессиональных заболеваний с целью разработки эффективных способов профилактики и ранней коррекции метаболических нарушений, вызванных развитием антракосиликоза и флюороза;

- внутриклеточных защитных механизмов в динамике развития профессиональных заболеваний — антракосиликоза и флюороза.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Известно, что приспособление организма к действию вредных производственных факторов обеспечивается высокой активностью компенсаторных механизмов, которые направлены на восстановление гомеостаза и сохранение нормальной жизнедеятельности, то есть адаптивным процессом. При этом, в зависимости от исходного состояния организма и степени отклонения параметров новых условий среды от прежних, возможны различные исходы адаптивного процесса — формирование долговременной адаптации к действию повреждающих факторов и отсутствие клинических проявлений, либо развитие патологических состояний и их хронизация [20, 21].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения профессиональные заболевания любой эти-

ологии можно рассматривать как частное проявление фазы истощения компенсаторных реакций адаптационного синдрома, формирующегося под воздействием вредных производственных факторов.

Экспериментальными работами в лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований было показано, что реакция организма на длительное воздействие УПП и высоких концентраций фтора имеет волнообразный характер и развивается как общий адаптационный синдром [16]. В динамике развития хронической фтористой интоксикации (ХФИ) и пылевой патологии легких (ППЛ) выделены 3 стадии: тревоги, резистентности и истощения. При этом сроки развития этих стадий различны и зависят от специфики повреждающего фактора. Так, в динамике развития экспериментального антракосиликоза стадия тревоги развивается на 1-2 неделе затравки УПП, на 3-8 неделе она переходит в стадию резистентности, а на 12 неделе — в стадию истощения. При ХФИ процесс идет более интенсивно: стадия тревоги развивается на 1-3 неделе затравки фтором, стадия резистентности — на 3-5 неделе, стадия истощения — на 9 неделе эксперимента.

Показано, что сопутствующими факторами патогенеза ХФИ и ППЛ является гипоксия и, как следствие — нарушение энергетического баланса в тканях, изменение путей внутриклеточной сигнализации, в том числе и редокс-сигнальной системы, действие которой опосредовано активацией свободнорадикальных процессов в клетках [17, 22].

Ключевая роль в приспособлении к гипоксии принадлежит специфическому белковому фактору, индуцируемому при гипоксии — HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) [19, 25]. Экспериментальными исследованиями лаборатории показано, что при действии фтора и УПП происходит аккумуляция HIF-1 α в ядре и активация транскрипции HIF-зависимых генов [1, 17, 22, 24]. На ранних сроках развития (3-и сутки — 3 недели) ХФИ и ППЛ индуцируется синтез различных внутриклеточных защитных белков:

- конститутивных форм белков — HSC73, гем-оксигеназа-2 (НОх-2);
- индуцибельных форм белков — HSP72, НОх-1;
- ферментов антиоксидантной защиты — СОД и каталазы.

Показано, что изменение уровня и активности этих белков имеет тканеспецифичный характер и обеспечивает снижение интенсивности свободнорадикальных процессов в легких, миокарде и печени. Увеличение уровня ядерного фактора HIF-1 α и индуцируемых им белков семейства HSP сопровождается также приспособительной перестройкой метаболизма в тканях — повышением активности ферментов, обеспечивающих работу цикла Кребса (аспаратаминотрансфераза), глюкозо-аланинового шунта (аланинаминотрансфераза), липидного (гидроксибутиратдегидрогеназа) и белкового (γ -глутамилтрансфераза) обмена [17, 22].

Кроме того, экспериментальными исследованиями лаборатории показано существование специфических различий в реакции организма на длительное фтористое и угольно-пылевое воздействие. В частности, при длительном действии УПП или соединений фтора прежде всего проявляются стрессорная и гипоксическая компоненты. Однако вклад их в развитие ХФИ и ППЛ различен. Выявлено, что на ранних стадиях ХФИ большее значение имеет стрессорная компонента, опосредованная активацией свободнорадикальных процессов и повышением уровня индуцибельного белка HSP72 — в 4,4 раза выше по сравнению с контролем и в 2,3 раза выше по сравнению с ППЛ. Синтез белков, участвующих в защите органов от гипоксических повреждений, активируется только через 1 неделю и достигает максимума через 3 недели фтористого воздействия — уровни HIF-1 α и НОх-2 выше контрольных значений в 2 раза [1].

На ранних стадиях ППЛ основной составляющей компенсаторных реакций является гипоксическая компонента — на 3-и сутки действия УПП уровень НОх-2 увеличивается почти в три раза по сравнению с контролем и в два раза по сравнению с группой ХФИ. Функции НОх-2 не ограничиваются только защитными свойствами при гипоксических состояниях. Оказалось, что НОх-2 может функционировать как сенсор кислорода и его активных форм, а также регулировать экспрессию белков с антиоксидантными свойствами. В наших экспериментах показана активация ферментов антиоксидантной защиты в органах (сердце, легкие, печень и головной мозг) и увеличение уровня белков, участвующих в регуляции свободнорадикальных процессов в крови — церулоплазмينا и гаптоглобина [27].

Увеличение сроков фтористого или пылевого воздействия на организм больше 3 недели приводит к срыву адаптивного ответа в изученных органах. При этом основными повреждающими факторами на молекулярном уровне являются патологическая перестройка метаболизма (рассогласование активности ферментов, участвующих в регуляции гликолиза, цикла Кребса, липидного и белкового обмена), чрезмерная активация свободнорадикальных процессов и снижение уровня внутриклеточных защитных систем [17, 22]. Длительное воздействие на организм соединений фтора или УПП сопровождается органоспецифическими деструктивными изменениями, выраженность которых зависит от специфики повреждающего фактора. Так, при ХФИ в большей степени повреждается печень по сравнению с сердцем и легкими, тогда как при пылевом воздействии — легкие и головной мозг.

Использование молекулярных и морфологических методов исследования в изучении патогенеза профессиональных заболеваний позволило сотрудникам лаборатории адекватно подойти к подбору средств коррекции и своевременной профилактики ХФИ и ППЛ.

Одним из наиболее эффективных путей ограничения стрессиндуцированных повреждений является

ся непосредственное воздействие на процессы образования энергии и интенсивность свободнорадикального окисления в тканях с помощью средств растительного происхождения, обладающих адаптогенными свойствами [13].

К препаратам, повышающим адаптацию организма к неблагоприятным воздействиям, относятся Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.) и дигидрокверцетин (ДГК). Показано, что воздействие Родиолы розовой на организм затрагивает эндокринную регуляцию и обменные процессы, в результате чего повышается неспецифическая устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды, а ДГК обладает органопротективным и антиоксидантным действием [5, 13].

Ежедневное введение комплексного препарата с ДГК в течение 3, 6 и 9 недель крысам, подвергавшимся длительному воздействию УПП или соединений фтора, привело к снижению выраженности нарушений окислительно-восстановительного баланса в легких и коре головного мозга соответственно [26, 28, 29]: на контрольном уровне поддерживалась интенсивность свободнорадикальных процессов, повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы) и основных метаболических путей. Кроме того, при длительном воздействии УПП на организм комплексный препарат с ДГК в легких снижал выраженность дистрофических изменений и предотвращал формирование пылевых гранул [26, 29]. Такой защитный эффект ДГК при ППЛ и ХФИ связан с его способностью проявлять антиоксидантные свойства и активировать синтез фактора транскрипции HIF-1 α [12] и внутриклеточных защитных белков семейства HSP с шаперонными функциями [9]. Показано, что HIF-1 α опосредует активацию генов, регулирующих окислительно-восстановительный метаболизм [22, 25, 26], а HSP72 при стрессиндуцируемых воздействиях предотвращает окислительные повреждения ферментов основных метаболических путей (ЛДГ, АсАТ и др.) и антиоксидантной защиты (СОД, глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы) [17].

Профилактическое применение экстракта Родиолы розовой при длительном фтористом воздействии стимулировало процессы восстановления как на молекулярном, так и на морфологическом уровнях [5]:

1) улучшалась синтетическая функция печени и повышалась активность ферментов обмена глюкозы, липидов и белков;

2) сохранялась гомеостатическая функция почек – на физиологическом уровне поддерживалась концентрация ионов кальция и магния в крови;

3) в печени и почках выявлено уменьшение дистрофических изменений в клетках и значительное сокращение зон некроза.

Перечисленные положительные эффекты экстракта Родиолы розовой обусловлены стабилизирующим действием на клеточные мембраны тканей и окислительный метаболизм.

В целом защитные эффекты адаптогенов – дигидрокверцетина и Родиолы розовой – при производственно обусловленной патологии можно объяснить регуляторным действием на гомеостаз через ряд молекулярных механизмов:

1) индукция защитных белков, обеспечивающих адаптацию организма к стрессорным и гипоксическим повреждениям, например транскрипционного фактора HIF-1 α , участвующего в регуляции активности генов окислительно-восстановительного метаболизма;

2) активирующее действие на внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к повышению экспрессии защитных белков с шаперонной (HSP72 и HSC73) и антиоксидантной активностью (НОх-1, НОх-2, СОД и каталаза).

Таким образом, экспериментальными исследованиями:

- выявлены биохимические и молекулярные маркеры, позволяющие оценивать риск развития пылевой патологии легких и фтористой интоксикации;

- предложены эффективные способы профилактики и коррекции метаболических нарушений в тканях, вызванных длительным угольно-пылевым или фтористым воздействием на организм.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

В лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ведется поиск молекулярно-генетических маркеров, участвующих в патогенетических механизмах развития ХФИ и ППЛ.

Многочисленные исследования показывают, что воздействие одинаковых производственных факторов у одних рабочих приводит к формированию профессиональной патологии, в том числе ППЛ и ХФИ, а у других нет, что может быть связано с генетической предрасположенностью к развитию данных заболеваний [7, 10]. Важную роль в различном ответе на длительное угольно-пылевое или фтористое воздействие играют генетические полиморфизмы, приводящие к появлению белковых продуктов с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности [2, 15].

В настоящее время известно более 100 генов, экспрессию которых изменяют вредные производственные факторы. Среди них гены, белковые продукты которых участвуют в I и II фазах биотрансформации ксенобиотиков (CYP, GST), окислительном метаболизме (SOD, GPX), регуляции сосудистого тонуса (VEGF) и ремоделировании костной ткани (IL1 β , IL6, COL) [2, 4, 6, 15].

Основными ферментами I фазы биотрансформации ксенобиотиков являются изоформы цитохрома P450 – CYP1 и CYP2. После превращений в I фазе метаболиты вступают в реакции II фазы биотрансформации, ферменты которой, в том числе глутатионтрансферазы, участвуют в окончательной детоксикации ксенобиотиков с дальнейшим выведением

из организма. Полиморфизмы генов *CYP1* и *CYP2* приводят к синтезу ферментов с двукратной высокой активностью, в результате чего происходит накопление свободных радикалов, индуцирующих свободнорадикальные процессы и нарушение гомеостаза в клетках. Полиморфизм гена *GST* способствует появлению индивидуальных различий в метаболизме ряда ксенобиотиков, тогда как полиморфизм гена *SOD* приводит к изменению конформации активного центра фермента и как следствие — к снижению его активности.

Полиморфизм генов *CYP*, *GST*, *SOD*, *VEGF*, *IL1β*, *IL6* и *COL* был изучен у больных с ХФИ, ППЛ и лиц контрольной группы без установленного диагноза, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях. При этом были выявлены специфические особенности распределения полиморфных генотипов изученных генов в зависимости от действия вредного производственного фактора.

Так, при ППЛ анализ молекулярно-генетических полиморфизмов генов *CYP1A1* ($\chi^2 = 0,927$; $p = 0,629$; d.f. = 2) и *CYP1A2* ($\chi^2 = 1,274$; $p = 0,529$; d.f. = 2) не выявил статистически значимых различий между лицами основной и контрольной групп. Изучение делеционного полиморфизма *GSTT1* показало, что обладатели варианта *GSTT1*«+», ответственного за нормальную выработку фермента, наиболее подвержены развитию ППЛ. Шанс обнаружить данный вариант гена у лиц с пылевой патологией в 2,5 раза выше, чем в контроле: $\chi^2 = 3,906$; $p = 0,048$; d.f. = 1; OR = 2,52 (CI 95%: 0,99–6,39). В свою очередь обладатели нулевого аллеля *GSTT1* «-» резистентны к формированию этой патологии — $\chi^2 = 3,906$; $p = 0,048$; d.f. = 1; OR = 0,39 (CI 95%: 0,16–1,01) [4].

При ХФИ анализ распределения частот встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP1A1* показал предрасположенность к развитию флюороза у лиц с гетерозиготным генотипом AG — $\chi^2 = 3,91$; $p = 0,016$; OR = 1,98 (CI 95%: 0,50–2,9) [15]. Замена аденина на гуанин в гене *CYP1A1* (локализация 4889) приводит к изменению аминокислотной последовательности каталитического центра в ферменте, в результате чего в два раза повышается его активность [11].

Изучение полиморфизма генов ферментов *GST* показало, что у больных флюорозом превышена частота сочетаний неактивных генов *GSTT1**0/*GSTM1**0, связанных с высокой чувствительностью к токсикантам — $\chi^2 = 5,49$; $p = 0,02$; d.f. = 1; OR = 4,62 (CI 95%: 1,22–18,79).

Фтор является мощным остеотропным элементом, инициирующим патологию осевого и периферического скелета [18], что обуславливает важность исследования предрасположенности к развитию флюороза на генетическом уровне. Так, при ХФИ оценили роль молекулярно-генетических полиморфизмов генов *IL1β*, *IL6*, *COL* и *VEGF* в ремоделировании костной ткани у работников алюминиевого производства с остеопорозом и остеосклерозом [6, 23].

Выбор генов *IL1β* и *IL6* был обусловлен данными об участии провоспалительных цитокинов *IL1β* и *IL6* в регуляции метаболизма, образования и резорбции костной ткани. Было показано, что развитие остеосклероза у работников алюминиевого производства статистически достоверно связано с генотипом TT ($\chi^2 = 4,11$; OR = 2,60; $p \leq 0,05$) для гена *IL1β* и имеет положительную ассоциативную связь с генотипом GC ($\chi^2 = 4,31$; OR = 1,91; $p \leq 0,05$) для гена *IL6*. Преобладание генотипов TT и GC связано с высокими концентрациями цитокинов *IL1β* и *IL6* в крови соответственно [23].

Исследование полиморфизма гена коллагена первого типа α -1, показало статистически значимую сопряженность гомозиготного варианта *GG COL1A1* с вероятностью развития остеосклероза ($\chi^2 = 10,28$; $p = 0,030$; OR = 4,44; CI 95%: 1,28–15,45) [6].

Ведущую роль в процессах регенерации костной ткани играет кровоснабжение [3]. Одним из проявлений ХФИ является развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к ухудшению регионарной микроциркуляции и нарушению остеогенеза. Фактор роста сосудов — *VEGF* — является ключевым медиатором в процессах репарации повреждений костной ткани. Его ингибирование фторид-ионом приводит к снижению активности ангиогенеза в метафизарной зоне, но к интенсификации резорбции. Генотипирование полиморфного локуса гена *VEGF* у больных флюорозом показало статистически значимую взаимосвязь генотипа GC ($\chi^2 = 6,351$; $p = 0,01$, OR = 4,16) с высокой вероятностью развития профессионального флюороза. При этом аллель G ассоциирован со значительным снижением минеральной плотности костной ткани (OR = 3,16; CI 95%: 1,29–7,83) [6].

Таким образом, выявлена связь генетического полиморфизма с риском развития производственно обусловленных заболеваний — ХФИ и ППЛ, их патогенетически значимыми признаками и особенностями течения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время основными направлениями научных исследований лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований являются:

- изучение роли молекулярно-генетических механизмов в развитии профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний;
- экспериментальный поиск молекулярно-генетических и биохимических маркеров, позволяющих оценить предрасположенность к развитию профессиональной патологии;
- разработка эффективных способов профилактики и ранней коррекции метаболических нарушений, вызванных развитием профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников основных профессий угольной и металлургической промышленности;

- изучение наследственной предрасположенности населения Кузбасса к профессионально обусловленным и мультифакторным заболеваниям;

- исследование патогенетики коморбидных заболеваний, поиск генетических маркеров развития патологии сердечно-сосудистой системы при профессионально обусловленных заболеваниях;

- популяционно-генетические исследования коренных народов (шорцев, телеутов) Кемеровской

области, изучение генетической истории населения Сибири на основе структуры линий Y-хромосомы и мтДНК;

- изучение полиморфизмов генов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков у беременных женщин с целью выявления сочетаний, приводящих к активации мутационного процесса, одним из проявлений которого является возникновение и развитие врожденных пороков у плода.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. 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.)
2. Gafarov NI, Zakharenkov VV, Panev NI, Kucher AN, Freidin MB, Rudko AA. The role of genetic factors in the development of chronic dust bronchitis in workers of coal mining enterprises of Kuzbass. *Hygiene and sanitation*. 2013; 92(4): 44-47. Russian (Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. Роль генетических факторов в развитии хронического пылевого бронхита у работников угледобывающих предприятий Кузбасса //Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 4. С. 44-47.)
3. Gudyrev OS, Faitelson AV, Pokrovsky MV, Dubrovin GM. Prospects of bone tissue microcirculation study in the search of new osteoporosis pathogenesis elements. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2007; (3): 17-20. Russian (Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В., Дубровин Г.М. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2007. № 3. С. 17-20.)
4. Kazitskaya AS, Panev NI, Yadykina TK, Gulyaeva ON, Evseeva NA. Genetic and biochemical aspects of formation of professional chronic dust bronchitis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 342-347. Russian (Казитская А.С., Панев Н.И., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Евсеева Н.А. Генетические и биохимические аспекты формирования профессионального хронического пылевого бронхита //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 342-347.)
5. Mikhailova NN, Zhukova AG, Gorokhova LG, Bugaeva MS, Yadykina TK, Kiseleva AV. Assessment of the efficiency of prevention of chronic fluorine intoxication with Rhodiola Rosea L. adaptogen. *Hygiene and sanitation*. 2019; 98(7): 744-747. Russian (Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Ядыкина Т.К., Киселева А.В. Оценка эффективности профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогеном *Rhodiola rosea* L. //Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 7. С. 744-747.)
6. Mikhailova NN, Yadykina TK, Bugaeva MS, Danilov IP, Semenova EA, Doroshilova AV, et al. Clinical and experimental studies of bone tissue in fluorosis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 364-370. Russian (Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Данилов И.П., Семенова Е.А., Дорошилова А.В. и др. Клинико-экспериментальные исследования состояния костной ткани при флюорозе //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 364-370.)
7. 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. *Russian Journal of Occupational Health 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.)
8. Panossian A, Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals*. 2010; 3(1): 188-224.
9. Rogovskii VS, Matyushin AI, Shimanovskii NL, Semeikin AV, Kukhareva TS, Koroteev AM et al. Antiproliferative and antioxidant activity of new dihydroquercetin derivatives. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010; 73(9): 39-42. Russian (Роговский В.С., Матюшин А.И., Шимановский Н.Л., Семейкин А.В., Кухарева Т.С., Коротеев А.М. и др. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрокверцетина //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73, № 9. С. 39-42.)
10. Shpagina LA. Actual problems of occupational lung diseases. *The 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.)

11. Tomaszewski P, Kubiak-Tomaszewska G, Łukaszkiwicz J, Pachecka J. Cytochrome P450 polymorphism-molecular, metabolic, and pharmacogenetic aspects. III. Influence of CYP genetic polymorphism on population differentiation of drug metabolism phenotype. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2008; 65(3): 319-329.
12. Triantafyllou A, Mylonis I, Simos G, Bonanou S, Tsakalof A. Flavonoids induce HIF-1alpha but impair its nuclear accumulation and activity. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008; 44(4): 657-670.
13. Vladimirov YuA, Proskurnina EV, Demin EM, Izmailov DYu, Matveeva NS, Lubitskiy OB et al. Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2009; 74(3): 301-307. Russian (Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Демин Е.М., Матвеева Н.С., Любицкий О.Б., Новиков А.А. и др. Дигидрокверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза //Биохимия. 2009. Т. 74, № 3. С. 372-379.)
14. Wiegant FAC, Limandjaja G, de Poot SAH, Bayda LA, Vorontsova ON, Zenina TA, et al. Plant adaptogens activate cellular adaptive mechanisms by causing mild damage. In: *Adaptation Biology and Medicine. Vol. 5: Health Potentials*. Lukyanova L, Takeda N, Singal PK, eds. New Delhi: Narosa Publ., 2008. P. 319-332.
15. Yadykina TK, Gulyaeva ON, Rumpel OA, Semenova EA, Zhukova AG. Associative connection of molecular genetic and biochemical markers with the character of chronic fluoride intoxication in aluminum industry workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 324-329. Russian (Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Румпель О.А., Семенова Е.А., Жукова А.Г. Ассоциативная связь молекулярно-генетических и биохимических маркеров с характером течения хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевой промышленности //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 324-329.)
16. Zakharenkov VV, Mikhailova NN, Ulanova EV, Fomenko DV, Zhukova AG. Pathogenesis of occupational diseases from the perspective of the general adaptation syndrome (experimental research). In: *Naukowa mysl informacyjnej powieki-2012: Materialy VIII Miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji*. Przemysl: Nauka i studia, 2012. p. 49-52. Russian (Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Жукова А.Г. Патогенез профессиональных заболеваний с позиции общего адаптационного синдрома (экспериментальные исследования) //Naukowa mysl informacyjnej powieki-2012: Materialy VIII Miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji, Прага, 07-15 марта 2012 года. Пшемысль: Nauka i studia, 2012. С. 49-52.)
17. Zakharenkov VV, Mikhailova NN, Zhdanova NN, Gorokhova LG, Zhukova AG. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracosilicosis development. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015; 159 (4): 431-434. Russian (Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Жданова Н.Н., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Экспериментальное исследование механизмов внутриклеточной защиты кардиомиоцитов, ассоциированной с фазами развития антракосиликоза //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 4. С. 418-422.)
18. Zhovtyak EP, Fedorov AA, Likhacheva EI, Ryabko EV, Gromov AS. Biologic markers of exposure to and effect of fluoride compounds in workers engaged into aluminum industry. *Russian Journal of Occupational Health 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): 20-23.)
19. Zhukova AG, Sazontova TG. Hypoxia inducible factor-1α: function and biological role. *Hypoxia Medical Journal*. 2005; 13 (3-4): 34-41.
20. Zhukova AG, Ulanova EV, Fomenko DV, Kazitskaya AS, Yadykina TK. Specificity of cellular response to various occupational toxicants. *Russian Journal of Occupational Health 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.)
21. 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.)
22. 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., Аলেখина 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.)
23. Zhukova AG, Semenova EA, Yadykina TK, Gorokhova LG, Bugaeva MS. Clinical and experimental study of the effects of the long-term action of sodium fluoride on the molecular-genetic mechanisms of bone tissue remodeling. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(3): 42-47. Russian (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 ткани //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 3. С. 42-47.)
24. Zhukova AG, Gorokhova LG, Kiseleva AV, Sazontova TG, Mikhailova NN. Experimental study of the impact of low fluorine concentrations on the tissue level of HSP family proteins. *Hygiene and sanitation*. 2018; 97(7): 604-608. Russian

- (Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Киселёва А.В., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Экспериментальное исследование действия низких концентраций фтора на уровень белков семейства HSP в тканях //Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 7. С. 604-608.)
25. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, Mikhailova NN. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function, and genetic polymorphism. *Hygiene and sanitation*. 2019; 98(7): 723-728. Russian (Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм //Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 7. С. 723-728.)
 26. Zhukova AG, Mikhailova NN, Sazontova TG, Zhdanova NN, Kazitskaya AS, Bugaeva MS et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disorders of lung tissues in the dynamics of coal-rock dust exposure and the adaptive correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 168(10): 420-424. Russian (Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Жданова Н.Н., Казицкая А.С., Бугаева М.С. и др. Участие свободнорадикальных процессов в структурно-метаболических нарушениях ткани лёгких в динамике воздействия угольно-породной пыли и их адаптогенная коррекция //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 10. С. 420-424.)
 27. Zhukova AG, Zhdanova NN, Kazitskaya AS, Mikhailova NN, Sazontova TG. Organ-specific expression of protective proteins under the conditions of dust exposure to the body (experimental study). *Hygiene and sanitation*. 2020; 99(7): 750-754. Russian (Жукова А.Г., Жданова Н.Н., Казицкая А.С., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г. Органоспецифическая экспрессия защитных белков в условиях пылевого воздействия на организм (экспериментальное исследование) //Гигиена и санитария. 2020; 99(7): 750-754.)
 28. Zhukova AG, Gorokhova LG, Kazitskaya AS, Yadykina TK, Mikhailova NN, Arkhipenko YuV. Adaptogenic correction of free radical brain damage in subchronic exposure to sodium fluoride. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020; 60(6): 381-386. Russian (Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Архипенко Ю.В. Адаптогенная коррекция свободнорадикальных повреждений головного мозга при субхроническом воздействии фторида натрия //Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 6. С. 381-386.)
 29. Zhukova AG, Mikhailova NN, Zhdanova NN, Kazitskaya AS, Bugaeva MS, Gorokhova LG, et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disturbances in the lung tissues caused by exposure to coal-rock dust and their adaptogenic correction. *Bull Exp Biol Med*. 2020; 168(4): 439-443.

Сведения об авторах:

ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: nyura_g@mail.ru

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about authors:

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biological sciences, docent, head of the molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura_g@mail.ru

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, leading researcher, molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЖУКОВА Анна Геннадьевна, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППГЗ

E-mail: nyura_g@mail.ru

Статья поступила в редакцию 6.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-12-17

Информация для цитирования:

Данилов И.П., Влах Н.И. РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫМ МЕРОПРИЯТИЯМ У РАБОТНИКОВ АЛЮМИНИЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 12-17.

Данилов И.П., Влах Н.И.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,

г. Новокузнецк, Россия

РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫМ МЕРОПРИЯТИЯМ У РАБОТНИКОВ АЛЮМИНИЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Предмет исследования (наблюдения) – распространенность различных уровней мотивации на здоровье и здоровый образ жизни, распространенность эмоционального выгорания, негативной аффективности и социального подавления у работников производства алюминия.

Цель исследования – изучение роли психологических факторов в формировании приверженности к профилактическим и реабилитационным мероприятиям у работников алюминиевой промышленности.

Методы исследования. Опросы проводились по опросникам «Индекс мотивации к здоровью и здоровому образу жизни», DS14, Спилбергера-Ханина, Торонтской шкалы алекситимии (TAS), В.В. Бойко, Н.И. Влах. Проведен опрос 122 работников алюминиевой промышленности, находившихся на обследовании и лечении в клинике НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Основные результаты. Определена распространенность различных уровней мотивации на здоровье и здоровый образ жизни и распространенность синдрома эмоционального выгорания среди работников производства алюминия. Выявлена ассоциация негативной аффективности и мотивации на здоровый образ жизни.

Область их применения. Медицина труда, профессиональная патология, медицинская психология.

Выводы. Работники алюминиевого производства существенно различаются по уровню мотивации на здоровье и здоровый образ жизни. Негативная аффективность ассоциирована с пониженным уровнем мотивации на здоровье и здоровый образ жизни. Выявлено высокое распространение лиц с синдромом эмоционального выгорания среди работников алюминиевой промышленности. Роль психологических факторов в формировании приверженности к профилактическим и реабилитационным мероприятиям у работников алюминиевой промышленности нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: алюминиевая промышленность; профилактические и реабилитационные мероприятия; эмоциональное выгорание; негативная аффективность; социальное подавление

Danilov I.P., Vlach N.I.

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

THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL FACTORS IN THE FORMATION OF COMMITMENT TO PREVENTIVE AND REHABILITATIVE MEASURES IN THE ALUMINUM INDUSTRY WORKERS

Subject of research – the prevalence of various levels of motivation for wellness and a healthy lifestyle, the prevalence of emotional burnout, negative affectivity and social suppression among aluminum industry workers.

Objective of research – the research of the role of psychological factors in the formation of adherence to preventive and rehabilitative measures among workers in the aluminum industry.

Methods of research. The surveys were conducted using the «Index of motivation for wellness and healthy lifestyle» questionnaires, DS14, Spielberger-Khanin by Toronto alexithymia scale (TAS), V.V. Boyko, N.I. Vlach. A survey was conducted with 122 workers in the aluminum industry who were examined and treated at the clinic of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases.

Results. The prevalence of various levels of motivation for wellness and a healthy lifestyle and the prevalence of burnout syndrome among aluminum production workers were determined. An association of negative affectivity and motivation for a healthy lifestyle was revealed.

Field of application. Occupational medicine, occupational pathology, medical psychology.

Conclusions. Aluminum production workers significantly differ in the level of motivation for wellness and a healthy lifestyle. Negative affectivity is associated with a decreased level of motivation for wellness and a healthy lifestyle. A high prevalence of people with burnout syndrome among workers in the aluminum industry was revealed. The role of psychological factors in the formation of adherence to preventive and rehabilitative measures among workers in the aluminum industry needs further studying.

Key words: aluminum industry; preventive and rehabilitative measures; emotional burnout; negative affectivity; social suppression

Россия занимает одно из ведущих мест в мире по объему производства алюминия, эта отрасль промышленности продолжает свой рост за счет строительства новых и модернизации действующих заводов. Технология электролитического производства алюминия не претерпела кардинальных изменений со времени своего создания в конце 19 века, несмотря на постоянную модернизацию производства, в его основе лежит электролиз расплава глинозема в криолите. Применение данной технологии неизбежно приводит к образованию и попаданию в производственную зону аэрозолей глинозема, солей фтора, фтористого водорода и продуктов неполного горения электродов. Технические решения, связанные с применением обожженных анодов, герметизацией электролитических ванн, улучшением систем вентиляции производственных корпусов, механизацией и автоматизацией технологических процессов существенно улучшили условия труда работников этого производства, но сохраняется высокий риск развития профессиональных заболеваний, вызванных воздействием вредных факторов электролитического производства алюминия.

Оценка условий труда на алюминиевых заводах показывает, что количество рабочих мест с оптимальными и допустимыми условиями труда на предприятиях составляет не более 36 %, остальные рабочие места отнесены к вредным условиям труда (класс 3 условий труда). Профессиональная заболеваемость работников алюминиевых заводов почти в три раза превышает уровень профессиональной заболеваемости в черной металлургии и имеет тенденцию к росту, в структуре профессиональной патологии преобладает хроническая фтористая интоксикация [1].

Возможный путь снижения уровня профессиональной заболеваемости — это создание оптимальной системы мониторинга профессионального риска для работников алюминиевого производства и эффективной системы медико-биологической профилактики профессиональных заболеваний.

Мониторинг профессионального риска включает идентификацию профессиональной опасности от воздействия неблагоприятных производственных факторов с учетом экспозиции воздействия (стажа работы в данной профессии), средней концентрации токсичных веществ и аэрозолей в воздухе рабочей зоны, уровней воздействия физических производственных факторов (микроклимата, шума, вибрации), характера трудового процесса. На его основе разработана компьютерная программа, которая на индивидуальном уровне позволяет определить группу профессионального риска работника, его безопасный стаж, дать индивидуальные рекомендации по медико-профилактическим и реабилитационным мероприятиям [2-4].

Клиническое обследование работников алюминиевого производства с различными уровнями риска показало высокую степень достоверности расчета индивидуальных рисков [5].

Результатом данной работы явилось создание в НИИ КППЗ медицинской технологии «Автоматизи-

рованная информационная система оценки профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий», которая стала достоверным методом оценки профессионального риска для здоровья работников алюминиевого производства [6].

Существенным фактором прогрессирования профессиональной и производственно обусловленной патологии является низкая приверженность работников, занятых на производствах с вредными условиями труда, к проведению профилактических и реабилитационных мероприятий. Во многом это определяется отношением к здоровью, которое интегрирует все психологические категории, в рамках которых анализируется понятие внутренней картины здоровья. Отношение к здоровью — один из центральных, но пока еще очень слабо разработанных вопросов психологии здоровья. Поиск ответа на него сводится, в сущности, к одному — как добиться того, чтобы здоровье стало ведущей, органичной потребностью человека на всем протяжении его жизненного пути, как помочь людям сформировать адекватное отношение к своему здоровью.

Формирование у человека адекватной модели активности в отношении здоровья способствует снижению риска возникновения заболеваний и сохранению здоровья. Информированность человека о понимании путей и способов сохранения здоровья является необходимым условием его целенаправленной активности в направлении здоровья. Другим необходимым условием является осознание человеком ценности своего здоровья и целенаправленная активность субъекта в этом направлении.

Разработанные в экспериментальной модели средства профилактики хронической фтористой интоксикации [7] требуют достаточно длительного периода времени для их приема и это возлагает значительную долю ответственности за проведение профилактических мероприятий на самого работника, что требует от него понимания необходимости проведения данных мероприятий и стремления к сохранению собственного здоровья.

Влияние психосоциальных факторов на развитие соматических, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, интенсивно изучается в последние годы. Депрессия, жизненное истощение признаны самостоятельными факторами риска, большое значение в формировании сердечно-сосудистой патологии придается роли различных типов личности, социального стресса (на работе, в семье, неудовлетворительного финансового положения), особенностей психоэмоционального состояния (тревожность, враждебность, социальное подавление). Вопрос о влиянии данных факторов на формирование профессиональных и производственно обусловленных заболеваний остается открытым [8]. Эмоциональное выгорание — психосоциальный феномен, способный привести к существенным нарушениям здоровья, интенсивно изучается у работников «помогающих» профессий (врачи, медицинские сестры, педагоги, социальные работники). Среди работников, занятых

в профессиях связанных с воздействием на организм вредных факторов производства, эмоциональное выгорание практически не изучалось, также не изучалась и возможность влияния выгорания на процесс формирования профессиональных и производственно обусловленных заболеваний.

Цель исследования — изучение роли психологических факторов в формировании приверженности к профилактическим и реабилитационным мероприятиям у работников алюминиевой промышленности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен опрос 122 работников алюминиевой промышленности, находившихся на обследовании и лечении в клинике НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. Все обследованные мужчины в возрасте от 39 до 62 лет и стажем работы во вредных условиях труда от 17 до 28 лет.

Опросы проводились по методике «Индекс мотивации к здоровью и здоровому образу жизни», разработанной С.Д. Дерябо и В.А. Ясвиным [9]. Определение типа личности Д проводилось с помощью опросника DS14 [10], который состоит из двух подшкал, содержащих по 7 вопросов, оценивающих негативную аффективность и социальное подавление. Уровень личностной и ситуативной тревожности оценивался при помощи опросника Спилбергера-

Ханина. Алекситимия оценивалась по методике «Торонтская шкала алекситимии (TAS)» [11]. Диагностика синдрома эмоционального (профессионального) выгорания осуществлялась с использованием опросника В.В. Бойко [12], субдепрессии, как индикатора эмоционального выгорания, — опросника Н.И. Влаха. Статистическая оценка разницы между фактическими данными и теоретическим ожиданием проведена с использованием метода *хи-квадрат* Пирсона с поправкой Ейтса при малом числе наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам опроса работники с уровнем мотивации на здоровье и здоровый образ жизни выше среднего составили 23,6 %, средним уровнем 64,8 % и с мотивацией ниже среднего уровня составили 11,6 % обследованных, что соответствует уровню распределения в популяции.

Среди факторов, которые оказывают влияние на уровень мотивации на здоровье и здоровый образ жизни, определена негативная аффективность, которая достоверно выше представлена среди работников алюминиевой промышленности с уровнем мотивации на здоровье ниже среднего (табл. 1).

Распространенность социального подавления также определяется чаще среди работников алюминиевой промышленности с более низким уровнем мотивации на здоровье и здоровый образ жизни (табл. 2).

Таблица 1
Распределение работников алюминиевой промышленности с мотивацией на здоровье и здоровый образ жизни выше среднего уровня и ниже среднего уровня по уровню негативной аффективности

Table 1
Distribution of workers in the aluminum industry with motivation for wellness and a healthy lifestyle above and below the average level according to the level of negative affectivity

Группа	Работники алюминиевой промышленности с мотивацией на здоровье ниже среднего уровня	Работники алюминиевой промышленности с мотивацией на здоровье выше среднего уровня	Все обследованные работники алюминиевой промышленности
Высокий уровень негативной аффективности	41 (82 %)*	29 (59 %)*	70 (70,7 %)
Низкий уровень негативной аффективности	9 (18 %)	20 (41 %)	29 (29,3 %)
Все обследованные	50 (50,5 %)	49 (49,5 %)	99 (100 %)

Примечания: ** – $p < 0,05$

Notes: ** – $p < 0,05$

Таблица 2
Распределение работников алюминиевой промышленности с мотивацией на здоровье и здоровый образ жизни выше среднего уровня и ниже среднего уровня по уровню социального подавления

Table 2
Distribution of workers in the aluminum industry with motivation for wellness and a healthy lifestyle above and below the average level according to the level of social suppression

Группа	Работники алюминиевой промышленности с мотивацией на здоровье ниже среднего уровня	Работники алюминиевой промышленности с мотивацией на здоровье выше среднего уровня	Все обследованные работники алюминиевой промышленности
Высокий уровень социального подавления	46 (90 %)	47 (78 %)	93 (83,8 %)
Низкий уровень социального подавления	5 (10 %)	13 (22 %)	18 (16,2 %)
Все обследованные	51 (45,9 %)	60 (54,1 %)	111 (100 %)

Таблица 3

Распределение работников алюминиевой промышленности, имеющих признаки фазы истощения эмоционального выгорания, по уровню личностной тревожности

Table 3

Distribution of workers in the aluminum industry with signs of the exhaustion phase of emotional burnout, according to the level of personal anxiety

Группа	Работники алюминиевой промышленности в фазе истощения эмоционального выгорания	Работники алюминиевой промышленности без признаков эмоционального выгорания	Все обследованные работники алюминиевой промышленности
Высокий уровень личностной тревожности	6 (85,7 %)	36 (34,9 %)	42 (38,2 %)
Низкий и умеренный уровень личностной тревожности	1 (14,3 %)	67 (65,1 %)	68 (61,8 %)
Все обследованные	7 (6,3 %)	103 (93,4 %)	110 (100 %)

Примечание: * – $p < 0,01$

Note: * – $p < 0,01$

Таблица 4

Распределение работников алюминиевой промышленности, имеющих признаки фазы истощения эмоционального выгорания, по наличию субдепрессии

Table 4

Distribution of workers in the aluminum industry with signs of the exhaustion phase of emotional burnout, according to the presence of subdepression

Группа	Работники алюминиевой промышленности в фазе истощения эмоционального выгорания	Работники алюминиевой промышленности без признаков эмоционального выгорания	Все обследованные работники алюминиевой промышленности
Признаки субдепрессии	6 (85,7 %)	21 (24,4 %)	27 (29 %)
Отсутствие признаков субдепрессии	1 (14,3 %)	65 (75,6 %)	66 (71 %)
Все обследованные	7 (7,5 %)	86 (92,5 %)	93 (100 %)

Примечание: * – $p < 0,001$

Note: * – $p < 0,001$

Результаты проведенного исследования показывают более высокую распространенность негативной аффективности среди обследованных со сниженной мотивацией на здоровье и здоровый образ жизни. У них также отмечается тенденция к более высокой распространенности взаимосвязанного с негативной аффективностью социального подавления.

Признаки эмоционального выгорания выявлены у 56 (42,8 %) из 131 опрошенного работника. Выявлено значительное количество обследованных лиц в фазах резистенции (67,9 %) и истощения (17,9 %) эмоционального выгорания (по В.В. Бойко), что подтверждено результатами исследования методикой по определению уровня субдепрессии.

В фазе напряжения эмоционального выгорания статистически достоверных различий по исследованным показателям не выявлено, но наблюдается тенденция к более высокому уровню личностной тревожности среди лиц с эмоциональным выгоранием. В фазе истощения отмечается статистически достоверное нарастание числа обследованных работников алюминиевой промышленности с высоким уровнем личностной тревожности (табл. 3). Также выявлено увеличение лиц с признаками субдепрессии, которое определяется у 85,7 % обследованных с признаками фазы истощения эмоционального выгорания (табл. 4).

Обнаружена высокая распространенность синдрома эмоционального выгорания у работников алюминиевой промышленности, которая выявлена у 42,8 % обследованных лиц. Традиционно этот синдром считается уделом работников «помогающих» профессий, педагогов, врачей, социальных работников. Работники профессий, не связанных с постоянным общением и помощью людям, также оказались подвержены развитию эмоционального выгорания с развитием типичной симптоматики, развитием депрессивного состояния и тревожности.

Высокая распространенность лиц с низким уровнем мотивации на здоровье и здоровый образ жизни среди работников алюминиевой промышленности с профессиональными заболеваниями выявлена в предыдущих работах [13]. В данной работе прослежена взаимосвязь психологического типа Д и мотивации на здоровый образ жизни. Этот психологический тип характеризуется негативной аффективностью, стремлением видеть во всех событиях негативную окраску, нечто плохое, угрожающее привычному образу жизни данного индивида, стремлением выражать недовольство кругом общения и событиями, которые вокруг него происходят. Для типа Д характерно также социальное подавление, стремление отдалиться от социума в кругу таких же недовольных жизнью индивидов [14]. Выделяется два

основных механизма реализации данных эффектов типа Д: повышенная стресс-чувствительность этих людей и поведенческие особенности. К поведенческим особенностям относятся отрицательные эмоции и социальное подавление, что приводит к игнорированию врачебных рекомендаций по лечению и модификации образа жизни, низкой приверженности лечению, профилактике и реабилитации. В группе обследованных с мотивацией на здоровье и здоровый образ жизни выше среднего достоверно ниже распространенность негативной аффективности. Вероятно, снижение мотивации на здоровье и здоровый образ жизни связано с появлением в силу каких-то причин (психологических, социальных, соматических) негативного отношения к окружению, социуму, жизни.

Мотивация на здоровье и здоровый образ жизни напрямую связана с эмоциональным выгоранием, которому подвержены работники разных профессий. В отечественной и зарубежной литературе широко освещены вопросы эмоционального выгорания у представителей «помогающих профессий» [15], но практически отсутствует информация об эмоциональном выгорании среди рабочих. Проведенное нами исследование работников алюминиевых предприятий Кузбасса, полученные данные тестирования по методикам В.В. Бойко и Н.И. Влаха, выявили высокий уровень тревожности и субдепрессии, что является коррелятом эмоци-

онального выгорания и фактором, провоцирующим развитие эмоционального состояния, по уровню близкого к результатам исследования представителей помогающих профессий. Отсутствие системы скрининга и коррекции у работников данной отрасли, важность ранней диагностики и коррекции этих состояний, выраженность проявлений эмоционального выгорания подтверждает важность данного исследования, его своевременность и актуальность для сохранения трудового потенциала Кузбасса и страны в целом.

ВЫВОДЫ:

1. Работники алюминиевого производства существенно различаются по уровню мотивации на здоровье и здоровый образ жизни.
2. Негативная аффективность ассоциирована с пониженным уровнем мотивации на здоровье и здоровый образ жизни у работников алюминиевого производства.
3. Выявлено высокое распространение лиц с синдромом эмоционального выгорания среди работников алюминиевой промышленности.
4. Роль психологических факторов в формировании приверженности к профилактическим и реабилитационным мероприятиям у работников алюминиевой промышленности нуждается в дальнейшем изучении.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Danilov IP, Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Shavlova OP, Surzhikov DV, Korsakova TG, et al. Occupational diseases in aluminium workers – possible ways of solving the problem. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010; (4): 17-20. Russian (Данилов И.П., Захаренков В.В., Олещенко А.М., Шавлова О.П., Суржиков Д.В., Корсакова Т.Г. и др. Профессиональная заболеваемость работников алюминиевой промышленности – возможные пути решения проблемы //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 4. С. 17-20.)
2. Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Surzhikov DV, Danilov IP, Kislitsyna VV, Korsakova TG. Determination of the probability of the damage to the health of workers in aluminium production due to the exposure to toxic substances. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; (3-2): 75-78. Russian (Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржиков Д.В., Данилов И.П., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Определение вероятности нанесения ущерба здоровью работников алюминиевой промышленности в результате воздействия токсичных веществ //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 3-2. С. 75-78.)
3. Danilov IP. Hygienic substantiation of system of occupational fluoride intoxication risk reduction in aluminum workers. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 26(3): 29-33. Russian (Данилов И.П. Гигиеническое обоснование системы снижения риска профессиональной фтористой интоксикации у работников, занятых в производстве алюминия //Бюллетень СО РАМН. 2006. Т. 26, № 3. С. 29-33.)
4. Danilov IP, Zakharenkov VV, Oleshchenko AM. Monitoring of an occupational risk as a tool of workers' health care under harmful conditions. *Hygiene and sanitation*. 2007; (3): 49-50. Russian (Данилов И.П., Захаренков В.В., Олещенко А.М. Мониторинг профессионального риска как инструмент охраны здоровья работающих во вредных условиях труда // Гигиена и санитария. 2007. № 3. С. 49-50.)
5. Danilov IP, Oleshchenko AM, Tsai LV, Bolshakova VV, Sourzhikov DV, Mikhailova NN. Monitoring and controlling risk of occupational morbidity on aluminium plant. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2006; (6): 10-13. Russian (Данилов И.П., Олещенко А.М., Цай Л.В., Большакова В.В., Суржиков Д.В., Михайлова Н.Н. Мониторинг и управление риском профессиональной заболеваемости на алюминиевом заводе //Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 6. С. 10-13.)
6. Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Danilov IP, Surzhikov DV, Kislitsyna VV, Korsakova TG, et al. Application of new medical technology for assessment of professional health risk of industrial enterprises. *Bulletin of the Kuzbass scientific center*.

- 2013; (17): 28-30. Russian (Захаренков В.В., Олещенко А.М., Данилов И.П., Суржигов Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. и др. Применение новой медицинской технологии для оценки профессионального риска здоровью работников промышленных предприятий //Вестник Кузбасского научного центра. 2013. № 17. С. 28-30.)
7. Ulanova EV, Anokhina AS, Danilov IP, Gorbunova IV, Gerasimova GA. Using nutraceuticals for occupational fluorosis prevention. *Russian Journal of Occupational Health 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.)
 8. Danilov IP, Druzhilov SA, Vlach NI, Gugushvili MA. Relationship of some markers of psycho-emotional state and development of somatic pathology in the patients with occupational diseases. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(4): 47-50. Russian (Данилов И.П., Дружилов С.А., Влах Н.И., Гугушвили М.А. Взаимосвязь некоторых маркеров психоэмоционального состояния и развития соматической патологии у больных с профессиональными заболеваниями //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 4. С. 47-50.)
 9. Deryabo SD, Yasvin VA. Index of attitudes towards health and a healthy lifestyle: measurement method. *School director*. 1999; (2): 7-16. Russian (Дерябо С.Д., Ясвин В.А. Индекс отношения к здоровью и здоровому образу жизни: методика измерения //Директор школы. 1999. № 2. С. 7-16.)
 10. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005; 67(1): 89-97.
 11. Mendelevich VD. Clinical and medical psychology: practical guide. 6th ed. M.: MEDpress-inform, 2008. 432 p. Russian (Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: практическое руководство. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 432 с.)
 12. Raygorodskiy DY, ed. Practical psychodiagnostics. Techniques and tests: textbook. Samara: Bakhrahk-M Publishing House, 2019. 672 p. Russian (Райгородский Д.Я., ред. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. Самара: ИД «Бахрах-М», 2019. 672 с.)
 13. Danilov IP, Vlach NI, Gugushvili MA, Paneva NY, Logunova TD. Motivation for health and a healthy lifestyle among employees of the aluminum and coal industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 330-334. Russian (Данилов И.П., Влах Н.И., Гугушвили М.А., Панева Н.Я., Логунова Т.Д. Мотивация на здоровье и здоровый образ жизни у работников алюминиевой и угольной промышленности //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 330-334.)
 14. Raykh OI, Sumin AN. Personality type D in patients with atherosclerosis of various localization: prevalence, impact on quality of life. Kemerovo: VlastaProm TD, 2012. 106 p. Russian (Райх О.И., Сумин А.Н. Тип личности Д у больных атеросклерозом различной локализации: распространенность, влияние на качество жизни. Кемерово: ВластаПром ТД, 2012. 106 с.)
 15. Boyko VV. Energy of emotions. 2th ed., add. and rew. SPb: Piter, 2004. 474 p. Russian (Бойко В.В. Энергия эмоций. 2-е изд., доп. и перераб. СПб.: Питер, 2004. 474 с.)

Сведения об авторах:

ДАНИЛОВ Игорь Петрович, канд. мед. наук, зав. лабораторией охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: doktordanilov@mail.ru

ВЛАХ Надежда Ивановна, канд. мед. наук, доктор психол. наук, ведущий науч. сотрудник лаборатории охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: nadezda-vlach11@yandex.ru

Information about authors:

DANILOV Igor Petrovich, candidate of medical sciences, head of the laboratory for the health protection of the working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: doktordanilov@mail.ru

VLAKH Nadezhda Ivanovna, candidate of medical sciences, doctor of psychology, leading researcher of the laboratory for the health protection of the working population, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: nadezda-vlach11@yandex.ru

Корреспонденцию адресовать: ДАНИЛОВ Игорь Петрович, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КПППЗ

E-mail: doktordanilov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 6.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-18-25

Информация для цитирования:

Бабенко А.И., Бабенко Е.А. РАЗРАБОТКА ЭЛЕМЕНТОВ СТРАТЕГИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 18-25.

Бабенко А.И., Бабенко Е.А.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

РАЗРАБОТКА ЭЛЕМЕНТОВ СТРАТЕГИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Цель исследования – провести динамический анализ процесса научного познания разработки элементов стратегического планирования в здравоохранении.

Материал и методы исследования. Использованы результаты научных исследований лаборатории медико-социальных проблем и стратегического планирования в здравоохранении НИИ КППЗ за период 1985-2021 гг. Проведен контент-анализ 600 научных изданий.

Основные результаты. Сформирована методология и основные этапы стратегического планирования в здравоохранении с разработкой информационно-аналитических моделей социально-гигиенической оценки функционирования регионального здравоохранения, медицинских служб и организаций. Даны характеристики основных элементов стратегического планирования, представлена иерархия стратегии здравоохранения, уровней познания проблем, определено понятие капитала здоровья, его оборотов, стратегической значимости показателей здоровья населения. Представлен перечень основных научных площадок практического применения разработанных элементов и моделей.

Область применения. Региональное и муниципальное здравоохранение, медицинские службы и организации.

Заключение. Представленные теоретические и методологические разработки лаборатории, этапы, методы и модели планирования стратегии территориального здравоохранения, медицинских служб и организаций являются основой реализации элементов стратегического планирования в здравоохранении.

Ключевые слова: организация здравоохранения; стратегическое планирование; социально-гигиеническая оценка; информационно-аналитические модели

Babenko A.I., Babenko E.A.

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

DEVELOPMENT OF STRATEGIC PLANNING ELEMENTS IN HEALTHCARE

Objective of research was to conduct a dynamic analysis of the scientific cognition regarding the development process of elements in the strategic planning for healthcare.

Methods of research. The results of scientific research of the laboratory of medical and social problems and strategic planning in healthcare at Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases over the period of 1985-2021 were used. A content analysis of 600 scientific publications was carried out.

Main results. The methodology and the main stages of strategic planning in healthcare were formed with the development of informational and analytical models of socio-hygienic assessment of the regional healthcare functioning, medical services and organizations. The characteristics of the main elements of strategic planning were given. The hierarchy of the health strategy, the levels of knowledge of problems was presented. The concept of health fund, its turnover and strategic significance of the population health indicators was defined. The list of the main scientific platforms for practical application of the developed elements and models was presented.

Field of application. Regional and municipal healthcare, medical services and organizations.

Conclusion. The presented theoretical and methodological developments of the laboratory, the stages, methods and models of strategic planning regarding territorial healthcare, medical services and organizations were the basis for the implementation of elements for strategic planning in healthcare.

Key words: healthcare organization; strategic planning; social and hygienic assessment; informational and analytical models

Важнейшим вопросом в деле охраны здоровья населения является научное обоснование стратегии деятельности государства и, в частности, системы здравоохранения. И здесь имеют значение не отдельные группы исследований в медицине медико-биологического, клинического, гигиенического, эпидемиологического и социально-гигиенического направлений. Необходим комплексный подход к определению стратегических позиций регионально-

го здравоохранения, медицинских служб и организаций.

Вернадский В.И.: «...мы все больше специализируемся не по наукам, а по проблемам» [1].

Возникает потребность в создании новой парадигмы социально-гигиенических исследований с учетом биологических, социальных, экономических свойств населения и оценкой его воспроизводства, распространенности патологии, интенсивности вы-

мирования в данных условиях окружающей среды и общественной системы.

За последние 40 лет в советском и российском здравоохранении применялись разные подходы к решению проблемы здоровья нации. Разрабатывались комплексные программы «Здоровье» населения отдельных регионов, промышленных предприятий и т.д. с охватом многих сфер жизнедеятельности. Проводилась социально-гигиеническая паспортизация территорий, модернизация и оптимизация здравоохранения. В последние годы разрабатывались различные варианты стратегии здравоохранения РФ, направленные на координацию финансовых потоков, контроль их использования (оперативно-тактическое планирование), на достижение целевых показателей заболеваемости и смертности населения (целевое планирование) и т.п.

Эти документы сложно назвать стратегическими. Они в лучшем случае отражают этапы традиционного (рационального) планирования. Медицинская организация рассматривается как «закрытая» система, принцип ее построения — функциональный с четким разделением управления по службам, пунктуальностью расходования средств и контролем всех видов деятельности. Механизм планирования — от прошлого к будущему с использованием методов экстраполяции и целеполагания (телеологический). Критерии деятельности — целевые установки достижения показателей с изысканием внутренних резервов.

При стратегическом планировании медицинская организация — это «открытая» система, имеющая возможности для «самонастройки». Принцип ее деятельности — ситуационный с маневром распределения ресурсов, выявлением новых проблем и выработкой новых решений. Механизм планирования от будущего к настоящему, когда сегодняшние действия определяют решение будущих проблем, и эффект распространяется на длительную перспективу. Для планирования используются методы моделирования и технологии ситуационного анализа с определением прогностических показателей (индикаторное планирование). Это позволяет организации функционировать с учетом внешних условий.

Применение такого подхода в здравоохранении предопределяет необходимость разработки методологии и методов комплексной социально-гигиенической оценки, элементов стратегического планирования, информационно-аналитических моделей для определения стратегии регионального здравоохранения, медицинских служб и организаций.

Цель исследования — провести динамический анализ процесса научного познания разработки элементов стратегического планирования в здравоохранении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили результаты научных исследований межрегиональной лабора-

тории медико-социальных проблем и стратегического планирования в здравоохранении (далее «лаборатория») Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (далее «Институт») за период с 1985 по 2021 гг., опубликованные более чем в 600-х научных изданиях, включая 12 монографий, 230 научных статей в журналах, 330 публикаций в сборниках научно-практических конференций, 25 методических рекомендаций, 13 брошюр с информационно-аналитическими материалами. За рассматриваемый период данная лаборатория прошла свое развитие от лаборатории проблем охраны здоровья населения Новосибирской области, Отдела социально-гигиенического планирования и прогнозирования здоровья населения Сибири до современного названия подразделения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во второй половине 80-х годов XX века возникла необходимость в научной разработке структурных элементов комплексных программ «Здоровье», методик оценки реализации мероприятий. Как начальный этап выбора стратегических позиций в охране здоровья населения лабораторией, совместно с другими подразделениями института, были представлены методические подходы к созданию подобных программ [2]. Для их информационно-аналитического сопровождения была проведена социально-гигиеническая паспортизация с анализом формирования здоровья населения в отдельных регионах Сибири. Опыт ее проведения позволил сформировать структуру социально-гигиенического паспорта (утвержден МЗ РСФСР в 1991 г.) [3].

Представленные две группы научных разработок послужили отправной точкой для научных разработок элементов стратегического планирования и управления в здравоохранении. Необходимо было пересмотреть методы социально-гигиенической оценки функционирования медицинских организаций и в целом территориального здравоохранения, используя не только статистическую информацию, но и результаты опроса потребителей и производителей медицинских услуг, специалистов-экспертов.

В этот период в лаборатории стали формироваться методология стратегического планирования и методы работы с различными информационными базами данных для выработки стратегических позиций территориального здравоохранения, медицинских служб и организаций.

Первым крупным научным исследованием основных элементов стратегического планирования была разработка стратегии развития регионального здравоохранения на примере отдельных районов Новосибирской области [4]. По материалам анализа формирования рынка медицинских услуг, трансформации его потребителя, системы обеспечения качества медицинской помощи, правового регулирования и т.д. был определен новый подход к парадигме здравоохранения с переходом к познанию эле-

ментов стратегического планирования. Полученные результаты позволили отработать методический подход к оценке удовлетворенности пациентов организацией медицинской помощи на районном уровне с определением приоритетных направлений улучшения работы медицинских учреждений (центральная районная больница, ее подразделения, участковые больницы).

Параллельно с этим была определена значимость руководителей медицинских организаций как субъектов управления системой здравоохранения. Сформирована типологическая их характеристика, степень готовности к участию в реформах здравоохранения, определены приоритетные, по их мнению, направления в этом вопросе.

Важным методическим этапом стратегического планирования была отработка экспертной оценки путей совершенствования медицинской помощи.

Это позволило определить ведущие направления стратегии отдельных медицинских служб (терапевтической, хирургической, педиатрической, акушерско-гинекологической и др., всего 17) с расчетом удельного веса значимости отдельных групп мер. С другой стороны, для 9 групп мер были установлены приоритеты их значимости для отдельных медицинских служб, а также определена значимость отдельных мер по каждому классу болезней. На основании комплексного использования субъективных оценок, в т.ч. экспертных, были сформированы прототипы управленческих решений, что позволило установить приоритеты стратегических позиций по совершенствованию здравоохранения на территориальном уровне.

Следующим этапом разработки стратегического планирования в здравоохранении является региональный уровень. Была определена стратегическая значимость показателей здоровья населения, в частности причин смертности и заболеваемости, для дифференцированного анализа потерь здоровья населения на отдельных территориях региона, а также отдельных контингентов населения.

Базой исследования послужила Новосибирская область с ее отдельными городами, районами и предприятиями, на которых была отработана методология и методы оценки трудового потенциала и потерь здоровья трудовых коллективов. Была сформирована методика комплексной оценки с интегрированием отдельных показателей, что позволило ранжировать районы области по потерям здоровья и установить значимость отдельных показателей заболеваемости и смертности для каждой территории.

Интегрированная оценка показателей заболеваемости детей, подростков, взрослого населения с использованием различных форм учета дала возможность определить приоритеты потерь здоровья соответствующего контингента населения.

В конечном итоге был установлен вклад каждого класса болезней (удельный вес значимости в %) в общие потери здоровья населения в результате заболеваемости, инвалидности и смертности.

Комплексная оценка потерь трудового потенциала предприятия в результате смертности работников, временной и стойкой нетрудоспособности позволила дифференцировать вклад в общие потери отдельных производств, в т.ч. в стоимостном выражении, а также условную величину сокращения периода трудоспособности от медико-социальных причин.

Планирование стратегии в охране здоровья населения сопряжено с механизмом реализации соответствующих мер, что определяется отношением субъектов управления к функционированию данной системы.

Разработанная методика опроса представителей администрации различных управлений и ведомств региона позволила выявить их отношение к проблемам здравоохранения и участие в вопросах охраны здоровья, где в конечном итоге эффективность их деятельности определялась существующей системой управления в регионе [5].

Получила развитие методика экспертной оценки проблем в охране здоровья населения и путей его сохранения. По материалам экспертной оценки (опрос более 100 экспертов) путей решения по сокращению потерь здоровья населения была рассчитана значимость основных направлений стратегии в охране здоровья населения.

При интегрированной оценке было установлено, что 40,0 % всех мер должно быть направлено на совершенствование медико-профилактической помощи, диагностики, лечения и реабилитации через систему здравоохранения (33,0 %), медико-социальную и санаторно-курортную помощь (7,0 %). 38,0 % всей стратегической направленности связано с реализацией мер по обеспечению здорового образа жизни. Другие направления: улучшение условий труда и охрана окружающей среды имели меньшую значимость (соответственно 15,0 % и 7,0 %) ввиду длительного временного эффекта.

Для детализации направлений стратегии проводилось сравнение мнений экспертов областного и районного уровней относительно приоритетов патологии и путей сокращения ее распространенности. Это дало возможность установить прототипы стратегии для соответствующего уровня, в т.ч. для сохранения здоровья отдельных контингентов населения и трудового коллектива.

Представленный этап послужил основой для дальнейшего развития исследований по социально-гигиенической оценке и планированию деятельности медицинских служб и организаций с использованием статистической, социологической и экспертной информации.

Общий методологический подход был применен при планировании и управлении территориальным здравоохранением в условиях малой и высокой плотности расселения жителей, труднодоступности медицинской помощи; медицинскими службами (акушерско-гинекологическая, кардиологическая, скорой медицинской помощи, «Медицина катастроф»); медицинскими организациями (многопрофильные област-

ная и дорожная клинические больницы, учреждения с полифункциональной деятельностью, медицинский центр с расположением подразделений на разных территориях, клиника научного центра, негосударственные медицинские организации, коммерческие стоматологические клиники) [6, 7].

Научными площадками для исследований служили Новосибирская областная клиническая больница, Дорожная клиническая больница Западно-Сибирской железной дороги (Новосибирск), Центральная клиническая больница им. Н.А. Семашко Министерства путей сообщения РФ (Москва), Новосибирский областной кардиологический диспансер, муниципальная станция скорой медицинской помощи (Новосибирск, Томск), муниципальная клиническая больница № 25 (Новосибирск), «Медсанчасть-168» (Новосибирск), Центральная Мирнинская районная больница Республики Саха (Якутия), сельское здравоохранение Республики Тыва и Краснодарского края, клиника Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (Новосибирск), государственные стоматологические поликлиники г. Омска, стоматологическая клиника ТОО «Мадж ЛТД» (Томск), Территориальный центр медицины катастроф Сибирского федерального округа (Новосибирск), Сибирский окружной медицинский центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (Новосибирск).

В них были рассмотрены особенности использования информационных баз данных, аналитических подходов к выработке стратегических позиций в соответствии с целью функционирования на соответствующем уровне и профилем организации медицинской помощи.

Дальнейший этап развития в здравоохранении стратегического планирования был связан с моделированием информационно-аналитических технологий для определения стратегии в организации медицинской помощи. Так, была разработана модель оценки востребованности медицинских технологий при амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи взрослому населению (на базе 2-й больницы скорой медицинской помощи г. Омска), взаимодействия стационарного и амбулаторного этапа специализированной медицинской помощи (на примере Новосибирской клинической больницы Сибирского окружного медицинского центра).

Еще одним этапом в развитии стратегического планирования медицинской организации являлась разработка медико-экономических моделей оценки эффективности многопрофильной больницы (на примере муниципальной клинической больницы № 1 г. Новосибирска). Эта разработка послужила основой для создания системы моделирования медико-экономической эффективности в здравоохранении, которая позволяет оценить результаты реорганизационных программ здравоохранения по критериям сохранения человеческого капитала в результате снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности [8].

Применение элементов стратегического планирования к организации медицинской помощи отдельным контингентам больных было методически отработано при создании Клиники неврологии и остеопатии (Новосибирск) для оказания помощи пациентам с последствиями черепно-мозговой травмы [9]. Представлен методический подход к оценке формирования контингента онкологических больных на основе изучения длительности и качества их жизни с учетом моделей развития злокачественных новообразований [10], а также к разработке стратегии организации медицинской помощи больным пульмонологического профиля [11].

Теоретические и методологические разработки лаборатории привели к необходимости использования концепции человеческого капитала для системы охраны здоровья населения. Было дано его определение с точки зрения социально-гигиенической науки и понятия капитала здоровья, который рассматривается как генерирование потока доходов в виде воспроизводства здоровья новых поколений. Представлено теоретическое обоснование видов оборотов капитала здоровья. Естественный — отражает цикл движения поколений в социальном пространстве (воспроизводство населения), социально-экономический — отражает цикл изменения качества жизни и характеризуется потерями здоровья населения, инновационный — отражает цикл внедрения новых технологий и характеризуется распространенностью патологии среди населения.

Расширение исследований в этом направлении позволило представить методологию изучения формирования здоровья семьи через реализацию ее основных функций: репродуктивную, воспитательную, экономическую, хозяйственно-бытовую, досуговую, психоэмоциональную, сексуальную.

Соответственно этому лабораторией проводился ряд исследований, направленных на изучение формирования и реализации репродуктивного потенциала, здоровья детского населения. Материалы изучения реализации репродуктивного потенциала крупного промышленного центра Заполярья (г. Норильск) позволили разработать модель мониторинга и комплекс мер по его сохранению. Далее была разработана модель оценки формирования и сохранения репродуктивного потенциала у женщин начального фертильного возраста в г. Новосибирске с установлением количественной значимости мер по поддержанию здоровья женщин.

Качественной стороной реализации репродуктивной функции является здоровье подрастающего поколения, что было изучено по материалам медико-социальной оценки состояния здоровья детей первого года жизни в г. Омске. В продолжение этого направления исследований проведено изучение медико-социальных аспектов формирования здоровья детей раннего возраста в различных типах семей [12]. Это позволило разработать дифференцированный подход к диспансеризации детского населения на основе изучения условий и образа жизни семьи. Перспективным направлением стало изуче-

ние социально-гигиенических аспектов формирования здорового образа жизни у детей как элемента реализации воспитательной функции семьи. Разработанная модель его формирования у детей дошкольного возраста позволила определить значимость влияния отдельных элементов социальной среды на формирование навыков здорового образа жизни.

Одним из факторов снижения репродуктивного потенциала является наличие инфекций, передающихся половым путем, что послужило основой для исследования этого влияния на его формирование в Ханты-Мансийском АО-Югре, а также в г. Новосибирске с разработкой мер по совершенствованию медико-профилактической помощи несовершеннолетним. На основе их полового поведения, мнения родителей и педагогов разработана модель организации и этапы медицинской помощи этой категории населения, а также технологические элементы профилактики инфекций, передающихся половым путем [13].

Отдельные элементы стратегического планирования и информационных технологий были разработаны для планирования санаторно-курортной помощи (на примере санаториев ЗАО «Курорт Белокуриха» Алтайского края и ОАО «Санаторий Краснозерский» Новосибирской области) и при реализации лечебно-оздоровительных технологий для пациентов с профессиональными заболеваниями (на примере санатория «Россия» курорта Белокуриха Алтайского края) [14]. Особенности планирования стратегии подобных организаций обусловлены тем, что, с одной стороны, поток пациентов формируется произвольно (любой желающий может приобрести путевку), и это предопределяет необходимость развития соответствующей диагностической базы, а с другой — требуется специфический подход к реализации лечебно-оздоровительных технологий с учетом состояния организма пациента и медико-оздоровительных возможностей курорта.

Проведенный комплекс исследований по социально-гигиенической оценке деятельности медицинских служб и организаций, территориального здравоохранения, организации медицинской помощи отдельным контингентам населения, изучение различных аспектов формирования здоровья детей позволил развить методологию и разработать модели, методы реализации элементов стратегического планирования в здравоохранении.

Дальнейший этап исследований лаборатории направлен на использование результатов индивидуального учета наличия патологии у населения для разработки социально-гигиенических прогнозов распространенности патологических процессов, различных групп заболеваний среди населения. На базе Новосибирского областного клинического диагностического центра сформирована модель социально-гигиенической оценки распространенности патологии среди населения с расчетом потенциальной востребованности лечебно-диагностических технологий. При этом была установлена социально-гиги-

еническая значимость отдельных методов диагностики для оценки распространенности патологии и определения степени возможного использования результатов обследования населения в региональных диагностических центрах для стратегического планирования.

Другой перспективной информационной базой данных для планирования стратегии могут служить результаты патоморфологических исследований в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы. Сотрудниками лаборатории проведено изучение материалов вскрытия в Новосибирском областном бюро судебно-медицинской экспертизы умерших от механических травм в трудоспособном возрасте. Разработана модель социально-гигиенической оценки патологической пораженности населения по результатам вскрытия умерших, которая позволила определить прогностическую значимость этих материалов, рассчитать показатели патологической пораженности и потенциальную востребованность медицинских технологий.

Это дало основу для изучения возможности использования результатов вскрытия умерших от заболеваний и патологических процессов, приводящих к летальному исходу взрослого населения (болезни органов кровообращения, дыхания, пищеварения). Разработка информационно-аналитической модели и результаты исследования позволили установить количественную значимость развития отдельных медицинских служб для снижения распространенности патологической пораженности населения [15].

Важным информационным звеном, учитывающим распространенность патологии среди определенной части мужского населения, являются результаты медицинского освидетельствования юношей-подростков и лиц, призываемых на военную службу, военно-врачебными комиссиями военкоматов. Данная информационная база позволяет не только оценить состояние обороноспособного потенциала, но и здоровье всего контингента юношей до призывного возраста.

Информационно-аналитическая модель оценки распространенности и значимости патологии среди лиц допризывного и призывного возраста, разработанная по материалам военно-врачебной комиссии Новосибирского областного военного комиссариата, дала возможность определить количественную значимость отдельных групп заболеваний на различных этапах их выявления (при обращаемости за медицинской помощью, при первоначальной постановке на воинский учет, при призыве на военную службу и экспертизе протоколов медицинского освидетельствования), провести сравнительную и интегрированную оценки распространенности патологии среди данного контингента населения. При этом были установлены приоритеты совершенствования стратегии медицинской помощи для снижения потерь обороноспособного потенциала с расчетом удельного веса значимости отдельных медицинских служб.

Проведенное комплексное исследование результатов обследования населения в региональных диагностических центрах, бюро судебно-медицинской экспертизы, медицинского освидетельствования военно-врачебными комиссиями военкоматов способствовало включению показателя патологической пораженности, учитывающего морфологические и функциональные отклонения в организме человека, в систему социально-гигиенических оценок, прогнозов и определения востребованности медицинских технологий.

В настоящее время лаборатория проводит исследования по разработке информационно-аналитических моделей для оценки востребованности медицинских и организационных технологий при оказании помощи различным контингентам больных. В частности, проведено исследование по планированию объемов медицинской помощи по профилю «стоматология» с разработкой модели оценки востребованности терапевтических и хирургических технологий на базе стоматологической поликлиники № 4 «Люксдент» г. Омска, а также изучение затрат труда на реализацию отдельных медицинских технологий и стоматологическую патологию с определением приоритетов мер, обеспечивающих доступность и качество стоматологической помощи населению по материалам стоматологической клинической поликлиники № 3 г. Новосибирска.

Изучена востребованность специалистов различного профиля при оказании помощи детям с психическими расстройствами и расстройствами поведения. По материалам Новосибирского областного клинического детского психоневрологического диспансера установлена дифференцированная реализация лечебных и реабилитационных технологий детям и подросткам с различными нозологическими формами психоневрологической патологии.

Продолжается комплекс исследований по оценке здоровья населения Сибири и разработке стратегии медико-профилактической помощи, формированию здорового образа жизни с отработкой отдельных ее элементов на региональном уровне. По материалам Красноярского краевого центра общественного здоровья и медицинской профилактики осуществляется медико-социологический мониторинг. В частности, изучается отношение населения к профилактическим мерам по снижению распространенности коронавирусной инфекции, ограничению времени продажи алкогольной продукции, медико-социальная грамотность населения и т.д.

По результатам социологического опроса различных субъектов (население, пациенты, врачи, руководители медицинских и страховых организаций, органов местной власти) в Новосибирской области установлены приоритеты реализации мер по формированию здорового образа жизни у населения.

Все это направлено на разработку современной методологии и новых методических подходов, ориентированных на профилактику и контроль неинфекционных заболеваний, определяющих характер формирования человеческого капитала, и в частно-

сти капитала здоровья. Это оценивается вкладом отдельных групп заболеваний в сокращение уровня средней ожидаемой продолжительности жизни. На базе лаборатории проведен динамический анализ значимости причин смерти в ряде регионов Сибирского федерального округа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ динамики разработки элементов стратегического планирования в здравоохранении, проведенный лабораторией, позволил сформировать основные методологические подходы:

1. Стратегическое планирование в здравоохранении связано с процессами демографического, социального, экономического развития общества и должно определяться взаимоотношениями государства и населения при реализации репродуктивной функции, профессиональной подготовки и трудовой деятельности, укрепления обороноспособности, формирования здорового образа жизни и организации медицинской помощи.

2. Стратегии здравоохранения подразделяются на 4 основных уровня: федеральный, региональный, медицинских служб и медицинских организаций.

На федеральном уровне стратегия ориентируется на принцип взаимоотношений государства и населения, где критериями являются человеческий капитал и капитал здоровья.

На региональном уровне главный ориентир — сбалансированность процессов демографического, социального, экономического и экологического развития с критериями воспроизводства населения, наличия причин заболеваемости, инвалидности и смертности.

На уровне медицинских служб главная стратегическая задача — обеспечение доступности медицинской помощи, что оценивается показателями распространенности патологии среди различных контингентов населения.

На уровне медицинских организаций — повышение качества медицинской помощи, которое определяется эффективностью кадровой политики, материально-технической оснащенностью, медикаментозным обеспечением, медико-технологическим развитием и т. д., с оценкой степени удовлетворенности населения ее оказанием.

3. При социально-гигиенической оценке взаимодействия населения и государства проводится дифференцированный анализ: на уровне жителей страны, региона предметом исследования является взаимосвязь развития общества и здоровья населения (популяции). Относительно контингентов населения (дети, подростки, женщины фертильного возраста, пожилое население, лица, состоящие на диспансерном учете, и т.д.) оценивается степень развития медико-социальных сфер и соответствующих медицинских служб (охрана материнства и детства, педиатрическая, геронтологическая, онкологическая, психиатрическая и т.д.) и предметом исследования является процесс формирования потерь здоровья. На

коллективном уровне (работники предприятий, учащая молодежь, школьники, воспитанники детских дошкольных учреждений и т.д.) рассматривается развитие медико-санитарного обеспечения соответствующих организаций с оценкой взаимосвязи реализации цели функционирования коллектива со здоровьем его членов.

На уровне изучения состояния здоровья семьи определяется взаимосвязь реализации ее основных функций (репродуктивной, воспитательной, экономической, хозяйственно-бытовой, досуговой, психоэмоциональной и т.д.) со здоровьем ее членов. На индивидуальном уровне предметом исследования является распространенность болезней (в т.ч. патологических процессов и патологических поражений, с оценкой морфологических и функциональных отклонений) во взаимосвязи с оказанием медицинской помощи в соответствующих медицинских организациях.

4. При стратегическом планировании основными исследовательскими этапами являются: разработка прогнозов здоровья населения и оценка распространенности патологии, определение потенциальной востребованности медицинских и организационных технологий, совершенствование сети и структуры медицинских организаций, служб и территориального здравоохранения.

5. Каждый этап стратегического планирования (прогнозный, технологический, организацион-

но-функциональный и структурно-организационный) имеет соответствующую информационно-аналитическую модель социально-гигиенической оценки.

6. Познание проблем в здоровье населения осуществляется от социально-гигиенического уровня до клинического, медико-биологического, генетического с решением их от индивидуума до отдельных контингентов, коллективов, семьи и популяции в целом.

7. Показатели здоровья населения имеют свою стратегическую значимость. При этом смертность населения отражает объем и структуру демографических потерь; инвалидность — объем и структуру медико-экономических потерь населения и востребованность медицинской помощи; заболеваемость (по данным обращаемости за медицинской помощью) — нагрузку на отдельные службы здравоохранения и востребованность медицинской помощи; заболеваемость по данным медицинских осмотров, обследований (контингентов, коллективов, групп): при классификации по нозологическому принципу — это заболеваемость, по синдромальному — определяется востребованность медицинских технологий в настоящее время; патологическая пораженность (выявляемая различными диагностическими методами) — определяет прогноз заболеваемости и потенциальную востребованность медицинских технологий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Vernadsky VI. Biosphere and noosphere. Moscow: Rolf, 2002. P. 313. Russian (Вернадский В.И. Биосфера и ноосфера. М.: Рольф, 2002. С. 313.)
2. Bessonenko VV, Doshchitsin YuP, Vetkov VI, Babenko AI. Development of integrated regional programs «Public health»: Methodological recommendations. Moscow, 1988. 44 p. Russian (Бессоненко В.В., Дощитин Ю.П., Ветков В.И. Бабенко А.И. Разработка комплексных региональных программ «Здоровье населения»: Методические рекомендации. М., 1988. 44 с.)
3. Doshchitsin YuP, Podolsky VM, Lebedev EP, Babenko AI, et al. Socio-hygienic passport of the territory: Methodological recommendations. Moscow, 1991. 22 p. Russian (Дощитин Ю.П., Подольский В.М., Лебедев Е.П., Бабенко А.И. и др. Социально-гигиенический паспорт территории: Методические рекомендации. М., 1991. 22 с.)
4. Filatov VB. Strategy for the development of regional health care: the experience of formation. Moscow: Rarog, 1999. 176 p. Russian (Филатов В.Б. Стратегия развития регионального здравоохранения: опыт формирования. М.: Рарог, 1999. 176 с.)
5. Babenko AI, Ladygina EK. Opinion of the heads of the Novosibirsk district on the effectiveness of the «Health» complex program. *Health care of the Russian Federation*. 1991; (1): 8-9. Russian (Бабенко А.И., Ладыгина Е.К. Мнение руководителей района Новосибирска об эффективности комплексной программы «Здоровье» //Здравоохранение Российской Федерации. 1991. № 1. С. 8-9.)
6. Denisov VN, Babenko AI. Methodology of strategic planning in healthcare. Novosibirsk: Center for Electronic editorial and Publishing Systems, 2001. 353 p. Russian (Денисов В.Н., Бабенко А.И. Методология стратегического планирования в здравоохранении. Новосибирск: ЦЭРИС, 2001. 353 с.)
7. Babenko AI. Strategic planning and socio-hygienic assessment of the functioning of medical organizations. Novosibirsk: Sibmedizdat, 2006. 403 p. Russian (Бабенко А.И. Стратегическое планирование и социально-гигиеническая оценка функционирования медицинских организаций. Новосибирск: Сибмедиздат, 2006. 403 с.)
8. Babenko AI, Pushkarev OV. Comprehensive assessment of health care effectiveness: methodological approach and criteria. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 2007; (6): 3-5. Russian (Бабенко А.И.,

- Пушкарев О.В. Комплексная оценка эффективности здравоохранения: методологический подход и критерии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007. № 6. С. 3-5.)
9. Orekhova GG, Babenko AI, Tataurova EA. Development of organizational technologies in the provision of medical care to patients with the consequences of traumatic brain injury: stages, technology, assessment of medical and economic efficiency: Methodological recommendations. Novosibirsk: Siberian University Publ., 2008. 17 p. Russian (Орехова Г.Г., Бабенко А.И., Татаурова Е.А. Разработка организационных технологий при оказании медицинской помощи больным с последствиями черепно-мозговой травмы: этапы, технология, оценка медицинской и экономической эффективности: Методические рекомендации. Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2008. 17 с.)
 10. Babenko AI, Takhaov RM, Severyukhin KG. Stages of social and hygienic assessment of the incidence of malignant neoplasms of the population of the region. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 2006; (2): 20-24. Russian (Бабенко А.И., Тахауов Р.М., Северюхин К.Г. Этапы социально-гигиенической оценки заболеваемости злокачественными новообразованиями населения региона // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2006. № 2. С. 20-24.)
 11. Denisov VN, Babenko AI, Tov NL. Problems of organization and ways of improving medical care for pulmonology patients. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000; 20(1): 13-17. Russian (Денисов В.Н., Бабенко А.И., Тов Н.Л. Проблемы организации и пути совершенствования медицинской помощи больным пульмонологического профиля // Бюллетень СО РАМН. 2000. Т. 20, № 1. С. 13-17.)
 12. Denisov AP, Babenko AI, Kun OA, Vanyushevich IA. Medical and social aspects of early childhood health formation. Omsk: Siberian State University of Physical Culture and Sports Publ., 2015. 172 p. Russian (Денисов А.П., Бабенко А.И., Кун О.А., Банюшевич И.А. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей раннего возраста. Омск: Изд-во СибГУФК, 2015. 172 с.)
 13. Denisov VN, Babenko AI, Luzan NV. Medical and preventive care for minors with sexually transmitted infections. Novosibirsk: Siberian Chronograph, 2001. 244 p. Russian (Денисов В.Н., Бабенко А.И., Лузан Н.В. Медико-профилактическая помощь несовершеннолетним с инфекциями, передаваемыми половым путем. Новосибирск: Сибирский хронограф, 2001. 244 с.)
 14. Kurnyavkin VN, Kurnyavkina EA, Babenko AI, Tataurova EA, Mayunova TN. Planning the development strategy of autonomous health resort organizations: methodological recommendations. Novosibirsk: SB RAMS, 2008. 16 p. Russian (Курнявкин В.Н., Курнявкина Е.А., Бабенко А.И., Татаурова Е.А., Маюнова Т.Н. Планирование стратегии развития автономных санаторно-курортных организаций: методические рекомендации. Новосибирск: СО РАМН, 2008. 16 с.)
 15. Babenko AI, Novoselov VP, Babenko EA, Nikiforov DB. Pathological prevalence in population and demand for medical technologies (based on the materials of the Bureau of Forensic Medical Examination). Tomsk: STT, 2016. 250 p. Russian (Бабенко А.И., Новоселов В.П., Бабенко Е.А., Никифоров Д.Б. Патологическая пораженность населения и востребованность медицинских технологий (по материалам бюро судебно-медицинской экспертизы). Томск: STT, 2016. 250 с.)

Сведения об авторах:

БАБЕНКО Анатолий Иванович, профессор, доктор мед. наук, зав. лабораторией медико-социальных проблем и стратегического планирования в здравоохранении, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: bai@centercem.ru

БАБЕНКО Евгений Анатольевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория медико-социальных проблем и стратегического планирования в здравоохранении, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

Information about authors:

BABENKO Anatoly Ivanovich, professor, doctor of medical sciences, head of the laboratory for medical and social problems and strategic planning in healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bai@centercem.ru

BABENKO Evgeny Anatolyevich, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory for medical and social problems and strategic planning in healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: БАБЕНКО Анатолий Иванович, 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 2, ФГБНУ НИИ КППГЗ.

Тел: 8 (3833) 33-55-94 E-mail: bai@centercem.ru

Статья поступила в редакцию 7.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-26-31

Информация для цитирования:

Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Филимонов Е.С., Панев Р.Н. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 26-31.

Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Филимонов Е.С., Панев Р.Н.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,

г. Новокузнецк, Россия

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Предмет исследования. Нами обследованы 1118 работников угольной промышленности: 369 шахтеров в рамках прохождения периодического медицинского осмотра и, в условиях стационара, 657 шахтеров с пылевой патологией легких и 92 шахтера без пылевой патологии легких в возрастном диапазоне от 40 до 55 лет.

Цель исследования – изучить структурно-функциональные изменения сердца у работников угольной промышленности.

Методы исследования. Всем пациентам было проведено эхокардиографическое исследование по стандартным методикам с оценкой деформации левого желудочка, ультразвуковое исследование магистральных артерий, исследование функции внешнего дыхания, рассчитывали индекс Кетле, индекс курильщика, измеряли окружности талии и бедра, изучали показатели липидного профиля и гликированного гемоглобина в сыворотке крови.

Основные результаты. Выявлено, что при сочетании пылевой патологии легких с ишемической болезнью сердца отмечается эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и концентрическое ремоделирование правого желудочка, при сочетании пылевой патологии легких с артериальной гипертензией, а также с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией – концентрическое ремоделирование левого и правого желудочков. У шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией отмечалось более выраженное нарушение наполнения как левого, так и правого желудочков. Антиортостатическая проба позволила выявить ранние признаки диастолической дисфункции правого желудочка. У работников угольных шахт без сердечно-сосудистой патологии отмечаются снижение продольной деформации левого желудочка и доклинические признаки диастолической дисфункции правого желудочка.

Заключение. У работников угольной промышленности при длительном стаже работы во вредных подземных условиях при отсутствии соматической и профессиональной патологии развиваются доклиническая систолическая дисфункция левого желудочка и диастолическая дисфункция правого желудочка. Пылевая патология легких приводит к структурно-функциональным изменениям в сердце, которые усугубляются сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: угольная промышленность; структурно-функциональные изменения сердца; пылевая патология легких; артериальная гипертензия

Korotenko O.Yu., Panev N.I., Filimonov E.S., Panev R.N.

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

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE HEART IN COAL INDUSTRY WORKERS

Subject of research. There were examined 1118 workers in the coal industry. 369 miners were examined as a part of the periodic medical examination, 657 miners with dust-causing lung pathology were examined in hospital as well as 92 miners without dust-causing lung pathology aged 40-55 years.

Objective of research was to study the structural and functional changes in the heart of workers in the coal industry.

Methods of research. All patients underwent an echocardiographic study according to standard methods with an assessment of the left ventricular deformity, an ultrasound study of the main arteries and a study of respiratory function, there was calculated the Quetelet index, smoker's index, measured the waist and hip circumferences, and studied the lipid profile and glycated hemoglobin in blood serum.

Main results. It was revealed that when dust-causing lung pathology was combined with coronary heart disease, eccentric remodeling of the left ventricle and concentric remodeling of the right ventricle were noted. When dust-causing lung pathology was combined with arterial hypertension, as well as with ischemic heart disease and arterial hypertension – a concentric remodeling of the left and right ventricles might occur. Miners with dust-causing lung pathology in combination with cardiovascular disease showed a more pronounced impairment of filling in both left and right ventricles. The antiorthostatic test revealed early signs of the right ventricular diastolic dysfunction. There was a decrease in longitudinal deformity of the left ventricle and preclinical signs of diastolic dysfunction of the right ventricle in coal industry workers without cardiovascular pathology.

Conclusion. Coal industry workers, with long-term work experience in hazardous underground working conditions in the absence of somatic and occupational pathology, develop preclinical left ventricular systolic dysfunction and right ventricular diastolic dysfunction.

Dust-causing lung pathology leads to structural and functional changes in the heart, which are aggravated by concomitant cardiovascular pathology.

Key words: coal industry; structural and functional changes in the heart; dust-causing lung pathology; arterial hypertension.

Косновным экономическим приоритетам развития Кемеровской области относится угольная промышленность. Наибольшая доля занятого населения сосредоточена в промышленности (31,3 %, в том числе в добыче полезных ископаемых – 13,2 %) [1].

Уровень профессиональной патологии в Кемеровской области превышает в 3,7 раза данные по Сибирскому федеральному округу и в 8,8 раза – общероссийский уровень [2]. Наиболее высокий уровень профессиональной заболеваемости регистрируется в угольной и металлургической промышленности. В структуре профессиональных заболеваний у работников угольных шахт одно из первых мест (около 1/4 случаев) занимают заболевания органов дыхания (пневмокониозы, профессиональный бронхит) [3].

Ведущее место в структуре соматической патологии, возникающей у рабочих угольных и металлургических предприятий, занимают сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), которые являются основной причиной смерти как в России, так и в мире. Ранее в наших работах отмечалось, что распространенность АГ у работников угольной промышленности находится на общероссийском уровне и составляет около 40 % [4, 5].

По данным аутопсии выявлено, что к морфологическим изменениям в мышце сердца приводит даже кратковременное воздействие угольно-породной пыли на организм, которые усугубляются с увеличением стажа работы в подземных условиях труда [6], что имело подтверждение в эксперименте [7].

Таким образом, **целью исследования** явилось изучить структурно-функциональные изменения сердца у работников угольной промышленности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 1118 работников угольной промышленности: 369 шахтеров в рамках прохождения периодического медицинского осмотра и в условиях стационара клиники 657 шахтеров с пылевой патологией легких и 92 шахтера без пылевой патологии легких в возрастном диапазоне от 40 до 55 лет.

Всем пациентам на ультразвуковой системе «Vivid E9» было проведено эхокардиографическое исследование по стандартным методикам с использованием секторального датчика 2,5 МГц с оценкой деформации левого желудочка с помощью технологии speckle tracking и программного обеспечения «AFI» в В-режиме с обязательной регистрацией электрокардиограммы; ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей выполнено с использованием линейно-

го датчика 7,5 МГц для оценки степени атеросклеротического поражения.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на спироанализаторе пневмотахометрического типа «Спиро-Спектр» с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду, которые сопоставлялись с должными величинами.

По увеличению индекса Кетле (ИК) ≥ 30 определяли наличие ожирения, при окружности талии (ОТ) более 94 см и индексе талия/бедро более 0,9 диагностировали абдоминальный тип ожирения.

Для определения индекса курильщика (ИК_{кур}) использовали произведение количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения (годы), которое делили на 20.

Для оценки влияния метаболических нарушений изучали различие средних показателей липидного профиля в сыворотке крови: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и гликированного гемоглобина (HbA1c), которые определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир 400» с использованием наборов реактивов фирмы АО «Вектор-Бест».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA версии 10.0, нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова; количественные значения оценивались с помощью средней и ее стандартной ошибки ($M \pm SEM$); параметрические показатели рассчитывались с использованием критерия Стьюдента, непараметрические – χ^2 , корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого соответствовал требованиям биоэтического комитета НИИ КППЗ, исполненным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все исследования проводились совместно научно-клиническим отделом медицины труда и отделением функциональной и ультразвуковой диагностики клиники института. Хочется отметить, что методы исследования соответствовали современным тре-

бованиям. На первых этапах изучалось ремоделирование сердца и его функция у пациентов стационара клиники при наличии пылевой патологии легких в сочетании с ИБС и АГ. Выявлено, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС имеется эксцентрическое ремоделирование и снижение функции левого желудочка (ЛЖ) (увеличение объемных показателей ЛЖ при меньшей толщине стенок ЛЖ). У шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ и у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ отмечается концентрическое ремоделирование левого желудочка, а также снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с шахтерами без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ) сопровождается значимым, но невыраженным, нарастанием среднего и систолического давлений в легочной артерии, что является признаком хронического легочного сердца. При этом отмечалось сочетание повышенного легочного давления с гипертрофией ПЖ без значимого увеличения размера его полости, которая имела большие значения в группах шахтеров с ППЛ, имеющих АГ и ИБС, то есть наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ускоряет развитие хронического легочного сердца у шахтеров с ППЛ. Системное артериальное давление у шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ обладает потенцирующим влиянием на гипертензионную реакцию малого круга кровообращения. Повышенное сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения обусловлено спастическими эффектами вазоактивных субстанций, которые оказывают и ремоделирующее воздействие не только на левый, но и на правый желудочек [8]. К структурной перестройке ПЖ при ИБС приводит ишемическая дисфункция, межжелудочковое взаимодействие и как ранние, так и поздние нейрогуморальные воздействия [9]. У шахтеров с ППЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией (ИБС и АГ) отмечалось более выраженное нарушение наполнения как левого, так и правого желудочка. В каждой группе шахтеров с ППЛ выявлялись разные типы диастолической дисфункции (ДД) желудочков, каждый из которых является проявлением разных стадий прогрессирования диастолических расстройств, разной выраженности гемодинамических сдвигов, порой разнонаправленных, что диктует необходимость исследования ремоделирования миокарда по мере ухудшения диастолической функции.

Следующим этапом стало проведение антиортостатической пробы, которая моделирует увеличение преднагрузки. При этом выявлено транзиторное повышение давления в легочной артерии во всех группах шахтеров с ППЛ вне зависимости от ее сочетания с сердечно-сосудистой патологией. Данная проба позволила выявить ранние признаки ДД ПЖ, которая ухудшает прогноз течения сочетанных заболеваний. При этом у шахтеров с ППЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией характер показателей транстрикуспидального потока может соответствовать псевдонормальному типу диастолической

дисфункции, что затрудняет оценку состояния больного. Подтвердить это предположение позволяет антиортостатическая проба. Изучение состояния ПЖ позволяет оценить вовлеченность в сердечно-сосудистый континуум большого круга кровообращения и точнее определить наличие и тяжесть сердечной недостаточности.

На следующем этапе исследования проведена оценка корреляционной зависимости показателей функции внешнего дыхания со структурно-функциональными показателями сердца, а также влияние на них сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Выявлено, что у шахтеров с ППЛ степень бронхиальной обструкции оказывает влияние на диастолическую функцию правого желудочка и развитие легочной гипертензии, а легочная гипертензия – на ремоделирование и ухудшение систолической функции ПЖ. АГ приводит не только к ремоделированию левых отделов сердца (увеличивается масса миокарда ЛЖ, объем левого предсердия и ухудшается диастолическая функция ЛЖ), но и к увеличению толщины передней стенки ПЖ, снижению систолической и диастолической функций ПЖ.

В группе шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС обнаружено больше корреляционных достоверных зависимостей между показателями левых и правых отделов сердца, а также показателей ФВД с легочной гемодинамикой и ремоделированием ПЖ. Так, степень обструктивных нарушений в большей степени оказывает влияние на ремоделирование правых отделов сердца в виде утолщения передней стенки ПЖ и его дилатации. С увеличением сферификации, эксцентричности ЛЖ ухудшается диастолическое наполнение ПЖ, а с нарастанием индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) увеличивается гипертрофия миокарда правого желудочка [10].

Развитие эхокардиографии, а именно внедрение в практику тканевой доплерографии и speckle tracking эхокардиографии, позволило выявлять функциональные изменения сердца на их доклиническом этапе. До введения этой сложной эхокардиографической техники, только магнитно-резонансная томография с мечеными молекулами позволяла выполнить точный анализ нескольких компонентов деформации, которые характеризуют динамику миокарда. Отслеживая перемещения спеклов во время сердечного цикла, speckle tracking эхокардиография позволяет полуавтоматически обрабатывать данные деформации миокарда в 3-х пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном.

Мы имеем возможность оценки продольной деформации ЛЖ, которая, в сравнении с радиальной и циркулярной, имеет большее прогностическое значение. Продольная деформация представляет собой деформацию миокарда, направленную от основания до верхушки сердца. Во время систолы желудочковые волокна миокарда укорачиваются с поступательным движением от основания к верхушке. Она обеспечивает количественный анализ миокардиальной деформации каждого сегмента ЛЖ, что позволяет обнаруживать начальные проявления систоли-

ческой дисфункции у больных с сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

Нами выявлено, что у работников угольной промышленности с АГ при нормальной фракции выброса ЛЖ регистрируется снижение продольной глобальной систолической деформации миокарда ЛЖ. Причем у работников угольных шахт без наличия АГ отмечается значимое снижение продольной деформации ЛЖ в сравнении с работниками угольных разрезов с нормальными цифрами артериального давления, что может быть обусловлено влиянием работы в подземных условиях. В связи с этим мы изучили взаимосвязи общепринятых факторов риска сердечно-сосудистой патологии и производственных факторов со структурно-функциональными показателями сердца у здоровых работников угольной промышленности в зависимости от способа добычи угля (шахтеры и работники угольных разрезов). Установлено, что фракция выброса ЛЖ при нормальных средних значениях оказалась значимо ниже у шахтеров, как и продольная деформация миокарда ЛЖ, причем она была снижена у 19,3 % шахтеров в отличие от 7,6 % работников угольных разрезов. В современных рекомендациях Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по визуализации в кардиологии рекомендовано использовать показатель продольной деформации ЛЖ наряду с ФВ ЛЖ, которая обладает дополнительной прогностической ценностью по сравнению с ФВ [11].

У шахтеров нами не выявлено зависимости продольной деформации ЛЖ с увеличением ИММЛЖ. Не получена и зависимость продольной деформации ЛЖ с абдоминальным ожирением (объемом талии) и индексом Кетле, в отличие от работников угольных разрезов, у которых выявлена умеренная обратная корреляционная связь между объемом талии и индексом Кетле с продольной деформацией ЛЖ. Также у шахтеров влияние производственных факторов на снижение продольной деформации ЛЖ подтверждается отсутствием различий в исследуемых группах распространенности таких общепринятых факторов риска, как: абдоминальное ожирение, курение, атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей, дислипидемия и высокий уровень гликированного гемоглобина. Уже при 5-9-летнем стаже во вредных условиях труда у шахтеров развивается изменение морфологии сосудистой стенки коронарных артерий в виде увеличения размеров клеток эндотелия, увеличения толщины мышечных волокон меди и формирования фибропластических изменений в периваскулярных зонах, а стажированность сопровождается нарастанием этих изменений [12], все это ведет к ухудшению питания эндокардиального слоя, что и отражает продольная деформация ЛЖ на доклинических стадиях патологии сердца. В обоих исследуемых группах признаков диастолической дисфункции ЛЖ установлено не было, а начальные проявления диастолической дисфункции ПЖ выявлены лишь у шахтеров в виде снижения соотношения диастолических пиков тка-

невого доплера и отношения транстрикуспидального потока, а также движения латеральной стенки ПЖ в раннюю диастолу, что при корреляционном анализе имело взаимосвязь с показателями ФВД в большей степени у шахтеров. То есть у шахтеров параметры тканевого доплера ПЖ позволяют выявить ранние функциональные признаки дисфункции правого желудочка. Снижение глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ среди шахтеров не ассоциируется с изученными общепринятыми факторами сердечно-сосудистого риска, а связано с влиянием комплекса неблагоприятных производственных факторов. Изменения функции внешнего дыхания оказывают влияние на начальные проявления диастолической дисфункции ПЖ у работников подземной добычи угля.

Как известно, нарушение наполнения ПЖ возникают раньше и чаще всего предшествуют развитию его систолической дисфункции. Выявление ранней диастолической дисфункции ПЖ, которая диагностирована у большинства стажированных работников угольной промышленности, а также причин ее развития очень важно для организации профилактических мероприятий. Именно диастолическая дисфункция ПЖ является независимым фактором риска ранней смерти после операции коронарного шунтирования у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ [13].

Нами проведено комплексное изучение диастолической функции ПЖ как с оценкой транстрикуспидальных потоков, так и оценкой движения трикуспидального кольца в режиме спектральной тканевой доплерографии. Диастолическая дисфункция в виде снижения отношения транстрикуспидальных потоков менее единицы выявлена у 22,5 % шахтеров с артериальной гипертензией и 2,6 % без нее ($p = 0,00001$), у работников разрезов – у 12,3 % и 8,3 % соответственно ($p = 0,071$). Снижение отношения тканевых доплеровских потоков движения трикуспидального кольца было выявлено у 89,9 % шахтеров с артериальной гипертензией и 81,2 % без нее ($p = 0,083$), у работников разрезов данный показатель также не отличался (68,4 % и 60,3 % соответственно, $p = 0,337$), но между шахтерами и работниками разрезов различия оказались достоверны ($p = 0,0012$ у обследованных с артериальной гипертензией, $p = 0,0015$ – без нее).

Нами выявлено, что на развитие нарушения диастолической функции ПЖ у работников угольной промышленности оказывают влияние не только общепринятые факторы и сопутствующая АГ, но и длительный стаж работы в подземных условиях у шахтеров. А именно – на развитие диастолической дисфункции ПЖ у шахтеров оказывали влияние стаж работы в подземных условиях труда, наличие АГ, снижение продольной деформации ЛЖ, снижение жизненной емкости легких и нарушение диастолической функции ЛЖ. У работников угольных разрезов выявлены ассоциации показателей диастолической функции ПЖ с наличием АГ, повышенными значениями индекса курьльщика, индекса Кетле,

объемом талии, относительной толщиной стенок ЛЖ, снижением продольной деформации ЛЖ и объемом форсированного выдоха за первую секунду, нарушением диастолической функции ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами выявлено, что у работников угольной промышленности при длительном

стаже работы во вредных подземных условиях труда при отсутствии соматической и профессиональной патологии развивается доклиническая систолическая дисфункция левого желудочка и диастолическая дисфункция правого желудочка. Пылевая патология легких приводит к структурно-функциональным изменениям в сердце, которые усугубляются сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Serebryakov EV, Pyankova LA. The imbalance between labor supply and demand in the Kemerovo region in 2018. *Symbol of Science: International Scientific Journal*. 2019; (1): 125-128. Russian (Серебряков Е.В., Пьянкова Л.А. Дисбаланс между спросом и предложением рабочей силы в Кемеровской области в 2018 году //Символ Науки: Международный научный журнал. 2019. № 1. С. 125-128.)
2. Zakharenkov VV, Viblaya IV, Oleshchenko AM. Health of the able-bodied population and preservation of labor potential of Siberian Federal District. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2013; (1): 6-10. Russian (Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. Здоровье трудоспособного населения и сохранение трудового потенциала Сибирского федерального округа //Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 1. С. 6-10.)
3. Fedina IN, Zhurikhina IA, Gavrilov AV. Risk assessment of respiratory diseases in industrial workers. *Hygiene and sanitation*. 2010; (1): 67-68. Russian (Федина И.Н., Журихина И.А., Гаврилов А.В. Оценка риска формирования патологии органов дыхания у промышленных рабочих //Гигиена и санитария. 2010. № 1. С. 67-68.)
4. Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Polyakov DS, et al. ЕРОСНА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019; 59(1S): 34-42. Russian (Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ //Кардиология. 2019. Т. 59, № 1S. С. 34-42.)
5. Korotenko OYu, Filimonov ES. Myocardial deformity and parameters of diastolic function of the left ventricle in workers of coal mining enterprises in the South of Kuzbass with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020; (3): 151-156. Russian (Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С. Деформация миокарда и параметры диастолической функции левого желудочка у работников с артериальной гипертензией угледобывающих предприятий юга Кузбасса //Медицина труда и промышленная экология. 2020. № 3. С. 151-156.)
6. Bondarev OI, Taksanov PA, Surkov AM, Kashirin BG, Rykova OV. Forensic-medical examination of the heart muscle injuries on the results of autopsies in the Kuzbass coal miners. *Bulletin of Forensic Medicine*. 2013; 2(1): 17-20. Russian (Бондарев О.И., Таксанов П.В., Сурков А.М., Каширин Б.Г., Рыкова О.В. Судебно-медицинская экспертиза поражений сердечной мышцы у шахтеров Кузбасса по результатам аутопсий //Вестник судебной медицины. 2013. Т. 2, № 1. С. 17-20.)
7. Mikhailova NN, Bugaeva MS, Bondarev OI, Shavtsova GM. Systemic morphological changes associated with the dynamics of pneumoconiosis. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(4): 68-73. Russian (Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Шавцова Г.М. Системные морфологические изменения, ассоциированные с динамикой развития пневмокониоза //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 4. С. 68-73.)
8. Efremushkin GG, Filippova TV, Kharlova AG, Dekhar VV. Morphological and functional status of heart and large arteries in young individuals with unstable blood pressure. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; (3): 12-17. Russian (Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Харлова А.Г., Дехарь В.В. Морфо-функциональное состояние сердца и магистральных артерий у лиц молодого возраста с нестабильным артериальным давлением //Российский кардиологический журнал. 2013. № 3. С. 12-17.)
9. Barabash OS, Ivaniv YuA. Influence of systemic arterial hypertension on right ventricular structure and function: assessment by echocardiography. *Heart and Blood Vessels*. 2011; (4): 090-098. Russian (Барабаш О.С., Иванив Ю.А. Влияние системной артериальной гипертензии на структуру и функцию правого желудочка: оценка методом эхокардиографии //Сердце и сосуды. 2011. № 4. С. 090-098.)
10. Korotenko OYu, Panev NI, Zakharenkov VV, Filimonov SN. The influence of concomitant cardiovascular pathology (ischemic heart disease and arterial hypertension) on the changes of right ventricle of heart in miners with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; (5-2): 31-33. Russian (Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Захаренков В.В., Филимонов С.Н. Влияние

сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) на изменения правых отделов сердца у шахтеров с хронической обструктивной болезнью легких //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 5-2. С. 31-33.)

11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Alalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(3): 233-270.
12. Bondarev OI, Bugaeva MS, Mikhailova NN. Pathomorphology of heart muscle vessels in workers of the main professions of the coal industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 335-341. Russian (Бондарев О.И., Бугаева О.С., Михайлова Н.Н. Патоморфология сосудов сердечной мышцы у работников основных профессий угольной промышленности //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 335-341.)
13. Jin Y, Wang H, Wang Z, Jiang H, Tao D, Wu H. The evaluation of preoperative right ventricular diastolic dysfunction on coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Echocardiography*. 2014; 31(10): 1259-1264.

Сведения об авторах:

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

ПАНЕВ Николай Иванович, доктор мед. наук, начальник научно-клинического отдела медицины труда, ФГБНУ НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: panevni@gmail.com

ФИЛИМОНОВ Егор Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: 171fes@gmail.com

ПАНЕВ Роман Николаевич, мл. науч. сотрудник, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: panevrn@gmail.com .

Information about authors:

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

FILIMONOV Egor Sergeevich, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory for the health protection of the working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: 171fes@gmail.com

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

Корреспонденцию адресовать: КОРОТЕНКО Ольга Юрьевна, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КПППЗ
E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

Информация для цитирования:

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г., Мотуз И.Ю., Штайгер В.А. О РЕАЛИЗАЦИИ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 32-38.

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г., Мотуз И.Ю., Штайгер В.А.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, Россия

О РЕАЛИЗАЦИИ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ

Предмет исследования – атмосферные выбросы и условия труда работников промышленных предприятий Кемеровской области.

Цель исследования – оценка влияния факторов окружающей и производственной среды на здоровье для управления риском и разработки профилактических мероприятий.

Методы исследования. При оценке риска для здоровья населения от воздействия атмосферных выбросов промышленных предприятий использовались тома предельно допустимых выбросов. Для расчетов на основе карты выбирались точки воздействия концентраций в различных районах города. Расчеты максимальных и среднегодовых концентраций проводились с использованием программы «ЭКОцентр-Стандарт». Оценка риска для здоровья населения от воздействия атмосферных выбросов предприятия осуществлялись на основании Руководства 2.1.10.1920-04. Полученные значения рисков сравнивались с приемлемыми уровнями. Гигиеническая характеристика факторов трудового процесса работников промышленных предприятий проводилась с использованием данных санитарных лабораторий и результатов собственных замеров, и оценивалась с применением Руководства 2.2.2006-05. Профессиональный риск от воздействия производственных факторов и безопасный стаж работы рассчитывался по методике Михайлуца А.П.

Основные результаты. Проведена оценка экологических рисков и изучено влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье населения. Выявлены приоритетные загрязняющие вещества. Рассчитаны риски хронической интоксикации и канцерогенные риски по точкам воздействия концентраций. Проведено сопоставление суммарных рисков хронической интоксикации и канцерогенного риска с приемлемыми уровнями в выбранных микрорайонах города. Изучены гигиенические условия труда работников основных отраслей промышленности, а также закономерности влияния факторов производственной среды на состояние их здоровья.

Заключение. Неблагополучное состояние окружающей и производственной среды промышленного региона является основным фактором ухудшения состояния здоровья населения, требующим постоянного изучения для разработки системы мер сохранения здоровья.

Ключевые слова: атмосферные выбросы; загрязняющие вещества; условия труда; оценка риска для здоровья; управление риском

Surzhikov D.V., Kislicyna V.V., Korsakova T.G., Motuz I.Yu., Shtaiiger V.A.

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

ON THE IMPLEMENTATION OF ECOLOGICAL AND HYGIENIC RESEARCH IN THE INDUSTRIAL REGION

Subject of research – atmospheric emissions and working conditions of employees of industrial enterprises of the Kemerovo region.

Objective of research – assessment of the impact of environmental and industrial factors on health for risk management and the development of preventive measures.

Methods of research. When assessing the risk to public health from exposure to atmospheric emissions from industrial enterprises, the volumes of maximum permissible emissions were used. For calculations based on the map, the points of exposure to concentrations in different areas of the city were selected. The maximum and average annual concentrations were calculated using the EcoCenter-Standard program. The assessment of the risk to public health from exposure to atmospheric emissions of the enterprise was carried out on the basis of the Manual 2.1.10.1920-04. The obtained risk values were compared to the acceptable levels. The hygienic characteristics of the factors during the labor process of employees of industrial enterprises were carried out using data from sanitary laboratories and the results of their own measurements which were evaluated by using the Manual 2.2.2006-05. Occupational risk from the impact of production factors and safe work experience were calculated according to the method of A. P. Mikhailuts.

Main results. Environmental risks were assessed and the impact of adverse environmental factors on public health was studied. There were identified the main pollutants. The risks of chronic intoxication and carcinogenic risks were calculated considering the points of exposure to the concentrations. The total risks of chronic intoxication and carcinogenic risk were compared to acceptable levels in the selected microdistricts of the city. The hygienic working conditions of the employees of the main industries, as well as the regularities of the influence of the factors of the production environment on their health, were studied.

Conclusion. The unfavorable environmental state and the production environment in the industrial region is the main factor for the deterioration of the health in the population, which requires constant study to develop a system of measures to preserve health.

Key words: atmospheric emissions; pollutants; working conditions; health risk assessment; risk management

Здоровье человеческой популяции является важным фактором развития общества, показателем его безопасности и благополучия, в значительной степени зависящим от состояния окружающей и производственной среды. Важной задачей гигиены является комплексная оценка условий труда работников ведущих отраслей экономики, а также определение влияния неблагоприятных производственных факторов на состояние их здоровья [1]. Значительное число работников промышленных предприятий подвергается воздействию неблагоприятного микроклимата, пыли, производственного шума, общей и локальной вибрации, возникающих при эксплуатации оборудования и технологического транспорта. Также важными факторами, влияющими на состояние здоровья работников, являются климатогеографические условия, длительное воздействие неблагоприятных факторов, низкий уровень медико-профилактического обслуживания, неэффективные методы лечения и профилактики. Кроме того, показано негативное влияние профессиональных факторов на величину ожидаемой продолжительности предстоящей жизни работников [2].

Техногенные факторы риска обладают выраженной агрессивностью по отношению к организму человека. В связи с прогрессивным ростом загрязнения окружающей среды проблема неблагоприятного влияния указанных факторов на состояние здоровья как популяции в целом, так и отдельных групп населения приобретает все большую актуальность с каждым годом [3]. Поэтому другой актуальной научной и практической задачей является анализ и оценка риска здоровью населения от воздействия различных факторов окружающей среды [4, 5]. Поскольку воздействие на человека никогда не носит монофакторный характер, а управление риском для здоровья требует учета максимально возможного многосредового и многофакторного воздействия, то необходимо проведение оценки риска для здоровья от воздействия многих факторов среды обитания [6].

Проблемы комплексного воздействия неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды на формирование здоровья населения особенно остро стоят в промышленно развитых регионах, одним из которых является Кемеровская область, в которой представлены металлургическая, угольная, горнодобывающая, теплоэнергетическая и другие отрасли экономики [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровней факторов окружающей и производственной среды осуществлялась на основании «Гигиенических нормативов и требований к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [8]. При оценке риска для здоровья населения от воздействия атмосферных выбросов промышленных предприятий ис-

пользовались тома предельно допустимых выбросов, содержащие необходимые для расчетов показатели: наименование и количество источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, высоты и диаметры этих источников, скорости выхода газовоздушной смеси из устьев источников, температуры отходящих газов и масса выбросов каждого из загрязняющих веществ, выраженная как в тоннах в год, так и в граммах в секунду. Для оценки воздействия загрязняющих веществ на основе карты выбирались точки воздействия концентраций в районах города. Расчеты максимальных и среднегодовых концентраций проводились с использованием унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы «ЭКОцентр-Стандарт», которая рассчитывает приземные концентрации загрязняющих веществ в атмосфере в соответствии с «Методами расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе» [9]. Оценка риска для здоровья населения от воздействия атмосферных выбросов предприятия проводилась на основании «Руководства по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» [10]. Полученные значения рисков сравнивались с приемлемыми уровнями.

Гигиеническая характеристика факторов трудового процесса работников промышленных предприятий проводилась с использованием данных санитарных лабораторий и результатов собственных замеров и оценивалась с применением «Руководства по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» [11]. Профессиональный риск от воздействия производственных факторов и безопасный стаж работы рассчитывались по методике Михайлуца А.П. с соавт. [12].

Также проводился анализ общей и производственно обусловленной заболеваемости, заболеваемости с временной утратой трудоспособности, заболеваемости по обращаемости, оценка состояния здоровья работников по результатам медицинских осмотров с использованием данных статистической отчетности. Для определения взаимосвязи между факторами окружающей и производственной среды и состоянием здоровья, а также для выявления зависимости между концентрациями загрязняющих примесей в воздушной среде и метеорологическими факторами использовались методы математического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До 1988 года эколого-гигиенические исследования проводились отделом гигиены производственной и окружающей среды под руководством д.м.н. В.З. Колтуна. В 1988 году был создан отдел экологии человека, которым руководил д.м.н. В.Д. Суржиков. В 2002 г. отдел экологии человека возглавил д.м.н. А.М. Олещенко. Деятельность отдела сосредоточилась на работе по оценке экологи-

ческого и производственно обусловленного рисков для здоровья населения. В настоящее время данные исследования продолжаются лабораторией экологии человека и гигиены окружающей среды.

Основными направлениями работы отдела экологии человека были изучение закономерностей влияния факторов производственной среды на состояние здоровья населения; оценка экологических рисков и изучение влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье населения. Сотрудниками отдела проведено изучение комплексного влияния на состояние здоровья населения совокупности факторов окружающей среды с целью эффективного управления риском для здоровья. Проведена многосредовая оценка экологического риска для населения в зонах влияния промышленных предприятий, выполнена оценка рисков немедленного действия и хронической интоксикации для населения города. Установлена корреляционная связь между концентрациями озона и заболеваемостью населения. Полученные результаты исследований были направлены на разработку системы мер сохранения здоровья населения. Отделом проводилось изучение профессиональных рисков, механизмов влияния факторов производственной среды на здоровье работников различных отраслей промышленности. Сотрудниками отдела разработана медицинская технология «Автоматизированная информационная система оценки профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий». Научно-исследовательскими разработками лабораторий отдела являлись: установление количественных зависимостей состояния здоровья населения от уровней и продолжительности воздействия факторов загрязнения атмосферного воздуха; совершенствование методологии по оценке и управлению риском для здоровья населения от загрязнения атмосферного воздуха стационарными источниками в промышленных городах Сибири; совершенствование методических подходов к оценке и управлению профессиональными рисками для работников предприятий угольной, металлургической и энергетической промышленности. Результаты исследований опубликованы в статьях ведущих журналов гигиенического и экологического направлений, диссертационных докторских и кандидатских работах [13-20]. Лаборатории поддерживали сотрудничество с кафедрой Карагандинского университета (Республика Казахстан) по направлениям экологии города и человека. Большой вклад в научную деятельность отдела внесла работа д.м.н. А.М. Олещенко, к.м.н. Н.А. Мартыновой, к.м.н. Е.А. Панаяноти, В.В. Большакова. Сотрудники лабораторий являлись исполнителями научно-исследовательских, а также хозяйственных тем института. По результатам исследований опубликовано более 350 научных работ, защищены докторские и кандидатские диссертации, разработаны новые медицинские технологии, основные из них: «Автоматизированная информационная система оценки профессионального риска для здоровья работников предприятий черной

металлургии» (2014 г.); «Информационная система оценки профессионального риска для здоровья работников угольной промышленности» (2015 г.); «Методика оценки экологического риска для здоровья населения промышленного центра Сибири» (2018 г.); «Информационная система оценки профессионального риска для здоровья работников основных профессий горнорудного производства» (2019 г.); «Методика оценки риска для здоровья населения от загрязнений атмосферного воздуха в районах размещения предприятий горнорудной промышленности» (2020 г.).

Осуществление эколого-гигиенических исследований лабораториями отдела прошло ряд этапов. В 1994-1999 гг. были начаты работы по оценке уровней физических факторов (шум, вибрация), запыленности и загазованности на рабочих местах работников угольных разрезов. Исследования проводились как на карьерной технике (экскаваторы, самосвалы, бульдозеры, автогрейдеры), так и на вспомогательной автомобильной и железнодорожной технике (тепловозы, бензовозы, мотовозы, ж/д краны, шпалоподбивочная машина). В данный временной период начата оценка риска дополнительной смертности и канцерогенного риска, связанного с выбросами стационарных источников промышленных предприятий, в городах Сибирского федерального округа. Оценка риска – процесс идентификации вероятностей возникновения нежелательных вредных последствий для здоровья населения. Канцерогенный риск – один из основных типов вредных эффектов, прямо связывающий вероятность онкологического заболевания с воздействием химического вещества [20]. Была выполнена количественная оценка потенциальной опасности для здоровья населения от уровней воздействия атмосферных загрязнений в условиях промышленных городов Сибири. При оценке риска впервые представилась возможность выделить вклад каждого отдельного предприятия в ухудшение состояния здоровья населения.

В 2000-2004 гг. показано, что использование методологии риска позволяет получить прогноз вероятного ущерба здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха как в реальной, так и в моделируемой ситуациях. При этом величина ущерба здоровью может быть представлена как в натуральных (количество случаев риска, число дополнительных случаев смерти), так и в экономических показателях. Предложены механизмы управления загрязнением окружающей среды, основанные на оценке риска. Разработан алгоритм оценки эффективности мероприятий по снижению риска здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха. Был осуществлен переход от оценки риска к управлению риском – процессу оценки выбора приоритетов и экономического обоснования технологических и организационных мероприятий, направленных на снижение индивидуальных и популяционных рисков на основе анализа риска [21]. В этот временной период начата реализация оценки риска немедленного

действия и риска хронической интоксикации, имплицированных с выбросами загрязняющих примесей в атмосферный воздух; проведена оценка профессиональных рисков, связанных с воздействиями производственного шума, запыленностью и загазованностью на рабочих местах работников алюминиевой отрасли, угольных разрезов и теплоэнергетики. Реализована кластеризация рабочих мест на угольных разрезах с применением многомерного дискриминантного анализа. Опубликовано ряд методических рекомендаций: «Комплексная оценка риска нарушения здоровья и меры профилактики заболеваемости рабочих основных профессий тепловой электростанции» (2001 г.); «Оценка и управления риском для здоровья населения от загрязнения атмосферного воздуха стационарными источниками промышленных предприятий» (2003 г.); «Оценка влияния производственных факторов на здоровье работающих на предприятиях угольной промышленности и теплоэнергетики» (2003 г.); «Оценка эффективности мероприятий по снижению промышленных выбросов в атмосферный воздух» (2004 г.). Получены золотая медаль и диплом I степени Кузбасской выставки-ярмарки «Экология Сибири» за разработку программы «Среда обитания, состояние здоровья населения г. Новокузнецка в 2000-2002 гг.» (2003 г.); диплом I степени выставки-ярмарки «Мединтекс» ЗАО «ЭКСПО-Сибирь» за разработку АИС СГМ «Автоматизированная информационная система социально-гигиенического мониторинга», блоки «Здоровье» и «Среда обитания» на примере г. Новокузнецк» (2004 г.).

В 2005-2009 гг. получена количественная оценка влияния многокомпонентного загрязнения окружающей среды (атмосферный воздух, водопроводная вода) на здоровье населения, дифференцируемого по пространственной локализации места проживания. Дан прогноз возможного увеличения заболеваемости и смертности населения под воздействием факторов загрязнения с учетом фактически сложившегося экологического состояния окружающей среды. Установлены уровни канцерогенного риска и риска хронической интоксикации, связанные с экспозициями токсичных веществ при их поступлении в организм человека из различных сред. Разработан алгоритм оценки риска и управления им в крупном промышленном городе. Проведена кластеризация условий труда на предприятиях теплоэнергетики по отдельным рабочим местам с учетом уровней воздействия неблагоприятных физических и химических факторов производственной среды. Выполнена оценка рисков для здоровья населения г. Новокузнецка при реализации проектируемого объекта опытного участка по производству ферросплавов, имплицированная с выбросами нового для города ферромарганцевого производства. Установлено, что в связи с вводом в эксплуатацию нового предприятия кратность риска хронической интоксикации для населения по отношению к приемлемому уровню составит 3,94-4,56 раза. Также проведена оценка воздействия установки для уничтожения твердых орга-

нических отходов серии «ЭЧУТО-150.03» на окружающую среду г. Новокузнецка. Установлено, что технология обеззараживания отходов, построенная на базе установки «ЭЧУТО-150.03», имеет ряд преимуществ в экологическом плане перед другими установками. Опубликовано методические рекомендации «Гигиеническая оценка отходов лечебно-профилактических учреждений и их утилизация в крупном промышленном городе» (2006 г.), «Загрязнение водных объектов и оценка риска для здоровья, связанная с этим загрязнением» (2008 г.). Получены диплом I степени и золотая медаль Кузбасской выставки-ярмарки «Медэкспо» за разработку «Мониторинг профессиональной заболеваемости работников ОАО «РУСАЛ НКЗ»» (2006 г.); диплом выставки инновационных проектов «Инновационный потенциал Российско-Казахстанского сотрудничества в сфере наукоемких технологий в рамках форума приграничных регионов» (2007 г.); диплом Международной выставки-ярмарки «Инновации. Инвестиции. Прогресс» в рамках Кузбасской международной недели предпринимательства и бизнеса за разработку «Автоматизированная информационная система оценки профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий (медицинская технология)» (2009 г.). Кроме того, сотрудники отдела являлись разработчиками региональных целевых программ «Развитие здравоохранения Кемеровской области» (2007 г.) и «Профилактика профессиональной заболеваемости населения Кемеровской области на 2005-2008 годы», а также областной целевой программы «Здоровье и сохранение трудового потенциала населения Кемеровской области» на 2008-2010 гг.

За период 2010-2014 гг. впервые в промышленном центре Сибири рассчитаны индексы сезонности концентраций озона и прочих примесей атмосферного воздуха. Получены регрессионные уравнения между концентрациями озона и прочих загрязнителей атмосферного воздуха с заболеваемостью населения. Установлены коэффициенты эластичности, характеризующие возрастание уровня заболеваемости населения при увеличении концентраций атмосферных примесей. Определены уровни риска, связанного с загрязнением питьевой воды в промышленном центре. Предложен комплекс мер по экологической оптимизации состояния воздушного бассейна и модель внедрения оценки риска для здоровья в систему работы промышленного предприятия. Впервые в крупном центре металлургической промышленности установлены уровни опасности для здоровья населения, связанные с присутствием в атмосферном воздухе озона. Были начаты исследования по оценке риска, связанного с выбросами в атмосферный воздух наиболее опасного для города коксохимического производства, результаты исследований опубликованы в научном журнале «Кокс и химия» [22, 23]. Проведена оценка риска профессиональной заболеваемости работников черной металлургии, связанного с запыленностью и загазованностью воздуха рабочих мест, результаты опу-

бликованы в научном журнале «Металлург» [24]. Также изданы методические рекомендации «Оценка риска для здоровья населения в связи с загрязнением атмосферного воздуха» (2010 г.) и монография «Профессионализм субъекта труда: инженерно-психологические аспекты (Анализ профессионализма человека в условиях новой технологической и информационной реальности)» (2012 г.). Получен диплом 3-й степени международной выставки-ярмарки «Инновации. Инвестиции. Прогресс» в рамках международного форума «Инновационная экономика» за разработку «АИС оценки профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий (медицинская технология)» (2010 г.); диплом 3-й степени специализированной выставки-ярмарки «Здоровье шахтеров» в рамках Кузбасской международной недели здравоохранения (2011 г.). В этот период была разработана комплексная муниципальная целевая программа г. Новокузнецка «Образование и здоровье» (2007-2011 гг.) и осуществлено научное сопровождение и участие в реализации муниципальной программы «Развитие системы образования г. Новокузнецка на 2011-2015 гг.» по разделам, связанным с образовательной деятельностью и мониторингом комплексной оценки здоровья.

В 2015-2019 гг. лабораториями отдела продолжены исследования по оценке экологического риска, связанного с выбросами углеобогажительных фабрик, предприятий строительной, пищевой и ремонтной отраслей. Реализованы работы по определению индексов опасности расчетных концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе для отдельных органов и систем человека, подвергающегося воздействию изучаемых выбросов. Также проведена оценка рисков хронической интоксикации и немедленного действия, имплицированных с выбросами предприятия железнодорожного транспорта, завода по переработке мрамора, угольных шахт. Опубликована монография «Защита профессиональной деятельности инженеров» (2016 г.), получен диплом II степени Сибирского экологического форума за разработку «Оценка экологического риска» (2017 г.).

С 2020 года сотрудниками лаборатории экологии человека и гигиены окружающей среды осуществляются исследования по оценке риска для здоровья населения от выбросов площадок ликвидации и рекультивации угольных разрезов и шахт Кузбасса в районах городов Новокузнецк, Прокопьевск,

Киселевск. Показано, что суммарные значения рисков хронической интоксикации, рассчитанные с учетом воздействия фоновых концентраций загрязняющих веществ, превышают приемлемый уровень. Но если учитывать только вклад деятельности по рекультивации и ликвидации горных выработок, то превышений приемлемых уровней рисков не наблюдается. Кроме того, в настоящее время проводятся работы по установлению корреляционно-регрессионных зависимостей между концентрациями загрязняющих примесей воздушного бассейна и метеорологическими факторами (температура и влажность воздуха, скорость ветра). Выявлены линейные корреляционные связи между метеорологическим параметром «скорость ветра» и уровнями загрязнения атмосферного воздуха фтористым водородом и взвешенными веществами, превышающими нормативные показатели. Также разрабатывается технология управления экологическим риском для здоровья населения на основе характеристики риска как количественного выражения степени риска для здоровья человека в результате воздействия загрязняющих веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагополучное состояние окружающей и производственной среды Кемеровской области является одним из основных факторов ухудшения состояния здоровья населения, требующим постоянного изучения для разработки системы профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья. В ближайшие годы лабораторией экологии человека и гигиены окружающей среды предполагается разработка методов оценки риска от воздействия выбросов предприятий по переработке и утилизации отходов. Совместно с сотрудниками Новосибирского института гигиены планируется проведение оценки риска для здоровья населения промышленных центров Новосибирской области. Перспективными исследовательскими работами лаборатории являются: определение корреляционно-регрессионных связей между уровнем загрязнения воздушного бассейна и вертикальными градиентами метеорологических параметров (температура воздуха, скорости ветра); применение методов многомерного статистического анализа для установления связей между экологическими факторами; составление алгоритмов оценки и управления риском для промышленных регионов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Golovkova NP, Tchebotaryov AG, Leskina LM, Khelkovsky-Sergeyev NA, Yerшов VP, Kotova NI, et al. Special industrial medicine as a basis for workers' health preservation. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2013; (6): 25-29. Russian (Головкова Н.П., Чеботарев А.Г., Лескина Л.М., Хелковский-Сергеев Н.А., Ершов В.П., Котова Н.И. и др.

- Отраслевая медицина труда как основа сохранения здоровья работающих //Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 6. С. 25-29.)
2. Izmerov NF. Health of able-bodied population in Russia. *Russian Journal of Occupational Health 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.)
 3. Savilov ED, Anganova EV, Ilna SV, Stepanenko LA. Technogenic environmental pollution and the public health: analysis and prognosis. *Hygiene and sanitation*. 2016; 95(6): 507-512. Russian (Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В., Степаненко Л.А. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз //Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 6. С. 507-512.)
 4. Rakhmanin YA, Novikov SM, Avaliani SL, Sinitsyna OO, Shashina TA. Actual problems of environmental factors risk assessment on human health and ways to improve it. *Health risk analysis*. 2015; (2): 4-11. Russian (Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани С.Л., Синицына О.О., Шашина Т.А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования //Анализ риска здоровью. 2015. № 2. С. 4-11.)
 5. Avaliani SL, Bezpal'ko LE, Bobkova TE, Mishina AL. The perspective directions of development of methodology of the analysis of risk in Russia. *Hygiene and sanitation*. 2013; 92(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. Т. 92, № 1. С. 33-35.)
 6. Blagodareva MS, Kornilkov AS, Yarushin SV, Malyh OL. On methodological approaches to evaluation of multifactor risk for population exposed to environmental hazards. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018; (11): 41-45. Russian (Благодарева М.С., Корнилков А.С., Ярушин С.В., Малых О.Л. О методических подходах к оценке многофакторных рисков для здоровья населения, подверженного неблагоприятному воздействию среды обитания человека //Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 11. С. 41-45.)
 7. 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 (Суржилов Д.В. Загрязнение окружающей среды промышленного центра металлургии как фактор риска для здоровья: дис. ... д-ра биол. наук. Новокузнецк, 2007. 364 с.)
 8. SanPiN 1.2.3685-21 «Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans». Entered on 01.03.2021. Russian (СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Введен 01.03.2021.) Available at: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (accessed 17.05.2021)
 9. Methods for calculating the dispersion of emissions of harmful (polluting) substances into the atmospheric air: Introduced from 6.06.17. Moscow, 2017. 110 p. Russian (Методы расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе: Введены с 06.06.2017. М., 2017. 110 с.)
 10. Guidelines for the assessment of the public health risk when exposed to chemicals polluting the environment G 2.1.10.1920-042. 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: P 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.)
 11. Guide on hygienic assessment of factors of working environment and work load. Criteria and classification of working conditions «G 2.2.2006-05». Moscow, 2005. 56 p. Russian (Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: P 2.2.2006-05. М., 2005. 56 с.)
 12. Mikhailits AP, Pershin AN, Tsigelnik MI, Alekseev VB, Kurakin VA. Calculation of individual risks of occupational chronic diseases and poisoning, safe work experience: methodological recommendations. Kemerovo, 2000. 28 p. Russian (Михайлуц А.П., Першин А.Н., Цигельник М.И., Алексеев В.Б., Куракин В.А. Расчет индивидуальных рисков профессиональных хронических заболеваний и отравлений, безопасного стажа работы: методические рекомендации. Кемерово, 2000. 28 с.)
 13. Zakharenkov VV, Danilov IP, Oleshchenko AM, Surzhikov DV, Kislitsyna VV, Shtaiiger VA. Estimation of carcinogenic risk for aluminium workers health. *Ural medical journal*. 2010; (11): 20-22. Russian (Захаренков В.В., Данилов И.П., Олещенко А.М., Суржилов Д.В., Кислицына В.В., Штайгер В.А. Оценка канцерогенного риска для здоровья работников алюминиевого производства //Уральский медицинский журнал. 2010. № 11. С. 20-22.)
 14. Bolshakov VV, Golikov RA, Surzhikov DV, Panaiotti EA. Analysis of the damage for communities health of industrial centre due atmospheric air pollution. *Life safety*. 2014; (4): 9-13. Russian (Большаков В.В., Голиков Р.А., Суржилов Д.В., Панаиотти Е.А. Анализ ущерба для здоровья населения промышленного центра от загрязнения атмосферного воздуха //Безопасность жизнедеятельности. 2014. № 4. С. 9-13.)
 15. Surzhikov DV, Surzhikov VD. Hygienic assessment of a health risk to the population of an industrial town from the influence of environmental factors. *Hygiene and sanitation*. 2007; (5): 32-34. Russian (Суржилов Д.В., Суржилов В.Д. Гигиеническая оценка риска нарушения здоровья населения промышленного города от воздействия факторов окружающей среды //Гигиена и санитария. 2007. № 5. С. 32-34.)
 16. Surzhikov VD, Surzhikov DV, Golikov RA. Atmospheric air pollution in an industrial city as the factor of non-carcinogenic risk for health of communities. *Hygiene and sanitation*. 2013; 92(1): 47-49. Russian (Суржилов В.Д., Суржилов Д.В.,

- Голиков Р.А. Загрязнение атмосферного воздуха промышленного города как фактор неканцерогенного риска для здоровья населения //Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 1. С. 47-49.)
17. Oleshchenko AM, Zakharenkov VV, Surzhikov DV, Kislitsyna VV, Korsakova TG. Evaluation of health risk in industrial workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; (5): 36-39. Russian (Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржилов Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Оценка риска нарушения здоровья работников промышленных предприятий //Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 36-39.)
 18. Surzhikov DV, Kislitsyna VV, Oleshchenko AM, Korsakova TG. Evaluating risk of occupational diseases formation in metallurgical industrial complex workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018; (6): 15-19. Russian (Кислицына В.В., Олещенко А.М., Суржилов Д.В., Корсакова Т.Г. Оценка риска формирования профессиональных заболеваний у работников металлургического комбината //Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 6. С. 15-19.)
 19. Golikov RA, Kislitsyna VV, Surzhikov DV, Oleshchenko AM, Mukasheva MA. Assessment of the impact of air pollution by heat power plant emissions on the health of the population of Novokuznetsk. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 348-352. Russian (Суржилов Д.В., Голиков Р.А., Кислицына В.В., Олещенко А.М., Мукашева М.А. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха выбросами предприятия теплоэнергетики на здоровье населения Новокузнецка //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 348-352.)
 20. Avaliani SL, Andrianova MM, Pechennikova EV, Ponomareva OV. Environment. Health risk assessment (world experience). М.: RCI Center for Operational Polygraphy, 1996. 159 p. Russian (Авалиани С.Л., Андрианова М.М., Печеникова Е.В., Пономарева О.В. Окружающая среда. Оценка риска для здоровья (мировой опыт). М.: Центр оперативной полиграфии RCI, 1996. 159 с.)
 21. Petrov VI, Avaliani SL, Latyshevskaya NI, Filatov BN, Gerusova GP, Vishnevetskaya LP. Environmental risk to public health. Volgograd: ИПК «Тсаритын», 2000. 80 p. Russian (Петров В.И., Авалиани С.Л., Латышевская Н.И., Филатов Б.Н., Герусова Г.П., Вишневецкая Л.П. Экологический риск для здоровья населения. Волгоград: ИПК «Царицын», 2000. 80 с.)
 22. Pavlovich LB, Medvedskaya EV, Surzhikov DV, Lupenko VG. Assessing the environmental risk of coke production. *Coke and Chemistry*. 2013; 56(5): 186-193. Russian (Павлович Л.Б., Медведская Е.В., Суржилов Д.В., Лупенко В.Г. Оценка экологического риска от производственной деятельности коксохимического производства //Кокс и химия. 2013. № 5. С. 33-40.)
 23. Pavlovich LB, Osokina AA, Surzhikov DV, Lupenko VG. Reducing environmental impact on the basis of risk calculations. *Coke and Chemistry*. 2016; 59(9): 353-361. Russian (Павлович Л.Б., Осокина А.А., Суржилов Д.В., Лупенко В.Г. Снижение давления на окружающую среду на базе расчетов экологического риска //Кокс и химия. 2016. № 9. С. 40-48.)
 24. Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Surzhikov DV, Kislitsyna VV, Korsakova TG. The risk of occupational disease incidence among the workers of ferrous metallurgy. *Metallurgist*. 2014; (10): 21-23. Russian (Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржилов Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Риск профессиональной заболеваемости работников черной металлургии //Металлург. 2014. № 10. С. 21-23.)

Сведения об авторах:

СУРЖИКОВ Дмитрий Вячеславович, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: ecologia_nie@mail.ru

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна, канд. мед. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

КОРСАКОВА Татьяна Георгиевна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

МОТУЗ Ирэна Юрьевна, ст. науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

ШТАЙГЕР Варвара Адамовна, науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

Information about authors:

SURZHNIKOV Dmitry Vyacheslavovich, doctor of biological sciences, docent, head of the laboratory of human ecology and environmental health, 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, leading researcher, laboratory of human ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

KORSAKOVA Tatyana Georgievna, candidate of biological sciences, leading researcher, laboratory of human ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of hygiene and occupational diseases, Novokuznetsk, Russia.

MOTUZ Irena Yuryevna, senior researcher, laboratory of human ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

SHTAIGER Varvara Adamovna, researcher, laboratory of human ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППГЗ
Тел. (8-384-3) 796-549 E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Статья поступила в редакцию 7.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-39-44

Информация для цитирования:

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ CYP1A1 И CYP1A2 У МОНГОЛОИДНОГО И ЕВРОПЕОИДНОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГА КУЗБАССА // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 39-44.

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет,
г. Новокузнецк, Россия

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ CYP1A1 И CYP1A2 У МОНГОЛОИДНОГО И ЕВРОПЕОИДНОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГА КУЗБАССА

Предмет исследования – частота встречаемости полиморфных вариантов генов CYP1A1 и CYP1A2 у коренного (шорцев) и пришлого (европеоидного) населения Кемеровской области.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов CYP1A1 (rs4646903) и CYP1A2 (rs762551) у коренного (шорцев) и пришлого (европеоидного) населения Кемеровской области для выявления специфики в их распределении среди разных этнических групп.

Методы исследования. Для генетических исследований проведен забор венозной крови у коренного (245 шорцев) и пришлого (48 русских) населения Горной Шории и в популяции г. Новокузнецка – 471 человек. Образцы ДНК выделены методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов CYP1A1 и CYP1A2 исследован методом ПЦР в реальном времени.

Основные результаты. Выявлены статистически значимые различия в распределении полиморфных вариантов генов CYP1A1 и CYP1A2 у коренного и пришлого европеоидного населения юга Кузбасса. Показано, что достаточно редкий генотип GG гена CYP1A1 встречается у шорцев в 3,5 раза чаще, чем у европеоидов, частота относительно редкого генотипа CC гена CYP1A2 у шорцев также в 1,5 раза выше по сравнению с европеоидным населением Горной Шории. Частота мутантного аллеля G гена CYP1A1 и «дикого» аллеля C гена CYP1A2 у шорцев также превышает аналогичные частоты у европеоидов в 3,48 и 1,09 раза соответственно.

Заключение. Полученные данные можно использовать при планировании и проведении генетико-эпидемиологических исследований, изучении ассоциаций данных маркеров с мультифакторными заболеваниями и расчете возможного индивидуального и популяционного риска, а также для разработки профилактических мер по сохранению здоровья населения с учетом этногенетической специфики региона.

Ключевые слова: гены CYP1A1; гены CYP1A2; генотипы; аллели; шорцы; европеоиды

Luzina F.A., Doroshilova A.V., Kazitskaya A.S., Gulyaeva O.N., Yadykina T.K., Zhukova A.G.

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

DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE CYP1A1 AND CYP1A2 GENES IN THE MONGOLOID AND CAUCASOID POPULATION OF THE SOUTH OF KUZBASS

The subject of the study was the frequency of occurrence of polymorphic variants of the CYP1A1 and CYP1A2 genes in the indigenous (Shor) and alien (Caucasoid) population of the Kemerovo region.

The objective was to study the frequency of occurrence of polymorphic variants of the CYP1A1 (rs4646903) and CYP1A2 (rs762551) genes in the indigenous (Shor) and alien (Caucasoid) population of the Kemerovo region to identify the specifics in their distribution among different ethnic groups.

Methods. For genetic studies, venous blood was taken from the indigenous (245 Shors) and alien (48 Russians) population of Gornaya Shoria and in the population of Novokuznetsk (471 individuals). DNA samples were isolated by phenol-chloroform extraction. The polymorphism of the CYP1A1 and CYP1A2 genes was studied by real-time PCR.

Main results. Statistically significant differences in the distribution of polymorphic variants of the CYP1A1 and CYP1A2 genes in the indigenous and alien Caucasoid population of the South of Kuzbass were revealed. It was shown that the relatively rare genotype GG of the CYP1A1 gene was found in Shors 3.5 times more often than in Caucasoids, and the frequency of occurrence of the relatively rare genotype CC of the CYP1A2 gene was also 1.5 times higher in Shors in comparison with the Caucasoid population of Gornaya Shoria. The frequency of the mutant allele G of the CYP1A1 gene and the «wild» allele C of the CYP1A2 gene in Shors also exceeded the similar frequencies in Caucasoids by 3.48 and 1.09 times, respectively.

Conclusion. The obtained data can be used in planning and conducting genetic and epidemiological investigations, studying the associations of these markers with multifactorial diseases and calculating the possible individual and population risk, as well as for developing preventive measures to preserve the health of the population, taking into account the ethno-genetic specifics of the region.

Key words: CYP1A1 genes; CYP1A2 genes; genotypes; alleles; Shors; Caucasoids

Организм человека постоянно подвергается воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе чужеродных соединений — ксенобиотиков. Система ферментов метаболизма ксенобиотиков представляет собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ. К ферментам I фазы биотрансформации ксенобиотиков относят цитохромы P450, насчитывающие около 250 различных видов. Цитохромы P450 участвуют в окислении не только полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), таких как бенз(а)пирен, нитрозамины — основных компонентов табачного дыма, но и важнейших для жизнедеятельности эндогенных соединений — стероидных гормонов, витаминов, жирных и желчных кислот, биогенных аминов и др. [1-3].

Предполагается, что различия в скорости деградации различных субстратов ферментами метаболизма могут лежать в основе неодинаковой восприимчивости к ряду заболеваний. В настоящее время накоплено значительное число данных об участии полиморфных генов системы биотрансформации ксенобиотиков в формировании предрасположенности к мультифакторной патологии и индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам [3-8], однако информация об этногенетической специфике системы метаболизма ксенобиотиков ограничена [9-11].

Кузбасс относится к числу высокоурбанизированных, густонаселенных (27,94 чел./км²) территорий РФ. Доля горожан от общей численности населения области (2633446 человек) на 01.01.2021 составляет 86,06 %. По уровню урбанизации область занимает первое ранговое место в Сибирском федеральном округе (СФО) и четвертое — в РФ. Одним из самых урбанизированных этносов среди коренных малочисленных народов РФ являются шорцы Кемеровской области. По данным Всероссийской переписи населения 2010 г., общая численность шорцев Кузбасса составляла 10672 человека, из них 76,3 % — жители городов и поселков городского типа. Основная территория проживания шорцев — Горная Шория, включающая Таштагольский, Междуреченский, Мысковский, Новокузнецкий и другие районы юга Кузбасса.

Негативная сторона урбанизации связана с увеличением антропогенной нагрузки на окружающую среду, приводящей к экологическому неблагополучию территории. Сильному техногенному воздействию подвергается большая часть территории Кузбасса. Только 30 % территории области, где проживает 5-10 % населения, соответствуют удовлетворительным экологическим условиям. Всего на территории Кемеровской области действует около 1,5 тысяч предприятий, контролируемых по выбросам загрязняющих веществ. Это предприятия черной и цветной металлургии, угледобычи, теплоэнергетики, химии, машиностроения и металлообработки, стройиндустрии, большое количество котельных и др. По уровню загрязнения

окружающей среды Кемеровская область занимает второе место в СФО после Красноярского края [12].

Известно, что представители разных этнических групп обладают неодинаковой чувствительностью к воздействию на организм неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов.

В условиях экологического кризиса в Кузбассе актуальным является изучение распределения полиморфизмов генов метаболизма ксенобиотиков, в том числе *CYP1A1* и *CYP1A2*, с учетом этнического состава населения.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов *CYP1A1* (*rs4646903*) и *CYP1A2* (*rs762551*) у коренного (шорцев) и пришлого (европеоидного) населения Кемеровской области для выявления специфики в их распределении среди разных этнических групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для генетических исследований в 2010-2017 гг. в экспедиционных условиях проведен забор крови у шорцев и русских, проживающих в Таштагольском, Междуреченском и Мысковском районах Горной Шории Кемеровской области. Объем выборки шорцев составил 244 человека, русских — 48 человек.

Выборка из популяции г. Новокузнецка (471 человек) представлена работниками основных отраслей промышленности Кемеровской области (металлургической и угольной), проходившими периодические медицинские осмотры в клинике ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний». Подавляющая часть населения города — лица европейского происхождения, что позволило нам условно считать популяцию г. Новокузнецка «европеоидной». У всех обследуемых произведен забор венозной крови с последующим выделением ДНК методом фенол-хлороформной экстракции и генотипированием полиморфных вариантов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* методом ПЦР в реальном времени. Детекция проводилась на амплификаторе «ДТпрайм 4» с использованием наборов реагентов ООО «СибДНК». Частоту аллелей и генотипов локуса *rs4646904* гена *CYP1A1* и локуса *rs762551* гена *CYP1A2* рассчитывали по кодоминантному типу наследования. Соответствие фактического распределения полиморфных вариантов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* теоретически ожидаемому определено согласно закону Харди–Вайнберга. Различия в распределении генотипов между этническими группами оценивали с использованием χ^2 Пирсона.

Вычисления проводили с помощью пакета программ SPSS 21.0. В качестве сравнения привлечены данные литературы по русским, татарам, башкирам, проживающим в Республике Башкортостан [7], казахам и русским Казахстана [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частоты аллелей, генотипов и уровня гетерозиготности локуса *rs 4646903* гена *CYP1A1* (3798T>C) у шорцев, русских и в популяции г. Новокузнецка представлено в таблице 1.

В результате проведенного исследования было выявлено преобладание у шорцев гомозиготного генотипа AA гена *CYP1A1* с частотой 0,647, частота мутантного генотипа GG – 0,0367.

Сравнение распределения частот генотипов AA, AG, GG гена *CYP1A1* у шорцев и европеоидного населения показало, что достаточно редкий генотип GG у шорцев представлен в 3,5 раза чаще, чем у русских Горной Шории и в популяции Новокузнецка. Данный полиморфизм может быть достаточно информативным в дифференциации монголоидных и европеоидных групп населения. Уровень гетерозиготности, характеризующий внутривнутрипопуляционное генное разнообразие (Hs), у шорцев статистически значимо выше, чем в этнической группе русских, что обеспечивает большие возможности для сохранения редкого мутантного аллеля G гена *CYP1A1* в шорской популяции.

Важно отметить, что фактическое распределение частот генотипов исследуемого локуса (*rs 4646903* гена *CYP1A1*) во всех сравниваемых этнических группах не отличается от теоретически ожидаемого, то есть соответствует выполнению условий закона Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,0052-0,6518$; $p > 0,005$). Ненарушенное равновесие указывает на репрезентативность выборки и косвенно – на адаптацию этнических групп к действию токсичных экзогенных и эндогенных веществ.

Среди существующих полиморфизмов гена *CYP1A2* особенно выделяют SNP в интроне 1, свя-

занный с заменой C163>A (*rs762551*). Ген *CYP1A2* цитохрома P450 участвует в метаболизме многих классов лекарственных препаратов, активации некоторых ароматических аминов табачного дыма и промышленного смога, являясь одним из ключевых ферментов химического канцерогенеза. Мутантный вариант гена *CYP1A2*1F* обуславливает повышенную индукцию фермента. К интенсивным метаболитам принято относить носителей только гомозиготного варианта мутантного аллеля A (*1F). Медленными метаболитами считаются оба варианта: гетерозиготный AC и гомозиготный CC [3]. Среди коренного шорского населения они составляют 40,57 %, 48,36 % и 11,07 % соответственно. В наших исследованиях частота «дикого» аллеля C у шорцев составила 0,352, а частота мутантного аллеля в 1,8 раз выше – 0,647. Показано, что частота относительно редкого генотипа CC (слабого метаболитера) у шорцев в 1,5 раза выше по сравнению с европеоидным населением Горной Шории и популяцией г. Новокузнецка (табл. 2).

Для сравнения собственных результатов с данными других авторов были использованы сведения о распределении полиморфизмов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* в этнических группах татар, башкир, казахов, русских Республик Башкортостан и Казахстан [7, 11]. В распределении генотипов гена *CYP1A1* выявлены статистически значимые различия между русской этнической группой Казахстана с казахами и популяцией г. Новокузнецка ($\chi^2 = 24,097$, $p = 0,000$ и $\chi^2 = 27,663$, $p = 0,000$, соответственно). Кроме того, обнаружены статистически значимые межэтнические различия в частоте встречаемости гомозиготного генотипа по мутантному аллелю G гена *CYP1A1* ($\chi^2 = 41,492$,

Таблица 1
Распределение аллелей и генотипов локуса I фазы биотрансформации ксенобиотиков CYP1A1 (rs 4646903)
в этнических группах
Table 1
Distribution of alleles and genotypes of the phase I locus of biotransformation of CYP1A1 xenobiotics (rs 4646903)
in ethnic groups

Этнос	Ген	Генотип	Абс. числ.	Частота генотипа	Частота аллеля	Теоретически	Теоретически	Гетерозиготность	Хи-квадрат
						ожидаемая частота генотипа	ожидаемое число лиц с данным генотипом		
Шорцы Горной Шории	CYP1A1	AA (TT)	161	0,6572	0,8102	0,6564	160,83	-	0,0002
		AG (CT)	75	0,3061	-	0,30755	75,35	0,3076	0,0016
		GG (CC)	9	0,0367	0,1898	0,03602	8,83	-	0,0035
		Всего	245	1	1	1	245	-	0,0053
Русские Горной Шории	CYP1A1	AA (TT)	38	0,8837	0,9419	0,8871	38,15	-	0,00055
		AG (CT)	5	0,1163	-	0,1095	4,71	0,1095	0,01794
		GG (CC)	0	0	0,0581	0,0034	0,15	-	0,14535
		Всего	43	1	1	1	43	-	-
Популяция г. Новокузнецк	CYP1A1	AA (TT)	353	0,8959	0,9454	0,8938	352,2	-	0,0019
		AG (CT)	39	0,099	-	0,1032	40,6	0,1032	0,0673
		GG (CC)	2	0,0051	0,0546	0,003	1,2	-	0,5826
		Всего	394	1	1	1	394	-	0,6518

Таблица 2
 Распределение аллельных вариантов гена *CYP1A2*1F* (rs762551) в этнических группах шорцев, татар, башкир и русских
 Table 2
 Distribution of allelic variants of the *CYP1A2*1F* gene (rs762551) in the ethnic groups of Shors, Tatars, Bashkirs and Russians

Этнос	Ген	Генотип	Абс. числ.	Частота генотипа	Частота аллеля	Теоретически ожидаемая частота генотипа	Теоретически ожидаемое число лиц с данным генотипом	Гетерозиготность	Хи-квадрат
Шорцы Горной Шории	<i>CYP1A2</i>	CC	27	0,1107	0,3525	0,1242	30,31	-	0,3618
		CA	118	0,4836		0,4565	111,38	0,4565	0,3938
		AA	99	0,4057	0,6475	0,4193	102,31	-	0,1072
		Всего	244	1	1	1	244	-	0,8628
Русские Горной Шории	<i>CYP1A2</i>	CC	4	0,0833	0,2813	0,0791	3,8	-	0,0109
		CA	19	0,3958		0,4043	19,4	0,4043	0,0085
		AA	25	0,5209	0,7188	0,5166	24,8	-	0,0017
		Всего	48	1	1	1	48	-	0,0211
Популяция г. Новокузнецка	<i>CYP1A2</i>	CC	41	0,087	0,3248	0,1056	49,7	-	1,5231
		CA	224	0,4756		0,4386	206,6	0,4386	1,4657
		AA	206	0,4374	0,6752	0,4558	214,7	-	0,3526
		Всего	471	1	1	1	471	-	3,3414
Татары [Кочетова О.В. с соавт., 2019]	<i>CYP1A2</i>	CC	24	0,098	0,3306	0,1093	26,78	-	0,2885
		CA	114	0,4653		0,4426	108,44	0,4426	0,285
		AA	107	0,4367	0,6694	0,4481	109,78	-	0,0704
		Всего	245	1	1	1	245	-	0,6439
Башкиры [Кочетова О.В. с соавт., 2019]	<i>CYP1A2</i>	CC	16	0,1135	0,383	0,1467	20,68	-	1,0595
		CA	76	0,539		0,4726	66,64	0,4726	1,3152
		AA	49	0,3475	0,617	0,3807	53,68	-	0,4082
		Всего	141	1	1	1	141	-	2,7828
Русские Башкортостана [Кочетова О.В. с соавт., 2019]	<i>CYP1A2</i>	CC	52	0,1711	0,4145	0,1718	52,22	-	0,001
		CA	148	0,4868		0,4854	147,55	0,4854	0,0014
		AA	104	0,3421	0,5855	0,3428	104,22	-	0,0005
		Всего	304	1	1	1	304	-	0,0028

$p = 0,000$) между шорцами Кемеровской области (0,0367) и казахами (0,0789), несмотря на то что они относятся к одному и тому же южно-сибирскому расовому типу.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *CYP1A2* (rs762551, C163>A) не показал статистически значимых различий между монголоидными группами шорцев, татар и башкир. В то же время в пределах одного этноса наблюдается значительная изменчивость изученных молекулярно-генетических маркеров. Так, русская этническая группа Кемеровской области статистически значимо отличается более высокой частотой мутантного аллеля A гена *CYP1A2*1F* по сравнению с русскими Республики Башкортостан ($\chi^2 = 15,105$, $p = 0,000$), что свидетельствует о повышенной индукции фермента у первых и позволяет предположить у них более высокий уровень образования промежуточных активных токсичных метаболитов. Известно, что повышенная активность ферментов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков в сочетании с низкой активностью ферментов второй фазы может способствовать усилению восприимчи-

вости к воздействию на организм неблагоприятных факторов окружающей среды [3].

Анализ данных, представленных в таблице 2, показывает, что во всех этнических группах в распределении частот генотипов соблюдается равновесие Харди–Вайнберга, уровень гетерозиготности имеет близкие значения и варьирует от 0,44 у татар до 0,48 у русских.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлены существенные межэтнические и внутриэтнические различия в распределении частот аллелей полиморфных маркеров генов *CYP1A1* (rs4646903) и *CYP1A2* (rs762551) в этнических группах монголоидного и европеоидного населения юга Кузбасса. Выборка шорцев, представленная из основных ареалов расселения, позволила определить их место в системе других этнических групп. Результаты типирования могут быть использованы в исследовании возможных ассоциаций между полиморфными вариантами генов первой фазы метаболизма ксенобиотиков

CYP1A1 и CYP1A2 с заболеваниями в изученных группах населения. Полученные данные необходимо учитывать при реализации фармакогенетики в регионе с неоднородным этническим составом.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Danielson P. The cytochrome P450 super family: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr. Drug Metab.* 2002; 3(6): 561-597.
2. Rollinson S, Levene A, Mensah F, Roddam P, Allan J, Diss T et al. Gastric marginal zone lymphoma is associated with polymorphisms in genes involved in inflammatory response and antioxidative capacity. *Blood.* 2003; 102(3): 1007-1011.
3. Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. Baranov VS editor. SPb.: N-L Publ., 2009. 528 p. Russian (Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины /под ред. В.С. Баранова. Спб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.)
4. Kolbasko AV, Luzina FA, Doroshilova AV, Smirnov VYu, Gulyaeva ON, Kazitskaya AS. On the possible relationship of hereditary polymorphism of the genes of biotransformation of xenobiotics GSTM1 and GSTM2 with oncopathology in the indigenous and alien population of Novokuznetsk, Kemerovo region. *Medical genetics.* 2015; 14(3-153): 16. Russian (Колбаско А.В., Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Смирнов В.Ю., Гуляева О.Н., Казицкая А.С. К вопросу о возможной связи наследственного полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1 и GSTM2 с онкопатологией у коренного и пришлого населения г. Новокузнецка Кемеровской области //Медицинская генетика. 2015. Т. 14, № 3(153). С. 16.)
5. Ostaptsseva AV, Shabal'din AV, Zorkoltseva IV, Glushkov AN, Druzhinin VG, Ageeva TN. Genetic polymorphism of the CYP1A2 gene in Teleuts and Shors of the Kemerovo region. *Medicine in Kuzbass.* 2006; 5(1): 10-12. Russian (Остапцева А.В., Шабалдин А.В., Зоркольева И.В., Глушков А.Н., Дружинин В.Г., Агеева Т.Н. Генетический полиморфизм гена CYP1A2 у телеутов и шорцев Кемеровской области //Медицина в Кузбассе. 2006. Т. 5, № 1. С. 10-12.)
6. Tserokina AV, Ponasenko AV, Shabal'din AV. Analysis of the interconnection of the GSTP1, CYP1A1, CYP1A2 genes in children with congenital heart defects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020; 65(3): 39-43. Russian (Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Шабалдин А.В. Анализ взаимосвязей генов GSTP1, CYP1A1, CYP1A2 у детей с врожденными пороками сердца //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 3. С. 39-43.)
7. Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, Viktorova TV, Mustafina OE. Analysis of polymorphic loci of genes of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan. *Research Results in Biomedicine.* 2019; 5(2): 22-33. Russian (Кочетова О.В., Коротина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах Республики Башкортостан //Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 2. С. 22-33.)
8. Noskova IN, Artyumuk NV, Gulyaeva LF. Polymorphism of CYP1A1, CYP1A2, CYP19, and SULT1A1 genes in women with early miscarriage. *Fundamental and clinical medicine.* 2019. 4(4): 47-57. Russian (Носкова И.Н., Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 4. С. 47-57.)
9. Kantemirova BI, Alieva ZG, Griganov VI, Sychev DA, Starodubtsev AK. The importance of studying the polymorphism of the CYP1A2 gene in children of different ethnic groups. *Natural Sciences.* 2012; (2-39): 111-118. Russian (Кантемирова Б.И., Алиева З.Г., Григанов В.И., Сычев Д.А., Стародубцев А.К. Важность изучения полиморфизма гена CYP1A2 у детей разных этнических групп //Естественные науки. 2012. № 2 (39). С. 111-118.)
10. Korytina G, Kochetova O, Akhmadishina L, Viktorova E, Viktorova T. Polymorphisms of cytochrome P450 genes in three ethnic groups from Russia. *Balkan Med J.* 2012; 29(3): 252-260.
11. Khanseitova AK, Nigmatova VG, Khodaeva AJu, Talaeva ShZh, Balmukhanov TS, Aitkhozhina NA. Ethnic specificities of the CYP1A1 and CYP1B1 genes polymorphisms associations with breast cancer in Kazakhstan. *Reports of National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.* 2013; (1): 63-71. Russian (Хансеитова А.К., Нигматова В.Г., Ходаева А.Ю., Талаева Ш.Ж., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А. Этнические особенности ассоциаций полиморфизмов генов CYP1A1 и CYP1B1 с раком молочной железы в Казахстане //Доклады национальной академии наук Республики Казахстан. 2013. № 1. С. 63-71.)
12. Report on the state and protection of the environment of Kemerovo Oblast – Kuzbass in 2020. Kemerovo, 2021. 240 p. Russian (Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области – Кузбасса в 2020 году. г. Кемерово, 2021. 240 с.) Available at: http://kuzbasseco.ru/wp-content/uploads/2021/04/doklad_2020.pdf (accessed 28.06.2021)

Сведения об авторах:

ЛУЗИНА Фаина Анисимовна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: luzina45@mail.ru

Information about authors:

LUZINA Faina Anisimovna, candidate of biological sciences, leading researcher, molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: luzina45@mail.ru

ДОРОШИЛОВА Анастасия Викторовна, врач первой категории, врач-рентгенолог, рентгенологическое отделение, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: doroshilova_av@mail.ru

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

ГУЛЯЕВА Ольга Николаевна, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия; зав. кафедрой естественно-научных дисциплин, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО КемГУ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: nyura_g@mail.ru

DOROSHILOVA Anastasia Viktorovna, the first category doctor, radiologist, x-ray department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: doroshilova_av@mail.ru

KAZITSKAYA Anastasiya Sergeevna, candidate of biological sciences, senior researcher, molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

GULYAEVA Olga Nikolaevna, senior researcher, molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: gulyaich1973@mail.ru

YADYKINA Tatyana Konstantinovna, candidate of biological sciences, leading researcher, molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biological sciences, docent, head of the molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; head of the sub-department for natural science disciplines, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura_g@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЛУЗИНА Фаина Анисимовна, 654041, Россия, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППГЗ

Тел: 8 (3843) 77-42-45 E-mail: luzina45@mail.ru

Статья поступила в редакцию 8.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-45-49

Информация для цитирования:

Флейшман А.Н. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И УПРАВЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЧЕЛОВЕКА В КЛИНИКЕ И НА ПРОИЗВОДСТВЕ (К 45-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИИ ПРИКЛАДНОЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ НИИ КППЗ) // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 45-49.

Флейшман А.Н.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И УПРАВЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЧЕЛОВЕКА В КЛИНИКЕ И НА ПРОИЗВОДСТВЕ (К 45-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИИ ПРИКЛАДНОЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ НИИ КППЗ)

В статье рассмотрены фундаментальные и прикладные исследования, проводившиеся в лаборатории прикладной нейрофизиологии НИИ КППЗ в течение 45 лет. Освещена эволюция методических подходов в научных исследованиях, основные публикации, патенты, научные достижения, международные связи и дальнейшие перспективы.

Ключевые слова: нейрофизиологический анализ; лаборатория прикладной нейрофизиологии; научные достижения.

Fleishman A.N.

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

NEUROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS AND MANAGEMENT OF THE HUMAN FUNCTIONAL STATE IN THE CLINIC AND AT WORK (TOWARDS THE 45TH ANNIVERSARY OF THE ESTABLISHMENT OF THE APPLIED NEUROPHYSIOLOGY LABORATORY AT THE RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX PROBLEMS OF HYGIENE AND OCCUPATIONAL DISEASES)

The article considers fundamental and applied studies in the applied neurophysiology laboratory of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases for 45 years. The article highlights the evolution of the methodological approaches in scientific researches, the main publications, patents, scientific achievements, international relations as well as future prospects.

Key words: neurophysiological analysis; applied neurophysiology laboratory; scientific achievements

Научная лаборатория нейрофизиологии была создана в 1977 г. вместе с открытием института. Для ее организации был приглашен старший научный сотрудник филиала Новосибирского НИИТО и заведующий лабораторией клинической нейрофизиологии 29 больницы г. Новокузнецка при кафедре нейрохирургии ГИДУВа кандидат медицинских наук Арнольд Наумович Флейшман, имевший опыт организации лабораторий и преподавательской работы на первом в стране цикле усовершенствования врачей по клинической нейрофизиологии и электроэнцефалографии. Задачи лаборатории НИИ КППЗ – проведение фундаментальных и прикладных нейрофизиологических исследований во взаимодействии с лабораториями социал-гигиенических исследований и в области клинко-профпатологической деятельности института. Методическая основа исследований включала современные клинко-физиологические и нейропсихологические методики, методы анализа медленноволновых процессов гемоди-кардиодинамики с использованием многофакторных, спектральных и нелинейных методов анализа.

В лаборатории выполнено несколько крупных государственных тем, ведущей из которых была «Комплексное гигиеническое и клинко-физиологическое изучение состояния здоровья операторов

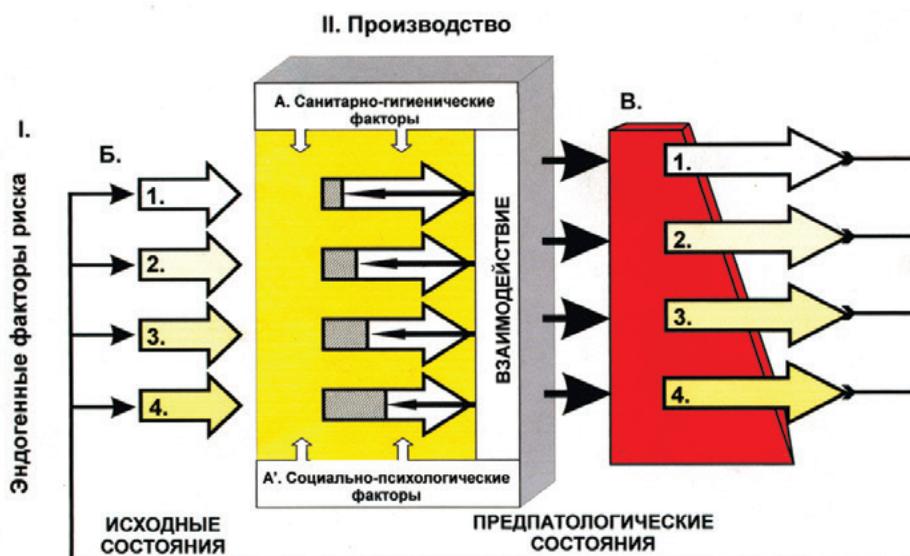
промышленных предприятий с целью создания средств и способов сохранения здоровья и коррекции патологических состояний». Это крупная государственная заказная тема, к исполнению которой были привлечены пять лабораторий Института и лаборатории двух медсанчастей промышленных предприятий г. Новокузнецка. Были изучены механизмы развития пред- и патологических состояний у операторов в условиях хронического производственного стресса, усовершенствованы методы диагностики и профилактики. Модель, или схема, формирования этих состояний показана на рисунке.

Результаты этих исследований были внедрены на государственном уровне у операторов подводного флота [1].

В этой работе впервые в России выдвинута проблема патофизиологии труда. На примере формирования артериальной гипертензии у операторов металлургического завода из обследованных 280 человек найдено, что артериальная гипертензия формировалась у 70 % операторов. Сопутствующие заболевания – неврозы, астенические состояния, заболевания пищеварительной системы. Совместно с Институтом мозга (Санкт-Петербург) эта работа была дополнена уникальными исследованиями измененных состояний сознания при профессиональ-

Рисунок
Влияние факторов среды малой интенсивности на функциональное состояние операторов (1983–1984 гг.)
Picture
Influence of low-intensity environmental factors on the functional state of operators (1983–1984)

СХЕМА ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РАБОЧИХ ОПЕРАТОРОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ И ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ ВЛИЯНИЯ СРЕДЫ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ



Примечание: 1, 2, 3, 4 – группы диспансерного наблюдения (1 – здоровые, 2 – лица с функциональными нарушениями, 3 – лица с начальными проявлениями нейросоматической патологии, 4 – операторы с хроническими заболеваниями соматической сферы).

Note: 1, 2, 3, 4 – groups of regular medical check-up (1 – healthy subjects, 2 – subjects with functional disorders, 3 – subjects with initial manifestations of neurosomatic pathology, 4 – operators with chronic somatic diseases).

ной деятельности рабочих операторов в ночные смены [2].

Были не только изучены механизмы формирования патологических состояний при операторской деятельности, но и разработаны системы коррекции, реабилитации и профилактики этих состояний.

В эти же годы в лаборатории разрабатываются и внедряются методы спектрального анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) в виде экспресс-ди-

агностики гормонального и вегетативного обеспечения на основе медленных волновых процессов кардиодинамики [3].

На этой методической основе были начаты работы в области репродуктивного здоровья и нейровегетативного обеспечения беременности и родов. Тема репродуктивного здоровья становится одной из ведущих в НИИ КППЗ в течение многих лет и оформлена в виде государственного заказа в

2001-2003 гг. как тема СО АМН. Впервые на основе анализа ВРС найдены новые прогностические ВРС-признаки нормального развития беременности и ее осложнений. Получено 4 патента. Внедрение новых методов диагностики и прогноза течения беременности и родов на основе анализа вегетативного обеспечения организма и ВРС привело к значительному снижению осложнений беременности и уменьшению оперативного родоразрешения с 15 % до 6 % в роддоме № 3 г. Новокузнецка. Эти методы также успешно внедрены в деятельность центра родовспоможения в г. Перми [4]. Была защищена кандидатская диссертация «Особенности нейровегетативной регуляции при нормальной и осложненной беременности (на основе спектрального компьютерного анализа кардиоритма матери)» [5, 6].

Организационно и финансово исследования по репродуктивному здоровью в Институте были расширены созданием на базе лаборатории городского Центра диагностики и коррекции нейровегетативных и пароксизмальных состояний, в дальнейшем перешедшим в структуру института. Под руководством заведующего лабораторией физиологии профессора Флейшмана А.Н. по этой проблеме были защищены докторская и две кандидатских диссертации. Опубликована первая в стране монография по медленноволновым процессам гемо- и кардиодинамики, которая активно цитируется в нашей стране и за рубежом [7]. В монографии новые данные результатов исследования излагаются в трех разделах книги: в методических аспектах, поведении медленноволновых колебаниях гемо- и кардиодинамики при различных формах деятельности и в большом разделе клинических приложений (в области неврологии, терапии, онкологии, патологии беременности и родов, санаторно-курортном лечении). Исследованы изменения медленных колебаний гемодинамики в условиях напряженного умственного труда и развитии энергодифицитных синдромов.

Лаборатория становится инициатором проведения первых в стране международных симпозиумов и школ по медленноволновым процессам в физиологии и медицине и использованию методов нелинейной динамики в анализе динамических физиологических процессов (1994-2015 гг.). В этих конференциях принимали участие исследователи 15 городов страны и зарубежные исследователи США, Германии, Литвы, Финляндии, Японии, Англии. Материалы конференции в виде полных статей были опубликованы в материалах симпозиумов (1997-2015 гг.).

В 2009 году была опубликована первая в стране монография по нелинейным аспектам анализа ВРС: «Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике» (Флейшман А.Н., Новосибирск, СО РАН; 2009. 194 с. [7]). В книге обобщен мировой и отечественный опыт применения методов нелинейной динамики к анализу ВРС. Важным достоинством новой монографии является то, что удалось органично объединить традиционные подходы к

анализу ВРС и методы нелинейной динамики в единую целостную систему представлений о ВРС как о процессе, содержащем в себе огромные запасы информации о природе такой сложной системы, которой является живой организм.

Переход лаборатории на новую научную платформу нелинейного анализа сопровождался тесным сотрудничеством с университетами Новокузнецка, Саратова, а также зарубежными исследователями (Goldberger A., Stein P.K. — США, Yamamoto Y. — Япония, Voss A. — Германия).

Исследования нейровегетативной регуляции при артериальной гипертензии улучшили выбор медикаментозной терапии при нормальном качестве жизни [8].

В 2000 году лаборатория принимала участие в разработке всероссийских рекомендаций по использованию ВРС в медицинской практике. Была опубликована новая классификация ВРС и синдромологический подход в оценке функционального состояния и вегетативного обеспечения человека [9].

За последние 10 лет в лаборатории развиваются новые перспективные направления в области изучения на основе ВРС синкопальных состояний. Исследуются нейромышечная патология и последствия воздействия неблагоприятных факторов производства в угольной промышленности, в частности вибрационной патологии. Изучается роль центральных механизмов нейровегетативной регуляции в формировании и коррекции периферических неврологических нарушений, значение нефармакологических методов коррекции болевых и метаболических нарушений на основе транскраниальной магнитной стимуляции и дистантного ишемического прекондиционирования [10].

Настоящий период работы лаборатории характеризуется активными исследованиями пароксизмальных состояний, нейромышечной патологии и болевых синдромов, а также методов нефармакологической коррекции нейровегетативных нарушений при полиневропатии, вибрационной патологии на основе дистантного ишемического прекондиционирования и транскраниальной магнитной стимуляции. Выполняются две кандидатские диссертации, посвященные этой проблеме. Разработаны нейрофизиологические модели роли префронтальной области центральной нервной системы в диагностике и коррекции клинических проявлений и коррекции болевых синдромов на основе транскраниальной магнитной стимуляции.

Плеяда учеников свидетельствует о создании научной школы под руководством заведующего лабораторией прикладной нейрофизиологии НИИ КППЗ. Сотрудниками лаборатории опубликовано более 200 статей, получено 13 патентов РФ по способам диагностики и коррекции нейровегетативных нарушений в клинике и на производстве. Междисциплинарные исследования, посвященные роли центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой и нейромышечной систем, продолжа-

ют развиваться и имеют большие перспективы. Лаборатория успешно сотрудничает с лабораториями и кафедрами университетов Москвы, Томска, Новокузнецка, Бристоля (Англия), Израйля в области диагностики и профилактики сердечно-сосудистой патологии [11, 12]. Деятельность лаборатории отмечена отечественными и международными наградами.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Fleishman AN. Psychophysiological aspects of studying the influence of professional activity and the environment on the health of workers of operators. In: *Socio-hygienic problems of health protection of workers of industrial enterprises: the abstracts of reports of the All-Union Scientific Conference, Novosibirsk*. Novosibirsk, 1985. P. 141-142. Russian (Флейшман А.Н. Психофизиологические аспекты изучения влияния профессиональной деятельности и окружающей среды на здоровье рабочих операторов //Социально-гигиенические проблемы охраны здоровья рабочих промышленных предприятий: тез. докл. Всесоюз. науч. конф., г. Новосибирск, 24-25 сентября 1985 г. Новосибирск, 1985. С. 141-142.)
2. Fleishman AN, Tarasov SP, Spivak DL. Physiological and linguistic analysis of altered States of consciousness operators of metallurgical production. *Bulletin of the Siberian branch of the USSR Academy of Medical Sciences*. 1991; 11(4): 93-96. Russian (Флейшман А.Н., Тарасов С.П., Спивак Д.Л. Физиолого-лингвистический анализ измененных состояний сознания у операторов металлургического производства //Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР. 1991. Т. 11, № 4. С. 93-96.)
3. Fleishman AN. Slow fluctuations in hemodynamics: theory, practical application in clinical medicine and prevention. Novosibirsk: Publ. company «Наука», 1999. 264 p. Russian (Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики: теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Изд-во «Наука», 1999. 264 с.)
4. Katashinskaya-Zvezdina EV, Bakanina NA, Statnih NV, Zvezdin VN. Evaluation of the effectiveness of different support options for pregnant women with low-energy state using the analysis of psychoemotional status, level of neuro-vegetative regulation and system diagnostics elemental exchange. In: *Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in physiology and medicine: collection of scientific papers of the VII All-Russian Symposium and the V school-seminar with international participation*. Novokuznetsk: SibSIU Publ., 2015. P. 126-137. Russian (Каташинская-Звездина Е.В., Баканина Н.А., Статных Н.В. Звездин В.Н. Оценка эффективности различных вариантов сопровождения беременных женщин с низкоэнергетическим состоянием с использованием анализа психоэмоционального статуса, уровня нейро-вегетативной регуляции и системной диагностики элементного обмена //Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине: сб. науч. тр. VII Всерос. симп. и V Школы-семинара с междунар. участием. Новокузнецк: Изд. центр СибГИУ, 2015. С. 126-137.)
5. Kleshchenogov SA, Fleishman AN. Neurohumoral relationships in physiologically occurring pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2001; 1(3): 25-31. Russian (Клещеногов С.А., Флейшман А.Н. Нейрогуморальные взаимоотношения при физиологически протекающей беременности //Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. Т. 1, № 3. С. 25-31.)
6. Gulik VF, Neretin KN, Fleishman AN, Mainagashev SS, Gulik MV, Goloshchapov AA. Childbirth in indicators of slow fluctuations of hemodynamics (mcg) and determination of conditions for violations of the regime of self-organization and regulation of the birth process. In: *Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics of chaos and fractals in physiology and medicine: Materials of the III All-Russian Symposium with international participation and the school-seminar, Novokuznetsk, May 21-25, 2001*. Novokuznetsk, 2001. P. 117-126. Russian (Гулик В.Ф., Неретин К.Н., Флейшман А.Н., Майнагашев С.С., Гулик М.В., Голощяпов А.А. Роды в показателях медленных колебаний гемодинамики (мкг) и определение условий нарушений режима самоорганизации и регуляции процесса родов //Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики хаоса и фракталов в физиологии и медицине: Матер. III Всерос. симп. с междунар. участием и школы-семинара, г. Новокузнецк, 21-25 мая 2001 г. Новокузнецк, 2001. С. 117-126.)
7. Fleishman AN. Heart rate variability and slow fluctuations in hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice. Novosibirsk: SB RAS Publ., 2009. 194 p. Russian (Флейшман А.Н. Вариабельность сердечного ритма и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. 194 с.)
8. Filimonov SN, Fleishman AN, Naumova VV. Indicators of quality of life and neurovegetative support when choosing pathogenetic therapy for arterial hypertension. In: *Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in physiology and medicine: materials of the IV All-Russian Symposium with international participation and the II school-seminar, Novokuznetsk, May 24-27, 2005*. Novokuznetsk, 2005. P. 219-223. Russian (Филимонов С.Н., Флейшман А.Н., Наумова В.В. Показатели качества жизни и нейровегетативного обеспечения при выборе

патогенетической терапии артериальной гипертензии //Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине: матер. IV Всерос. симп. с междунар. участием и II школы-семинара, Новокузнецк, 24-27 мая 2005 г. Новокузнецк, 2005. С. 219-223.)

9. Baevsky RM, Ivanov GG, Chireikin LV, Gavrilushkin AP, Dovgalevsky PYa, Kukushkin YuA et al. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (methodological recommendations). *Bulletin of Arrhythmology*. 2001; (24): 65-87. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалеvский П.Я., Кукушкин Ю. А. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (метод. реком.) //Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65-87.)
10. Gidayatova MO, Martynov ID, Yamshchikova AV, Fleishman AN. Substantiation of the use of indices of the heart rate variability in predicting the development of polyneuropathies in workers of coal enterprises. *Hygiene and sanitation*. 2020; 99(7): 688-692. Russian (Гидаятова М.О., Мартынов И.Д., Ямщикова А.В., Флейшман А.Н. Обоснование использования показателей вариабельности ритма сердца при прогнозировании развития полинейропатии у работников угольных предприятий //Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 7. С. 688-692.)
11. Abdul-Ghani S, Fleishman AN, Khaliulin I, Meloni M, Angelini GD, Suleiman MS. Remote ischemic preconditioning triggers changes in autonomic nervous system activity: implications for cardioprotection. *Physiological reports*. 2017; 5(3): e13085.
12. Khaliulin I, Fleishman AN, Shumeiko NI, Korablina TV, Petrovskiy SA, Ascione R et al. Neuro-autonomic changes induced by remote ischemic preconditioning (RIPC) in healthy young adults: Implications for stress. *Neurobiology of stress*. 2019; 11: 100189.

Сведения об авторах:

ФЛЕЙШМАН Арнольд Наумович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией прикладной нейрофизиологии, ФГБНУ НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: anf937@mail.ru

Information about authors:

FLEISHMAN Arnold Naumovich, doctor of medical sciences, professor, head of the applied neurophysiology laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: anf937@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ФЛЕЙШМАН Арнольд Наумович, 654041, Россия, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КПППЗ
Тел: 8 (3843) 79-66-54 E-mail: anf937@mail.ru

Статья поступила в редакцию 8.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-50-54

Информация для цитирования:

Базарова Е.Л., Ошеров И.С., Рослая Н.А., Шевелева Н.В. РАННЕЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ОТПУСКА ПО БЕРЕМЕННОСТИ КАК ОПЫТ КОРПОРАТИВНОЙ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ ПОЛИТИКИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 50-54.

Базарова Е.Л., Ошеров И.С., Рослая Н.А., Шевелева Н.В.

Частное медицинское учреждение «Медико-санитарная часть «Тирус»,
г. Верхняя Салда, Россия,
Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Россия

РАННЕЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ОТПУСКА ПО БЕРЕМЕННОСТИ КАК ОПЫТ КОРПОРАТИВНОЙ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ ПОЛИТИКИ

Предмет исследования – состояние здоровья беременных на крупном металлургическом предприятии.

Цель исследования – медико-демографическая оценка эффективности раннего предоставления социального отпуска по беременности на крупном металлургическом предприятии Свердловской области.

Методы исследования. Использованы материалы статистических отчетов женской консультации медико-санитарной части предприятия за 1991-2020 годы. Показатели состояния здоровья беременных представлены в динамике и в сравнении с РФ и Свердловской областью.

Основные результаты. Отмечены благоприятные изменения состояния здоровья беременных женщин: рост количества родов, отсутствие аборт по социальным показателям, постановка на учет по беременности, снижение частоты угрозы прерывания беременности, гестозов, отсутствие случаев эклампсии и интранатальной гибели плода, снижение заболеваемости с временной утратой трудоспособности, связанной с осложнениями беременности, родов и послеродового периода. В течение 7-9 лет после введения ранних социальных отпусков отмечено снижение распространенности анемий беременных, частоты преждевременных родов и врожденных пороков развития плода.

Выводы. 1. Раннее предоставление социальных отпусков по беременности на металлургическом предприятии послужило укреплению здоровья беременных и новорожденных, оптимизировало оказание своевременной специализированной медицинской помощи, уменьшило количество лиц с угрожающими жизни состояниями и клиническими ситуациями, осложняющими течение беременности. 2. Медико-демографический анализ опыта предоставления ранних социальных отпусков позволяет рекомендовать их внедрение на других предприятиях страны, прежде всего, с вредными условиями труда.

Ключевые слова: беременность; социальный отпуск; состояние здоровья беременных.

Bazarova E.L., Roslaya N.A., Osherov I.S., Sheveleva N.V.

Private Healthcare Unit "Tirus", Verkhnyaya Salda, Russia,
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

EXPERIENCE OF THE METALLURGICAL ENTERPRISE FOR EARLY GRANTING OF SOCIAL HOLIDAY ON PREGNANCY

Objective – the state of health of pregnant women at a large metallurgical enterprise. The aim of the study is a medical and demographic assessment of the effectiveness of the early provision of social maternity leave at a large metallurgical enterprise in the Sverdlovsk region.

Methods: The materials of the statistical reports of the antenatal clinic of the medical and sanitary unit of the enterprise for 1991-2020 were used. The indicators of the health status of pregnant women are presented in dynamics and in comparison with the Russian Federation and the Sverdlovsk region.

Main results. Favorable changes in the health status of pregnant women were noted: an increase in the number of births, the absence of abortions in terms of social indicators, registration for pregnancy, a decrease in the frequency of the threat of abortion, preeclampsia, the absence of cases of eclampsia and intrapartum fetal death, a decrease in morbidity with temporary disability associated with complications pregnancy, childbirth and the postpartum period. Within 7-9 years after the introduction of early social leave, there was a decrease in the prevalence of anemia in pregnant women, the incidence of premature births and congenital malformations of the fetus.

Conclusions. 1. The early provision of social maternity leave at the metallurgical enterprise served to improve the health of pregnant women and newborns, optimized the provision of timely specialized medical care, and reduced the number of people with life-threatening conditions and clinical situations complicating the course of pregnancy. 2. Medico-demographic analysis of the experience of providing early social leave allows us to recommend their introduction at other enterprises in the country, first of all, with harmful working conditions.

Key words: pregnancy; social leave; health status of pregnant women

Население России за прошедший год сократилось более чем на полмиллиона — по предварительной оценке Росстата, к 1 января 2021 года оно составило чуть более 146,2 млн человек.

В Послании Президента Федеральному собранию РФ задача сбережения народа России названа высшим национальным приоритетом. Особое внимание в общей стратегии выхода на устойчивый рост численности населения он предлагает уделять женщинам, которые ждут ребенка: «Очень важно, чтобы будущая мама чувствовала поддержку со стороны государства, общества, чтобы она сохранила ребенка и была уверена, что ей помогут вырастить малыша...» [1].

Государственная политика по улучшению демографической ситуации в стране должна ориентироваться на курс повышения рождаемости, определяющими аспектами которого являются программы укрепления социальных гарантий, защиты материнства и детства посредством принятия мер социальной и прямой финансовой поддержки молодых матерей и семей с детьми. В основе стратегий лежит целый спектр задач по профилактике рисков репродуктивных нарушений, формированию здоровьесберегающей среды и просветительской деятельности по популяризации здорового образа жизни и ответственного родительства. Анализ передовых практик в области охраны матери и ребенка сегодня особенно актуален и значим.

Цель работы — медико-демографическая оценка эффективности раннего предоставления социального отпуска по беременности на ОАО «Корпорация ВСМПО-АВИСМА» — крупнейшем мировом производителе полуфабрикатов и изделий из титановых сплавов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе применяли информационно-аналитический метод. Для анализа показателей здоровья беременных использовали статистические данные из форм Росстата № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», № 13 «Сведения о прерывании беременности», № 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности», отчеты женской консультации за 1991-2020 гг. Частота патологических состояний рассчитывалась на 100 женщин, закончивших беременность в календарном году, включая родивших в срок, преждевременные роды, самопроизвольные аборт и аборт по медицинским показаниям.

Для статистического анализа была применена программа STATISTICA, сравнение между группами с помощью Т-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На Верхнесалдинской площадке корпорации работает 5,5 тыс. женщин, из них 80 % находятся в

репродуктивном возрасте. Как на любом предприятии металлургической отрасли, на работниц воздействует целый комплекс технологически детерминированных вредных производственных факторов, ввиду чего возможность рационального трудоустройства беременных и оборудование для них специальных рабочих мест крайне затруднено. По результатам специальной оценки условий труда 35,9 % работниц работают во вредных условиях труда: класса 3.1-3.3. Каждая четвертая женщина (25,2 %) подвергается воздействию повышенного шума, 9,2 % — физическим перегрузкам, 4,6 % — вибрации, 3,5 % — воздействию вредных веществ, 1,9 % — неблагоприятного микроклимата, 0,7 % — фиброгенных аэрозолей. Наиболее массовыми женскими рабочими профессиями являются машинисты кранов, контролеры, дефектоскописты.

При анализе состояния здоровья беременных женщин в 1991-2000 гг. врачами МСЧ «Тирус» отмечались рост общесоматических заболеваний, временной нетрудоспособности, связанной с осложнениями беременности и родов и ухудшение показателей системы «мать-плод». Для преодоления этих негативных тенденций была разработана и внедрена программа адресной социальной поддержки беременных, утвержденная Генеральным директором корпорации. Для прохождения медицинских обследований, профилактики и лечения было решено предоставлять социальный отпуск по беременности с освобождением от работы и сохранением заработной платы. Предоставление социальных отпусков с 2000 г. производилось при сроке беременности 20 недель, с 2005 г. — 12 недель. Женщины должны состоять на учете по беременности в медицинском учреждении, иметь срок беременности не менее 12 недель и непрерывный стаж работы на предприятии не менее 2 лет. При наличии вредных условий труда социальный отпуск предоставляется с момента постановки на учет, независимо от стажа работы на предприятии. Коллективный договор между работодателем в лице Генерального директора корпорации и работниками в лице первичной профсоюзной организации включает отдельным приложением «Положение о предоставлении социального отпуска беременным женщинам». Расчет отпускных в связи с социальным отпуском производится в соответствии с законодательством РФ.

Медицинское обслуживание беременных осуществляется врачами-гинекологами с высшей квалификационной категорией в женской консультации МСЧ «Тирус», участвующей в областной системе мониторинга беременных [2]. При необходимости им проводятся консультации узких специалистов, в т.ч. кардиолога и эндокринолога МСЧ; трижды каждая беременная обследуется на аппарате УЗИ экспертного уровня. Преимуществами раннего предоставления социального отпуска по беременности являются вывод работниц из вредных условий труда с момента взятия на учет, отсутствие воздействия вредных производственных факторов на мать и плод; оптимизация психоэмоционального

состояния беременных — достаточный сон, отсутствие производственных проблем и рабочих стрессов, чувство помощи, заботы предприятия и социальной защищенности; возможность регулярного посещения женской консультации, своевременного выявления заболеваний и их коррекции на ранних стадиях, регулярного питания, прогулок и занятий оздоровительной физкультурой, лучшей физической и психофизиологической подготовки к родам; значительное улучшение качества жизни в целом.

Двадцатилетняя практика раннего предоставления социальных отпусков беременным позволила значительно улучшить некоторые медико-демографические показатели на предприятии. Так достоверно выросла рождаемость: показатель фертильности

в 2020 г. составил 58,7 на 1000 женщин фертильного возраста против 42,5 на в 2004 г. (рис. 1).

Следует отметить отсутствие на предприятии аборт по социальным показаниям и криминальных абортов, как важное достижение внедрения раннего социального отпуска.

Доля беременных, поступивших под наблюдение женской консультации в срок до 12 недель составляет на предприятии 97,8 % при показателе ранней явки в РФ — 88 % и области — 86 % [3].

На фоне ведения раннего социального отпуска достоверно уменьшилось число угроз прерывания беременности — от 15,3 в 2010 г. до 8,8 на 100 закончивших беременность в 2020 году, при $p \leq 0,01$ (рис. 2).

Рисунок 1
Частота родов за 2004–2020 годы (на 1000 женщин фертильного возраста)
Picture 1
Birth rate 2004–2020 (per 1000 women of fertile age)

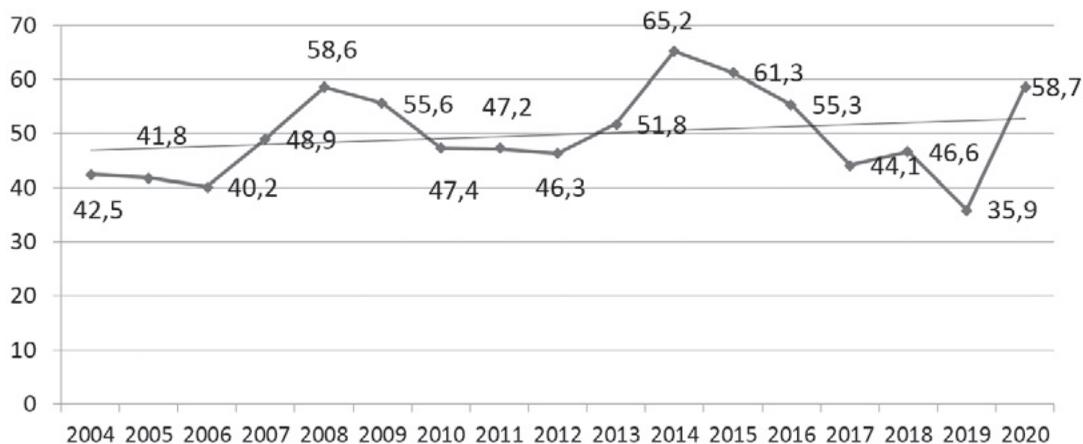
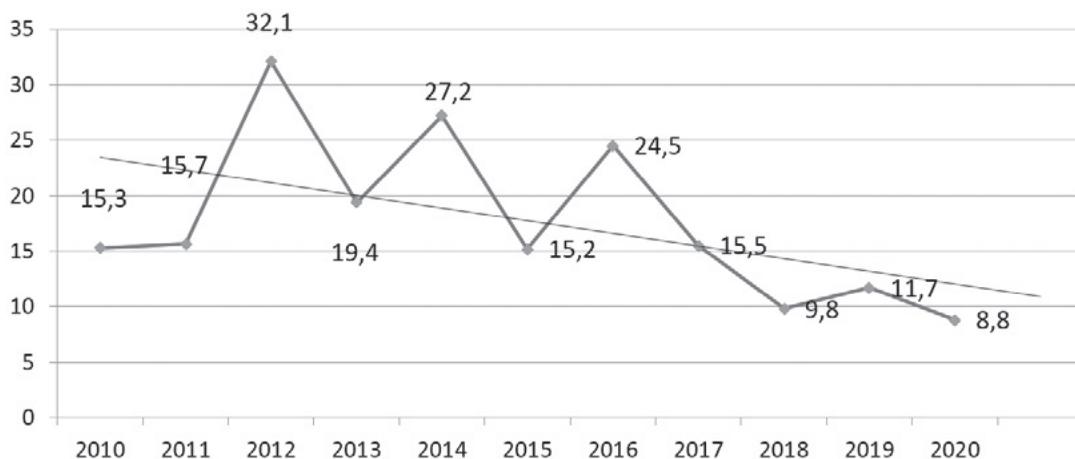


Рисунок 2
Динамика количества женщин с угрозой прерывания беременности на предприятии за 2010–2020 гг. (на 100 закончивших беременность)
Picture 2
Dynamics of the number of women with the threat of termination of pregnancy at the enterprise in 2010–2020 (per 100 who completed pregnancy)



Достоверно снизилась частота выявления патологии плода до 3,9 против 8,8 на 100 женщин, закончивших беременность, при этом данный показатель значительно ниже, чем по стране и области (10,6 и 9,7 соответственно). Количество врожденных пороков развития уменьшилось от 4,4 в 2010 г. до 1,8 в 2020 г. на 100 закончивших беременность, с 2014 года не регистрируются случаи интранатальной гибели плода.

За анализируемый период отмечается улучшение состояния здоровья беременных женщин: достоверно снизилась частота гестозов 2-й половины беременности от 98,0 до 19,9 на 100 закончивших беременность ($p \leq 0,01$), с 2004 года не регистрируется такое угрожающее жизни матери и плода мультисистемное патологическое состояние, как эклампсия беременных.

Отмечается тенденция к снижению трудопотерь, связанных с осложнениями беременности, родов и послеродового периода от 108,3 дня на 100 работниц в 2001 г. до 36,0 дней в 2020 г. (рис. 3). Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) в днях снизилась за этот период на 3 уровня (с «очень высокого» до «среднего») по семиуровневой оценочной шкале заболеваемости ЗВУТ, разработанной специалистами НИИ медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова [4]. В структуре ЗВУТ в днях за 2020 г. она составила 0,9 % от суммы всех заболеваний.

Как любое мероприятие, социальный отпуск имеет свой ограниченный профилактический ресурс. Состояние здоровья беременных определяется не только условиями труда и медицинским обслуживанием, но и множеством социально-экономических, экологических, поведенческих и иных факторов риска, приверженностью определенному жизненному стилю. Несмотря на несомненную положительную динамику демографических показателей,

следует отметить остроту проблемы состояния здоровья беременных на предприятии и в настоящее время (большое количество беременных, относящихся к группе высокого перинатального риска, отягощенность общесоматической патологией по всем основным классам заболеваний и заболеваниям, передающимся половым путем «нового поколения», в том числе высокая частота анемий, сахарного диабета и венозных осложнений), что отражает ситуацию со здоровьем в стране в целом, и здоровьем беременных, в частности [5]. Это диктует необходимость поиска новых резервов укрепления здоровья будущих мам. На предприятие трудоустраиваются девушки, уже имеющие груз хронических заболеваний и вредных привычек. Поэтому, по нашему мнению, профилактические мероприятия должны быть направлены на всемерное развитие в обществе велнесс-программ во всех возрастных категориях, с младенчества, а на предприятии — оздоровительных программ, начиная с первых лет работы молодежи, еще при адаптации к производственной среде.

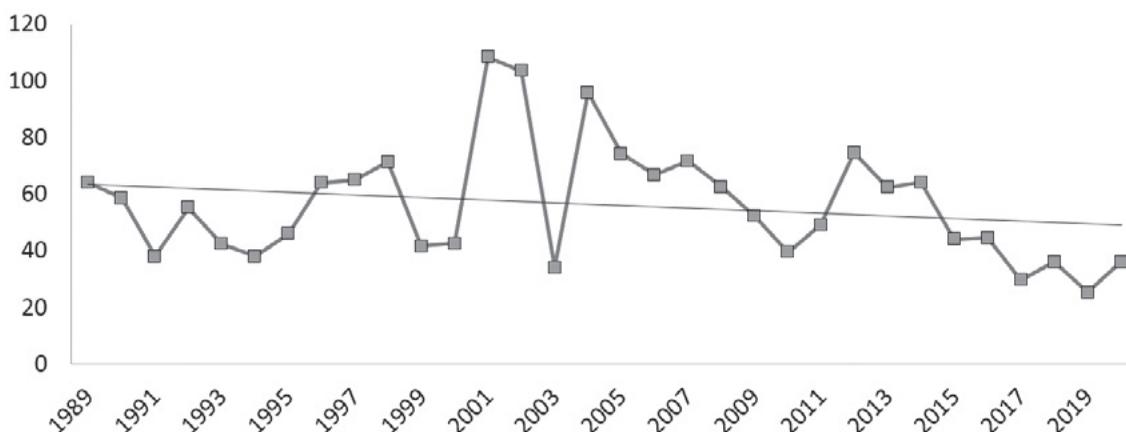
ВЫВОДЫ

1. Раннее предоставление социальных отпусков по беременности на металлургическом предприятии послужило укреплению здоровья беременных и новорожденных, оптимизировало оказание своевременной специализированной медицинской помощи, уменьшило количество лиц с угрожающими жизни состояниями и клиническими ситуациями, осложняющими течение беременности.

2. Медико-демографический анализ опыта предоставления ранних социальных отпусков позволяет рекомендовать их внедрение на других предприятиях страны, прежде всего, с вредными условиями труда.

Рисунок 3
Динамика заболеваемости с временной утратой трудоспособности по осложнениям беременности, родов и послеродового периода за 1989–2020 гг. (дни на 100 работниц)

Picture 3
Dynamics of morbidity with temporary disability for complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period for 1989–2020 (days per 100 female workers)



Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Putin VV. President's message to the Federal Assembly on 04/21/2021. Russian (Путин В.В. Послание президента Федеральному Собранию 21.04.2021. [http://www.Kremlin.ru/events/president/news/65418.](http://www.Kremlin.ru/events/president/news/65418)) (accessed 09.06.2021)
2. Ankudinov N.O. Regional obstetric monitoring as the tool of decrease parent and perinatal death rates. New possibilities of the remote help. *New horizons of reproductive health: Materials of the international forum*. М., July, 9-10th, 2015. Russian (Анкудинов Н.О. Региональный акушерский мониторинг как инструмент снижения материнской и перинатальной смертности. Новые возможности дистанционной помощи //Новые горизонты репродуктивного здоровья: Матер. междунар. форума. М., 9-10 июля 2015 г.) [Electronic source] URL https://uro.tv/video/ankudinov_no_-_regionalniy_akusherskiy_monitoring_kak_instrument_snigeniya_materinskoy_i_perinatalnoy_smernosti_novie_vozmognosti_distantsionnoy_pomoshchi
3. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. Statistical collection. Department of monitoring, analysis and strategic development of health care. Federal State Budgetary Institution «Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care» of the Ministry of Health of the Russian Federation. М., 2020. 169 p. Russian (Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Статистический сборник. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ. М., 2020. 169 с.)
4. Zhavoronok LG. Improving the statistics of occupational morbidity in modern conditions on the basis of computer technologies: dis. ... d-r biol. sci. М., 2004. 323 p. Russian (Жаворонок Л.Г. Совершенствование статистики профессиональной заболеваемости в современных условиях на основе компьютерных технологий: автореф. дисс... д-ра биол. наук, М., 2004. 50 с.)
5. Popova NM, Sokolovskaya TA. Modern a situation on disease of women in pregnancy during 2010-2020 in a cut of Federal districts and subjects of the Russian Federation. *Modern problems of science and education*. 2016; 5. Russian (Попова Н.М., Соколовская Т.А. Современная ситуация по заболеваемости женщин в период беременности за период 2010-2020 гг. в разрезе Федеральных округов и субъектов Российской Федерации //Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5.) [Electronic source] URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25339> (accessed 22.04.2021)

Сведения об авторах:

БАЗАРОВА Екатерина Ливерьевна, канд. мед. наук, врач по гигиене труда, ЧМУ «МСЧ Тирус», г. Верхняя Салда, Свердловская область, Россия.

РОСЛАЯ Наталья Алексеевна, доктор мед. наук, доцент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; главный внештатный профпатолог УФО, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: naroslaya@gmail.com

ОШЕРОВ Илья Семенович, засл. врач РФ, главный врач, ЧМУ «МСЧ Тирус», г. Верхняя Салда, Свердловская область, Россия.

ШЕВЕЛЕВА Наталья Владимировна, врач-гинеколог, зав. женской консультацией, ЧМУ «МСЧ Тирус», г. Верхняя Салда, Свердловская область, Россия.

Information about authors:

BAZAROVA Ekaterina Liverevna, candidate of medical sciences, occupational health doctor, Private Healthcare Unit «Tirus», Verkhnyaya Salda, Sverdlovsk region, Russia.

ROSLAYA Natalya Alekseevna, doctor of medical sciences, docent, department of public health and health care, Ural State Medical University; chief freelance occupational pathologist of the Ural Federal District, Yekaterinburg, Russia. E-mail: naroslaya@gmail.com

OSHEROV Ilya Semenovich, chief physician, Private Healthcare Unit "Tirus", Verkhnyaya Salda, Sverdlovsk region, Russia.

SHEVELEVA Natalia Vladimirovna, gynecologist, head of the antenatal clinic, Private Healthcare Unit «Tirus», Verkhnyaya Salda, Sverdlovsk region, Russia.

Корреспонденцию адресовать: БАЗАРОВА Екатерина Ливерьевна, 624760, Свердловская область, г. Верхняя Салда, ул. Парковая, д. 1

E-mail: bazarova@vsmpo.ru

Статья поступила в редакцию 14.08.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-55-60

Информация для цитирования:

Бичан Н.А., Рублевская А.С., Мальцева Н.В., Осокина В.Р., Черных Н.С. ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И КУРЕНИЕМ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 55-60.

Бичан Н.А., Рублевская А.С., Мальцева Н.В., Осокина В.Р., Черных Н.С.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
г. Новокузнецк, Россия,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И КУРЕНИЕМ

Материалы и методы. У 670 беременных изучено изменение эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), как проявление эндотелиальной дисфункции, в зависимости от наличия АГ и курения. Хроническую АГ имели 313 беременных, курили 20 % женщин, включенных в исследование. Все женщины разделены на 4 подгруппы. В 1-ю подгруппу (контроля) включено 313 здоровых некурящих беременных без АГ, во 2-ю подгруппу – 250 некурящих беременных с АГ, в 3-ю подгруппу – 45 курящих беременных без АГ, в 4-ю – 62 курящих беременных с АГ. Подгруппы не различались по возрастному составу и сроку беременности. Определение проводилось в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech (RayBio Human eNOS ELISA Kit) планшетным методом.

Результаты. Установлено, что во 2-й подгруппе уровень NO-синтазы был на 30,7 % ниже, чем в подгруппе контроля, однако это различие не достигало статистической значимости (2,6 нг/мл против 1,8 нг/мл, $p = 0,014$). В 3-й подгруппе уровень NO-синтазы был статистически значимо ниже, чем в подгруппе контроля: 1,3 (0,3-2,5) нг/мл против 2,6 (1,6-9,4) нг/мл ($p = 0,01$). Несмотря на то, что в 3-й подгруппе eNOS был на 27,8 % ниже, чем во 2-й, это различие не достигало статистической значимости: 1,3 (0,3-2,5) против 1,8 (1,0-3,4), $p = 0,19$. Самый низкий уровень NO-синтазы был зарегистрирован в 4-й подгруппе (АГ + курение) – 0,6 (0,1-1,0) нг/мл. Он статистически значимо ниже показателей в подгруппе контроля ($p < 0,001$), во 2-й подгруппе – 1,8 (1,0-3,4) нг/мл ($p = 0,001$) и 3-й подгруппе соответственно – 1,3 (0,3-2,5) нг/мл ($p = 0,02$).

Заключение. Курение и особенно курение в сочетании с артериальной гипертензией вызывали достоверное снижение эндотелиальной NO-синтазы у беременных, что свидетельствует о развитии у них эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: беременность; артериальная гипертензия; курение; эндотелиальная NO-синтаза (eNOS); эндотелиальная дисфункция

Bichan N.A., Rublevskaya A.S., Maltseva N.V., Osokina V.R., Chernykh N.S.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Novokuznetsk City Clinical Hospital № 1 named G.P. Kurbatova, Novokuznetsk, Russia,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

CHANGES IN ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND SMOKING

Methods. The changes in endothelial NO-synthase (eNOS) were studied as a manifestation of endothelial dysfunction in 670 pregnant women, depending on arterial hypertension (AH) and smoking. Chronic hypertension had 313 pregnant women, 20 % of women included in the study smoked. All women are divided into 4 groups. Group 1 (control) included 313 healthy non-smoking pregnant women without AH, the second group included 250 non-smoking pregnant women with AH, the group 3 included 45 smoking pregnant women without AH, group 4 included 62 smoking pregnant women with AH. The groups did not differ in average age and gestational age. Endothelial NO-synthase was measured in blood serum by using a RayBiotech reagent (RayBio Human eNOS ELISA Kit) by a plate method.

Results. It was found that in the group 2 the level of eNOS was 30.7 % lower than in the control group, but this difference was not statistically significant (2.6 ng/ml versus 1.8 ng/ml, $p = 0.014$). In the group 3 the level of eNOS was statistically significantly lower than in the control group: 1.3 (0.3-2.5) ng/ml versus 2.6 (1.6-9.4) ng/ml ($p = 0.01$). In the group 3 level of eNOS was 27.8 % lower than in the group 2, however, this difference was not statistically significant: 1.3 (0.3-2.5) versus 1.8 (1.0-3.4), $p = 0.19$. The lowest level of NO-synthase was registered in the group 4 (AH + smoking) – 0.6 (0.1-1.0) ng/ml. It is statistically significantly lower than in the control group ($p < 0.001$), in the group 2 – 1.8 (1.0-3.4) ng/ml ($p = 0.001$) and in the group 3, respectively – 1.3 (0.3-2.5) ng/ml ($p = 0.02$).

Conclusions. Smoking and especially smoking in combination with arterial hypertension caused a significant decrease in endothelial NO-synthase in pregnant women, which indicates the development of endothelial dysfunction.

Key words: pregnancy; arterial hypertension; smoking; endothelial NO synthase (eNOS); endothelial dysfunction.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частым заболеванием сердечно-сосудистой системы у беременных. По данным разных авторов, она встречается у 5-30 % беременных [1-3]. Именно АГ во время беременности является причиной множества осложнений, таких как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП), антенатальная гибель плода, перинатальная смертность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, акушерские кровотечения, эклампсия, HELLP-синдром, ДВС-синдром, острое почечное повреждение, отек легких, нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), кровоизлияние и отслойка сетчатки [2, 4]. Одним из ключевых звеньев патогенеза АГ является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая, в свою очередь, является одним из основных факторов прогрессирования АГ и развития осложнений беременности [4-6].

Курение является не только важным фактором риска АГ, но и одной из причин развития эндотелиальной дисфункции. При этом распространенность курения среди беременных женщин остается высокой. По данным Олиной А.А. [7] и Кузиной О.А. [8], распространенность курения среди женщин до беременности составила 24,3-28,87 %. При этом зафиксировано, что 8,8 % пациенток отказались от курения, когда узнали о беременности, а значит, ранние сроки эмбриогенеза у данной категории беременных женщин проходили на фоне никотиновой интоксикации [9]. Согласно данным исследования ЭССЭ-РФ, Кемеровская область относится к регионам с высокой распространенностью курения как среди мужчин, так и женщин [10]. Установлено, что именно развитие эндотелиальной дисфункции лежит в основе гипертензивных состояний у беременных и развития эклампсии. Именно дисфункция эндотелия при гипертензивных нарушениях проявляется изменением микроциркуляции в капиллярах и повышением адгезивности сосудистой выстилки [11].

Изменения эндотелиальной функции у беременных с артериальной гипертензией и, особенно, с курением изучены мало. Как считают многие современные эксперты, ведущая роль в патогенезе ЭД отводится оксиду азота (NO) [5]. NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (в литературе часто слово эндотелиальная опускается и под термином NO-синтаза понимается именно эндотелиальная ее форма). Снижение синтеза NO является главным показателем развития ЭД [6]. Определение эндотелиальной дисфункции у беременных имеет большое практическое, прогностическое значение, т.к. ее выявление позволит предположить развитие осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. При этом своевременная коррекция эндотелиальной дисфункции позволит значительно уменьшить развитие перинатальных осложнений. Работы, посвященные изучению ЭД с помощью определения NO-синтазы (eNOS) при АГ, немногочисленны. И нам не встретились ра-

боты по изучению ЭД с помощью определения NO-синтазы у беременных.

Цель исследования — изучить изменения эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), как проявления эндотелиальной дисфункции, у беременных с артериальной гипертензией и курением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое наблюдательное исследование включены 312 беременных с АГ, поступивших в связи с повышением АД в терапевтическое отделение (после 8-12 недель беременности) или отделение экстрагенитальной патологии беременных (первые 2-12 нед. беременности) ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова». Причиной госпитализации беременных было повышение АД от 140/90 до 220/110 мм рт. ст., выявленное впервые в жизни или существовавшее в анамнезе. Срок беременности на момент включения в исследование составил от 4 до 20 недель. Большинство (79,4 %) женщин, включенных в исследование, имели впервые выявленную АГ. И только 64 (20,6 %) имели стаж АГ от 2 до 10 лет.

В качестве контроля набрана группа из 358 беременных, вставших на учет по беременности в женской консультации вышеуказанного медицинского учреждения, не имевших АГ или других хронических заболеваний в анамнезе при постановке на учет и до 20 недель беременности. Антропометрические данные учитывались при постановке женщин на учет по поводу беременности в срок от 4 до 6 недель. В исследование не включались женщины с артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, преэклампсией и симптоматическими АГ.

Клиническая характеристика беременных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Всем женщинам с АГ проводилось обследование, включающее общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию, исследование скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину (СКФ), биохимическое исследование крови с определением мочевой кислоты и СРБ, фундоскопию, ЭКГ, УЗИ почек и сердца (ЭХО-КГ), СМАД в течение первых суток с момента поступления. Для оценки факторов риска проводился подробный сбор анамнестических данных и анкетирование женщин по поводу курения. Для выявления отношения к курению беременных разработан опросник «Анкета отношения к курению». К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки. При анализе курения учитывался стаж курения, потребляемое количество сигарет в сутки с расчетом индекса пачка/лет (ИПЛ), изменение привычки с наступлением беременности. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом Новокузнецкого ГИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все

Таблица 1
Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование
Table 1
Clinical characteristics of women included in the study

Показатели	Группа 1 n = 312	Группа 2 n = 358	p
Возраст (лет), Me [Q1-Q3]	32 (28-36)	28 (24-32)	< 0,001
Курение, n (%)	62 (20)	45 (13)	= 0,01
Индекс пачка/лет (ИПЛ), Me [Q1-Q3]	7,5 (2,5-15)	1,9 (1-7,5)	< 0,001
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1-Q3]	30,2 (25,-34,9)	22,3 (20,2-25,6)	< 0,001
Ожирение, n (%)	156 (53)	26 (8)	< 0,001
Срок беременности, недели, Me [Q1-Q3]	15 (12-22)	18 (16-24)	= 0,08

беременные подписали добровольное информированное согласие.

Для изучения влияния АГ и курения на развитие эндотелиальной дисфункции все 670 женщин были разделены на 4 подгруппы. В 1-ю подгруппу (подгруппу контроля) включены 313 здоровых, не курящих беременных без АГ. Во 2-ю подгруппу включены 250 некурящих беременных с АГ. В 3-ю подгруппу включены 45 курящих беременных без АГ. 4-ю подгруппу составили 62 курящих беременных с АГ. Подгруппы не имели достоверных различий по возрасту: в 1-й подгруппе средний возраст составил 29 лет (25-33), во 2-й – 32 (28-36), в 3-й – 32,5 (27,3-27) и в 4-й – 29 лет (24-33).

С целью изучения эндотелиальной дисфункции у 126 беременных была изучена эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Определение eNOS проводилось в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech (RayBio Human eNOS ELISA Kit) планшетным методом. Реактив RayBio является иммуоферментным анализом *in vitro* для количественного измерения человеческого гена eNOS в сыворотке, плазме и супернатантах клеточной культуры. В этом анализе используют антитело, специфичное для человеческого eNOS, покрытого на 96-луночном планшете. Кровь для исследования забиралась утром, натощак, быстро доставлялась в лабораторию, где проводилось центрифугирование. Образцы плазмы хранились в холодильнике при температуре -80°C. При исследовании каждой партии сывороток одновременно определялись стандарты путем внесения стандартных калибровочных растворов с известной концентрацией eNOS. Уровень NO-синтазы (eNOS) определялся в нг/мл.

Все расчеты проводились в статистическом программном пакете IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и квартильного разброса (Q25-Q75). Для оценки различий в независимых выборках для 2-х групп использовался непараметрический критерий (U) Манна-Уитни, а для 4-х групп – критерий Краскела-Уоллиса. Анализ частот в двух независимых группах проводился с использованием Хи-квадрата Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимался равным или меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У беременных с АГ при поступлении в отделение среднее САД составило 147 (140-164) мм рт. ст., среднее ДАД – 95,8 (84-100) мм рт. ст. По данным СМАД, при поступлении среднее САД равнялось 142 (135-164) мм рт. ст., среднее ДАД – 95,8 (84-98) мм рт. ст. Длительность АГ колебалась от выявленной впервые до 10 лет. Для подтверждения АГ всем женщинам дважды измерялось АД на обеих руках с интервалом в 2 мин согласно национальным рекомендациям 2018 [12]. При поступлении в стационар проводилось суточное мониторирование АД (СМАД).

Курили 107 (16 %) женщин, включенных в исследование, средний стаж курения составил 7 (5-10) лет, среднее количество выкуриваемых сигарет 9 (5-10) за сутки. В группе с АГ курили 20 % женщин, что достоверно больше, чем в группе контроля – 13 %, p = 0,01 (табл. 1). При этом ИПЛ в группе с АГ составил 7,5 (2,5-15), что было достоверно выше, чем в группе контроля – 1,9 (1-7,5), p < 0,001. При анонимном анкетировании указали на курение в течение года до наступления беременности (порой от 2 до 5 сигарет в сутки) 23 % женщин из группы с АГ и до 16 % женщин без АГ. Только 24,3 % женщин прекратили курить с наступлением беременности. Большинство женщин в обеих группах (64,5 %) значительно уменьшили курение с наступлением беременности, ограничиваясь 1-5 сигаретами за сутки. При этом 12 (11,2 %) женщин продолжали интенсивно курить даже во время беременности, выкуривая за сутки до 20 сигарет.

Определение уровня эндотелиальной NO-синтазы в сыворотке крови проведено у 126 беременных. После исключения «выскальзывающих» значений в анализ включены 119 результатов. Полученные результаты представлены в таблице 2.

В нашем исследовании установлено, что в подгруппе беременных с АГ уровень NO-синтазы был на 30,7 % ниже, чем в подгруппе контроля, однако это различие не достигало статистической значимости (2,6 нг/мл против 1,8 нг/мл, p = 0,014). В подгруппе курящих беременных без АГ (3-я подгруппа) уровень NO-синтазы был статистически значимо ниже, чем в подгруппе контроля: 1,3 (0,3-2,5) нг/мл против 2,6 (1,6-9,4) нг/мл (p = 0,01).

Таблица 2

Концентрация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в зависимости от сочетания факторов курения и наличия АГ у беременных

Table 2

Endothelial NO synthase (eNOS) concentration depending on the combination of smoking factors and the presence of hypertension in pregnant women

Группа	Уровень NO-синтазы, нг/мл – Ме (Q1-Q3)	Сравнение ¹
1-я подгруппа, контроль (n = 25)	2,6 (1,6-6,4)	H = 3,2, p = 0,001; p ¹⁻² = 0,014, p ¹⁻³ = 0,01, p ¹⁻⁴ < 0,001, p ²⁻³ = 0,19, p ²⁻⁴ = 0,001, p ³⁻⁴ = 0,02
2-я подгруппа, только АГ (n = 34)	1,8 (1,0-3,4)	
3-я подгруппа, только курение (n = 32)	1,3 (0,3-2,5)	
4-я подгруппа, АГ + курение (n = 28)	0,6 (0,1-1,0)	

Примечание: 1 – применялся критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения проводились критерием Коновера-Инмана, где различия между: p¹⁻² – группой контроля и группой АГ, p¹⁻³ – группой контроля и группой курения, p¹⁻⁴ – группой контроля и группой АГ + курение, p²⁻³ – группой АГ и группой курения, p²⁻⁴ – группой АГ и группой АГ + курение, p³⁻⁴ – группой курения и группой АГ + курение.

Note: 1 – the Kruskal-Wallis test was used, a posteriori comparisons were made using the Conover-Inman test, where the differences between: p¹⁻² – the control group and the AH group, p¹⁻³ – the control group and the smoking group, p¹⁻⁴ – the control group and the group AH + smoking, p²⁻³ – AH group and smoking group, p²⁻⁴ – AH group and AH + smoking group, p³⁻⁴ – smoking group and AH + smoking group.

Несмотря на то, что в 3-й подгруппе eNOS был на 27,8 % ниже, чем в подгруппе беременных с АГ, это различие не достигало статистической значимости: 1,3 (0,3-2,5) против 1,8 (1,0-3,4), p = 0,19.

Самый низкий уровень NO-синтазы был зарегистрирован в 4-й подгруппе (АГ + курение) – 0,6 (0,1-1,0) нг/мл. Он статистически значимо ниже показателей в подгруппе контроля (p < 0,001), во 2-й подгруппе – 1,8 (1,0-3,4) нг/мл (p = 0,001) и в 3-й подгруппе соответственно – 1,3 (0,3-2,5) нг/мл (p = 0,02).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ВОЗ, гипертензивные состояния при беременности в 2014 году занимали 2-е место в структуре материнской смертности и являлись причиной не менее 76 тыс. случаев материнской и 500 тыс. случаев младенческой смертности ежегодно [2, 11]. Курение и артериальная гипертензия непосредственно связаны с повреждением эндотелия и вызывают развитие эндотелиальной дисфункции. Под дисфункцией эндотелия понимают стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям [13]. Именно развитие ЭД у беременных приводит к циркуляторным расстройствам маточно-плацентарного кровообращения и, как следствие, развитию фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии [13]. В нашем исследовании изучено развитие ЭД у беременных с АГ и курением проводилось с помощью определения эндотелиальной NO-синтазы. Установлено, что у беременных с АГ и в подгруппе курящих беременных без АГ произошло снижение eNOS на 30,7 % и 50 % соответственно.

При этом в подгруппе курящих беременных это снижение было статистически значимым (p = 0,01), тогда как в подгруппе с АГ оно было близко к статистической значимости (p = 0,014) и можно предположить, что при увеличении числа наблюдений это различие станет достоверным. Снижение eNOS в подгруппе курящих было более выражено, чем в подгруппе беременных только с АГ. Сочетание обоих факторов риска (АГ и курения) приводило к наиболее значимому достоверному снижению eNOS на 76,9 %.

Таким образом, курение, независимо от наличия или отсутствия АГ, ассоциировано с пониженным уровнем эндотелиальной NO-синтазы. Еще в 1993 г. Casio PR и соавт. показали, что снижение оксида азота является проявлением эндотелиальной дисфункции [14]. Учитывая, что eNOS является необходимым ферментом для образования NO и, следовательно, ее снижение также ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании установлено, что АГ сама по себе статистически значимо не взаимосвязана с концентрацией NO-синтазы, но при сочетании АГ и курения уровень NO-синтазы становится статистически значимо ниже, чем при отсутствии этих факторов риска либо при наличии только одного из них. Таким образом, и АГ и, особенно, курение вызывают развитие эндотелиальной дисфункции у беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курение и, особенно, курение в сочетании с артериальной гипертензией вызывали достоверное снижение уровня эндотелиальной NO-синтазы у беременных, что свидетельствует о развитии у них эндотелиальной дисфункции.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in pregnant women. Ed. GT Suhih, ON Tkacheva. M., 2011. 102 p. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных /под ред. Г.Т. Сухих, О.Н. Ткачевой. М., 2011. 102 с.)
2. Adamyan LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV, et al. Hypertensive disturbances during pregnancy, in parturition and postpartum period: Clinical recommendations (proceedings of treatment). M., 2016. 72 p. Russian (Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде: клинические рекомендации (протоколы лечения). М., 2016. 72 с.)
3. Stryuk RI, Berns SA, Fillipova MP, Brytkova YaV, Borisov IV, Barkova EL, et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy – an analysis of the results of the register of pregnant BEREГ. *Therapeutic Archive*. 2018; 90(1): 9-16. Russian (Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., Брыткова Я.В., Борисов И.В., Баркова Е.Л. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ данных регистра беременных «БЕРЕГ» //Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 1. С. 9-16.) DOI: 10.17116/terarkh20189019-1.
4. Shih EV, Zhukova OV, Ostroumova OD, Sharonova SS, Karnoukh KI. Hypertension in pregnant women: a view from the perspective of the european recommendations 2018. *Arterial Hypertension*. 2019; 25(1): 105-115. Russian (Ших Е.В., Жукова О.В., Остроумова О.Д., Шаронова С.С., Карноух И.К. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций европейских рекомендаций 2018 года //Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25, № 1. С. 105-115.)
5. Ambrosova TN. Endothelial dysfunction in hypertension. *International Medical Journal*. 2013; 4: 16-21. Russian (Амбросова Т.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни //Международный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 16-21.)
6. Samolyuk MO, Grigorieva NYu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2019; 59(3S): 4-9. Russian (Самолук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями //Кардиология. 2019. Т. 59, № 3S. С. 4-9.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>
7. Zimnitskaya OV, Petrova MM. Features of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Medical Alphabet*. 2019; 1(3): 29-33. Russian (Зимницкая О.В., Петрова М.М. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни //Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». 2019. Т. 1, № 3. С. 29-33.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-29-33](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-29-33)
8. Olina AA, Meteleva TA. Tobacco smoking frequency among pregnant women and its association with obstetric complications. *Perm Medical Journal*. 2015; 3(32): 93-98. Russian (Олина А.А., Метелева Т.А. Частота табакокурения среди беременных и связь с акушерскими осложнениями //Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32, № 3. С. 93-98.)
9. Kuzina OA, Konstantinova OD, Demina LM, Volkova AS. Prevalence of active and passive smoking during pregnancy. *Disease Treatment and Prevention*. 2017; 2: 35-37. Russian (Кузина О.А., Константинова О.Д., Дёмина Л.М., Волкова А.С. О распространенности активного и пассивного курения при беременности //Лечение и профилактика. 2017. № 2. С. 35-37.)
10. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013; 6: 25-34. Russian (Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования //Профилактическая медицина. 2013. № 6. С. 25-34.)
11. Mravyan SR. Arterial hypertension and pregnancy. *Medical Alphabet*. 2017; 23(4): 31-36. Russian (Мравян С.Р. Артериальная гипертензия и беременность //Медицинский алфавит. Серия Современная гинекология. 2017. Т. 23, № 4. С. 31-36.)
12. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 3: 91-134. Russian (Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации //Российский кардиологический журнал. 2018. № 3. С. 91-134.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>
13. Babushkina IV, Sergeeva AS, Pivovarov Yul, Kurilskaya TE, Koryakina LB. Structural and Functional Properties of Vascular Endothelium. *Kardiologiya*. 2015; 55(2): 82-86. Russian (Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н., Курильская Т.Е., Корякина Л.Б. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия //Кардиология. 2015. Т. 55, № 2. С. 82-86.) DOI: 10.18565/cardio.2015.2.82-86.
14. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1993; 88(6): 2541-2547.

Сведения об авторах:

БИЧАН Николай Андреевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: bichan2008@yandex.ru ORCID: 0000-0002-2481-4135

РУБЛЕВСКАЯ Алина Сергеевна, врач-терапевт, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: doc.rublevskaya@mail.ru

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биол. наук, зав. научной лабораторией, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ninamaitseva2015@mail.ru

ОСОКИНА Валентина Родионовна, врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: valuta1990boldina@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

Information about authors:

BICHAN Nikolay Andreevich, doctor of medical sciences, professor, the head of the department of therapy, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: bichan2008@yandex.ru

RUBLEVSKAYA Alina Sergeevna, doctor-therapist, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: doc.rublevskaya@mail.ru

MALTSEVA Nina Vasilevna, doctor of biological sciences, the head of the department of scientific laboratory, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: ninamaitseva2015@mail.ru

OSOKINA Valentina Rodionovna, doctor of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: valuta1990boldina@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: БИЧАН Николай Андреевич, 654080, г. Новокузнецк, ул. Запорожская, д. 3, кв. 85.

E-mail: bichan2008@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.06.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-61-66

Информация для цитирования:

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. РАЗРАБОТКА КЛАССИФИКАЦИИ ВИДОВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 61-66.

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия,

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА КЛАССИФИКАЦИИ ВИДОВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ

В существующей литературе нет единого взгляда на виды индивидуальной реактивности и роль индивидуальной реактивности в патогенном процессе.

Целью настоящей работы является разработка классификации видов индивидуальной реактивности и интерпретация роли индивидуальной реактивности в патогенных процессах.

Проведен теоретический анализ материала отечественной и зарубежной литературы.

Разработана классификация видов индивидуальной реактивности организма и представлена интерпретация роли каждого вида индивидуальной реактивности в патогенном процессе.

Признание данной классификации позволит объединить взгляды на виды индивидуальной реактивности и их роль в этиологии, патогенезе патогенной реакции организма, патогенного процесса, патогенного состояния и заболеваний, что чрезвычайно важно для теоретической и практической медицины.

Разработанная авторами классификация видов индивидуальной реактивности включает нормальную и патогенную индивидуальную реактивность. Патогенная реактивность, как и нормальная, включает: генетическую иммуногенную и неиммуногенную и приобретенную иммуногенную и неиммуногенную реактивность.

Ключевые слова: реактивность организма; патогенный процесс; патогенная индивидуальная реактивность; генетическая реактивность; приобретенная реактивность

Ivanov L.N., Kolotilova M.L.

Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia,

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

DEVELOPMENT OF A CLASSIFICATION OF TYPES OF INDIVIDUAL REACTIVITY AND THE ROLE OF INDIVIDUAL REACTIVITY IN PATHOGENIC PROCESSES

Substantiation of the existing literature there is no common view on the types of individual reactivity and the role of individual reactivity in the pathogenic process.

A theoretical analysis of the material of domestic and foreign literature has been carried out.

A classification of the types of individual reactivity of the organism has been developed and an interpretation of the role of each type of individual reactivity in the pathogenic process is presented.

Recognition of this classification will allow unification of views on the types of individual reactivity and their role in the etiology, pathogenesis of the pathogenic reaction of the body, pathogenic process, pathogenic state and diseases, which is extremely important for theoretical and practical medicine.

The classification of the types of individual reactivity developed by the authors includes normal and pathogenic individual reactivity. Pathogenic reactivity, like normal, includes: genetic immunogenic and non-immunogenic and acquired immunogenic and non-immunogenic reactivity.

Key words: body reactivity; pathogenic process; pathogenic individual reactivity; genetic reactivity; acquired reactivity

В доступной отечественной, зарубежной учебной и научной литературе виды реактивности представлены по-разному из-за отсутствия единого подхода. В литературе имеются исследования роли реактивности организма в патогенном процессе ряда ученых: И.И. Мечникова, И.П. Павлова, А.А. Богомольца, А.М. Чернух, А.Д. Адо, Н. Selye и др. Однако из-за того, что эти источники на сегодня имеют лишь историческое значение, авторы статьи предпочли на них не ссылаться.

Цель настоящей работы – разработка классификации видов индивидуальной реактивности и интерпретация роли индивидуальной реактивности в патогенных процессах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обработаны около 20 зарубежных и отечественных литературных источников и проанализирован опыт авторской научной исследовательской деятель-

ности по данной проблематике. В частности, замечен достаточно широкий размах титра антител у подопытных кроликов, сенсibilизированных одинаковыми дозами гомологичным сосудистым антигеном, а также широкий спектр колебаний уровня холестерина у подопытных животных с экзогенной гиперхолестеринемией и т.д. Основой классификации видов патогенной (нарушенной) индивидуальной реактивности являются следующие критерии: роль патогенной индивидуальной реактивности в сохранении или не сохранении гомеостаза организма при взаимодействии с этими патогенными факторами (индивидуальная нормальная и патогенная реактивность). Роль генотипа, обеспечивающего изменения жизнедеятельности организма, приспосабливаться с сохранением гомеостаза при взаимодействии с факторами среды (индивидуальная нормальная генетическая реактивность) и не обеспечивать изменения жизнедеятельности сохранение гомеостаза при взаимодействии с факторами среды (индивидуальная патогенная генетическая реактивность). Роль онтогенетических изменений в организме, не обеспечивающей изменения жизнедеятельности организма приспособления к факторам окружающей среды с сохранением гомеостаза (индивидуальная патогенная приобретенная реактивность). Роль генетически измененной иммунной системы организма (результат мутаций) в формировании реактивности, не обеспечивающей приспособления к факторам среды антигенной природы с сохранением гомеостаза (индивидуальная патогенная генетическая иммуногенная реактивность), а также роль генетически измененной неиммунной системы организма, не обеспечивающей приспособления его к факторам среды с сохранением гомеостаза при взаимодействии (индивидуальная патогенная генетическая неиммуногенная реактивность). Онтогенетические изменения иммунной системы, формирующие реактивность организма, не обеспечивающей приспособления его с сохранением гомеостаза при взаимодействии с факторами среды антигенной природы (индивидуальная патогенная приобретенная иммуногенная реактивность). Онтогенетические изменения неиммунной системы, формирующие реактивность организма, не обеспечивающей приспособления его изменениями жизнедеятельности к факторам среды с сохранением гомеостаза (индивидуальная патогенная приобретенная неиммуногенная реактивность).

Под патогенной генетической реактивностью следует понимать роль генных, хромосомных и геномных мутаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реактивность организма — это его способность отвечать изменениями жизнедеятельности на факторы внешней и внутренней среды с целью адаптации, т.е. приспособления к ним. Резистентность организма — это его устойчивость воздействию патогенных факторов внешней и внутренней среды с сохранением гомеостаза.

С учетом выше изложенного, целью настоящих исследований явилась разработка классификаций видов реактивности организма с учетом роли реактивности в патогенном процессе и нозологических форм болезней. Предлагается следующая авторская классификация видов реактивности организма (рис.).

Видовая реактивность. Наиболее известные и показательные примеры видовой реактивности животного мира — это сезонные перелеты птиц, сезонные миграции морских млекопитающих, рыб, сезонные миграции северных оленей, зимняя спячка, анабиоз и т.д.

Видовая реактивность, точнее ее особенности, четко прослеживается в таких жизненно важных процессах, как антителогенез, лихорадка, воспаление, восприимчивость или невосприимчивость к инфекциям. К примеру, чума собак совершенно не опасна для человека, крысы и мыши не болеют дифтерией, ящур крупного рогатого скота не опасен для человека и т.д.

Что касается реактивности вида человеческого, то следует отметить, что главное видовое отличие человека — это роль второй сигнальной системы, роль социальной среды. Именно роль социальной среды выдвигает вид человеческий на много порядков выше в своем эволюционном развитии. Устное слово, письменное слово стали факторами, существенно отличающими вид человека от других видов животного мира. Человек научился создавать рукотворное жилище, утеплять свое жилище в зависимости от сезона, тем самым сводя к минимуму фактор простуды как патогенный фактор многих инфекционно-воспалительных заболеваний. Эволюция, к сожалению, дала не только много положительного в плане улучшения реактивности и резистентности ко многим патогенным факторам окружающей среды, но много негативного, например, резко возросла роль чрезмерного стрессового фактора, что привело к резкому повышению заболеваемости сердечно-сосудистыми, обменными, психогенными, эндокринными заболеваниями и т.д.

Популяционная реактивность определяется климато-географическими, социальными, экологическими и биологическими особенностями той или иной популяции населения. Популяционная реактивность лиц, проживающих на севере планеты, существенно отличается от такой популяции людей, проживающих на южных территориях.

Индивидуальная реактивность организма, как известно, бывает нормальная и нарушенная (патогенная) (рис.).

Индивидуальная патогенная реактивность — это количественно и качественно иная реактивность организма, возникающая после воздействия патогенного агента и не обеспечивающая приспособления к патогенным агентам с сохранением гомеостаза организма. К сожалению, несмотря на чрезвычайную важность этого понятия, в литературе и поныне не существует его научного определения, что приводит к весьма разноречивым и условным интерпретаци-

ям в практическом здравоохранении. Впрочем, нет определения и таких важных понятий, как специфическая (иммуногенная) и неспецифическая (неиммуногенная) реактивность организма.

Индивидуальная патогенная реактивность организма складывается из генетической и приобретенной (негенетической) реактивностей. Индивидуальная патогенная генетическая реактивность — это нарушение способности организма, по причине генетических изменений (мутаций), приспосабливаться к факторам окружающей и внутренней среды. Любая генетическая мутация становится причиной формирования нарушенной индивидуальной генетической реактивности. Это фенилкетонурия, гликогенозы и т.д.

В литературе патогенная индивидуальная генетическая реактивность рассматривается как генетическая предрасположенность к ряду патологий. В частности, дефекты генов-супрессоров опухолевого роста при синдроме Ли-Фромени (дефект белка p53), ген TP53, локализованный 17p13.105-p12 [1].

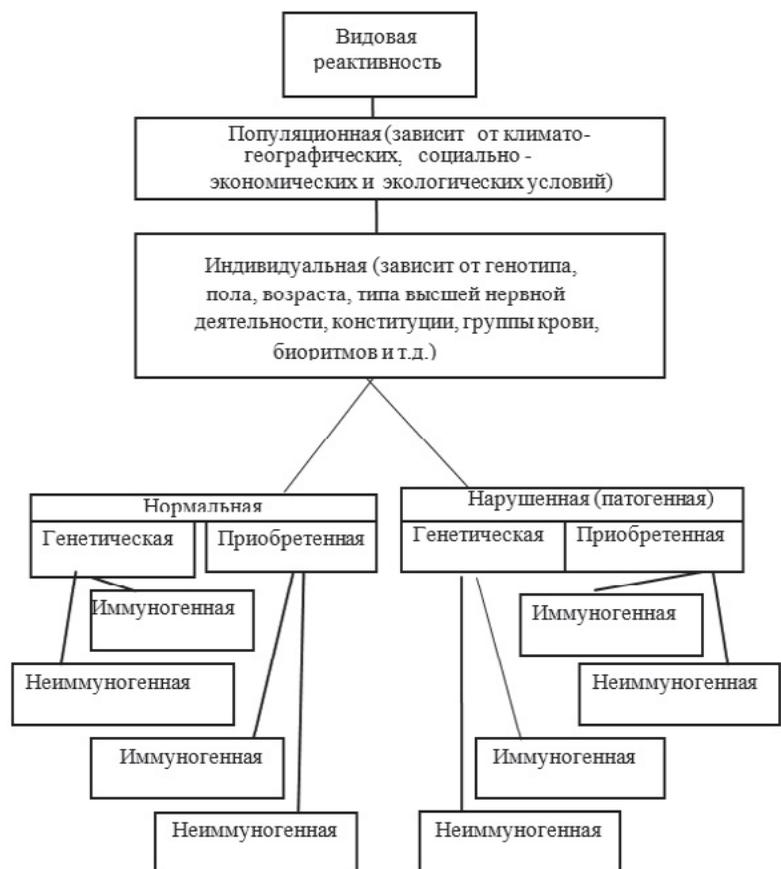
С учетом роли индивидуальной патогенной генетической реактивности в этиологии и патогенезе язвенной болезни авторы (Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.) разработали нейрогенно-генетическую теорию язвенной болезни. Патогенная генетическая реактивность у больных язвенной болезнью желудка характеризуется увеличением париетальных клеток, гиперпродукцией гастрина ECL-клеток, гиперпродукцией пепсина, перенасыщенностью ECL-клеток, слизистой оболочки желудка, гипочувствительностью стоматогастроциновых рецепторов париетальных клеток, D-клеточной недостаточностью желудка, перенасыщенностью гастродуоденальной зоны α -адренорецепторами. Лишь сочетание нейрогенного фактора (неврозов) и патогенной генетической реактивности становится причиной хронизации язвенной болезни. Данная теория авторами опубликована в ряде монографий и статей.

Индивидуальная патогенная генетическая реактивность организма бывает неиммуногенной (неспецифической) и иммуногенной (специфической). Индивидуальная патогенная генетическая неиммуногенная реактивность — это различные нарушения способности организма адаптироваться к любым факторам неантигенной природы.

Следовательно, индивидуальная патогенная генетическая неиммуногенная реактивность — это нарушения способности организма приспосабливаться

изменениями жизнедеятельности к любым факторам без антигенного стимула по причине генетических мутаций. Такая генетическая неиммуногенная реактивность организма, как в норме так и в патологии, в значительной мере определяется фагоцитозом. Нарушения неиммуногенной реактивности, прежде всего, связаны с недостаточностью фагоцитоза генетического характера. Причинами подобной недостаточности являются уменьшение количества лейкоцитов генетической формы; неэффективный гранулоцитопоз (качественное изменение нейтрофилов) генетической формы; нарушения распознавания объектов фагоцитоза генетической формы; нарушения нейрогормональной регуляции фагоцитоза.

Рисунок
Виды реактивности (авторская классификация)
Figure
Types of reactivity (author's classification)



Уменьшение количества фагоцитов генетической (наследственной) формы — это снижение гранулоцитопоза, приводящее к нейтропении, а также снижение моноцитопоза, приводящее к моноцитопении. Уменьшение количества фагоцитов приобретенной формы — это нейтропения при заболеваниях со спленомегалией и аутоиммунная нейтропения.

Неэффективный гранулоцитопоз как наследственная форма в виде синдрома «ленивых лейко-

цитов», а приобретенная форма — при повышении сывороточного иммуноглобулина E (IgE), при снижении энергии или при снижении циклического аденозина монофосфата (цАМФ) в клетках. Нарушения образования фаголизосом как генетический дефект образования лизосомальных гранул в виде синдрома «Чедиака-Хигаси».

Нарушения нейро-гормональной регуляции фагоцитоза связаны с влиянием адреналина, что в малых дозах повышает фагоцитоз и ацетилхолина, снижающего фагоцитоз. Роль глюкокортикоидов заключается в снижении фагоцитоза.

В процессе эмиграции лейкоцитов участвуют селектины, интегрины и молекулы, относящиеся, так называемому, семейству иммуноглобулинов. Первоначальная слабая адгезия лейкоцитов к эндотелию опосредуются селектинами, взаимодействующими с углеводными лигандами [1]. Известны три вида селектинов: L-, E-, P-селектины. О важности адгезии в реализации защитной функции лейкоцитов свидетельствуют два синдрома генетического дефицита адгезии лейкоцитов (ДАЛ) у человека: ДАЛ типа I связан с дефектом интегринов, ДАЛ типа II связан с дефектом углеводных лигандов, с которыми взаимодействуют селектины. Во всех этих случаях у таких лиц с измененной неиммуногенной реактивностью нарушены механизмы воспаления, приводящая к инфекционно-воспалительным заболеваниям, даже на фоне нормального содержания лейкоцитов в крови.

Неспецифичность отмеченных адаптационных процессов на различных уровнях анатомо-функциональных систем характеризуется тем, что они могут детерминироваться и другими, неантигенными стимулами, в том числе и стрессовыми. Вообще каждый антигенный стимул носит в себе и стрессовое действие. Следовательно, неиммуногенная реактивность организма — это способ приспособления к факторам среды неантигенной природы: физическим, социально-психогенным, химическим, механическим, биологическим. Причем неиммуногенная реактивность организма как в норме, так и в патологии проявляется на уровне всех анатомо-функциональных систем.

Индивидуальная патогенная генетическая иммуногенная реактивность организма — это нарушение приспособляемости организма изменениями жизнедеятельности к факторам антигенной природы по причине генетического изменения иммунной системы организма. Преимущественно это к микробным, вирусным, грибковым и паразитарным антигенам. Классическим примером такого вида реактивности являются первичные (генетические) иммунодефицитные состояния. Это синдромы, приводящие к резкому снижению иммунитета к вышеперечисленным факторам, зачастую приводящие к преждевременной гибели организма.

Нельзя рассматривать в морфофункциональной изоляции (автономно) иммуногенную реактивность от неиммуногенной как в норме, так и в патологии, так как любой иммуногенный ответ на различные

антигенные агенты происходит с участием не только T- и B-клеточных систем, но и макрофагов. При этом интерлейкин-1, продукт активированных макрофагов, контролирует пролиферацию, дифференцировку и активность лимфоцитов. Велика роль и нейтрофилов. Таким образом, система макрофагов — это один из функционирующих клеточных уровней, на котором происходит взаимодействие двух реактивностей: иммуногенной и неиммуногенной. Такое взаимодействие происходит и на других уровнях анатомо-функциональных систем: центральной и вегетативной нервной, нейроэндокринной, бронхолегочной, выделительной и т.д. Если анализировать с этих позиций ту же гриппозную вирусную инфекцию организма, то адаптация происходит с помощью весьма широкомасштабных механизмов и неиммуногенной реактивности в виде различных лейкоцитозов; фагоцитоза, изменения муромидазной активности сыворотки крови, изменения комплементарной активности крови, пропердина, ферментативной активности, лихорадки, гормональной (глюкокортикоидной, минералкортикоидной) активности, бактерицидной активности сыворотки крови, кожи, фазовых изменений корковых нейродинамических процессов, секреции эндорфинов и энкефалинов и т.д. Неспецифичность отмеченных адаптационных процессов на различных уровнях анатомо-функциональных систем характеризуется тем, что они могут детерминироваться любыми, неантигенными стимулами, в том числе и стрессовыми.

Индивидуальная патогенная приобретенная неиммуногенная реактивность организма — это состояние, характеризующееся нарушением способности его адаптироваться к факторам окружающей среды неантигенной природы по причине приобретенных (онтогенетических) нарушений. Классическим примером раннего постнатального нарушения неиммуногенной и иммуногенной реактивности организма являются таковые при искусственном вскармливании ребенка, вызванные вторично гипогалактиемией матери. При этом выявляется достоверное снижение стимулированной активности нейтрофилов и резерва фагоцитоза по данным НСТ-теста, нарушение балансовых соотношений иммуноглобулинов слюны, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов A и G и увеличение числа детей первого года жизни с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями [2].

Другим примером является табакокурение. Табакокурение способствует развитию заболеваний легких. Особое значение имеет нарушение функций нейтрофилов при заболеваниях, ассоциированных с курением [3]. При исследовании β -HD-2 (HD-дефинины человека) в смывах из ротоглотки и слизистой бронхов у курящих больных внебольничной пневмонией установлено существенные подавления механизмов врожденного иммунитета, которые частично нивелировались увеличением концентрации перекиси водорода и каталазной активности. По мнению специалистов, при курении увеличивается

синтез интерлейкина-8 и снижается продукция β -HD-2 эпителиальными клетками ротовой полости. Табакокурение вызывает дефицит сурфактанта и снижает диффузионную способность легких по кислороду. Таким образом, у курящих значительно возрастает вероятность развития респираторного дистресс-синдрома (РДС). При культивировании эпителиоцитов при их получении из щеточной каймы у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и здоровых добровольцев показано, что при курении снижается продукция β -HD-2 и простагландина E2. Все это, вероятно, способствует развитию инфекционного процесса из-за повышения проникновения бактерий в эпителиальные клетки [4]. Анализ этих литературных данных позволяет считать, что табакокурение существенно снижает реактивность и резистентность организма к инфекционным факторам, в частности, способствует развитию ХОБЛ и других воспалительных заболеваний легких.

Индивидуальная нарушенная приобретенная иммуногенная реактивность - это нарушение приспособляемости организма изменениями жизнедеятельности к факторам антигенной природы по причине приобретенного (онтогенетического) повреждения иммунной системы. К таким факторам, нарушающим функции иммунной системы относятся бактериальные инфекции (туберкулез, сифилис и т.д.), вирусные инфекции, нарушение питания, дефицит микроэлементов, аутоиммунные и аллергические заболевания, экзогенные и эндогенные интоксикации, лучевые воздействия и т.д. Классическим примером такого вида индивидуальной реактивности является состояние организма с синдромом приобретенного иммунодефицита («СПИД») –вторичный иммунодефицитный синдром, развивающийся в результате ВИЧ-инфекции [1; 5]. Первые случаи СПИД официально зарегистрированы в США, Африке. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) поражает преимущественно клетки, имеющие на своей поверхности дифференцированный антигенный маркер – $CD4^+$ (моноциты, макрофаги, а также другие лейкоциты, экспрессирующие $CD4$ -подобные молекулы). Инвазивный вирус реплицируется в клетках-мишенях в течение времени в небольших количествах. Ключевым звеном патогенеза СПИД является им-

муносупрессия, обусловленная уменьшением количества циркулирующих $CD4^+$ -лимфоцитов. Главная причина – уменьшение числа Т-лимфоцитов – это проявление цитопатического эффекта, вызываемого репликацией вируса. Также существенно снижается активность цитотоксических Т-клеток и натуральных киллеров, что связано с дефицитом Т-хелперов. По мере инфицирования организма ответ В-лимфоцитов также существенно снижается.

Стадии прогрессирования заболевания уменьшение числа $CD4^+$ -лимфоцитов до $50/\text{мм}^3$ и ниже приводит к нарушению функций иммунной системы и к развитию оппортунистических инфекций (пневмонии, токсоплазмозу, кандидозу, легочному и вне легочному туберкулезу и многим другим инфекциям).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, разработанная авторская классификация видов индивидуальной реактивности и интерпретация их роли в патогенном процессе организма должна позволить единения существующих взглядов на виды реактивности и ее роли в патологии. Решение этого вопроса чрезвычайно важно в общей и клинической патофизиологии, так как сущность болезни – это нарушения взаимодействия факторов окружающей среды с организмом с определенной индивидуальной реактивностью. Генез патогенной реакции организма, патогенного процесса, патогенного состояния и болезни определяется не только интенсивностью патогенного фактора, но и особенностями индивидуальной реактивности. Учет индивидуальной реактивности организма должен быть основой в организации диспансеризации, профилактики и лечения больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная авторами классификация видов индивидуальной реактивности включает нормальную и патогенную индивидуальную реактивность. Патогенная реактивность как и нормальная – включает: генетическую иммуногенную и неиммуногенную и приобретенную иммуногенную и неиммуногенную реактивность.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE:

1. Litvickii P.F. Patofiziologiya. Uchebnik. M.: «GEOTAR-Media», 2015. Т. 1. 623 p. Russian (Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Учебник. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. Т. 1. 623 с.)
2. Ivanova I.E. Fizicheskoe razvitiye nedonoshennih detei. Zdravooхранenie Chuvashii. 2014; 1; 53-60. Russian (Иванова И.Е. Физическое развитие недоношенных детей //Здравоохранение Чувашии. 2014. № 1. С. 53-60.)
3. Pace E, Giarratano A, Ferraro M. TLR-4 upregulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. Hum. Immunol. 2011; 72(1); 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.09.009>.

4. Zhang W, Case S, Bowler RP. Cigarette smoke modulates PGE(2) and host defense against Moraxella catarrhalis infection in human airway epithelial cells. *Respirology*. 2011; 16(3): 508-516, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01920.x>.
5. Moskaleichik FF, Laga VYu, Delgado E, Vega I, Fernandes-Garsiya A, Perez-Alvarez L, et al. Rapid spread of the HIV-1 circular recombinant CRF02-AG in Russia and neighboring countries. *Voprosi virusologii*. 2015; 6: 14-18. Russian (Москалейчик Ф.Ф., Лага В. Ю., Дельгадо Е, Вега И., Фернандес-Гарсия А. Перес-Альварес Л. и др. Стремительное распространение циркулирующей рекомбинантной формы CRF02-AG ВИЧ-1 на территории России и сопредельных стран // Вопросы вирусологии. 2015. № 6. С. 14-18.)

Сведения об авторах:

ИВАНОВ Леонид Николаевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия.

E-mail: pathfiz46@mail.ru ORCID 0000-0002-6887-7832

КОЛОТИЛОВА Марина Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия.

Information about authors:

IVANOV Leonid Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, department of normal and pathological physiology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia.

E-mail: pathfiz46@mail.ru ORCID 0000-0002-6887-7832

KOLOTILOVA Marina Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, department of pathology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Корреспонденцию адресовать: ИВАНОВ Леонид Николаевич, 428015, г. Чебоксары, Московский пр., д. 15, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Тел: 8 (8352) 58-30-36. E-mail: pathfiz46@mail.ru ORCID 0000-0002-6887-7832

Статья поступила в редакцию 15.08.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-67-71

Информация для цитирования:

Петров А.Г., Филимонов С.Н., Семенихин В.А., Хорошилова О.В., Танцерева И.Г. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ДИСКИНЕЗИЙ РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ОТРАСЛИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 67-71.

Петров А.Г., Филимонов С.Н., Семенихин В.А., Хорошилова О.В., Танцерева И.Г.

Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия,
ФГБНУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, Россия

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ДИСКИНЕЗИЙ РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ОТРАСЛИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Цель исследования – фармакоэкономическая оценка технологии лечения профессиональных заболеваний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями, в условиях стационара посредством эффективного использования ресурсов медицинской организации.

Материалы и методы. Исследование фармакоэкономической оценки технологии лечения профессиональных заболеваний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями, проводилось на базе организаций, осуществляющих медицинское обслуживание работников угольной отрасли. В качестве изучаемого явления рассматривалась фармакоэкономическая оценка технологии лечения профессиональных заболеваний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями.

Источником информации служили истории болезни пациентов с данным диагнозом, которые лечились в Центре охраны здоровья шахтеров в 2014-2018 гг.

Результаты. Сущность фармакоэкономического анализа технологий лечения заключается в суммарном учете всех затрат на лечение пациентов при данном заболевании в условиях госпитализации. К основным затратам относят стоимость диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий в специализированном стационаре.

Стоимость диагностики рассчитывается как сумма цен на отдельные медицинские услуги в виде клинических анализов, рентгенодиагностики, ультразвукового исследования и т.д. Как правило, их стоимость просчитана в экономической службе медицинских организаций, поэтому можно воспользоваться уже готовыми результатами.

Заключение. Проведенные расчеты стоимости лечения больных по предложенной схеме в условиях профпатологического отделения стационара позволили установить средний уровень затрат на лекарственную терапию, который констатирует среднюю величину фактически сложившихся расходов на лечение работников угольной отрасли с профессиональными дискинезиями. Определение стоимости вышеуказанных основных затрат для прогнозного числа больных позволяет сформировать базовую сумму денежных средств, требуемых для лечения больных с конкретным заболеванием, включающую стоимость диагностики и стоимость лекарственной терапии.

Ключевые слова: профессиональные заболевания; фармакоэкономическая оценка; профессиональная дискинезия

Petrov A.G., Filimonov S.N., Semenixhin V.A., Khoroshilova O.V., Tantsereva I.G.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PROFESSIONAL DYSKINESIS OF WORKERS OF THE COAL INDUSTRY IN THE CONDITIONS OF A HOSPITAL

The purpose of the study is to determine the pharmacoeconomic assessment of the technology for treating occupational diseases of coal workers associated with occupational dyskinesias in a hospital setting through the effective use of the resources of a medical organization.

Materials and methods. The study of the pharmacoeconomic assessment of the technology for treating occupational diseases of workers in the coal industry associated with occupational dyskinesias was carried out on the basis of organizations providing medical care for workers in the coal industry. The pharmacoeconomic assessment of the technology for treating occupational diseases of workers in the coal industry associated with occupational dyskinesias was considered as the phenomenon under study.

The source of information was the medical history of this diagnosis, which were treated at the Center for Miners' Medicine in 2014-2018.

Results. The essence of the pharmacoeconomic analysis of treatment technologies lies in the total accounting of all costs of treating patients with a given disease in a hospital setting. The main costs include the cost of diagnostic, treatment and rehabilitation measures in a specialized hospital.

The cost of diagnostics is calculated as the sum of prices for individual medical services in the form of clinical tests, X-ray diagnostics, ultrasound examination, etc. As a rule, their cost is calculated in the economic service of medical organizations, so you can use ready-made results.

Conclusion. The calculations of the cost of treating patients according to the proposed scheme in the conditions of the occupational pathological department of the hospital allowed us to establish: the average level of costs for drug therapy, which states the average value of the actual costs of therapy for workers in the coal industry with occupational dyskinesias. Determination of the cost of the above basic costs for the projected number of patients makes it possible to form the base amount of funds required for the treatment of patients with a specific disease, including the cost of diagnostics and the cost of drug therapy.

Key words: occupational diseases; pharmacoeconomic assessment; occupational dyskinesia

Аналитический обзор источников научной информации и анализ лекарственной терапии по данным историй болезней пациентов профпатологического отделения стационара свидетельствуют о том, что научное обоснование единой системы взаимосвязанных оценок, показателей качества и экономических характеристик медицинской и лекарственной помощи требует разработки методического подхода к определению необходимого ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) и объема ассигнований [1, 4, 5].

Среди профессиональных заболеваний значительную долю занимает патология опорно-двигательного аппарата, обусловленная профессиональными дискинезиями. Установлено, что профессиональные заболевания находятся в прямой связи с ранней диагностикой и проведением лечебно-профилактических мероприятий, при этом одной из самых важных мер является их раннее выявление при профилактических медицинских осмотрах [3].

За последние годы фармакоэкономические исследования сформировались как серьезное научное направление со своей методологией и соответствующим инструментарием. В этой связи, фармакоэкономическая оценка технологии лечения пациентов становится источником информации, помогающим в принятии управленческих решений в здравоохранении.

Для руководителей аптек при медицинских организациях одной из важнейших задач является рациональное формирование и эффективное использование ассортимента лекарственных препаратов для лечения стационарных больных. Оптимальное решение этой задачи зависит от многих факторов, среди которых первостепенное значение имеют объем финансовых средств медицинских организаций, распространенность тех или иных заболеваний [2, 6].

Цель исследования — фармакоэкономическая оценка технологии лечения профессиональных заболеваний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями, в условиях стационара посредством эффективного использования ресурсов медицинской организации. Для реализации данной цели потребовалось решение следующих задач: анализ эффективности использования ЛП при лечении профессиональных заболеваний (ПЗ) на всех этапах оказания медицинской и лекарственной помощи; формирование взаимосвязанных клинических и экономических требований к эффективности, безопасности, совместимости и взаимозаменяемости ЛП и другие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование фармакоэкономической оценки технологии лечения профессиональных заболева-

ний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями, проводилось на базе организаций, осуществляющих медицинское обслуживание работников угольной отрасли. В качестве изучаемого явления рассматривалась фармакоэкономическая оценка технологии лечения профессиональных заболеваний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями.

Использованы следующие методы исследования: контент-анализ, маркетинговый и фармакоэкономический анализ (метод «анализ — стоимость болезни»). Проведено выборочное фармакоэкономическое исследование технологии лечения профессионального заболевания работников угольной отрасли с профессиональными дискинезиями методом «анализ — стоимость болезни». Источником информации служили 180 историй болезни пациентов, лечившихся с данным диагнозом в стационаре, за 2014-2018 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сущность фармакоэкономического анализа технологий лечения заключается в суммарном учете всех затрат на лечение больных при данном заболевании в условиях госпитализации.

Стоимость диагностики рассчитывается как сумма цен на отдельные медицинские услуги в виде клинических анализов, рентгенодиагностики, ультразвукового исследования и т.д. Как правило, их стоимость просчитана в экономической службе медицинских организаций, поэтому можно воспользоваться уже готовыми результатами.

Для реализации экономического этапа анализа производился расчет стоимости курса лечения, произведенного по каждой истории болезни, включенного в выборочную совокупность (формула 1), а также одного койко-дня по каждому рассматриваемому случаю и средней (формулы 2, 3).

$$СИ_i = \sum K_j i \times Ц_i \quad (1), \text{ где:}$$

$СИ_i$ — стоимость курса лечения по i -той истории болезни,

$K_j i$ — стоимость j -го лекарственного препарата на курс лечения по i -той истории болезни,

$Ц$ — цена единицы i -го лекарственного препарата.

$$СКД_i = СИ_i \times Д_i \quad (2), \text{ где:}$$

$СКД_i$ — средняя стоимость одного койко-дня по i -той истории болезни,

$Д_i$ — длительность пребывания больного на койке по i -той истории болезни.

$СКД = \sum СКД_i / n$ (3), где:

СКД – средняя стоимость одного койко-дня по выборочной совокупности объемом n .

Фармацевтический анализ предполагает использование нормативного метода прогнозирования потребности в лекарственных препаратах. Для обоснования использования лекарственных препаратов при лечении профессиональных заболеваний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями, проведено изучение патогенетической терапии и классификации с учетом фармакотерапевтических и фармакологических групп (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, при лечении профессиональных заболеваний работников угольной отрасли, связанных с физическими перегрузками и функциональным перенапряжением отдельных органов и систем, используются различные средства: опиоидные и неопиоидные анальгетические средства, нейрометаболические средства, замедляющие дегенерацию хрящевой ткани и др.

Сведения о стоимости диагностических процедур приведены по расчетам планово-экономических отделов лечебных учреждений. Стоимость процедур

включает 9 параметров, первое место (15,2 %) занимает электронейромиография стимуляционная одного нерва, второе (12,6 %) – рентгенография стопы, третье (12,2 %) – рентгенография кисти рук (табл. 2).

Таким образом, стоимость всех диагностических процедур работников угольной отрасли с профессиональными заболеваниями, связанными с профессиональными дискинезиями, составляет 2634 руб.

Проведены расчеты стоимости лекарственной терапии на курсы лечения (по одной истории болезни) больных с профессиональными заболеваниями, связанными с профессиональными дискинезиями.

Как видно из таблицы 3, средняя стоимость курса лечения заболеваний, связанных с физическими перегрузками и функциональным перенапряжением отдельных органов и систем у работников угольной отрасли, составили 4611 руб., а средняя стоимость одного койко-дня – 461,1 руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные расчеты стоимости лечения больных по предложенной схеме в условиях профпатоло-

Таблица 1
Патогенетическая терапия заболеваний работников угольной отрасли
Table 1
Pathogenetic therapy of diseases of workers in the coal industry associated with occupational dyskinesias

Нарушения	Фармакотерапевтическая группа	Фармакологическая группа	Лекарственные препараты
Болевой синдром	Опиоидное анальгетическое средство	Анальгетик центрального действия	Трамадол
	Неопиоидные анальгетические средства	НПВП	Диклофенак, Ацклофенак, Ибупрофен, Кетопрофен, Декскетопрофен, Лорноксикам, Индометацин, Пироксикам, Мелоксикам, Кеторолак, Целекоксиб, Нимесулид, Эторикоксиб, Теноксикам
Профессиональные дискинезии	Нейрометаболические средства	Витамины группы В (В1, В6, В12)	Тиамин, Пиридоксин,
		Витамин РР (В3)	Цианокобаламин, Никотиновая кислота
Дистрофические нарушения опорно-двигательного аппарата	Средства, замедляющие дегенерацию хрящевой ткани	Средства с антиоксидантным действием	Янтарная Кислота, Тиоктовая кислота
		Препараты, содержащие глюкозаминогликан-пептидный комплекс	Румалон, Хондролон
Периферический ангиодистонический синдром верхних и нижних конечностей	Средства, уменьшающие периферическую вазоконстрикцию и улучшающие микроциркуляцию	Миотропные спазмолитические средства	Дротаверин
		Средства, улучшающие микроциркуляцию	Пентоксифиллин, Ксантинола никотинат
		Антиагреганты	Ацетилсалициловая кислота
		Средства центрального действия миорелаксирующие	Толперизон, Тизанидин, Баклофен
Тревожно-депрессивные состояния	Седативные средства	Стимулятор регенерации тканей	Актовегин
		Средства антихолинэстеразные	Ипидакрин
		Ингибитор холинэстеразы	Амитриптилин, Флуоксетин, Пароксетин, Дулоксетин
		Антиконвульсанты	Габалентин, Прегабалин

Таблица 2
Виды и стоимость диагностических процедур, назначенных пациентам с заболеваниями, связанными с профессиональными дискинезиями

Table 2
Types and cost of diagnostic procedures prescribed for patients with diseases associated with occupational dyskinesias

Номер блока	Наименование обследований	Количество обследований	Стоимость за единицу (руб.)	Стоимость всего	Удельный вес стоимости каждого вида лечения	Ранг
1	2	3	4	5	6	7
1	Общий анализ крови на «Sysmex»	1	235	235	6,68	7
2	Исследование скорости оседания эритроцитов	1	57	57	1,62	9
3	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	269	269	7,65	6
4	Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	1	276	276	7,85	5
5	Рентгенография стопы	1	445	445	12,66	2
6	Рентгенография кисти рук	1	432	432	12,29	3
7	Электронейромиография стимуляционная одного нерва	1	535	535	15,23	1
8	Исследование ревматоидных факторов крови	1	350	350	9,96	4
9	Определение динамической силы одной мышцы	1	35	35	0,99	8
Итого				2634	100	

Таблица 3
Лечение заболеваний работников угольной отрасли, связанных с профессиональными дискинезиями (10 дней)

Table 3
Treatment of diseases of coal workers associated with occupational dyskinesias (10 days)

№ п/п	Наименование лекарственного препарата (ЛП)	Единица измерения	Кол-во ЛП на курс лечения, Кј	Цена за единицу, руб. Цј	Стоимость ЛП на курс, руб. Кј×Цј
1	Трамадол 50мг/мл 2мл при болях в/м 1 раз в день	ампулы	10	14	140
2	Алфлутоп 1-2 мл в/м 1 раз в день	ампулы	20	145	2900
3	Ибупрофен 200 мг 3 раза в день	таблетки	30	1	30
4	Диклофенак 11,6 мг 2 г 3 раза в день	гель	60	2,25	135
5	Мидокалм 100 мг + 2,5 мг/мл 1 мл 1 раз в день	ампулы	10	90	900
6	Пентоксифиллин 200 мг 3 раза в день	таблетки	60	1	60
7	Амитриптилин 25 мг 2 раза в день	таблетки	40	0,4	16
8	Мильгамма 2 мл в/м 1 раз в день	ампулы	10	43	430
Всего					4611
На один койко-день					461,1

логического отделения стационара позволили установить средний уровень затрат на лекарственную терапию, который констатирует среднюю величину фактически сложившихся расходов на терапию работников угольной отрасли с профессиональными дискинезиями. Определение стоимости вышеуказанных затрат для прогнозного числа больных позволяет сформировать базовую сумму денежных средств, требуемых на лечение больных с конкретным заболеванием, включающую стоимость диагностики и стоимость лекарственной терапии.

Фармакоэкономические исследования при оказании медицинской и фармацевтической помощи ра-

ботникам угольной отрасли с профессиональными дискинезиями опорно-двигательного аппарата в стационаре позволяют выявить существенные резервы более эффективного использования финансовых и материальных ресурсов медицинской организацией. Сумма денежных средств, установленная в ходе фармакоэкономических исследований и экономической оценки технологии лечения работников угольной отрасли с профессиональными дискинезиями опорно-двигательного аппарата, является экономически обоснованной и может быть использована медицинскими организациями для корректировки выделяемых финансовых ресурсов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Dremova NB, Ovod AD, Korzhavykh EA. Fundamentals of Pharmaceutical Health Care. Kursk, 2009. 412 p. Russian (Дремова Н.Б., Овод А.Д., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. Курск, 2009. 412 с.)
2. Petrov AG, Semenikhin VA, Glembotskaya GT, Khoroshilova OV. Relevance of the pharmaco-economic evaluation of the pharmacotherapy of polyneuropathies of upper and lower limbs of workers of the coal industry at the stationary level. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2020; 8(1): 16-19. Russian (Петров А.Г., Семенихин В.А., Глембоцкая Г.Т., Хорошилова О.В. Актуальность фармакоэкономической оценки фармакотерапии полинейропатий верхних и нижних конечностей работников угольной отрасли на стационарном уровне // Фармакоэкономика: теория и практика. 2020. Т. 8, № 1. С. 16-19.)
3. Petrov AG, Knysh OI, Semenikhin VA, Petrov GP, Khoroshilova OV. Organizational and methodological foundations for improving specialized pharmaceutical care for workers in the coal industry: monograph. Kemerovo, 2019. 267 p. Russian (Петров А.Г., Кныш О.И., Семенихин В.А., Петров Г.П., Хорошилова О.В. Организационно-методические основы совершенствования специализированной фармацевтической помощи работникам угольной отрасли: монография. Кемерово, 2019. 267 с.)
4. Yagudina RI, Serpik VG, Kulikov AYu. Pharmacoeconomics: textbook. Rostov on Don, 2017. 237 p. Russian (Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: уч. пособие. Ростов на Дону, 2017. 237 с.)
5. Yagudina RI, Serpik VG. Methodological foundations of pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016; 4(1): 7-17. Russian (Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования // Фармакоэкономика: теория и практика. 2016. Т. 4, № 1. С. 7-17.)
6. Khabriev RU, Kulikov AYu, Arinina EE. Methodological foundations of pharmacoeconomic analysis. M., 2011. 128 p. Russian (Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М., 2011. 128 с.)

Сведения об авторах:

ПЕТРОВ Андрей Георгиевич, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mefc@mail.ru

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

СЕМЕНИХИН Виктор Андреевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: viansem@yandex.ru

ХОРОШИЛОВА Ольга Владимировна, ассистент, кафедра фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mefc@mail.ru

ТАНЦЕРЕВА Ирина Герасимовна, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mefc@mail.ru

Information about authors:

PETROV Andrey Georgievich, doctor of pharmaceutical sciences, docent, professor of the department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mefc@mail.ru

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

SEMENIKHIN Victor Andreevich, doctor of medical sciences, professor, department of faculty therapy, occupational diseases and endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: viansem@yandex.ru

KHOROSHILOVA Olga Vladimirovna, assistant, department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mefc@mail.ru

TANTSEREVA Irina Gerasimovna, candidate of pharmaceutical sciences, docent, head of the department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mefc@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ПЕТРОВ Андрей Георгиевич, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: mefc@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-72-78

Информация для цитирования:

Сахаров С.П., Фролова О.И., Молокова О.А. МОРФОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ АССОЦИАЦИЕЙ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ФОРМ БАКТЕРИЙ P. AERUGINOSA И S. AUREUS // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 72-78.

Сахаров С.П., Фролова О.И., Молокова О.А.

Тюменский государственный медицинский университет,
г. Тюмень, Россия

МОРФОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ АССОЦИАЦИЕЙ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ФОРМ БАКТЕРИЙ P. AERUGINOSA И S. AUREUS

Предмет исследования. В настоящее время ассоциированные инфекции в структуре инфекционных заболеваний человека обуславливают высокую летальность, трудность для диагностики и лечения. В литературе недостаточно освещен вопрос патоморфологии легких при инфицировании P. aeruginosa и S. aureus в культивируемых и некультивируемых формах бактерий.

Цель исследования – изучить морфологические особенности поражения легких при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий P. aeruginosa и S. aureus.

Методы исследования. Эксперимент выполнен на 58 кроликах породы «Советская шиншилла», разделенных на 3 экспериментальные группы. Для заражения кроликов использовали взвесь культивируемых и некультивируемых форм бактерий P. aeruginosa и S. aureus, выделенные от пациентов, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» г. Тюмени. Выполнено микроскопическое исследование легких с использованием стандартных гистологических методик.

Основные результаты. В I группе экспериментальных животных летальность составила 22 (84,6 %) кролика, из них на 8-9 сутки – 18 (81,8 %) и на 12-е сутки – 4 животных (18,2 %). Во II группе погибли 24 (92,3 %) кролика, из них на 2-5-е сутки – 18 (75 %) и на 8-е сутки эксперимента – 6 (25 %) животных. Морфологические изменения легких соответствуют первой фазе диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) – экссудативные изменения. С использованием культивируемых форм бактерий летальность ниже, морфологические изменения легких соответствуют поздним проявлениям фазы экссудации ДАП (ателектазы, дистелектазы паренхимы, геморрагии и воспалительная лимфоцитарная инфильтрация интерстиция).

При использовании некультивируемых форм бактерий P. aeruginosa и S. aureus летальность выше за счет ранних изменений фазы экссудации ДАП (альвеолярный отек, некроз и десквамация эндотелиоцитов и альвеоцитов I типа).

Выводы. У животных, переживших критический срок (2-5-е сутки), процесс приобретает благоприятное течение за счет перехода из некультивируемых в культивируемые формы бактерий, морфологическая картина поражения легких соответствует поздним проявлениям фазы экссудации ДАП.

Ключевые слова: некультивируемые и культивируемые формы бактерий; диффузное альвеолярное повреждение легких; эксперимент

Sakharov S.P., Frolova O.I., Molokova O.A.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

MORPHOGENESIS OF LUNG DAMAGE AT THE INFECTION OF EXPERIMENTAL ANIMALS BY ASSOCIATION OF CULTIVATED AND NONCULTURED FORMS OF BACTERIA P. AERUGINOSA AND S. AUREUS

Objective – currently, associated infections in the structure of human infectious diseases cause high mortality, difficulty in diagnosis and treatment. In the literature, the issue of lung pathomorphology during infection with P. aeruginosa and S. aureus in cultivated and uncultivated forms of bacteria is insufficiently illuminated.

The aim of this study is to study the morphological features of lung damage in experimental infection caused by the association of cultivated and uncultivated forms of P. aeruginosa and S. aureus bacteria.

Methods. The experiment was carried out on 58 rabbits of the «Soviet Chinchilla» breed, divided into 3 experimental groups. To infect rabbits, a suspension of cultivated and uncultivated forms of bacteria P. aeruginosa and S. aureus isolated from patients undergoing treatment in the burn department of the Regional Clinical Hospital № 1 of the city of Tyumen was used. A microscopic examination of the lungs was performed using standard histological techniques.

Results. In the first group of experimental animals, the lethality was 22 (84.6 %) rabbits, of which on the 8-9 day – 18 (81.8 %) and on the 12th day – 4 animals (18.2 %). In group II, 24 (92.3 %) rabbits died, from the 2-5th day – 18 (75 %) and on the 8th day of the experiment – 6 (25 %) animals. Morphological changes in the lungs correspond to the first phase of diffuse alveolar injury (DAP) - exudative changes. With the use of cultured forms of bacteria, lethality is lower, morphological changes in the lungs correspond to the late manifestation of the DAP exudation phase (atelectasis, parenchymal distelettasis, hemorrhages and inflammatory lymphocytic

infiltration of the interstitium). When uncultivated forms of *P. aeruginosa* and *S. aureus* bacteria are used, lethality is higher due to early changes in the phase of DAP exudation (alveolar edema, necrosis and desquamation of endothelial cells and type I alveocytes).

Conclusions. In animals that survived this critical line (days 2-5), the process acquires a favorable course due to the transition from uncultivated to cultivated forms of bacteria, the morphological picture of lung damage corresponds to the late manifestation of the DAP exudation phase.

Key words: uncultivated and cultivated forms of bacteria; diffuse alveolar damage to the lungs; experiment

В настоящее время отмечается рост гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных в основном ассоциациями различных условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *S. aureus* и других, обладающих высокой устойчивостью к большинству антимикробных препаратов [1-16].

Ассоциированные инфекции обладают склонностью к генерализации, имеют тяжелое клиническое течение, дают высокую летальность, трудны для диагностики и лечения [3, 7, 10, 11, 17]. По литературным источникам, на долю ассоциированных инфекций в структуре инфекционных заболеваний человека приходится от 50 % до 75 % [13-16].

Феномен некультивируемости бактерий известен недавно, поэтому морфологические изменения поражений внутренних органов при инфекционном процессе изучены недостаточно [18-23].

В связи с чем представляется актуальным изучить в эксперименте патогенез и патоморфологию инфекционного процесса, вызванного ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Цель настоящего исследования – изучить морфологические особенности поражения легких при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная работа проведена в соответствии с законодательством РФ («Правила гуманного обращения с лабораторными животными», «Деонтология медико-биологического эксперимента») и этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО ТюмГМУ (Протокол № 83, от 02.03.2019 г.).

Кролики выбраны в качестве экспериментальной модели в связи с чувствительностью к бактериям *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Эксперимент выполнен на 58 кроликах породы «Советская шиншилла»:

I группу составили 26 животных, которых инфицировали культивируемыми формами бактерий, средняя масса тела составила $2365,0 \pm 37,5$ г. Во II группу вошли 26 животных, которых инфицировали некультивируемыми формами бактерий, средняя масса тела кроликов была $2377,0 \pm 18,0$ г. В

III группу вошли 6 здоровых интактных животных, которым не проводили эксперименты (контрольная группа – основная), средняя масса тела составила $2565,0 \pm 27,5$ г.

Для заражения кроликов использовали взвесь культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенную от пациентов, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «Областной клинической больницы № 1» г. Тюмени (патент № 2470074 от 20.12.2012 г.) [24]. С целью развития бактериальной инфекции готовили разведения взвеси бактерий в концентрации 10^5 - 10^6 микробных клеток в 1 мл на физиологическом растворе хлорида натрия и вводили животному в правое или левое бедро.

У погибших экспериментальных животных для гистологических исследований брали кусочки легкого, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезжировали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Axio Lab.A1» и гистосканера «MIRAX MIDI». Морфометрические показатели – толщина межальвеолярных перегородок и площадь дистелектазов определяли с помощью программного обеспечения с использованием микроскопа Axio Scope A1, увеличение окуляр: A-Plan 10x/0,25 421040-9900, камера – Zeiss 60N-C 2/3 0,63X camera adapter.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе экспериментальных животных на 8-12-е сутки погибли 22 (84,6 %) кролика. На 8-9 сутки умерли 18 (69,2 %) животных. При микроскопическом исследовании в легких определялось слущивание эндотелиоцитов I типа, полнокровие сосудов разного калибра, кровоизлияния в альвеолы и межальвеолярные перегородки. В просвете альвеол выявлялись гемолизированные эритроциты, макрофаги, нити фибрина (рис. 1, 2).

Вокруг спазмированных бронхиол формировались участки дистелектазов, по периферии которых альвеолы были эмфизематозно расширены (рис. 3).

Воспалительная инфильтрация межальвеолярных перегородок выражена незначительно. Толщина межальвеолярных перегородок – $4,7 \pm 0,4$ мкм. Площадь, занятая дистелектазами – $3870,7 \pm 300,8$ кв. мкм, что составляет $50,0 \pm 2,3$ % от общей площади среза.

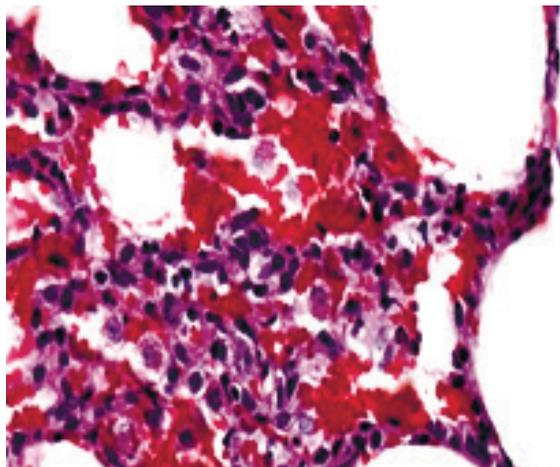
На 12-е сутки умерли 4 животных (18,2 %). При микроскопическом исследовании у умерших животных выявлено нарастание выраженности альвеолита, что проявляется усилением лимфо-гистиоцитар-

Рисунок 1

Выраженное полнокровие сосудов межальвеолярных перегородок, скопление в просвете альвеол гемолизированных эритроцитов, макрофагов, эпителиоцитов I порядка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 1

Pronounced plethora of vessels of interalveolar septa, accumulation of hemolyzed erythrocytes, macrophages, epithelial cells of the first order in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.



ной инфильтрации межальвеолярных перегородок и повышением их толщины до $6,46 \pm 0,6$ мкм. В стенке бронхов и бронхиол усиливаются воспалительные изменения, в просвете спазмированных бронхиол слущенные эпителиальные клетки и лимфоциты. Стенка крупного бронха на всем протяжении инфильтрирована лимфоцитами, выявляются очаги расплавления мышечных волокон в мышечной оболочке. Проявления альвеолярного отека легких выражены, в просветах альвеол много гемолизированных эритроцитов. Неравномерное воздушнонаполнение легкого за счет рассеянных дистелектазов, ателектазов, очаговой эмфиземы паренхимы увеличивается. Площадь дистелектазов занимает $5374,8 \pm 200,1$ кв. мкм, что составляет $65 \pm 4,5$ % от общей площади среза.

Из 26 животных II группы после экспериментальной инфекции погибли 24 (92,3 %) кролика. На 2-5-е сутки умерли 18 (75 %) животных. При микроскопическом исследовании в легких выявляются очень выраженные нарушения аэрогематического барьера. Сосуды крупного, среднего, мелкого калибра переполнены кровью. Сосудистая проницаемость очень высокая, что проявляется геморрагическим пропитыванием межальвеолярных перегородок и диапедезом эритроцитов с последующей их агрегацией в просветах альвеол, наличием отечной жидкости и фибрина в просвете альвеол. В просвете альвеол выявляются десквамированные эпителиоциты I типа (рис. 4).

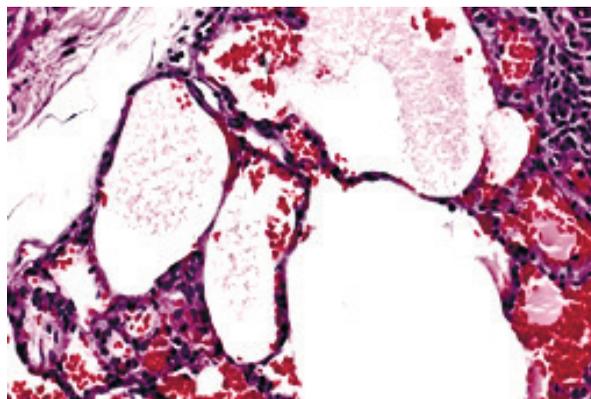
Межальвеолярные перегородки отечны, их толщина составляет $4,7 \pm 0,4$ мкм. Мелкие бронхиолы

Рисунок 2

Свежие эритроциты и нити фибрина в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 2

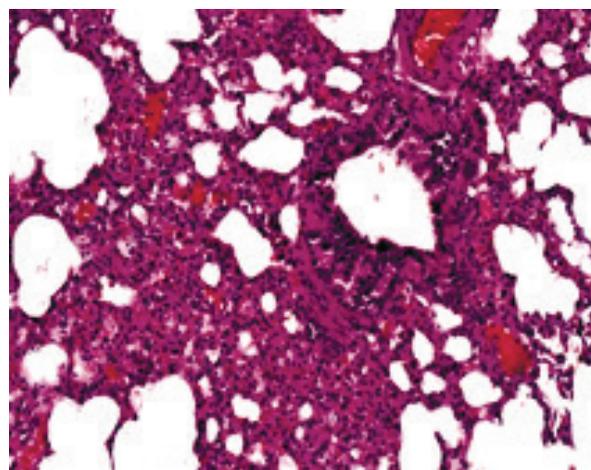
Fresh erythrocytes and fibrin filaments in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.

**Рисунок 3**

Участок дистелектаза парехимы вокруг спазмированной бронхиолы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 3

Area of parenchymal distelectasis around the spasmodic bronchiole. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.



спазмированы, дистелектатические изменения выражены умеренно. Площадь, занятая дистелектазами — $2495,8 \pm 310,2$ кв. мкм, что составляет $31,6 \pm 2,5$ % от общей площади среза.

На 8-е сутки эксперимента погибли 6 (25 %) животных. Патологические изменения в легких усугубляются нарастанием воспалительной инфильтрации межальвеолярных перегородок и развитием альвеолита. В просвете крупных бронхов слущенные эпителиальные клетки, в большом количестве эритроциты. Все слои стенки бронхов инфильтрированы лимфоцитами с незначительной примесью нейтрофильных лейкоцитов. Слизистая оболочка

отечна, полнокровна, с усиленной десквамацией эпителиальных клеток и повышенным слизиобразованием. В подслизистой и мышечной оболочках выявляется гистолиз с расплавлением коллагеновых и мышечных волокон (рис. 5).

За счет воспалительной инфильтрации толщина межальвеолярных перегородок нарастает и составляет $5,45 \pm 0,7$ мкм. Площадь, занятая дистелектазами, увеличивается до $3812,9 \pm 430,2$ кв. мкм, что составляет $48,3 \pm 7,5$ % от общей площади среза.

Выявленные в ходе эксперимента морфологические изменения легких соответствуют диффузному альвеолярному повреждению (ДАП), клиническим проявлением которого является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). К синонимам ОРДС относят: острое повреждение легких, некардиальный отек легких, шоковое легкое, посттравматическая легочная недостаточность, травматическое влажное (мокрое) легкое, постперфузионная легочная недостаточность, болезнь гиалиновых мембран взрослых, «вентиляционное» легкое. Характерные проявления этого синдрома — остро возникающая одышка, диффузные легочные инфильтраты и быстро развивающаяся легочная недостаточность. Летальный исход развивается очень быстро [25-29].

Диффузное альвеолярное повреждение — универсальное повреждение легких, является проявлением острого повреждения легких различной этиологии (травма, ожог, инфекция, сепсис и т.д.). В основе патологического синдрома лежит некроз альвеолярных и эпителиальных клеток, приводящий к коллапсу альвеол и последующему фиброзу легких. Повреждение захватывает эндотелий, эпителий и интерстициальную ткань легких [25, 29].

Особенностью инфекционного процесса, моделированного культивируемыми формами бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, является массовая гибель животных на 8-9-е и на 12-е сутки. При микроскопическом исследовании легких животных, умерших на 8-9-е сутки эксперимента, выявлены изменения, проявляющиеся нарушением сосудистой проницаемости с развитием альвеолярного отека легких, соответствующие I стадии ДАП — экссудативной. В основе экссудативной стадии ДАП лежит нарушение аэрогематического барьера за счет генерализованного повреждения альвеолярно-капиллярных мембран и пневмоцитов I типа, нарушение образования сурфактанта [30], а также развитие эндотелиальной дисфункции [31].

Изменения на 12-е сутки эксперимента характеризуются максимальной выраженностью воспалительной инфильтрации межальвеолярных перегородок и стенок бронхов, что соответствует поздним проявлениям экссудативной стадии ДАП.

Воспалительному фактору в патогенезе повреждения легких принадлежит большая роль. В начале экссудативной стадии ДАП повреждение паренхимы легких происходит за счет медиаторов воспаления, секретируемых нейтрофилами и альвеолярными макрофагами. Цитокины, ферменты (эластаза, коллагеназа) и другие биологически активные веще-

Рисунок 4
Геморрагическое пропитывание межальвеолярных перегородок. Эритроциты и пневмоциты I типа в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 2-е сутки эксперимента.

Figure 4
Hemorrhagic impregnation of the interalveolar septa. Type I erythrocytes and pneumocytes in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 2nd day of the experiment.

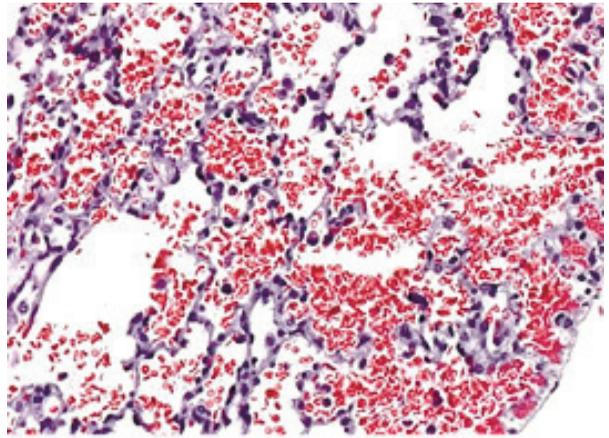
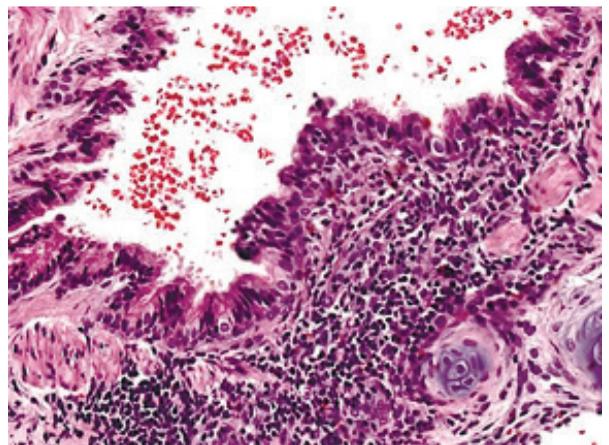


Рисунок 5
В просвете бронха эритроциты. В подслизистой и мышечной оболочках гистолиз с расплавлением коллагеновых и мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 5
In the lumen of the bronchus erythrocytes. In the submucosa and muscular membranes, histolysis with fusion of collagen and muscle fibers. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.



ства повреждают альвеоло-капиллярную мембрану и интерстиций, растворяя эластин, коллаген, фибронектин и т.д. [29]. По литературным данным, в поздних проявлениях стадии экссудации ДАП ведущая роль принадлежит дезинтеграции механизмов воспалительного ответа с развитием системной воспалительной реакции [29].

Особенностью инфекционного процесса, вызванного некультивируемыми формами бактерий *P. aeruginosa* и *S. Aureus*, является стремительность развития и его большая выраженность, что проявляется высокой летальностью в более ранние сроки. Гибель животных на 2-5-е сутки эксперимента обусловлена выраженной интенсивностью деструктивного процесса в эндотелии сосудов и альвеолярной выстилке, приводящих к резкому повышению сосудистой проницаемости и альвеолярному отеку легких, соответствующих ранним проявлениям I стадии ДАП. У животных, умерших на 8-е сутки эксперимента, в легких выявлены изменения, соответствующие поздним проявлениям экссудативной стадии ДАП, характеризующиеся усилением роли системного воспаления.

Тяжесть морфологических изменений, вызываемых некультивируемыми формами бактерий, может быть обусловлена особенностями их строения в некультивируемом состоянии [23].

Высокая смертность при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. Aureus*, обусловлена тяжелым и необратимым поражением легких, вызывающим развитие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности у экспериментальных животных, что согласуется с литературными данными о высокой летальности при ДАП за счет развития ателектазов, геморрагии, альвео-

лярного отека легких, системного воспаления [32-34].

ВЫВОДЫ

Особенностью морфологического поражения легких при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. Aureus*, является развитие диффузного альвеолярного повреждения.

В эксперименте с использованием культивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* летальность ниже с максимумом гибели животных на 8-9-е и 12-е сутки. В легких развиваются проявления, характерные для стадии экссудации ДАП (ателектазы, дистелектазы паренхимы, геморрагии и воспалительная лимфоцитарная инфильтрация интерстиция).

При использовании некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* инфекционный процесс протекает более интенсивно с пиком гибели животных на 2-5-е и на 8-е сутки эксперимента. Ранняя гибель животных на 2-5-е сутки обусловлена выраженным повреждением легких за счет ранних проявлений стадии экссудации ДАП (альвеолярный отек, некроз и десквамация эндотелиоцитов и альвеоцитов I типа). У животных, переживших этот критический срок и умерших на 8-е сутки, морфологическая картина поражения легких соответствует поздним проявлениям экссудативной стадии ДАП.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Abo AMR, Rulevski NA, Belan GG. Histological spectrum and antibiotic resistance of strains isolated in wound infections. *Scientific horizons*. 2020; 10: 108-116. Russian (Або А.М.Р., Рулевски Н.А., Бэлан Г.Г. Гистологический спектр и резистентность к антибиотикам штаммов, выделенных при раневых инфекциях //Научные горизонты. 2020. № 10. С. 108-116.)
2. Dyachenko SV, Bobrovnikova MYu, Slobodenyuk EV. Bacteriological monitoring of wound infections in a multidisciplinary surgical hospital. *Pacific Medical Journal*. 2015; 59(1): 80-82. Russian (Дьяченко С.В., Бобровникова М.Ю., Слободенюк Е.В. Бактериологический мониторинг раневых инфекций в многопрофильном хирургическом стационаре //Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. Т. 59, № 1. С. 80-82.)
3. Zuzov SA, Zubkov MM, Kononets PV. The problem of multidrug resistance of the main causative agents of nosocomial infection in surgical patients in a multidisciplinary oncological hospital. *Clinical and Experimental Surgery*. 2016; 12(2); 25-34. Russian (Зузов С.А., Зубков М.М., Кононец П.В. Проблема полирезистентности основных возбудителей нозокомиальной инфекции у хирургических пациентов в многопрофильном онкологическом стационаре // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2016. Т. 12, № 2. С. 25-34.)
4. Kubrakov KM, Kovaleva IA, Pavlenko AV, Konopelko EA. Etiological structure and resistance of the main causative agents of wound infection in patients with burn disease. *News Surgery*. 2012; 20(6): 53-59. Russian (Кубраков К.М., Ковалёва И.А., Павленко А.В., Конопелько Е.А. Этиологическая структура и резистентность основных возбудителей раневой инфекции у пациентов с ожоговой болезнью //Новости хирургии. 2012. Т. 20, №. 6. С. 53-59.)
5. Kuzmenkov AYu. Etiological structure of causative agents of nosocomial surgical infections in multidisciplinary hospitals of the Russian Federation. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2017; 16(3): 84-89. Russian (Кузьменков А.Ю. Этиологическая структура возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций в многопрофильных стационарах Российской Федерации //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16, № 3. С. 84-89.)
6. Kutlaeva YuYu, Golubkova AA, Bagin VA. Ways of optimizing antibacterial therapy for purulent-septic infections in ICU patients of the burn center. *Medical Almanach*. 2020; 63(2): 57-63. Russian (Кутлаева Ю.Ю., Голубкова А.А., Багин В.А.

Пути оптимизации антибактериальной терапии гнойно-септических инфекций у пациентов ОРИТ ожогового центра //Медицинский альманах. 2020. Т. 63, № 2. С. 57-63.)

7. Kutsevalova OYu, Kit OI, Panova NI, Rosenko DA, Yakubenko SV, Gevorkyan YuA et al. Modern trends in antibiotic resistance of gram-negative causative agents of nosocomial infections in the Rostov region. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018; 63(11-12): 24-30. Russian (Кутсеевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В., Геворкян Ю.А. и др. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области //Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, № 11-12. С. 24-30.)
8. Menshikova ED, Chernenkaya TV, Menshikov DD, Kiselevskaya-Babinina IV, Godkov MA. Etiological role and ecology of staphylococcus aureus in patients from specialized hospital departments with mono- and mixed wound infections. *Infections Surgery*. 2014; 12(2): 35-39. Russian (Меньшикова Е.Д., Черненко Т.В., Меньшиков Д.Д., Киселевская-Бабинина И.В., Годков М.А. Этиологическая роль и экология Staphylococcus aureus у больных специализированных отделений стационара при моно-и смешанных раневых инфекциях //Инфекции в хирургии. 2014. Т. 12, № 2. С. 35-39.)
9. Orlova OA, Akimkin VG. Microbiological monitoring of ventilator-associated respiratory tract infections in patients with severe trauma. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2014; 74(1): 34-42. Russian (Орлова О.А., Акимкин В.Г. Микробиологический мониторинг ИВЛ-ассоциированных инфекций дыхательных путей у пациентов с тяжелой травмой //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 74, № 1. С. 34-42.)
10. Сиплиный В.А., Цыганенко А.Я., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей инфекционных процессов в общехирургическом стационаре. *Клінічна хірургія*. 2009; 10: 29-32.
11. Frolova AV, Kosinets AN, Okulich VK. Wound infection. State of the problem. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2014; 13(2): 62-69. Russian (Фролова А.В., Косинец А.Н., Окулич В.К. Раневая инфекция. Состояние проблемы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13, № 2. С. 62-69.)
12. Yakovlev SV, Protsenko DN, Shakhova TV, Suvorova MP, Ramishvili VSh, Ignatenko OV et al. Antibiotic resistance in the hospital: are we in control? *Antibiotics and Chemotherapy*. 2010; 55(1-2): 50-58. Russian (Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В., Суворова М.П., Рамишвили В.Ш., Игнатенко О.В. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? //Антибиотики и химиотерапия. 2010. Т. 55, № 1-2. С. 50-58.)
13. Bessa LJ, Fazii P, Di Giulio M, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *International Wound Journal*. 2015; 12(1): 47-52.
14. Bayram Y, Parlak M, Aypak C, Bayram I. Three-year review of bacteriological profile and antibiogram of burn wound isolates in Van, Turkey. *International Journal of Medical Sciences*. 2013; 10(1): 19-23.
15. Dadzie I, Quansah N, Dadzie EK. Profile and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Bacterial Isolates from Infected Wounds of Patients Attending Berekum Holy Family Hospital in Ghana. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2018; 28(12): 1-8.
16. Rai S, Yadav UN, Pant ND, Yakha JK, Tripathi PP, Poudel A et al. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria isolated from pus/wound swab samples from children attending a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *International Journal of Microbiology*. 2017; 2017: 6.
17. Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV et al. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: the results of 6-year monitoring of the structure and resistance of the leading pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(4): 20-31. Russian (Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей //Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 4. С. 20-31.)
18. Sakharov SP, Frolova OI. Clinical and morphological changes in internal organs in associated infection in experiment. *Medical Science and Education of the Urals*. 2019; 20(1): 66-70. Russian (Сахаров С.П., Фролова О.И. Клинико-морфологические изменения внутренних органов при ассоциированной инфекции в эксперименте //Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 1. С. 66-70.)
19. Dong K, Pan H, Yang D, Rao L, Zhao L, Wang Y et al. Induction, detection, formation, and resuscitation of viable but non-culturable state microorganisms. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2020; 19(1): 149-183.
20. Li L, Mendis N, Trigui H, Oliver JD, Faucher SP. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2014; 5: 258.
21. Oliver JD. The viable but non-culturable state in bacteria. *Journal of Microbiology*. 2005; 43(1): 93-100.
22. Oliver JD. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*. 2010; 34(4): 415-425.
23. Ramamurthy T, Ghosh A, Pazhani GP, Shinoda S. Current perspectives on viable but non-culturable (VBNC) pathogenic bacteria. *Frontiers in Public Health*. 2014; 2: 103.
24. Patent No. 2470074 of the Russian Federation IPC C12Q 1/04 Method of isolating uncultivated staphylococcus bacteria / Kozlov LB, Dits EV, Efimov VV, Sannikov AG, Butkov II , Kozlov A.L.; applicant and patentee Kozlov LB, Sannikov AG – No. 2011146052/10; declared 11/14/2011; publ. 20.12.2012, Bul. No. 35. Russian (Патент № 2470074 Российской Федерации МПК C12Q 1/04 Способ выделения некультивируемых бактерий стафилококка /Козлов Л.Б., Диц Е.В., Ефимов В.В., Санников А.Г., Бутков И.И., Козлов А.Л.; заявитель и патентообладатель Козлов Л.Б., Санников А.Г. – № 2011146052/10; заявл. 14.11.2011; опубл. 20.12.2012, Бюл. № 35.)

25. Chernyaev AL, Samsonova MV. Diffuse alveolar injury: etiology, pathogenesis and pathological anatomy. *Pulmonology*. 2020; 4: 65-69. Russian (Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия //Пульмонология. 2020. № 4. С. 65-69.)
26. Moroz VV, Golubev AM. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2007; 3(6): 7-9. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома //Общая реаниматология. 2007. Т. 3, № 6. С.7-9.)
27. Moroz VV, Vlasenko AV, Golubev AM. ARDS pathogenesis and therapeutic targets. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2014; 4: 45-52. Russian (Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. ОРДС-патогенез и терапевтические мишени // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 4. С. 45-52.)
28. Sergienko VI, Petrosyan EA, Onopriev VI, Laipanov KhKhM. Morphological changes in the lungs with the development of ischemia-reperfusion syndrome of the extremity. *Bulletin of the St. Petersburg State Medical Academy. AI Mechnikov*. 2006; 7(2): 113-116. Russian (Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Оноприев В.И., Лайпанов Х.И.Х.М. Морфологические изменения легких при развитии синдрома ишемии-реперфузии конечности //Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006. Т. 7, № 2. С. 113-116.)
29. Rosstalnaya AL, Sabirov DM, Akalaev RN, Sharipova VKh, Rosstalnaya ML, Mamirov AO. Acute lung injury: controversial issues and unresolved problems (Literature review). *Zhurnal im. NV Sklifosovskiy. Emergency Medical Care*. 2016; 3: 66-72. Russian (Росстальная А.Л., Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Шарипова В.Х., Росстальная М.Л., Мамиров А.О. Острое повреждение легких: спорные вопросы и нерешенные проблемы (Обзор литературы) //Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2016. № 3. С. 66-72.)
30. Timchenko OA. Morphological aspects of adult respiratory distress syndrome. *Forensic Medicine*. 2019; 5(S1): 91-92. Russian (Тимченко О.А. Морфологические аспекты респираторного дистресс-синдрома взрослых //Судебная медицина. 2019. Т. 5, № S1. С. 91-92.)
31. Kirillov YuA, Chernov IA, Malysheva EM, Timofeev SE, Zharkov NV, Seiliev AA et al. Morphological characteristics of endothelial dysfunction in radio-induced lung pathology in the experiment and its modification with a pulmonary surfactant preparation. *Medical Science and Education of the Urals*. 2019; 100(4): 46-53. Russian (Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Малышева Е.М., Тимофеев С.Е., Жарков Н.В., Сейлиев А.А. и др. Морфологическая характеристика эндотелиальной дисфункции при радиоиндуцированной патологии легких в эксперименте и ее модификация препаратом легочного сурфактанта //Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 100, № 4. С. 46-53.)
32. Moroz VV, Golubev AM. Principles of diagnosis of early manifestations of acute lung injury. *General Resuscitation*. 2006; 2(4): 5-7. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких //Общая реаниматология. 2006. Т. 2, № 4. С. 5-7.)
33. Moroz VV, Golubev AM, Lysenko DV, Meshcheryakov GN. Early hemodynamic disturbances in the development of APL in severe concomitant trauma. *General Reanimatology*. 2005; 1(6): 5-8. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М., Лысенко Д.В., Мещеряков Г.Н. Ранние гемодинамические нарушения в развитии ОПЛ при тяжелой сочетанной травме //Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 6. С. 5-8.)
34. Alipbekova AS. Clinical and physiological aspects of the formation of a "shock lung" (Review of the literature). *Medicine*. 2013; 9: 65-68. Russian (Алипбекова А.С. Клинико-физиологические аспекты формирования «шокового легкого» (Обзор литературы) //Медицина. 2013. № 9. С. 65-68.)

Сведения об авторах:

САХАРОВ Сергей Павлович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия. E-mail: sacharov09@mail.ru

ФРОЛОВА Ольга Игоревна, доктор мед. наук, профессор, и.о. проректора по региональному развитию и непрерывному медицинскому образованию – директор института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия.

МОЛОКОВА Ольга Александровна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия.

Information about authors:

SAKHAROV Sergey Pavlovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of mobilization preparation of health care and disaster medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: sacharov09@mail.ru

FROLOVA Olga Igorevna, doctor of medical sciences, professor, acting vice-rector for regional development and continuing medical education – director of the institute of continuous professional development of the federal state budgetary educational institution of higher education, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

MOLOKOVA Olga Aleksandrovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Корреспонденцию адресовать: САХАРОВ Сергей Павлович, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

E-mail: sacharov09@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.06.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-79-88

Информация для цитирования:

Казанцев А.Н., Черных К.П., Коротких А.В., Тайц Б.М., Тайц Д.Б., Гусев О.В., Мелешин Е.О., Семенов П.А., Багдавадзе Г.Ш., Абдуллаев А.Д. БОРЬБА С ГИПОАГРЕГАЦИЕЙ И ГИПОКОАГУЛЯЦИЕЙ ПРИ ГИБРИДНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ (КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕРАКТОМИЯ + ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО) ПО А.Н. КАЗАНЦЕВУ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 79-88

Казанцев А.Н., Черных К.П., Коротких А.В., Тайц Б.М., Тайц Д.Б., Гусев О.В., Мелешин Е.О., Семенов П.А., Багдавадзе Г.Ш., Абдуллаев А.Д.

Городская Александровская больница,

Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург,

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск,

Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово

БОРЬБА С ГИПОАГРЕГАЦИЕЙ И ГИПОКОАГУЛЯЦИЕЙ ПРИ ГИБРИДНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ (КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕРАКТОМИЯ + ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО) ПО А.Н. КАЗАНЦЕВУ

Цель – провести анализ геморрагических осложнений у пациентов после гибридных вмешательств, включающих чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и каротидную эндартерэктомию (КЭЭ). Продемонстрировать новый способ гемостаза и дренирования раны после КЭЭ по А.Н. Казанцеву.

Материалы и методы. В течение 5 лет были проведены 84 симультанные операции ЧКВ + КЭЭ. Все больные были разделены на две группы: 1 группа (n = 38) – пациенты с традиционным методом гемостаза и дренирования раны после КЭЭ; 2 группа (n = 46) – пациенты, которым применялась новая тактика (применение местных гемостатиков с минимальной электрокоагуляцией + установка двух дренажей в паравазальное и клетчаточное пространство) по А.Н. Казанцеву. Периоперационно изучались показатели коагулограммы и агрегатограммы. В послеоперационном периоде оценивалась частота развития геморрагических осложнений, необходимость в ревизии раны и, сопряженное с высокой травматичностью, повреждение черепно-мозговых нервов (ЧМН).

Результаты. На предоперационном этапе показатели коагулограммы находились в пределах нормы, однако по агрегатограмме имелась гипоагрегация по двум из четырех индукторов в обеих группах. После завершения второго этапа реваскуляризации в показателях коагулограммы абсолютное частичное тромбированное время среди всех больных в пять-шесть раз превышало норму. По данным агрегатограммы, отмечалась тотальная гипоагрегация. Все острые гематомы после КЭЭ, требующие ревизии, формировались в 1 группе (p = 0,038), что было сопряжено с более частым повреждением ЧМН (p = 0,0002). Таким образом, комбинированная конечная точка, включающая показатель поражение ЧМН + острая гематома, в первой группе значимо превышала вторую (p < 0,0001). Случаев раневых осложнений в зоне КЭЭ зафиксировано не было.

Заключение. Результаты представленного исследования продемонстрировали превентивную роль новой методики гемостаза и дренирования раны после КЭЭ по А.Н. Казанцеву на фоне гипоагрегации/гипокоагуляции. Данная тактика имеет высокую актуальность для больных, направляющихся на гибридную реваскуляризацию сердца и головного мозга, когда на фоне применения двойной антиагрегантной терапии введение протамина сульфата не купирует развитие геморрагических осложнений. Отсутствие случаев раневых осложнений, снижение количества острых гематом и необходимости в повторной ревизии раны подтверждают безопасность представленной тактики лечения.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; чрескожное коронарное вмешательство; острая гематома; ревизия; геморрагические осложнения; невропатия; ишемический инсульт; гипоагрегация; гипокоагуляция

Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Korotkikh A.V., Taitz B.M., Taitz D.B., Gusev O.V., Meleshin E.O., Semenov P.A., Bagdavazde G.Sh., Abdullaev A.D.

City Alexandrovskaya Hospital,

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg,

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk,

Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo

FIGHT AGAINST HYPOAGREGATION AND HYPOCOAGULATION IN HYBRID REVASCULARIZATION (CAROTID ENDARTERECTOMY + PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION) ACCORDING TO A.N. KAZANTSEV

Purpose – to analyze hemorrhagic complications in patients after hybrid interventions, including percutaneous coronary intervention (PCI) and carotid endarterectomy (CEE). Demonstrate a new method of hemostasis and wound drainage after CEE according to A.N. Kazantsev.

Materials and methods. Over the course of 5 years, 84 simultaneous PCI + CEE surgeries were performed. All patients were divided into two groups: group 1 (n = 38) – patients with the traditional method of hemostasis and wound drainage after CEE; Group 2 (n = 46) – patients, who received a new tactic (the use of local hemostatics with minimal electrocoagulation + the installation of two drains - in the paravasal and cellular space) according to A.N. Kazantsev. Coagulogram and aggregatogram indices were studied perioperatively. In the postoperative period, the incidence of hemorrhagic complications, the need for revision of the wound and, associated with high trauma, damage to the cranial nerves (CN) were assessed.

Results. At the preoperative stage, the coagulogram indices were within normal limits, however, the aggregatogram showed hypoaggregation in two of the four inductors in both groups. After the completion of the second stage of revascularization in terms of coagulogram, the absolute partial thrombosed time among all patients was five to six times higher than the norm. According to the aggregation data, total hypoaggregation was noted. All acute hematomas after CEE requiring revision were formed in group 1 (p = 0.038), which was associated with more frequent damage to the PMN (p = 0.0002). Thus, the combined endpoint, including the rate of cranial nerve injury + acute hematoma in the first group, significantly exceeded the second (p < 0.0001). There were no cases of wound complications in the CEE area.

Conclusion. The results of the presented study demonstrated the preventive role of the new method of hemostasis and wound drainage after CEE according to A.N. Kazantsev against the background of hypoaggregation/hypocoagulation. This tactic is highly relevant for patients heading for hybrid revascularization of the heart and brain, when, against the background of the use of double antiplatelet therapy, the administration of protamine sulfate does not stop the development of hemorrhagic complications. The absence of cases of wound complications, a decrease in the number of acute hematomas and the need for repeated revision of the wound confirm the safety of the presented treatment tactics.

Key words: carotid endarterectomy; percutaneous coronary intervention; acute hematoma; revision; hemorrhagic complications; neuropathy; ischemic stroke; hypoaggregation; hypocoagulation

В настоящее время каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) является наиболее распространенной операцией, направленной на профилактику неблагоприятных ишемических событий в головном мозге (ГМ) [1-5]. Однако в ряде случаев у пациентов, имеющих гемодинамически значимые стенозы сонных артерий, выявляются окклюзионно-стенолитические поражения коронарного русла, которые также требуют коррекции [6-10].

Ввиду отсутствия рандомизированных исследований и неопределенности в российских и зарубежных рекомендациях, вопрос о выборе стратегии реваскуляризации у этих пациентов остается открытым [11-15]. Для определения тактики и очередности этапов хирургической коррекции в медицинском учреждении создается мультидисциплинарная комиссия, состоящая из сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, кардиолога, невролога. Как правило, решение данного консилиума основано на опыте учреждения, где проводится лечение [16-20]. В случаях, когда имеется симптомное поражение как брахиоцефальных артерий (БЦА), так и коронарных, больной может направляться на симультанное вмешательство [21-25].

От объема и диффузности венечного атеросклероза зависит вид его коррекции: коронарное шунтирование (КШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Так, при наличии одно-, двух-сосудистого поражения коронарных артерий (КА), отсутствии таких особенностей, как кальциноз, извитость и маленький диаметр последних, наиболее целесообразно проведение ЧКВ [26-30]. Еще одним известным плюсом последнего является низкая травматичность и отсутствие необходимости применения искусственного кровообращения, что создает возможность лечения для больных с отягощенным коморбидным фоном и высоким хирургическим риском. Это особенно актуально для пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА), сопровожда-

ющимся сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хронической почечной недостаточностью (ХПН), ожирением и т.д. [31-35]. Таким образом, стало возможным проведение гибридного вмешательства, под которым понимается проведение ЧКВ и далее, с перерывом до получаса, КЭЭ в одном медицинском учреждении.

По данным действующих рекомендаций, госпитальная летальность в клинике, которая проводит КЭЭ, не должна превышать 3 %, а показатель «летальность + осложнения» – 6 % [35-40]. Под так называемыми осложнениями подразумеваются, прежде всего, такие неблагоприятные события, как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА) [35-40]. Однако о критериях допустимого количества геморрагических осложнений не сообщается.

Целью данного исследования стал анализ частоты и структуры геморрагических осложнений после гибридного вмешательства ЧКВ + КЭЭ на фоне полной гипоагрегации и гипокоагуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2012-2017 гг. были проведены 84 гибридных операции ЧКВ + классическая КЭЭ с пластикой артерии заплатой из диэпоксидобработанного ксеноперикарда. На первом этапе больной поступал в рентген-операционную, где ему выполнялось ЧКВ, во время которого внутриартериально вводилось 10000 ЕД гепарина. Далее в течение получаса пациент транспортировался в сосудистую операционную, где ему выполнялась КЭЭ, во время которой вводилось еще 5000 ЕД гепарина. После завершения операции и экстубации, он получал нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг перорально.

До 2015 года гемостаз и дренирование раны после КЭЭ нами выполнялись следующим образом.

Паравазальное пространство коагулировалось электрокоагуляцией. Ушивались ткани между внутренней яремной веной (ВЯВ) и сонными артериями, образуя футляр над артерией. Сверху укладывался дренаж и производилось послойное ушивание раны. В рамках настоящей работы эти больные (n = 38) вошли в 1 группу.

После 2015 года мы изменили методику гемостаза, назвав ее «по А.Н. Казанцеву». После завершения основного этапа операции рана тампонируется на 5 минут. Затем тампон извлекается и производится укутывание артерии гемостатической губкой Тахокомб или Серджисел (рис. 1).

Это позволяет остановить диффузное кровотечение по ходу шва. Далее в это пространство укладывается первый дренаж (рис. 2).

Следующим этапом производится ушивание ткани между ВЯВ и сонными артериями. Сверху укладывается второй дренаж (рис. 3) и ушиваются оставшиеся ткани над ним (рис. 4). Пациенты, которым применялась такая методика, вошли во 2 группу (n = 46) в рамках настоящего исследования.

Всем пациентам на пред-, интра- и послеоперационном этапах проводилась коагулограмма; на пред- и послеоперационном – агрегатограмма. Под первичными конечными точками понималось развитие геморрагических осложнений (острая гематома в зоне КЭЭ разрешившаяся консервативно или требующая ревизии). Под вторичными контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА). Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Различия оценивались, как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ GraphPad Prism (www.graphpad.com).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Представленные группы пациентов были сопоставимы по всем клинико-демографическим и ангиографическим показателям (табл. 1). Большинство относилось к мужскому полу. Каждый третий страдал сахарным диабетом и перенес ИМ в анамнезе. В половине случаев пациенты перенесли ОНМК/ТИА. По данным коронарографии, чаще всего определялось гемодинамически значимое поражение двух коронарных артерий.

На предоперационном этапе все больные применяли ацетилсалициловую кислоту – 100 мг в обед. По данным коагулограммы, значимых отклонений от нормы выявлено не было. По данным агрегатограммы, отмечалась гипоагрегация по двум показа-

Рисунок 1
Укутывание артерии гемостатической губкой Тахокомб
Figure 1
Wrapping the artery with a hemostatic sponge Tachocomb

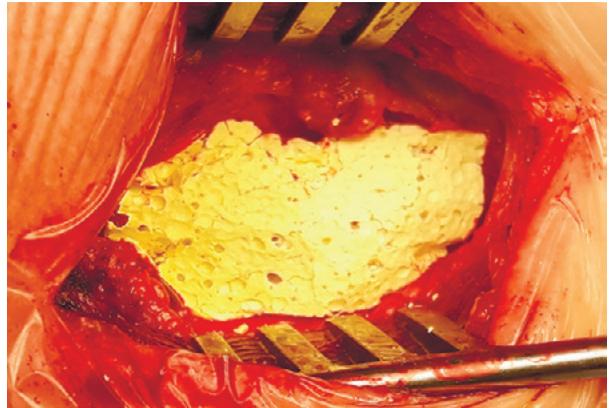


Рисунок 2
Установка первого дренажа
Figure 2
Installing the first drain



Рисунок 3
Установка второго дренажа
Figure 3
Installing a second drain



телям в обеих группах. После введения 10000 ЕД гепарина во время ЧКВ и 5000 ЕД перед КЭЭ отмечалось значимое повышение абсолютного частичного тромбированного времени (АЧТВ) в обеих группах относительно предоперационного этапа ($p = 0,000$).

После завершения КЭЭ и введения больному 600 мг клопидогреля отмечалось частичное снижение показателя АЧТВ, однако он все еще в пять-

шесть раз превышал норму. По данным агрегатогаммы, отмечалась гипоагрегация со всеми индукторами (табл. 2).

В госпитальном послеоперационном периоде были получены значимые различия в формировании геморрагических осложнений. В 1 группе чаще развивалась гематома в зоне КЭЭ, требующая экстренной ревизии. Также в первой группе показатель «поражение ЧМН» значимо превысил вторую ввиду более интенсивного применения электрокоагуляции и выполнения повторного вмешательства (табл. 3).

Случаев раневых осложнений в послеоперационном периоде зафиксировано не было. Дренажи удалены на следующий день после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно постулатам, описанным А.В. Покровским в своей фундаментальной статье «Классическая каротидная эндартэктомиа», после завершения основного этапа операции необходимо установить активный дренаж через контрапертуру и удалить его на следующий день после вмешательства [9]. Однако ни в этой публикации, ни в действующих рекомендациях не отдается достаточного внимания борьбе с геморрагическими осложнениями и нюансам дренирования раны у больных с гипоагрегацией/гипокоагуляцией после гибридного вмешательства (КЭЭ + ЧКВ) [6, 7, 9, 10].

Рисунок 4
Конечный результат
Figure 4
Final result



Интерес вызывает новая методика гемостаза и установки дренажа. Применение представленных гемостатиков позволяет отказаться от избыточной коагуляции тканей в паравазальном пространстве, что сочетается со снижением числа случаев повреждения ЧМН (табл. 3). Дополнительным преимуществом этого подхода является остановка диффузного кровотечения по ходу анастомоза между заплатой и артерией. Это позволяет избежать наложения дополнительных одинарных швов, которые могут изменить размеры просвета сосуда, что приведет к повышению вероятности развития рестеноза.

Таблица 1
Сравнительная характеристика групп пациентов, n (%)
Table 1
Comparative characteristics of patient groups, n (%)

Показатели	Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 46)	p
Клинико-демографическая характеристика групп пациентов			
Возраст, М ± m, лет	64,8±7,3	63,6±5,7	0,85
Мужской пол, n (%)	28 (73,7)	31 (67,4)	0,69
СН 1-2 ФК, n (%)	30 (79)	36 (78,2)	0,84
ПИКС, n (%)	14 (36,8)	17 (37)	0,82
СД, n (%)	12 (31,6)	15 (32,6)	0,89
АГ, n (%)	38 (100)	46 (100)	-
ХОБЛ, n (%)	1 (2,6)	2 (4,3)	0,86
ХПН, n (%)	2 (5,2)	3 (6,5)	0,82
МФА со значимым поражением трех артериальных бассейнов, n (%)	15 (39,5)	18 (39)	0,82
ФВ ЛЖ, М ± m, ед. изм.	60,5 ± 3,7	61,3 ± 4,2	0,75
EuroScoreII, М ± m, ед. изм.	3,2 ± 1,3	2,8 ± 0,7	0,46
ЧКВ в прошлом, n (%)	6 (15,8)	9 (19,5)	0,87
ОНМК/ТИА в прошлом, n (%)	19 (50)	21 (45,6)	0,85
Двухсторонние стенозы ВСА, n (%)	27 (71)	33 (72)	0,86
Ангиографическая и периоперационная характеристика пациентов			
Однососудистое поражение КА	9 (23,7)	16 (34,7)	0,38
Двухсосудистое поражение КА	29 (76,3)	30 (65,3)	0,38
Изолированное поражение СтЛКА	0 (0)	0 (0)	-
СтЛКА + 1 КА	0 (0)	0 (0)	-
СтЛКА + многососудистое	0 (0)	0 (0)	-
Всего пациентов с поражением СтЛКА	0 (0)	0 (0)	-
SYNTAX	11,6 ± 3,7	13,4 ± 2,5	0,71
Время пережатия ВСА	28,7 ± 6,1	26,9 ± 5,8	0,1

Таблица 2
Показатели коагулограммы и агрегатограммы в общей выборке, n (%)
Table 2
Coagulogram and aggregatogram indices in the general sample, n (%)

Показатели	Норма	Этап А (до ЧКВ – на фоне приема ацетилсалициловой кислоты)			Этап Б (во время КЭЭ – после введения 5000 ЕД гепарина)			Этап В (через 1 час после приема 600 мг плавикса)			Р (различия между этапами)
		Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 46)	Р	Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 46)	Р	Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 46)	Р	
		Коагулограмма									
МНО	0,85-1,15	0,94 ± 0,06	0,89 ± 0,02	0,1	1,37 ± 0,09	1,34 ± 0,15	0,09	1,39 ± 0,08	1,41 ± 0,07	0,17	Робщ: 0,006 РА-Б: 0,04 РА-В: 0,001
Тромбированное время	14-16 сек.	14,7 ± 0,5	15,2 ± 0,3	0,45	14,8 ± 0,4	15,0 ± 0,6	0,71	14,6 ± 0,6	15,1 ± 0,5	0,98	Робщ: 0,842
Фибриноген	2-4 г/л	4,6 ± 0,3	4,3 ± 0,5	0,93	4,5 ± 0,4	4,3 ± 0,4	0,85	4,0 ± 0,3	4,2 ± 0,5	0,34	Робщ: 0,1
РФМК	0-3,5 мг/%	4,5 ± 0,26	5,0 ± 0,2	0,27	4,9 ± 0,13	5,1 ± 0,4	0,28	5,3 ± 0,55	5,6 ± 0,37	0,64	Робщ: 0,974
АЧТВ	26-36 сек.	29,6 ± 2,5	29,8 ± 1,8	0,34	> 180	> 180	0,000	156 ± 10,9	164 ± 12,7	0,008	Робщ: 0,005 РА-Б: 0,000 РА-В: 0,000
Протромбиновый индекс	70-130 %	112,4 ± 23,8	117,4 ± 9,7	0,5	117,2 ± 8,7	124,5 ± 3,3	0,41	116,7 ± 5,4	120,5 ± 8,1	0,1	Робщ: 0,639
Агрегатограмма											
АДФ 1,25 мкг/мл, макс. % светопропуск.	20-40	32,0 ± 6,3	30,9 ± 4,5	0,1	-	-	-	11,9 ± 5,7	14,4 ± 2,8	0,16	РА-В: 0,000
АДФ 2,5 мкг/мл, макс. % светопропуск.	40-60	52,9 ± 5,5	47,4 ± 3,7	0,88	-	-	-	19,4 ± 6,3	16,9 ± 9,1	0,84	РА-В: 0,001
Адреналин 5,0мкг/мл, макс. % светопропуск.	40-60	14,8 ± 6,1	28,7 ± 5,3	0,09	-	-	-	9,5 ± 7,6	8,3 ± 5,8	0,1	РА-В: 0,037
Коллаген 100мкг/мл, макс. % светопропуск.	50-75	18,2 ± 7,4	30,4 ± 6,1	0,73	-	-	-	8,6 ± 3,9	7,5 ± 8,4	0,07	РА-В: 0,045

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время; АДФ – аденозиндифосфат. Количественные величины представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Note: INR – international normalized ratio; RFMK – soluble fibrin-monomeric complexes; APTT – activated partial thromboplastin time; ADP – adenosine diphosphate. Quantitative values are presented as mean ± standard deviation.

Таблица 3
Неблагоприятные события в госпитальном периоде наблюдения в зависимости от стратегии реваскуляризации, n (%)
Table 3
Adverse events during the hospital follow-up period depending on the revascularization strategy, n (%)

Показатели	Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 46)	р
Смерть	0 (0)	0 (0)	-
Инфаркт миокарда	1 (2,6)	2 (4,3)	0,86
ОНМК/ТИА	1 (2,6)	1 (2,2)	0,56
Острая гематома, связанная с КЭЭ, потребовавшая ревизии	5 (13,1)	0 (0)	0,038
Развитие гематомы, купированной консервативно	4 (10,5)	1 (2,2)	0,25
Развитие гематомы в области вмешательства	9 (23,6)	1 (2,2)	0,007
Синдром Горнера	3 (7,8)	0 (0)	0,17
Травматизация языкоглоточного нерва	2 (5,2)	0 (0)	0,39
Травматизация подъязычного нерва	5 (13,2)	2 (4,3)	0,29
Травматизация верхнего ларингиального нерва	10 (26,3)	4 (8,6)	0,06
Травматизация блуждающего нерва	0 (0)	0 (0)	-
Общее число поврежденных ЧМН	20 (52,6)	6 (13,04)	0,0002
Комбинированная конечная точка (поражение ЧМН + острая гематома)	29 (76,3)	7 (15,2)	< 0,0001

Отдельное внимание заслуживает установка двойного дренажа в паравазальное и клетчаточное пространство. При тромбозе одного дренажа, второй выполняет страховочную функцию. Так, в условиях развития острой гематомы, кровь не будет сдавливать органы шеи, сонные артерии, смещать трахею и вызывать циркуляторно-дыхательную недостаточность, поступая по второму дренажу.

Другим преимуществом установки двух дренажей является их диагностическая роль. Во время развития кровотечения мы можем дифференцировать, по какому из двух дренажей поступает отделяемое, а соответственно, и в каком пространстве формируется кровотечение. Если геморрагическое отделяемое идет по первому дренажу в паравазальной области, то пациент должен быть интубирован и незамедлительно доставлен в операционную, где ему будет производиться ревизия раны. В ситуации, когда кровь поступает по второму дренажу из клетчаточного пространства, интубация не требуется. В условиях перевязочного кабинета производится снятие нескольких швов и ушивание участка кровотечения. Как правило, простое придавливание на фоне гипоагрегации и гипокоагуляции не эффективно. В рамках настоящего исследования такой подход не сочетался с развитием раневых и воспалительных осложнений. Повторная же ревизия раны в операционной характеризуется дополнительной травматизацией, выраженным воспалительным ответом, отеком тканей, более длительным периодом искусственной вентиляции легких после вмешательства [11-13]. Поэтому установка двойного дренажа и диагностированное кровотечение по второму из них позволяет избежать необходимости в радикальной ревизии.

Другим нюансом является факт повторной интубации. Данная процедура может не только механически усилить кровотечение, но и повредить органы шеи, что приведет к развитию ларингита, фарингита, в отдельных случаях травме пищевода [11,12]. В этой ситуации диагностическая роль двойного дренажа и дифференциация источника

кровотечения из клетчаточного пространства может предотвратить повторный визит больного в операционную.

Дополнительный вопрос может вызывать эффективность диагностического механизма при тромбозе одного из дренажей. Если происходит тромбоз первого дренажа в паравазальном пространстве, кровь проходит через первый слой тканей и поступает по второму дренажу, при этом отмечается выраженная припухлость тканей с признаками острой гематомы, редко – снижение сатурации. Если же происходит тромбоз второго дренажа в клетчаточном пространстве, в этой ситуации кровь выделяется диффузно между кожных швов, сочетаясь с более выраженными признаками припухлости и отека без снижения сатурации. Необходимо отметить, что подобная ситуация наблюдается крайне редко ввиду наличия гипоагрегации/гипокоагуляции.

Еще одним преимуществом установки двойного дренажа, с точки зрения диагностического подхода выявления источника кровотечения, является отсутствие необходимости в проведении мультиспиральной компьютерной томографии, что снижает лучевую нагрузку и минимизирует финансовые расходы учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования продемонстрировали превентивную роль новой методики гемостаза и дренирования раны после КЭЭ по А.Н. Казанцеву на фоне гипоагрегации/гипокоагуляции. Данная тактика имеет высокую актуальность для больных, направляющихся на гибридную реваскуляризацию сердца и головного мозга, когда на фоне применения двойной антиагрегантной терапии введение протамина сульфата не купирует развитие геморрагических осложнений. Отсутствие случаев раневых осложнений, снижение количества острых гематом и необходимости в повторной ревизии раны подтверждают безопасность представленной тактики лечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, Matusevich VV, Chernykh KP, Zakeryaev AB, et al. Urgent intervention of hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery in the acute period of ischemic stroke. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020; 24(35): 89-97. Russian (Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Чернявский М.А., Матусевич В.В., Черных К.П., Закеряев А.Б. и др. Ургентная интервенция гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии в остром периоде ишемического инсульта //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020. Т. 24, № 35. С. 89-97.)
2. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Volkov AN, Grachev KI, Yakhnis EYa, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged modes. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019; 25(1): 101-107. Russian (Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Волков А.Н., Грачев К.И., Яхнис Е.Я. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах //Ангиология и сосудистая хирургия. 2019. Т. 25, № 1. С. 101-107.)

3. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Shabaev AR, Leader RYu, Mironov AV. Carotid endarterectomy: 3-year follow-up in a one-center register. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018; 24(3): 101-108. Russian (Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Шабаяев А.Р., Лидер Р.Ю., Миронов А.В. Каротидная эндартерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра //Ангиология и сосудистая хирургия. 2018. Т. 24, №3. С. 101-108.)
4. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Kravchuk VN, Chernyavsky MA, Chernykh KP, Matusevich VV, et al. Which carotid endarterectomy is more effective in combination with coronary artery bypass grafting? *Bulletin of the N.N. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2020; 21(6): 649-662. Russian (Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Кравчук В.Н., Чернявский М.А., Черных К.П., Матусевич В.В. и др. Какая каротидная эндартерэктомия более эффективна в сочетании с коронарным шунтированием? //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020. Т. 21, № 6. С. 649-662.)
5. Kazantsev AN, Khubulava GG, Kravchuk VN, Erofeev AA, Chernykh KP. Evolution of carotid endarterectomy. literature review. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020; 24(4): 22-32. Russian (Казанцев А.Н., Хубулава Г.Г., Кравчук В.Н., Ерофеев А.А., Черных К.П. Эволюция каротидной эндартерэктомии: обзор литературы //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020. Т. 24, № 4. С. 22-32.)
6. Kazantsev AN, Burkov NN, Chernyavsky MA, Chernykh KP. Carotid endarterectomy in a patient with bilateral stent restenosis in the internal carotid arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020; 26(4): 86-89. Russian (Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Чернявский М.А., Черных К.П. Каротидная эндартерэктомия у больного с двусторонним рестенозом стентов во внутренних сонных артериях //Ангиология и сосудистая хирургия. 2020. Т. 26, № 4. С. 86-89.)
7. Kazantsev AN, Tarasov RS, Zinets MG, Anufriev AI, Burkov NN, Grigoriev EV. Thromboembolism in combination with coronary artery bypass grafting in the acute period of pulmonary embolism. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017; 10(6): 93-95. Russian (Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Зинец М.Г., Ануфриев А.И., Бурков Н.Н., Григорьев Е.В. Тромбоэмболия в сочетании с коронарным шунтированием в остром периоде тромбоэмболии легочной артерии //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10, № 6. С. 93-95.)
8. Tarasov RS, Kazantsev AN, Kokov AN, Bezdenezhnykh AV, Kondrikova NV, Sergeeva TYu, et al. Three-year results of drug and surgical reperfusion treatment of patients after pulmonary embolism: outcomes, clinical status, pulmonary perfusion state. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2017; 6(3): 71-83. Russian (Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Коков А.Н., Безденежных А.В., Кондрикова Н.В., Сергеева Т.Ю. и др. Трехлетние результаты медикаментозного и хирургического реперфузионного лечения пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии: исходы, клинический статус, состояние легочной перфузии //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6, № 3. С. 71-83.)
9. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, Bayandin MS, Burkova EA, Gusel'nikova Yul, et al. Carotid endarterectomy while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid: combating hemorrhagic complications. *Breast and Cardiovascular Surgery*. 2020; 62(2): 115-121. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю., Баяндин М.С., Буркова Е.А., Гусельникова Ю.И. и др. Каротидная эндартерэктомия на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты: борьба с геморрагическими осложнениями //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 62, № 2. С. 115-121.)
10. Bayandin MS, Kazantsev AN, Burkov NN, Leader RYu. The results of reconstructive interventions on the carotid pool under conditions of double antiplatelet therapy. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9(S1): 9. Russian (Баяндин М.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Лидер Р.Ю. Результаты реконструктивных вмешательств на каротидном бассейне в условиях двойной дезагрегантной терапии //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9, № S1. С. 9.)
11. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, Bagdavazde GSh, Andreychuk KA, Kalinin EYu, et al. Comparative results of classical and eversional carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020; 13(6): 550-555. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю., Багдавадзе Г.Ш., Андрейчук К.А., Калинин Е.Ю. и др. Сравнительные результаты классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 13, № 6. С. 550-555.)
12. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Leader RYu, Burkova EA, Bagdavazde GSh, et al. Immediate and long-term results of carotid endarterectomy in different periods of ischemic stroke. *Russian medical and biological bulletin named after I.P. Pavlova*. 2020; 28(3): 312-322. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Лидер Р.Ю., Буркова Е.А., Багдавадзе Г.Ш. и др. Ближайшие и отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии в разные периоды ишемического инсульта //Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова. 2020. Т. 28. № 3. С. 312-322.)
13. Kazantsev AN, Chernykh KP, Shabaev AR, Leader RYu, Burkov NN. Elimination of a defect in the carotid artery wall as a result of a technical error in classical carotid endarterectomy. *Bulletin of the N.N. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2020; 21(3): 282-287. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Шабаяев А.Р., Лидер Р.Ю., Бурков Н.Н. Устранение дефекта стенки сонной артерии в результате технической ошибки при классической каротидной эндартерэктомии //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020. Т. 21, № 3. С. 282-287.)
14. Kazantsev AN, Bogomolova AV, Burkov NN, Bayandin MS, Grishchenko EV, Gusel'nikova Yul, et al. Morphology of restenosis after classical carotid endarterectomy with diepoxy-treated xeno-pericardium patch. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020; 13(1): 68-71. Russian (Казанцев А.Н., Богомолова А.В., Бурков Н.Н., Баяндин М.С., Грищенко Е.В., Гусельникова Ю.И. и др. Морфология рестеноза после классической каротидной эндартерэктомии с применением

- заплаты из диэпоксидобработанного ксеноперикарда //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 13, № 1. С. 68-71.)
15. Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, Zakharov YuN, Sergeeva TYu, Shabaev AR, et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019; 25(3): 107-112. Russian (Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Борисов В.Г., Захаров Ю.Н., Сергеева Т.Ю., Шабаетв А.Р. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартерэктомии //Ангиология и сосудистая хирургия. 2019. Т. 25, № 3. С. 107-112.)
 16. Kazantsev AN, Burkov NN, Zakharov YuN, Borisov VG, Leader RYu, Bayandin MS, Anufriev AI. Personalized cerebral revascularization: a method of computer modeling of the reconstruction area for carotid endarterectomy. *Surgery*. 2020; 6: 71-75. Russian (Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Захаров Ю.Н., Борисов В.Г., Лидер Р.Ю., Баяндин М.С., Ануфриев А.И. Персонализированная ревазуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной эндартерэктомии //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 6. С. 71-75.)
 17. Kazantsev AN, Burkov NN, Mironov AV. Perioperative ischemic stroke as an outcome of cerebral revascularization. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020; 13(4): 299-302. Russian (Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Миронов А.В. Периоперационный ишемический инсульт как исход ревазуляризации головного мозга //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 13, № 4. С. 299-302.)
 18. Vinogradov RA, Matusevich VV. Results of the use of glomus-sparing carotid endarterectomy. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017; 12(4): 467-468. Russian (Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Результаты применения гломуссохраняющих каротидных эндартерэктомий //Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12, № 4. С. 467-468.)
 19. Vinogradov RA, Matusevich VV. Antihypertensive benefits of glomus-sparing carotid endarterectomy in the early postoperative period. *Postgraduate Doctor*. 2017; 85(6): 4-9. Russian (Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Антигипертензивные преимущества гломуссохраняющих каротидных эндартерэктомий в раннем послеоперационном периоде //Врач-аспирант. 2017. Т. 85, № 6. С. 4-9.)
 20. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Leader RYu, Kubachev KG, Bagdavadze GSh, et al. A new method of glomus-sparing carotid endarterectomy according to A.N. Kazantsev: cutting off the internal carotid artery at the site from the external and common carotid artery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(8): 10-17. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Лидер Р.Ю., Кубачев К.Г., Багдавадзе Г.Ш. и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндартерэктомии по А.Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии //Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 8. С. 10-17.)
 21. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, Zarkua NE, Shabaev AR, Kubachev KG, et al. Emergency glomus-sparing carotid endarterectomy according to A.N. Kazantsev. *Emergency Medical Care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2020; 9(4): 494-503. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю., Заркуа Н.Э., Шабаетв А.Р., Кубачев К.Г. и др. Экстренная гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия по А.Н. Казанцеву //Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2020. Т. 9, № 4. С. 494-503.)
 22. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Leader RYu, Kubachev KG, Bagdavadze GSh, et al. «Chick-chirik» carotid endarterectomy. *Bulletin of the N.N. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2020; 21(4): 414-428. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Лидер Р.Ю., Кубачев К.Г., Багдавадзе Г.Ш. и др. «Чик-чирик» каротидная эндартерэктомия //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020. Т. 21, № 4. С. 414-428.)
 23. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, Zarkua NE, Kubachev KG, Bagdavadze GSh, et al. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A.N. Kazantsev. hospital and mid-term results. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2020; 24 (3): 70-79. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю., Заркуа Н.Э., Кубачев К.Г., Багдавадзе Г.Ш. и др. Гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и среднеотдаленные результаты //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020. Т. 24, № 3. С. 70-79.)
 24. Linets YuP, Artyukhov SV, Kazantsev AN, Zaitseva TE, Chikin AE, Roshkovskaya LV. Thrombosis in the structure of surgical complications of COVID-19. *Emergency*. 2020; 21(4): 24-29. Russian (Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н., Зайцева Т.Е., Чикин А.Е., Рашковская Л.В. Тромбозы в структуре хирургических осложнений COVID-19 //Скорая медицинская помощь. 2020. Т. 21, № 4. С. 24-29.)
 25. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Zakharov YuN, Borisov VG, Chernyavsky MA, Kravchuk VN, et al. Prediction of restenosis after carotid endarterectomy by computer modeling. *Journal them. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine*. 2021; 10(2): 401-407. Russian (Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н., Борисов В.Г., Чернявский М.А., Кравчук В.Н. и др. Прогнозирование рестеноза после каротидной эндартерэктомии методом компьютерного моделирования //Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2021. Т. 10, № 2. С. 401-407.)
 26. Kazantsev AN. Multicenter study: results of classical and eversional carotid endarterectomy with and without type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(S7): 7. Russian (Казанцев А.Н. Многоцентровое исследование: результаты классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии при наличии сахарного диабета 2 типа и без него //Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № S7. С. 7.)
 27. Kazantsev AN, Chernyavsky MA, Vinogradov RA, Kravchuk VN, Shmatov DV, Sorokin AA, et al. Implantation of a long biological patch during classical carotid endarterectomy for extended atherosclerotic lesions. Long-term results. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23(1): 112-124. Russian (Казанцев А.Н., Чернявский М.А., Виноградов Р.А.,

- Кравчук В.Н., Шматов Д.В., Сорокин А.А. и др. Имплантация длинной биологической заплаты во время классической каротидной эндартерэктомии при протяженном атеросклеротическом поражении. Отдаленные результаты // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021. Т. 23. № 1. С. 112-124.)
28. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, Kravchuk VN, Shmatov DV, Sorokin AA, et al. The dynamics of resistant arterial hypertension in the postoperative period of carotid endarterectomy with the preservation of the carotid glomus and with its cutting off. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(4): 46-53. Russian (Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Чернявский М.А., Кравчук В.Н., Шматов Д.В., Сорокин А.А. и др. Динамика резистентной артериальной гипертензии в послеоперационном периоде каротидной эндартерэктомии с сохранением каротидного гломуса и с его отсечением //Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 46-53.)
 29. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, Leader RYu, et al. Eversion carotid endarterectomy: transposition of the internal carotid artery over the hypoglossal nerve. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2021; 6: 63-71. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Виноградов Р.А., Чернявский М.А., Лидер Р.Ю. и др. Эверсионная каротидная эндартерэктомия: транспозиция внутренней сонной артерии над подъязычным нервом //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; 6: 63-71.)
 30. Kazantsev AN, Chernykh KP, Bagdavadze GSh, Bayandin MS. Redo-surgery of the carotid arteries in patients with contraindications for carotid angioplasty with stenting. *Angiology and Vascular Surgery*. 2021; 27(2): 92-98. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Багдавадзе Г.Ш., Баяндин М.С. Redo-хирургия сонных артерий у пациентов с противопоказаниями к каротидной ангиопластике со стентированием //Ангиология и сосудистая хирургия. 2021. Т. 27, № 2. С. 92-98.)
 31. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Kravchuk VN, Chernyavsky MA, Shabaev AR, Kachesov EYu, et al. Stenting of the first segment of the vertebral artery in the acute period of ischemic stroke in the vertebral-basilar system. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2021; 121(3-2): 38-45. Russian (Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Кравчук В.Н., Чернявский М.А., Шабаетв А.Р., Качесов Э.Ю. и др. Стентирование первого сегмента позвоночной артерии в острейшем периоде ишемического инсульта в вертебрально-базилярной системе //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 3-2. С. 38-45.)
 32. Kazantsev AN, Chernykh KP, Chernyavsky MA, Zarkua NE, Shukurov IKhU, Leader RYu, et al. Stratification of the risk of postoperative complications in cardiovascular surgery. *Russian Medical Journal*. 2020; 26(6): 341-350. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Чернявский М.А., Заркуа Н.Э., Шукуров И.Х.У., Лидер Р.Ю. и др. Стратификация риска развития послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии //Российский медицинский журнал. 2020. Т. 26, № 6. С. 341-350.)
 33. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Leader RYu, Bagdavadze GSh, Kalinin EYu, et al. Choosing the optimal revascularization method for complete stroke syndrome. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021; 14(2): 195-201. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Лидер Р.Ю., Багдавадзе Г.Ш., Калинин Е.Ю. и др. Выбор оптимального метода реваскуляризации при полном стил-синдроме //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021. Т. 14, № 2. С. 195-201.)
 34. Kazantsev AN, Porkhanov VA, Khubulava GG, Vinogradov RA, Kravchuk VN, Chernyavsky MA, et al. Comparative results of emergency carotid endarterectomy and emergency carotid angioplasty with stenting in the acute period of ischemic stroke. results of a multicenter study. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2021; 10(1): 33-47. Russian (Казанцев А.Н., Порханов В.А., Хубулава Г.Г., Виноградов Р.А., Кравчук В.Н., Чернявский М.А. и др. Сравнительные результаты экстренной каротидной эндартерэктомии и экстренной каротидной ангиопластики со стентированием в острейшем периоде ишемического инсульта. результаты многоцентрового исследования //Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021. Т. 10, № 1. С. 33-47.)
 35. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Abdullaev AD, Povtoreyko AV, Bagdavadze GSh, et al. Eversion carotid endarterectomy with transposition of the internal carotid artery according to A.N. Kazantsev. Hospital and long-term results. *Russian Medical and Biological Bulletin named after I.P. Pavlova*. 2021; 29(1): 73-88. Russian (Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Абдуллаев А.Д., Повторейко А.В., Багдавадзе Г.Ш. и др. Эверсионная каротидная эндартерэктомия с транспозицией внутренней сонной артерии по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и отдаленные результаты //Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова. 2021. Т. 29, № 1. С. 73-88.)
 36. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Shabaev AR, Mironov AV, Leader RYu, et al. Predictors of long-term complications after carotid endarterectomy. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2019; 6: 20-25. Russian (Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Шабаетв А.Р., Миронов А.В., Лидер Р.Ю. и др. Предикторы осложнений в отдаленном периоде после каротидной эндартерэктомии //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 6. С. 20-25.)
 37. Kazantsev AN, Leader RYu, Chernykh KP, Zarkua NE, Kubachev KG, Volchik VP, et al. Ipsilateral classical carotid endarterectomy and contralateral eversional carotid endarterectomy in the same patient. *Breast and Cardiovascular Surgery*. 2020; 62(6): 534-540. Russian (Казанцев А.Н., Лидер Р.Ю., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Кубачев К.Г., Волчик В.П. и др. Ипсилатеральная классическая каротидная эндартерэктомия и контралатеральная эверсионная каротидная эндартерэктомия у одного и того же пациента //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 62, № 6. С. 534-540.)
 38. Kazantsev AN, Kravchuk VN, Vinogradov RA, Porembskaya OYa, Chernyavsky MA, Skvortsov AE, et al. Percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy: hospital and long-term outcomes of hybrid interventions and predictors of complications. *Surgeon*. 2021; 1-2: 33-44. Russian (Казанцев А.Н., Кравчук В.Н., Виноградов Р.А., Порембская О.Я.,

Чернявский М.А., Скворцов А.Е. и др. Чрескожное коронарное вмешательство и каротидная эндартерэктомия: госпитальные и отдаленные результаты гибридных вмешательств и предикторы осложнений. *Хирург*. 2021. № 1-2. С. 33-44.)

39. Kazantsev AN, Leader RYu, Chernykh KP, Zarkua NE, Kubachev KG, Volchik VP, et al. Revascularization of the brain and myocardium in concomitant atherosclerotic lesions: coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, carotid endarterectomy. *Breast and Cardiovascular Surgery*. 2020; 62(5): 439-446. Russian (Казанцев А.Н., Лидер Р.Ю., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Кубачев К.Г., Волчик В.П. и др. Реваскуляризация головного мозга и миокарда при сочетанном атеросклеротическом поражении: коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, каротидная эндартерэктомия //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 62, № 5. С. 439-446.)
40. Kazantsev AN. Personalized choice of the optimal strategy for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2017; 32(1): 74-78. Russian (Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий //Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2017. Т. 32, № 1. С. 74-78.)

Сведения об авторах:

КАЗАНЦЕВ Антон Николаевич, сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургии № 3, СПб ГБУЗ «Александровская больница», г. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-1115-609X
 ЧЕРНЫХ Константин Петрович, сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургии № 3, СПб ГБУЗ «Александровская больница», г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: chernykh-konstantin@inbox.ru
 ORCID ID: 0000-0002-5089-5549.

КОРОТКИХ Александр Владимирович, врач сердечно-сосудистый хирург, врач по рентген-эндоваскулярным методам диагностики и лечения, главный врач, Клиника кардиохирургии, ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Благовещенск, Россия.

ТАЙЦ Борис Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и управления здравоохранения, ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4609-129X

ТАЙЦ Денис Борисович, студент, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.
 ORCID ID: 0000-0001-6604-8611

ГУСЕВ Олег Владимирович, врач-рентгенолог, СПб ГБУЗ «Александровская больница», г. Санкт-Петербург, Россия.

МЕЛЕШИН Евгений Олегович, нейрохирург, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

СЕМЕНОВ Павел Александрович, врач-терапевт, СПб ГБУЗ «Александровская больница», г. Санкт-Петербург, Россия.
 ORCID ID: 0000-0002-6183-7205

БАГДАВАДЗЕ Годердзи Шотаевич, хирург, ординатор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5970-6209

АБДУЛЛАЕВ Артем Дмитриевич, заведующий приемным отделением, ГБУЗ Псковская областная инфекционная больница, г. Псков, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1594-7611

Information about authors:

KAZANTSEV Anton Nikolaevich, cardiovascular surgeon, department of surgery N 3, Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia.

E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1115-609X

CHERNYKH Konstantin Petrovich, cardiovascular surgeon, department of surgery N 3, Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia.

E-mail: chernykh-konstantin@inbox.ru

ORCID ID: 0000-0002-5089-5549.

KOROTKIKH Alexander Vladimirovich, doctor of cardiovascular surgeon, doctor for X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment, chief physician, Clinic of cardiac surgery, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia.

TAITS Boris Mikhailovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of public health and healthcare management, North-Western State Medical University named after I.I. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

ORCID ID: 0000-0002-4609-129X

TAYTS Denis Borisovich, student, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.

ORCID ID: 0000-0001-6604-8611

GUSEV Oleg Vladimirovich, radiologist, Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia.

MELESHIN Evgeny Olegovich, neurosurgeon, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after N.I. M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia.

SEMENOV Pavel Alexandrovich, therapist, Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia.

ORCID ID: 0000-0002-6183-7205

BAGDAVADZE Goderdzi Shotaevich, ordinator, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

ORCID ID: 0000-0001-5970-6209

ABDULLAEV Artem Dmitrievich, head of the admission department, Pskov Regional Infectious Diseases Hospital, Pskov, Russia.

ORCID ID: 0000-0003-1594-7611

Корреспонденцию адресовать: КАЗАНЦЕВ Антон Николаевич, 193312, г. Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4, СПб ГБУЗ «Александровская больница»

E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Статья поступила в редакцию 26.05.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-89-92

Информация для цитирования:

Уракова М.А., Брындина И.Г. ВЛИЯНИЕ ФИНГОЛИМОДА НА НЕРЕСПИРАТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 89-92.

Уракова М.А., Брындина И.Г.

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия

ВЛИЯНИЕ ФИНГОЛИМОДА НА НЕРЕСПИРАТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Предмет исследования – Роль иммуносупрессорных механизмов в коррекции нарушений функций системы дыхания при аутоиммунной патологии – антифосфолипидном синдроме.

Цель исследования – изучить влияние иммуносупрессивного препарата финголимода на нереспираторные функции лёгких при антифосфолипидном синдроме.

Методы исследования. Эксперимент выполнен на 70 белых беспородных крысах-самцах. У крыс 1-й группы моделировали антифосфолипидный синдром (0,2-0,4 мг кардиолипинового антигена на животное через день на протяжении 3 недель). У животных 2-й группы моделирование антифосфолипидного синдрома сочетали с введением финголимода (1 мг/кг). Контролем служили крысы, которым по той же схеме вводили 0,9 % NaCl, 3-я группа. По комплексу биофизических и биохимических показателей изучены параметры сурфактанта, нитроксидергической активности и водного баланса лёгких. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы SPSS 22.

Основные результаты. Выявлено, что при экспериментальном антифосфолипидном синдроме наблюдается ухудшение поверхностно-активных свойств сурфактанта на фоне нарушения нитроксидергической активности и гипергидратации лёгких. Введение финголимода восстанавливает параметры сурфактанта, водного обмена и нитроксидергической активности, изменённые при антифосфолипидном синдроме.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности иммуносупрессии в восстановлении негазообменных функций лёгких при такой системной аутоиммунной патологии, как антифосфолипидный синдром.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; нереспираторные функции лёгких; финголиמוד

Urakova M.A., Bryndina I.G.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

INFLUENCE OF FINGOLIMOD ON NON-RESPIRATORY FUNCTIONS OF LUNGS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Objective – the role of immunosuppressive mechanisms in the correction of respiratory system dysfunctions associated with autoimmune pathology (antiphospholipid syndrome).

The aim of the study was to study the effect of the immunosuppressive drug fingolimod on non-respiratory functions of the lungs in antiphospholipid syndrome.

Methods. The experiments were carried out on 70 white outbred male rats. The rats of the 1st group were administered with cardiolipin antigen (0.2-0.4 mg per animal every other day for 3 weeks) to simulate antiphospholipid syndrome. Antiphospholipid syndrome in animals of the 2nd group was combined with the administration of fingolimod (1 mg / kg). The 3rd (control) group consisted of rats, which were injected with vehicle (0.9% NaCl) according to the same scheme. The complex of explored biophysical and biochemical parameters included surfactant composition and activity, pulmonary water balance and blood supply, and nitroxydergic activity of the lung. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the SPSS 22 program.

Results. We have found that, in experimental antiphospholipid syndrome, the biophysical properties of surfactant decreased simultaneously with lung hyperhydration and impaired nitroxydergic activity. Fingolimod restored the parameters of surfactant, water balance and nitroxydergic activity of the lung, altered in antiphospholipid syndrome.

Conclusion. The results of the study indicate the effectiveness of immunosuppression in restoration of non-respiratory functions of the lung revealed in simulated systemic autoimmune pathology, antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome; non-respiratory functions of the lung; fingolimod

К настоящему времени в ряде исследований показано снижение частоты рецидивов ремиттирующего рассеянного склероза при терапии финголимом [1-3]. Данный препарат обладает иммуносупрессивным действием: уменьшает количество периферических, в том числе аутореактивных, лимфоцитов и снижает аутоиммунную агрессию. Показано, что финголиמוד восстанавливает нереспираторные

функции легких, изменённые при моделировании рассеянного склероза у лабораторных животных [4]. При этом остается невыясненным вопрос о влиянии данного препарата на систему дыхания при других аутоиммунных патологиях.

Цель нашего исследования – изучение влияния финголимода на нереспираторные функции легких при антифосфолипидном синдроме (АФС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 70 беспородных крысах-самцах массой 190-270 г. Эксперименты проводились с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Для моделирования АФС крысам ($n = 25$) внутривенно вводили кардиолипиновый антиген (0,2-0,4 мг на животное) через день на протяжении 3 недель по описанной ранее методике [5]. Контролем служили крысы, которым по той же схеме вводили 0,9% NaCl ($n = 25$). Остальным животным ($n = 20$) после 3-х недельного введения кардиолипинового антигена внутрибрюшинно вводили финголимод (1 мг/кг).

Спустя 3 недели (АФС, контроль) или 4 недели (АФС в сочетании с финголимодом) крысам под наркозом (этамилал натрия, 50 мг/кг) осуществляли забор бронхо-альвеолярных смывов (БАС) путем лаважа. Изучали содержание фосфолипидов в БАС, их фракционный спектр [6] и поверхностную активность, которую оценивали по поверхностному натяжению (ПН) смывов. Статическое, минимальное и максимальное ПН измеряли по методу Вильгельми в тefлоновой кювете с подвижным барьером [7]. Водный баланс легких оценивали по уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (гемиглобинцианидный метод, «Био-ЛаТест»), а также по массе влажных и высушенных легких; рассчитывали кровенаполнение легких, количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости [8]. Для оценки нитроксидергической активности легких производили забор артериальной (арт) и венозной (вен) крови из левого и правого желудочков сердца

соответственно, в которой определяли содержание NO [9]. Рассчитывали коэффициент NOарт/вен. Этот же метод [9] применяли для оценки уровня NO в БАС.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы SPSS 22. Проверку выборок на соответствие нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Уровень статистической значимости различий признавали значимым при $p < 0,05$. С целью оценки взаимосвязей различных параметров рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментов было выявлено, что АФС вызывал ухудшение поверхностной активности легких по сравнению с контролем: повышались статическое, минимальное и максимальное ПН БАС (табл. 1). При этом снижалось общее количество фосфолипидов сурфактанта, в том числе фракций фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидной кислоты. Содержание лизофосфатидилхолина, напротив, повышалось. Выявлялись обратные корреляционные связи между минимальным ПН и уровнем как общих фосфолипидов ($r = -0,574$; $P < 0,01$), так и фосфатидилхолина ($r = -0,702$; $P < 0,01$).

Сурфактант легких представляет собой липидно-белково-углеводный комплекс, при этом основным компонентом, влияющим на его функциональную активность, являются фосфолипиды. Большую часть (до 70 %) фосфолипидов составляет фосфатидилхолин, и именно он имеет ключевое значение в

Таблица 1

Показатели сурфактантной системы лёгких при антифосфолипидном синдроме в условиях введения финголимод (M ± m)

Table 1

Indicators of the lung surfactant system in antiphospholipid syndrome under the conditions of fingolimod administration (M ± m)

Показатели	Контроль (n = 25)	АФС (n = 25)	Сочетание АФС и введения финголимод (n = 20)
Статическое ПН (мН/м)	30,81 ± 2,70	37,80 ± 1,20*	29,15 ± 0,34^^^
Минимальное ПН (мН/м)	22,94 ± 0,78	30,64 ± 0,90**	20,12 ± 1,08^^^
Максимальное ПН (мН/м)	40,06 ± 0,80	43,63 ± 0,80*	39,71 ± 0,72^^
Фосфолипиды (мкмоль/г)	32,47 ± 4,72	15,87 ± 2,30**	29,98 ± 1,20^^^
Фосфатидилхолин (мкмоль/г)	20,81 ± 3,47	8,06 ± 1,04**	15,16 ± 0,36^^^
Лизофосфатидилхолин (мкмоль/г)	1,23 ± 0,11	2,44 ± 0,18***	0,98 ± 0,08^^^
Сфингомиелин (мкмоль/г)	2,22 ± 0,37	1,36 ± 0,29	1,80 ± 0,09
Фосфатидилсерин (мкмоль/г)	2,05 ± 0,28	0,79 ± 0,11***	1,29 ± 0,10^^^
Фосфатидилэтаноламин (мкмоль/г)	3,08 ± 0,67	1,78 ± 0,22*	2,57 ± 0,18^^
Фосфатидная кислота (мкмоль/г)	1,80 ± 0,29	0,98 ± 0,10*	1,39 ± 0,07^^

Примечание: * – статистически значимые отличия от контроля; ^ – статистически значимые отличия между экспериментальными группами (1 знак – $P < 0,05$; 2 знака – $P < 0,01$; 3 знака – $P < 0,001$).

Note: * – the asterisks denote the significant differences in comparison with the control group of animals; ^ – the carets denote the significant differences between experimental groups (1 symbol – $P < 0.05$; 2 symbols – $P < 0.01$; 3 symbols – $P < 0.001$).

поддержании оптимального поверхностного натяжения в альвеолах легких [10]. По-видимому, повышение поверхностного натяжения при АФС в наших экспериментах было связано с низким уровнем общих фосфолипидов сурфактанта и его основной поверхностно-активной фракции.

Введение финголимода восстанавливало поверхностную активность и фосфолипидный состав сурфактанта легких, измененные при АФС (табл. 1).

Повышалось до контрольных величин содержание фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидной кислоты. Изучение взаимосвязей исследуемых показателей при АФС в сочетании с введением финголимода показало, что корреляции, выявленные при АФС, сохранялись: так, минимальное ПН коррелировало с общими фосфолипидами ($r = -0,509$; $P < 0,05$), фосфатидилхолином ($r = -0,693$; $P < 0,01$). По-видимому, возросший уровень общих фосфолипидов и фосфатидилхолина способствовал повышению поверхностной активности легких. Помимо этого, появлялась корреляционная связь между минимальным ПН и лизофосфатидилхолином ($r = 0,578$; $P < 0,01$). Учитывая данные о детергентном действии лизофосфатидилхолина на сурфактант [11], можно предположить, что снижение уровня данной фракции при дополнительном введении финголимода способствовало восстановлению поверхностной активности сурфактанта.

Исследование нитроксидергической активности легких выявило, что АФС вызывал повышение NO в БАС, артериальной и венозной крови по сравнению с контрольными величинами (табл. 2).

Несмотря на увеличение NO в артериальном и венозном секторах крови, коэффициент $NO_{арт}/NO_{вен}$, отражающий изменение уровня NO после прохождения малого круга кровообращения, снижался. При сочетании АФС с введением финголимода показатели нитроксидергической активности легких

восстанавливались по сравнению с данными без введения препарата (табл. 2).

Известно, что финголигод является лигандом сфингозин-1-фосфатных (S1P) рецепторов лимфоцитов. Вызывая интернализацию и деградацию S1P-рецепторов, препарат ограничивает выход лимфоцитов из лимфатических узлов по градиенту концентрации сфингозин-1-фосфата [12]. Результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что супрессия иммунного ответа ограничивает степень нарушений нереспираторных функций легких, выявленных при моделировании АФС.

Нами также установлено, что при экспериментальном АФС возрастало количество жидкости как в интра-, так и в экстравазальном компартментах легких (табл. 2), повышалось кровенаполнение легких. Были обнаружены прямые корреляционные связи между легочным кровенаполнением и уровнем NO в венозной крови ($r = 0,721$; $P < 0,01$). Введение финголимода устраняло изменения водного баланса легких, выявленные при АФС: содержание общей, интра-, экстравазальной жидкости и уровень кровенаполнения легких восстанавливались до контрольных величин (табл. 2).

Можно предположить, что нормализация водного обмена легких у крыс с АФС при введении финголимода также связана с его иммуносупрессивным действием, рассмотренным нами выше. Помимо этого, нельзя исключить локальные механизмы действия данного препарата на S1P-рецепторы эндотелия легких. Так, выявлено уменьшение трансудации плазмы во внесосудистое пространство при внутрибрюшинном введении финголимода грызунам с острым повреждением легких [13].

ВЫВОДЫ

Таким образом, экспериментальный АФС сопровождается дисбалансом фосфолипидного состава

Таблица 2
Показатели нитроксидергической активности и водного баланса лёгких при антифосфолипидном синдроме в условиях введения финголимода ($M \pm m$)

Table 2
Indicators of nitroxidergic activity and water balance of the lung in antiphospholipid syndrome under the conditions of fingolimod administration ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n = 25)	АФС (n = 25)	Сочетание АФС и введения финголимода (n = 20)
NO БАС мкмоль/л	3,04 ± 0,14	5,95 ± 0,18***	3,91 ± 0,43^^^
NO (мкмоль/л)	артериальной крови	47,00 ± 1,55	77,43 ± 1,48***
	венозной крови	33,21 ± 1,92	68,07 ± 0,95***
NO арт/вен (усл.ед.)	1,43 ± 0,12	1,14 ± 0,04***	1,36 ± 0,10^^^
ОЖЛ (% к м сердца)	111,02 ± 3,14	141,46 ± 2,21***	117,87 ± 4,79 ^^
ЭЖЛ (% к м сердца)	101,50 ± 2,99	126,87 ± 2,24***	105,49 ± 4,52^^^
ИЖЛ (% к м сердца)	10,47 ± 0,89	14,93 ± 0,86**	11,85 ± 0,97^
КЛ (% к м сердца)	12,77 ± 1,55	17,99 ± 1,04**	14,27 ± 1,41^

Примечание: * – статистически значимые отличия от контроля; ^ – статистически значимые отличия между экспериментальными группами (1 знак – $P < 0,05$; 2 знака – $P < 0,01$; 3 знака – $P < 0,001$).

Note: * – the asterisks denote the significant differences in comparison with the control group of animals; ^ – the carets denote the significant differences between experimental groups (1 symbol – $P < 0.05$; 2 symbols – $P < 0.01$; 3 symbols – $P < 0.001$).

ва и ухудшением поверхностно-активных свойств сурфактанта на фоне гипергидратации легких и нарушения их нитроксидергической активности. Введение финголимода нормализует параметры

сурфактанта, водного обмена и нитроксидергической активности легких, измененные при моделировании данной системной аутоиммунной патологии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. The direct effects of fingolimod in the central nervous system: Implications for relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2016; 30: 135-147. DOI: 10.1007/s40263-015-0297-0.
- De Stefano N, Silva DG, Barnett MH. Effect of fingolimod on brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2017; 31(4): 289-305. DOI: 10.1007/s40263-017-0415-2.
- Ghezzi A, Chitnis T, Laflamme A, Meinert R, Häring DA, Pohl D. Long-term effect of Immediate versus delayed fingolimod-treatment in young adult patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: pooled analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II trials. *Neurol. Ther*. 2019; 8(2): 461-475. DOI: 10.1007/s40120-019-0146-z.
- Urakova MA, Bryndina IG. The influence of fingolimod on surfactant and hemostasis-regulating activity of the lung in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Pathogenesis*. 2020; 18 (4): 43-48. Russian (Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких //Патогенез. 2020. Т. 18, № 4. С. 43-48.)
- Bryndina IG, Urakova MA. Phospholipids of erythrocytes, blood plasma, surfactant and lung coagulation activity in experimental antiphospholipid syndrome. *Medical immunology*. 2015; 17(S): 122. Russian (Брындина И.Г, Уракова М.А., Лебедева Н.В. Фосфолипиды эритроцитов, плазмы крови, сурфактанта и коагуляционная активность лёгких при экспериментальном антифосфолипидном синдроме //Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № S. С. 122.)
- Papadopoulos Ch, Panopoulou M, Mylopoulou T, Mimidis K, Tentes I, Anagnostopoulos K. Cholesterol and phospholipid distribution pattern in the erythrocyte membrane of patients with hepatitis C and severe fibrosis, before and after treatment with direct antiviral agents: a pilot study. *Maedica (Bucur)*. 2020. 15(2): 162-168. DOI: 10.26574/maedica.2020.15.2.162
- Chen Z, Zhong M, Luo Y, Deng L, Hu Z, Song Y. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques. *Respiratory Research*. 2019. 20(1): 274. DOI: 10.1186/s12931-019-1229-1.
- Chebotaeva AA, Komarevtseva IA, Yusuf RM, Chernykh YuA, Vishnitskaya IA, Komarevtseva EV, et al. Metabolites of nitric oxide in tissues, blood serum, mononuclear and mesenchymal stem cells. *Man and his Health*. 2016; (2): 90-95. Russian (Чеботарева А.А., Комаревцева И.А., Юсуф Р.М., Черных Ю.А., Вишницкая И.А., Комаревцева Е.В. и др. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках //Человек и его здоровье. 2016. № 2. С. 90-95.)
- Urakova MA, Bryndina IG. Surfactant in the water balance of the lungs after intracerebralhemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagusnerv. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016; 46(6): 639-643.
- Al-Saiedy M, Tarokh A, Nelson S, Hossini K, Green F, Ling Ch-Ch. The role of multilayers in preventing the premature buckling of the pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017; 1859(8): 1372-1380. DOI: 10.1016/j.bbamem.2017.05.004.
- Scaccabarozzi D, Deroost K, Lays N, Salè F.O., Van den Steen PhE, Taramelli D. Altered lipid composition of surfactant and lung tissue in murine experimental malaria-associated acute respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143195. DOI: 10.1371/journal.pone.0143195.
- Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(4); 859-873. DOI: 10.1007/s13311-017-0565-4.
- Huang Z, Liu H, Zhang X, Wen G, Zhu Ch, Zhao Y. Transcriptomic analysis of lung tissues after hUC-MSCs and FTY720 treatment of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mouse models. *Int. Immunopharmacol*. 2018; (63): 26-34. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.036.

Сведения об авторах:

УРАКОВА Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск, Россия
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

БРЫНДИНА Ирина Георгиевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск, Россия.

Information about authors:

URAKOVA Maria Anatolyevna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pathological physiology and immunology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

BRYNDINA Irina Georgievna, professor, doctor of medical sciences, head of the department of pathological physiology and immunology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: УРАКОВА Мария Анатольевна, 426006, Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Баранова, д. 65, кв. 23.

E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.08.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-93-97

Информация для цитирования:

Петров А.Г., Абрамов Н.В., Филимонов С.Н., Семенихин В.А., Кашталап В.В., Черных Н.С. МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К МОНИТОРИНГУ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 93-97

Петров А.Г., Абрамов Н.В., Филимонов С.Н., Семенихин В.А., Кашталап В.В., Черных Н.С.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово, Россия
ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К МОНИТОРИНГУ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Цель – разработка методических подходов к мониторингу фармакопрофилактических мер развития инфаркта миокарда (ИМ) на основе оценки и прогнозирования влияния психосоциальных факторов риска.

Материал и методы. Объект исследования – пациенты с диагнозом ИМ, госпитализированные в профильные кардиологические отделения города Кемерово. В качестве первичной документации в исследовании были использованы данные анкетного опроса 360 больных с ИМ, проведенного для комплексного изучения данной проблемы. Использованы следующие методы исследования: контент-анализ, информационно-аналитический, маркетинговый, социологический (анкетирование), математико-статистический.

Результаты. Разработан методический подход к мониторингу фармакопрофилактических мер на основе оценки и прогнозирования психосоциальных факторов риска. Определена структура прогностических таблиц для использования медицинскими специалистами при проведении периодических и целевых профилактических осмотров. Выделены наиболее ранимые группы лиц, особенно подверженных патологическому риску, хотя и не имеющих выраженных признаков заболевания.

Заключение. Для достижения доступности и улучшения качества медицинской и фармацевтической помощи больным с ИМ, наряду с конвенционными факторами, следует учитывать и психосоциальные факторы риска, которые являются также важными предикторами развития инфаркта миокарда, требующего использования фармакопрофилактических средств.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; психосоциальные факторы риска; прогнозирование; фармакопрофилактика

Petrov A.G., Abramov N.V., Filimonov S.N., Semnikhin V.A., Kashtalap V.V., Chernykh N.S.

Kemerovo State Medical University,
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo, Russia
Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk, Russia

METHODOLOGICAL APPROACH TO MONITORING PHARMACOPROPHYLACTIC MEASURES OF DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON ASSESSMENT AND PREDICTION OF PSYCHOSOCIAL RISK FACTORS

The goal is to develop methodological approaches to monitoring pharmacoprophylactic measures for the development of myocardial infarction based on the assessment and prediction of psychosocial risk factors.

Material and methods. The object of the study is patients with a diagnosis of myocardial infarction, hospitalized in specialized cardiological departments of the city of Kemerovo. As primary documentation, the study used data from a questionnaire survey of 360 patients with myocardial infarction, conducted for a comprehensive study of this problem. The following research methods were used: content analysis, information and analytical, marketing, sociological (questionnaire survey), mathematical and statistical.

Results. A methodological approach to monitoring pharmacoprophylactic measures based on the assessment and prediction of psychosocial risk factors has been developed. The structure of prognostic tables for use by medical specialists during periodic and targeted preventive examinations has been determined. The most vulnerable groups of people, especially those at risk of pathological risk, although they do not have pronounced signs of the disease, have been identified.

Conclusion. Achieving accessibility and improving the quality of medical and pharmaceutical care for patients with MI, along with conventional factors, psychosocial risk factors should be taken into account, which are also important predictors of the development of myocardial infarction, requiring the use of pharmacoprophylactic agents.

Key words: myocardial infarction; psychosocial risk factors; prognosis; pharmacoprophylaxis

В Российской Федерации заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) среди всех возрастных групп по сравнению со странами Евросоюза и США достоверно выше, а по отдельным нозологиям болезней системы кровообращения продолжается существенный подъем [1].

Высокий уровень заболеваемости ИМ и другими формами ишемической болезни сердца (ИБС) в России во многом обусловлен недостаточным влиянием на основные факторы риска (ФР) и, в частности, на психосоциальные факторы [2].

Результаты проводившегося в 52 странах мира международного исследования INTERHEART показали, что во всем мире, независимо от региона проживания, ФР оказывают определяющее влияние на риск развития ИМ [3, 4]. Однако в ранее выполненных исследованиях традиционные (классические) и другие ФР изучали без оценки их информативности и прогностической значимости, что не позволяет выделить из них наиболее приоритетные для коррекции при реализации фармакопрофилактических мероприятий.

Среди ФР выделяют конвенционные (дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет) и неконвенционные или психосоциальные ФР. Согласно исследованию INTERHEART, психосоциальные факторы, включая стресс, тревогу, депрессию, уровень дохода, семейное положение и конфликты в семье, являются такими же важными предикторами риска развития ИМ, как гипертоническая болезнь и абдоминальное ожирение [5].

Согласно классификации, психосоциальные факторы можно разделить на две категории: эмоциональные факторы (психологические факторы) и хронические стрессоры (социальные факторы). К эмоциональным факторам относят аффективные расстройства: депрессию, тревожные расстройства, враждебность, жизненное истощение (ЖИ) и нарушение сна – соматические расстройства, обусловленные стресс-факторами. Семейное положение, стресс на работе и дома, низкий уровень социальной поддержки, низкий социально-экономический статус, включающий образование и профессию, по данной классификации относят к группе хронических стрессоров [6]. Необходимо отметить, что психосоциальные факторы, наравне с основными факторами риска ИМ, являются предикторами ИМ независимо от этнического или географического контекста.

В этой связи особую значимость приобретает разработка методического подхода к оценке и прогнозированию роли психосоциальных факторов риска развития инфаркта миокарда как способа мониторинга эффективности фармакопрофилактических мер среди населения.

Цель исследования – разработать методический подход к мониторингу фармакопрофилактических мер развития инфаркта миокарда на основе оценки и прогнозирования влияния психосоциальных факторов риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной объект исследования – пациенты с диагнозом ИМ, установленным по действующим критериям российского кардиологического общества, госпитализированные в профильные кардиологические отделения города Кемерово. В качестве первичной документации в исследовании были использованы данные анкетного опроса 360 больных с ИМ, проведенным для комплексного изучения данной проблемы. Собранный материал был обработан в программе Statistica 10.0. Используются следующие методы исследования: контент-анализ, информационно-аналитический, маркетинговый, социологический (анкетирование), математико-статистический.

Для оценки и прогнозирования роли психосоциальных факторов риска развития ИМ был разработан специальный опросник, включающий все основные факторы, влияющие на данную проблему.

Объективность оценки прогностической модели психосоциальных факторов риска пациентов с ИМ достигается путем первичного определения факторов и комплексного их измерения, результаты которого включены в алгоритм составления прогноза и комплексной оценки психосоциальных ФР пациентов с ИМ. В данном исследовании для прогнозирования риска психосоциальных факторов вместо обычных интенсивных показателей используются нормированные интенсивные показатели (НИП) [7]. При применении метода НИП величины изучаемых явлений необходимо рассчитывать в интенсивном выражении в целом по данным всего исследования (М).

После того как установлены непосредственные факторы риска, необходимо определить значимость или «вес» каждого из них, для чего применялся простой весовой коэффициент, который называют показателем относительного риска (R). Данный индекс представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (с) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора ($R = c / d$).

НИП (N) рассчитываются по формуле:

$$N = r / m \quad (1), \text{ где:}$$

N – НИП,

r – интенсивный показатель риска развития ИМ у пациента,

m – «нормирующий» показатель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве нормирующего показателя пациентов с ИМ, согласно исследованию, взят средний показатель 40 % влияния психосоциальных факторов риска. Например,

$$\text{НИП}_1 = 14,5 / 40 = 0,36 \text{ (группа до 49 лет),}$$

$$\text{НИП}_2 = 23,6 / 40 = 0,59 \text{ (группа 50-59 лет).}$$

Аналогично рассчитан НИП по всем факторам, включенным в исследование. Учитывая равенство

значимости «веса» отобранных факторов, расчет проведен по формуле (2): $\chi = N \times R$ (2), где:

χ – интегрированный показатель риска от силы влияния отдельного фактора (прогностический коэффициент),

N – НИП конкретного вида фактора,

R – показатель относительного риска (весовой коэффициент).

Все расчеты оформлены в виде таблицы (табл. 1).

Согласно прогностической таблице, сначала были найдены минимальные значения прогностического коэффициента (χ) по каждому фактору, кото-

рые затем были просуммированы, и полученная величина их суммы ($\Sigma\chi_{\text{п}}$) была разделена на просуммированное число показателей относительного риска ($\Sigma R_{\text{п}}$). Найденная величина является начальным значением риска.

Так, например, в таблице 1 для комплексной оценки психосоциальных факторов риска пациентов с ИМ минимальные значения прогностических индексов (χ) даны по 14 факторам. Эти величины суммируют и делят на сумму показателей относительного риска ($\Sigma R_{\text{п}}$), приведенную в таблице $\Sigma\chi_{\text{п}} / \Sigma R_{\text{п}}$. В данном случае минимальное начальное значение

Таблица 1
Интегрированная оценка психосоциальных факторов риска развития инфаркта миокарда
Table 1
Integrated assessment of psychosocial risk factors for the development of myocardial infarction

Фактор	Зона влияния	Показатель (%)	НИП (N)	Показатель относительного риска (весовой коэффициент) R	Интегрированная оценка риска $\chi = N \times R$
Пол	Мужской	56,4	1,41	2,5	3,52
	Женский	43,6	1,09		2,72
Возраст	До 49	14,5	0,36	2,49	0,89
	50-59	23,6	0,59		1,47
	60 лет и старше	61,8	1,54		3,83
Образование	Неполное общее	14,5	0,36	2,49	0,89
	Полное среднее	5,5	0,14		0,35
	Начальное профессиональное	1,8	0,04		0,09
	Среднее профессиональное	50,9	1,27		3,16
	Незаконченное высшее	5,5	0,14		0,35
Род занятий	Высшее образование	21,8	0,54	2,5	1,34
	Не работает	5,5	0,14		0,35
	Работает	32,7	0,82		2,05
	Пенсионер	56,4	1,41		3,52
Семейное положение	Домохозяйка	3,6	0,09	2,48	0,22
	Инвалид	1,8	0,04		0,10
	Холост / незамужем	9,1	0,22		0,54
	Замужем/женат	60,0	1,50		3,72
	Разведен / разведена	9,1	0,22		0,54
Доход	Вдова/вдовец	18,2	0,45	2,49	1,12
	В гражданском браке	3,6	0,09		0,22
	Ниже прожиточного минимума	14,5	0,36		0,89
Депрессия	В пределах и выше прожиточного минимума	85,5	2,13	2,5	5,30
	Да	26,0	0,65		1,63
Жизненное истощение	Нет	74,0	1,85	2,5	4,63
	Да	71,2	1,78		4,45
Враждебность	Нет	28,8	0,72	2,5	1,80
	Да	27,5	0,69		1,72
Нарушение сна	Нет	72,5	1,81	2,5	4,52
	Да	40,5	1,01		2,52
Стресс	Нет	59,5	1,49	2,49	3,72
	Да	49,8	1,24		3,09
Ситуативная тревожность	Нет	50,2	1,25	2,49	3,11
	Да	21,4	0,53		1,32
Личная тревожность	Нет	78,6	1,96	2,5	4,88
	Да	24,9	0,62		1,55
Социальная поддержка	Нет	75,1	1,88	2,49	4,7
	Да	59,4	1,48		3,68
Нормирующий коэффициент (M) – 40 %			Сумма показателей относительного риска = 34,92		

риска равно 0,60. После этого приступают к нахождению максимальных значений прогностических индексов по каждому фактору аналогичным образом. Максимальное значение риска оказалось равно 1,62. Диапазон риска в данном случае находится в пределах 0,60-1,62. Отсюда следует, что, чем больше будет величина нормативного интегрированного показателя риска психосоциальных факторов пациентов с ИМ в результате воздействия комплекса исследуемых факторов (P), тем выше вероятность риска возникновения ИМ у данного человека и больше оснований для включения его в группу неблагоприятного прогноза.

В связи с этим, целесообразно установленный диапазон риска (0,60-1,62) разделить на ряд поддиапазонов. Это позволит выделить лиц с разной вероятностью риска. Нами предложена трехинтервальная шкала оценки степени вероятности риска возникновения ИМ. Рекомендуется весь диапазон риска разделить на три интервала: наименьший – в данном случае (0,60-0,93), средний (0,94-1,27), наибольший (1,28-1,62) по вероятности риска. При делении весь диапазон значений риска (0,60-1,62) принимается за 100 % и определяется удельный вес каждого диапазона (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, первый диапазон – наименьшая вероятность риска – включает все значения риска в пределах до 24,3 % от всего диапазона (0,60-0,93), второй – 24,4-33,2 % (0,94-1,27) и третий – от 33,3 % до 100 % (1,28-1,62).

Соответственно этим поддиапазнам, определяющим размеры риска психосоциальных факторов развития инфаркта миокарда, определяются и группы прогноза: благоприятного прогноза, внимания и неблагоприятного прогноза.

ПРИМЕР. Пациент: женщина, 50 лет, образование высшее, работает, доход в пределах уровня прожиточного минимума, замужем, есть депрессия, имеет нарушение сна, наблюдается жизненное истощение, стресс, находится в постоянном напряжении, наблюдаются элементы личной тревожности, имеет социальную поддержку.

Необходимо определить риск развития ИМ у данной пациентки. Для этого в прогностической таблице находим соответствующие коэффициенты (χ) по каждому фактору, суммируем их ($\Sigma\chi_n$) и делим на сумму показателей относительного риска (ΣR_n).

$$P = \chi_1 + \chi_2 + \chi_3 \dots + \chi_n \quad (3)$$

$$P = 2,72 + 1,47 + 1,34 + 2,05 + 3,72 + 5,3 + 1,63 + 4,45 + 2,52 + 3,09 + 1,55 + 2,51 + 1,32 = 33,67;$$

$$P_1 = (\Sigma\chi_n / \Sigma R_n) \quad (4), \text{ где:}$$

P_1 – НИП риска психосоциальных факторов под влиянием комплекса взятых для исследования факторов,

ΣR_n – сумма показателей относительного риска (указывается в прогностической таблице).

$$P_1 = 33,67 / 34,92 = 0,96.$$

Значимость показателя находим по таблице 2. Полученный результат показывает, что большая относится к группе повышенного внимания и имеет потребность в интенсивном медицинском наблюдении во избежание развития неблагоприятного исхода заболевания, ассоциированного с психосоциальными факторами риска.

Далее непосредственно оценим показатель риска согласно формуле (5):

$$P_n = (\Sigma\chi_n / \Sigma R_n) \times M \quad (5), \text{ где:}$$

P_n – прогнозируемый показатель комплаенса пациента (в интенсивном выражении),

M – нормирующая величина среднего показателя факторов риска развития ИМ пациента по данным всего исследования.

$$P_n = (33,67 / 34,92) \times 40 = 38,5.$$

Данная величина и будет в данном случае являться прогнозирующим показателем риска развития ИМ больной в интенсивном выражении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенный методический подход к мониторингу фармакопрофилактических мер на основе оценки и прогнозирования влияния психосоциальных факторов позволяет определять вероятность риска развития инфаркта миокарда и рационально обосновывать необходимые профилактические, в том числе фармакотерапевтические, мероприятия.

Разработанная структура прогностических таблиц может использоваться медицинскими специалистами при проведении периодических и целевых профилактических осмотров. Содержание таблиц позволяет принципиально, с учетом характера и степени влияния отдельных факторов, определять вероятность риска ИМ для каждого человека, имеющего различные психосоциальные факторы. В итоге можно выделить наиболее уязвимые группы лиц, подверженных патологическому риску, пока не имеющих выраженных признаков заболевания.

Для достижения доступности и улучшения качества медицинской и фармацевтической помощи

Таблица 2
Диапазоны психосоциальных факторов риска развития инфаркта миокарда
Table 2
Ranges of psychosocial risk factors for myocardial infarction

Диапазон риска	Размер диапазона	Удельный вес каждого диапазона в (%)	Группа риска
Наименьшая вероятность риска	0,60-0,93	До 24,3	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность риска	0,94-1,27	24,4-33,2	«Внимание!»
Наибольшая вероятность риска	1,28-1,62	33,3-100,0	Неблагоприятный прогноз
Весь диапазон	0,60-1,62	100,0	

большим с ИМ, наряду с конвенционными факторами, следует учитывать и психосоциальные факторы риска, которые также являются важными предикторами развития инфаркта миокарда, требующего использования фармакопрофилактических средств.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Healthcare in Russia. 2017. Statistical collection. M.: Rosstat, 2017. Russia (Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат, 2017.)
2. Suspitsyna IN, Sukmanova IA. Risk factors and prediction of the development of myocardial infarction in men of different age groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 21(8): 58-63. Russia (Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп //Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 21, № 8. С. 58-63.)
3. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008; 29(7): 932-940. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn018>
4. Wei M, Xin P, Li S, Tao J, Li Y, Li J, et al. Repeated remote ischemic postconditioning protects against adverse left ventricular remodeling and improves survival in a rat model of myocardial infarction. *Circ Res*. 2011; 108(10): 1220-1225. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA>
5. Gromova EA. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease (literature review). *Siberian Medical Journal*. 2012; 2(27): 22-29. Russia (Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) //Сибирский медицинский журнал. 2012. № 2(27). С. 22-29.)
6. Wei L, Teo K, Xing-yu W. Association of psychological risk factors and acute myocardial infarction in China: the INTER-HEART China study. *Chinese Med J*. 2011; 124(14): 2083-2088.
7. Petrov AG, Semenikhin VA, Glembotskaya GT, Knysh OI, et al. Pharmaceutical sanology as a strategic resource for the prevention of occupational diseases: monograph. Kemerovo, 2020. 271 p. Russia (Петров А.Г., Семенихин В.А., Глембоцкая Г.Т., Кныш О.И. и др. Фармацевтическая санология как стратегический ресурс профилактики профессиональных заболеваний: монография. Кемерово, 2020. 271 с.)

Сведения об авторах:

ПЕТРОВ Андрей Георгиевич, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mefc@mail.ru

АБРАМОВ Николай Владимирович, ассистент, кафедра фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: Abramov85@mail.ru

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

СЕМЕНИХИН Виктор Андреевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: viansem@yandex.ru

КАШТАЛАП Василий Васильевич, доктор мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КПССЗ; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: v_kash@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

Information about authors:

PETROV Andrey Georgievich, doctor of pharmacological sciences, docent, professor of the department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mefc@mail.ru

ABRAMOV Nikolay Vladimirovich, assistant, department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: abramov85@mail.ru

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

SEMENIKHIN Viktor Andreevich, doctor of medical sciences, professor, department of faculty therapy, occupational diseases and endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: viansem@yandex.ru

KASHTALAP Vasily Vasilyevich, doctor of medical sciences, docent, head of the department of clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; professor of the department of cardiology and cardiovascular surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: v_kash@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: АБРАМОВ Николай Владимирович, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: abramov85@mail.ru

Информация для цитирования:

Чимитов А.А., Лхагва Л., Лазарев А.Ф., Дамбаев Г.Ц., Ханхашанова Т.Д. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ТРАДИЦИОННЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 98-106

Чимитов А.А., Лхагва Л., Лазарев А.Ф., Дамбаев Г.Ц., Ханхашанова Т.Д.

Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова, Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ,
Монгольский государственный медицинский университет, г. Улан-Батор, Монголия,
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия,
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ТРАДИЦИОННЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ

В статье приведены результаты собственных исследований обнаружения циркулирующих опухолевых клеток в венозной крови у 211 онкологических больных и 173 доноров, представлявших контрольную группу. Для проведения гемофилтритроцитологического исследования авторами использовалось созданное для этой цели специальное устройство, были разработаны методика и технология выделения циркулирующих опухолевых клеток. На устройство и способ определения циркулирующих опухолевых клеток получены патенты на изобретение, зарегистрированные в Государственном реестре. Результаты гемофилтритроцитологического определения циркулирующих опухолевых клеток были перепроверены иммунофлуоресцентным методом исследования у одних и тех же онкологических больных.

Ключевые слова: гемофилтритроцитологический метод исследования; циркулирующие опухолевые клетки; иммунофлуоресцентный метод исследования

Chimitov A.A., Lhagva L., Lazarev A.F., Dambaev G.Ts., Khankhashanova T.D.

Buryat State University D. Banzarova,
Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary, Republic of Buryatia, Ulan-Ude,
Mongolian State Medical University, Ulan Bator, Mongolia,
Altai State Medical University, Barnaul, Russia,
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

NEW DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TRADITIONAL POSITIONS IN MODERN ONCOLOGY

The article presents the results of our own research on the detection of circulating tumor cells in venous blood in 211 cancer patients and 173 donors from the control group. To carry out hemofiltracytological research, the authors used a special device created for this purpose, and developed a technique and technology for isolating circulating tumor cells. The device and method for determining circulating tumor cells received patents for invention, registered in the State Register. The results of hemofiltracytological determination of circulating tumor cells were rechecked by the immunofluorescence method in the same cancer patients.

Key words: hemofiltracytological research method; circulating tumor cells; immunofluorescent research method

Фундаментальным уроком научного мышления является осознание того, что та или иная общепринятая модель науки тормозит последующее развитие. Создается болезненная ситуация, когда еще нет сформированной новой модели, старая же конструкция, ставшая частью идеологии, отражает ригидность и консерватизм основной части научного сообщества и, по сути, способна существенно противодействовать ломке старой модели. Попытка нового осмысления раннего канцерогенеза и результаты проделанной работы существенным образом изменили наше представление о канцерогенезе [1].

Для того, чтобы опухоль достигла размеров 1 см^3 и ее масса составила 10^9 клеток (а именно такого объема опухоли в большинстве случаев диагностирует врач-онколог), составляющие ее опухолевые клетки должны сделать более 30 удвоений, согласно математической модели канцерогенеза. Это озна-

чает, что так называемая «доклиническая фаза роста» опухоли протекает бессимптомно и скрыта как от его носителя, так и от врача, в среднем 7-10 лет [1].

Последние данные исследований свидетельствуют, что сосудистая система опухоли (неоангиогенез), обеспечивающая ее рост, начинает формироваться уже вокруг микроопухолей размером 10^3 клеток, т.е. злокачественный процесс, даже на самом начальном этапе развития, может распространяться за пределы первичного опухолевого очага, а возможности современной диагностики, как правило, не позволяют выявлять опухоли подобного объема [1].

Попавшие в кровь клетки злокачественного новообразования, которые начинают мигрировать в крови, получили название циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) (circulating tumor cells, CTC).

ЦОК представляют собой популяцию гетерогенных клеток опухоли, попавших в кровяное русло. Проникнуть в кровяное русло опухолевые клетки могут при условии их эпителиально-мезенхимальной трансформации, когда они утрачивают межклеточную адгезию и приобретают способность аномальной подвижности и инвазивности [2-5]. Предполагается, что именно эти клетки являются основой для развития метастазов в различных органах [2-5]. Феномен эпителиально-мезенхимального перехода встречается в физиологических условиях (эмбриональный морфогенез), при различных видах воспаления, формировании фиброза, а также является неотъемлемой частью канцерогенеза (3 тип по классификации R. Weinberg) [6].

Точное и эффективное обнаружение циркулирующих опухолевых клеток в крови остается сложной проблемой клинической онкологии [7, 8].

Существует множество различных методов обнаружения ЦОК в крови больных [9]. Однако даже в настоящее время клинические исследования в области изучения ЦОК ограничены неимением доступных технологий их обнаружения. Методологических стандартов выявления ЦОК не существует, а методики, доступные для применения в практической онкологии, не обладают надежной технологической платформой, высокой пропускной способностью, чувствительностью и специфичностью, а также сложны в воспроизведении и дороги, то есть не полностью отвечают задачам клиники [3, 10, 11].

Новая эффективная технология – жидкостная биопсия (Cancer Intercept) значительно отличается от методики определения самих ЦОК, в основе которой лежит анализ следовых количеств ДНК опухолевых клеток, свободно циркулирующих в крови. Технология автоматической цифровой микроскопии (ADM) позволяет оптическим методом оценивать количество ЦОК в образце крови [2]. Процесс занимает достаточно много времени при сканировании больших по площади цитологических препаратов, что непригодно для практического применения, поэтому технологию усовершенствовали и разработали массивное оптоволоконное сканирование (FAST). Новый подход позволяет просканировать за то же время в 500 раз большую площадь по сравнению с технологией ADM без потери чувствительности [2]. Использование FAST и ADM совместно позволяет выявить редкие опухолевые клетки после предварительной обработки флуоресцентно-мечеными антителами к цитокератинам [12].

Другой метод обнаружения ЦОК под названием MAINTRAC заключается в использовании сканирующей лазерной цитометрии образцов крови, прошедших процедуру окрашивания антителами против клеток, экспрессирующих эпителиальные молекулы клеточной адгезии (ЕrСAM) и против лейкоцитов (CD45) [2, 13]. Одним из наиболее популярных методов определения ЦОК в крови является система CellSearch [14]. Система является полуавтоматической, в ее основе лежат методы иммунофлуоресценции, иммуномагнитного разделения и проточной ци-

тометрии [15]. Данная технология прошла экспертизу и была одобрена для возможности выявления уровней ЦОК у пациентов с метастазами (Food and Drug Administration, FDA), однако разрешения для клинического использования система до сих пор не получила [14, 16]. Следует отметить, что исследование ЦОК на оборудовании CellSearch дорогое и трудозатратное, что ограничивает возможности его широкого использования.

Кроме описанных методов определения ЦОК, также в научных исследованиях используют иммуномагнитные методы, примером которых служат системы MACS, RosetteSep, OncoQuick+, AdnaGen [17, 18]. Обнаружение ЦОК напрямую зависит от технических характеристик метода, используемого для их выделения. В настоящее время технологии совершенствуются в сторону получения недеформированных, более сохранных клеток, поскольку часто при выделении ЦОК они деформируются и разрушаются [19]. Выделение ЦОК при гемофильтрации из-за их размера представляется эффективным методом, обеспечивающим высокую точность и чувствительность, а также, что немаловажно, сохранность клеток, простоту, быстроту и низкую стоимость исследования.

Необходимо точное определение характера циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), выделенных из крови. Феномен эпителиально-мезенхимального перехода оказывает влияние на формирование гетерогенности циркулирующих опухолевых клеток, создает технические трудности их обнаружения и фенотипирования. Во время эпителиально-мезенхимального перехода происходят морфологические трансформации, проявляющиеся изменением размера и формы клеток, наблюдается полиморфизм клеток и ядер, гиперхроматоз и гиперплоидность, а также отмечается увеличение их митотической активности. Большая часть ЦОК теряет свои эпителиальные антигены и начинает экспрессировать мезенхимальные антигены [6, 20]. Однако, единогласия в распознавании ЦОК можно достичь за счет использования тех же цитологических критериев злокачественности, которые уже используются в традиционной цитологии; необходима микроскопическая характеристика всей клетки и ее компонентов (мембраны, цитоплазмы, ядра) [20, 21].

Цель работы – определение гемофильтроцитологическим методом исследования циркулирующих опухолевых клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На рисунке 1 представлено устройство для микропросеивания крови, с помощью которого проводится гемофильтроцитологическое исследование венозной крови пациентов. На данное устройство получен патент на изобретение № 24144710 Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.03.2011 г.

Устройство содержит стеклянный цилиндр (1), который заключен в пластиковый кожух (2). На дне стеклянного цилиндра установлена пластмассовая решетка (3) с закрепленным на ней с помощью металлического кольца (4) калиброванным фильтром (5). Диаметр пор у калиброванного фильтра равен 6000 нм (6 мкм). Внутри стеклянного цилиндра установлен поршень (6) со штоком (7), который ввинчен не до упора. В поршне выполнены два разных по диаметру канала (8), на стыке которых расположен металлический шарик (9), выполняющий назначение выпускного клапана для воздуха.

Стеклянный цилиндр имеет верхнее входное отверстие (10) для подачи венозной крови и нижнее выходное отверстие (11) для оттока венозной крови. Последнее снабжено приспособлением (12) для осуществления положений «открыто» и «закрыто».

Способ определения опухолевых клеток в периферической венозной крови у больных с помощью вышеописанного устройства проводится следующим образом. Накануне из локтевой вены обследуемого берется в две пробирки типа вакутайнер с антикоагулянтом ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) по 6 мл венозной крови, независимо от приема им пищи. В день исследования осуществляем сборку устройства. На дно стеклянного цилиндра, заключенного в пластиковый кожух, помещаем пластмассовую решетку с закрепленным на ней с помощью металлического кольца калиброванным фильтром.

Для проведения гемофильтроцитологического исследования, при закрытом положении нижнего выходного отверстия, в стеклянный цилиндр через верхнее входное отверстие наливаем из пробирки венозную кровь обследуемого больного в количестве 12 мл. В стеклянный цилиндр вводим поршень со штоком, ввинченным не до упора.

Поршень продвигаем до уровня жидкости в стеклянном цилиндре, при этом воздух из цилиндра выпускаем через каналы в поршне с помощью металлического шарика, выполняющего назначение выпускного клапана.

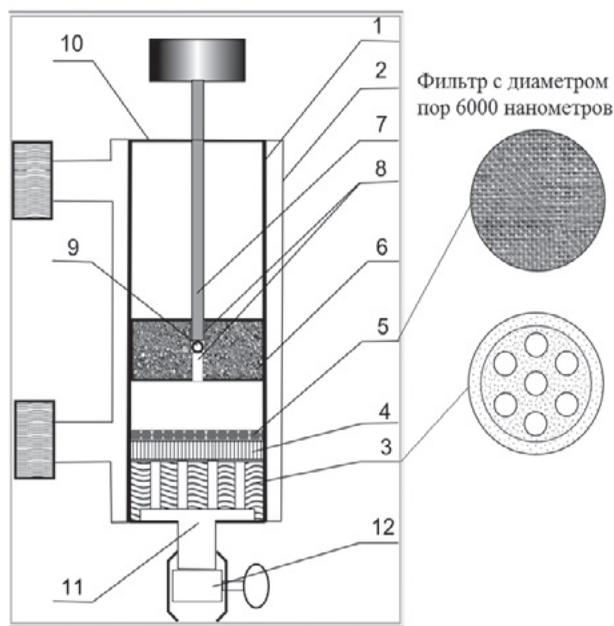
Затем шток завинчиваем до упора в поршне и, тем самым, зажимаем металлический шарик (выпускной клапан закрыт). Далее приспособление нижнего выходного отверстия стеклянного цилиндра ставим в положение «открыто» и пропускаем всю исследуемую венозную кровь через калиброванный фильтр, при этом происходит задержка опухолевых клеток в осадке на калиброванном фильтре.

Осадок наносим на предметные стекла, предварительно обезжиренные и охлажденные для лучшего прилипания клеток и высыхания. Фиксируем мазки-отпечатки 3 % спиртовым раствором Лейшмана 2-4 минуты. Затем смываем дистиллированной водой и красим азур-эозиновой смесью в соотношении 3 : 1 в течение 6-8 минут.

После покраски промываем дистиллированной водой, сушим на воздухе и приступаем к просмотру

Рисунок 1
Схема устройства для гемофильтроцитологического метода исследования

Picture 1
Diagram of a device for a hemophiliteric research method



под микроскопом. Окрашенные мазки-отпечатки изучаем с помощью световой микроскопии, используя следующую методику: в начале скрининг при увеличении 200 для поиска циркулирующих клеток, а затем осмотр при увеличении 1000 с масляной иммерсией для детального цитоморфологического исследования.

Получен патент на изобретение № 2425385 Роспатента на способ определения раковых клеток в периферической крови больных с подозрением на злокачественные новообразования, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 27 июля 2011 года.

С целью оценки диагностической значимости гемофильтроцитологического метода определения ЦОК в венозной крови проведено исследование образцов крови у 384 лиц. Из них 211 были пациентами с подозрением на наличие злокачественных новообразований, они составили основную группу. В контрольную группу вошли 173 донора без признаков каких-либо заболеваний.

В основной группе больных с подозрением на злокачественное новообразование преобладали женщины, в среднем на 25,2 %, по сравнению с мужчинами. В контрольной группе среди доноров женщин также было больше чем мужчин, на 14,0 %.

Основная и контрольная группы по возрастному составу между собой различались. В контрольной группе все лица были моложе 60 лет. В основной группе на этот возраст приходилось 44,1 % больных, удельный вес пациентов в возрасте от 60-69 лет составил 32,7 %, а от 70 лет и старше 23,2 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с целью исследования, были поставлены следующие задачи:

- оценка реальных возможностей гемофилтритроцитологического метода исследования в выявлении циркулирующих опухолевых клеток у больных с подозрением на злокачественное новообразование (ЗНО);
- определение гемофилтритроцитологическим методом исследования наличия или отсутствия ЦОК у доноров;

- сравнительная оценка результатов исследования на определение ЦОК в периферической венозной крови у больных гемофилтритроцитологическим и иммунофлуоресцентным методами.

У 198 (93,8 %) больных из 211 пациентов с подозрением на ЗНО при проведении гемофилтритроцитологического исследования в периферической крови были обнаружены циркулирующие опухолевые клетки (рис. 2 и 3).

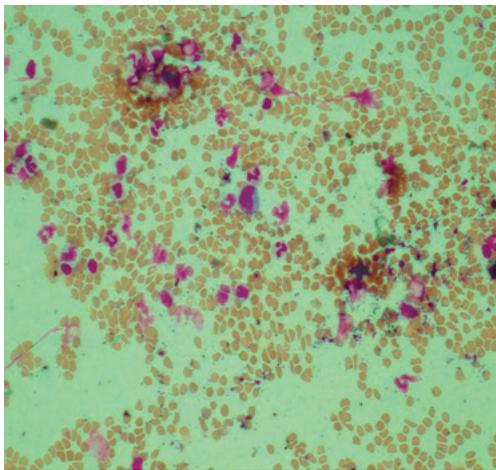
Следующим этапом диагностического процесса являлось определение локализации опухоли, степень ее распространенности в органе, морфологическое подтверждение диагноза. Проведенное в даль-

Рисунок 2

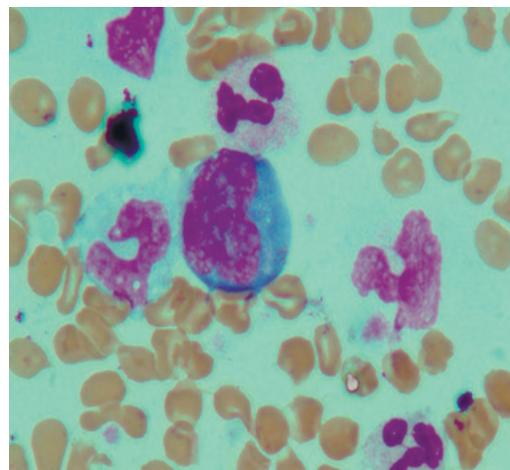
Больной, 75 лет. Диагноз: «Рак тела желудка. IIIa стадия»

Figure 2

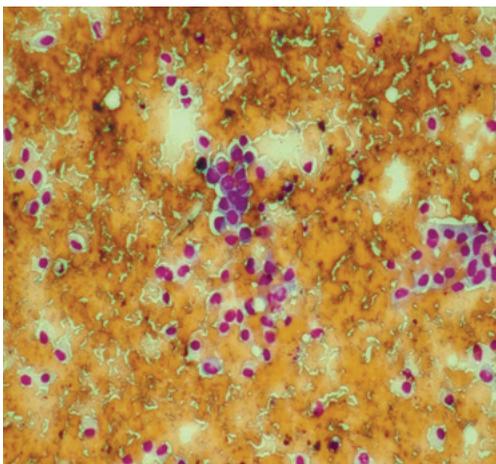
Patient, 75 years old. Diagnosis: "Cancer of the body of the stomach. Stage IIIa"



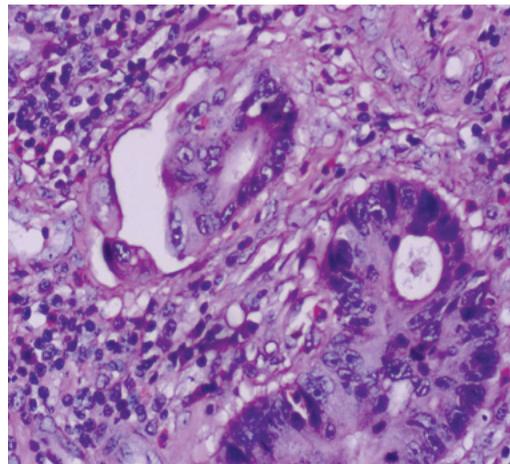
а. увеличение $\times 200$



а. увеличение $\times 1000$



б. увеличение $\times 200$

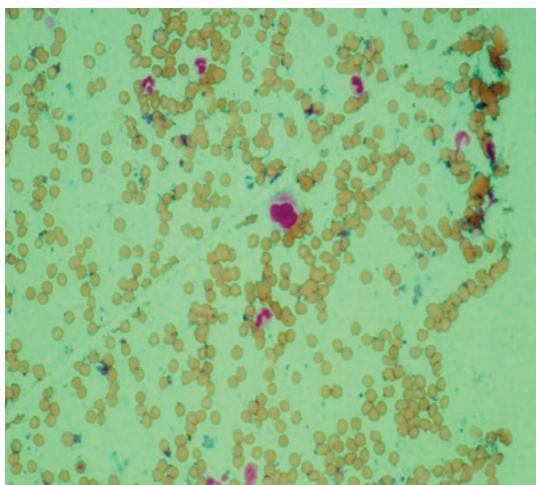


с. увеличение $\times 400$

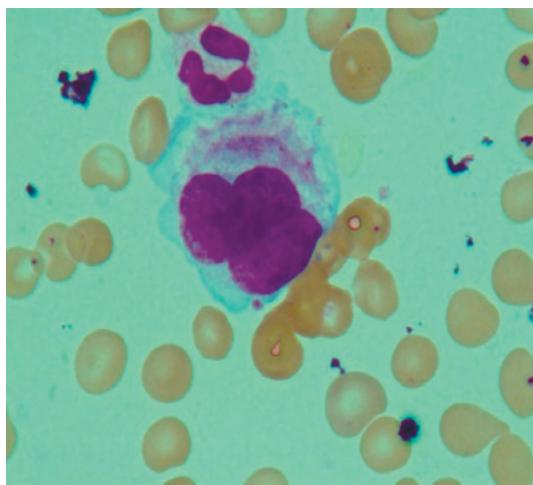
Примечание: а. Гемофилтритроцитологическое исследование: ЦОК в периферической венозной крови. Окраска азур-эозином; б. Цитологическое исследование: комплекс опухолевых клеток. Окраска азур-эозином; с. Патогистологическое исследование: «Умереннодифференцированная аденокарцинома желудка». Окрашивание гематоксилин-эозином.

Note: a. Hemofiltration cytological study: CTCs in peripheral venous blood. Azur-eosin staining; b. Cytological examination: a complex of tumor cells. Azur-eosin staining; c. Histopathological study: «Moderately differentiated adenocarcinoma of the stomach». Hematoxylin-eosin staining.

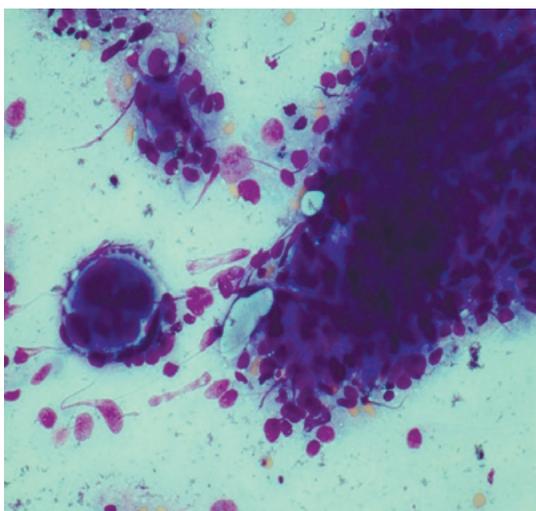
Рисунок 3
 Больной, 54 года. Диагноз: «Рак сигмовидной кишки. IV стадия»
 Figure 3
 Patient, 54 years old. Diagnosis: "Cancer of the sigmoid colon. Stage IV"



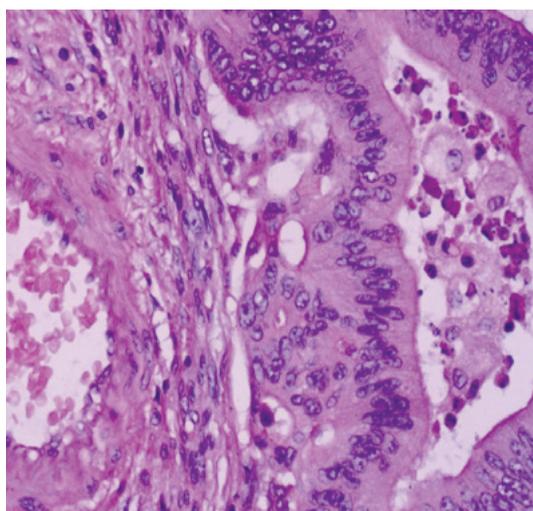
а. увеличение ×200



а. увеличение ×1000



б. увеличение ×200



с. увеличение ×400

Примечание: а. Гемофильтроцитологическое исследование: ЦОК в периферической венозной крови. Окраска азур-эозином; б. Цитологическое исследование: комплекс опухолевых клеток. Окраска азур-эозином; с. Патогистологическое исследование: «Умереннодифференцированная аденокарцинома толстой кишки». Окрашивание гемотоксилин-эозином.

Note: a. Hemofiltracytological study: CTCs in peripheral venous blood. Azur-eosin staining; b. Cytological examination: a complex of tumor cells. Azur-eosin staining; c. Histopathological study: "Moderately differentiated adenocarcinoma of the colon". Hemotoxylin-eosin staining.

нейшем у этих больных целенаправленное инструментальное дообследование с патогистологическим исследованием биопсийного или операционного материала подтвердило наличие у них злокачественной опухоли.

Таким образом, процент больных, у которых удалось обнаружить ЦОК в венозной крови, т.е. чувствительность метода и диагноз злокачественного новообразования впоследствии у них подтвердился, составил 93,8 %.

У 13 (6,2 %) больных со ЗНО I-II стадии гистологически верифицированными, ЦОК в периферической крови не были выявлены, хотя у достаточно большого количества больных с I-II стадией заболевания удалось выявить ЦОК с помощью гемофильтроцитологического исследования.

Среди 198 больных, у которых при гемофильтроцитологическом исследовании были установлены ЦОК, у 28 (14,1 %) пациентов имелся злокачественный процесс I-II стадии (табл. 1).

Частота выявления циркулирующих раковых клеток в крови при различных нозологических формах ЗНО колебалась от 75,0 % до 97,6 % (табл. 2).

Гемофилтритроцитологическим методом также исследована венозная кровь у 173 доноров на предмет наличия или отсутствия у них ЦОК. Проведенное гемофилтритроцитологическое исследование у доноров не выявило ни в одном случае циркулирующие опухолевые клетки. Соответственно, специфичность гемофилтритроцитологического исследования венозной крови обследованных лиц составила 100 %.

В таблице 3 представлены данные онкологических больных и нумерация мазков-отпечатков с результатами гемофилтритроцитологического исследования их венозной крови. Результат исследования считался положительным (+), если в мазке-отпечатке определялись ЦОК, и соответственно отрицательным (-), если ЦОК в нем не было. При проведении гемофилтритроцитологического метода исследования во всех мазках-отпечатках, за исключением шести, а именно: № 1-б, 2-а, 2-в, 6-б, 7-б и 8-в, не выявлены ЦОК.

Для подтверждения или опровержения полученных гемофилтритроцитологическим исследованием результатов вышеуказанные мазки-отпечатки фильтра венозной крови исследованы иммунофлуоресцентным методом.

С этой целью проведена оценка наличия EpCAM (CD326) — положительных клеток в 24 цитологических мазках-отпечатках, полученных с помощью устройства для гемофилтритроцитологического исследования венозной крови с нанополитром с диаметром пор 6000 нм.

Результат считался положительным при наличии клеток, имеющих ядерное красное окрашивание (PI) совместно с зеленой меткой (EpCAM-FITC), то есть в положительных случаях при образовании комплекса антиген-антитело по его периферии появляется светящийся сигнал (рис. 4 и 5). Во всех мазках-отпечатках (за исключением двух проб: № 2-б и № 8-б) проведенным контрольным исследованием, а именно методом иммунофлуоресценции, обнаружены EpCAM положительные клетки, следовательно, подтверждено наличие ЦОК (табл. 3).

Иммунофлуоресцентный метод является универсальным иммуногистохимическим методом, сочетающим в себе точный морфологический анализ со специфичностью и высокой разрешающей способностью иммунологических методов. Иммуногистохимические методики исследования хотя бы части материала на сегодняшний день являются обязательным условием любых исследований, так как только они обеспечивают специфическую визуализацию тех или иных веществ.

В двух пробах с мазками-отпечатками (№ 2-б и № 8-б с (+) результатами на присутствие ЦОК) наличие EpCAM положительных клеток при проведении исследования методом иммунофлуоресценции не установлено. Следовательно, степень достоверности как положительных, так и отрицательных данных выделения ЦОК гемофилтритроцитологическим

Таблица 1
Распределение злокачественных новообразований по стадиям
Table 1
Distribution of malignant neoplasms by stages

Стадия новообразования	Количество больных	
	абс. число	%
I стадия	2	1,0
II стадия	26	13,1
III стадия	123	62,1
IV стадия	47	23,7
Всего	198	100,0

Таблица 2
Впервые установленные злокачественные новообразования
Table 2
Newly established malignant neoplasms

Локализация злокачественного новообразования	Выявление ЗНО по результатам патогистологии			
	гемофилтритроцитодиагностики		патогистологии	
	абс. число	%	абс. число	%
Легкие	47	100,0	45	95,8
Желудок	50	100,0	48	96,0
Поджелудочная железа	12	100,0	9	75,0
Ободочная и прямая кишка	41	100,0	40	97,6
Молочные железы	24	100,0	21	87,5
Яичники	37	100,0	35	94,6
Всего:	211	100,0	198	93,8

Рисунок 4
Больная 53 лет. Диагноз: «Рак тела желудка IIIб стадия».
Иммунофлуоресценция EpCAM-положительной клетки в мазке-отпечатке показана стрелкой (ув. 200)
Picture 4
Patient 53 years old. Diagnosis: «Stomach body cancer stage IIIb».
Immunofluorescence of an EpCAM-positive cell in a smear-print is shown by an arrow (magnification 200)

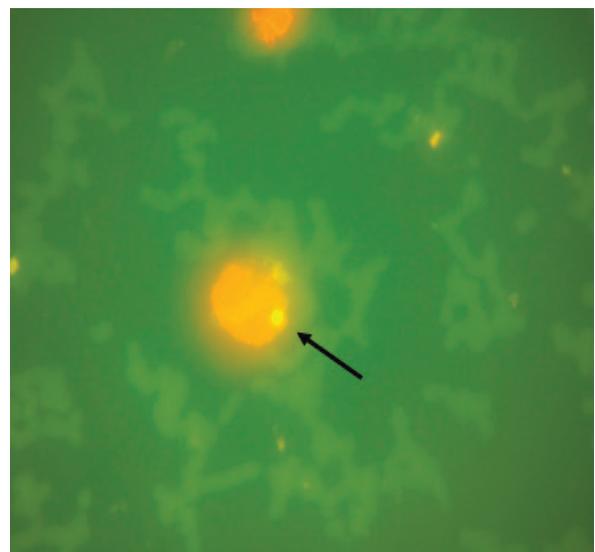


Таблица 3

Сравнительная оценка результатов обследования больных методами гемофилтритроцитологического исследования и иммунофлуоресценции

Table 3

Comparative evaluation of the results of examination of patients with the methods of hemofiltricytological research and immunofluorescence

Больные	Возраст	№ мазков-отпечатков	Результаты исследования на наличие	
			ЦОК	ЕpCAM клеток
1	64	1-а	+	+
		1-б	-	-
		1-в	+	+
2	40	2-а	-	-
		2-б	+	-
		2-в	-	-
3	75	3-а	+	+
		3-б	+	+
		3-в	+	+
4	40	4-а	+	+
		4-б	+	+
		4-в	+	+
5	53	5-а	+	+
		5-б	+	+
		5-в	+	+
6	46	6-а	+	+
		6-б	-	-
		6-в	+	+
7	43	7-а	+	+
		7-б	-	-
		7-в	+	+
8	76	8-а	+	+
		8-б	+	-
		8-в	-	-

методом исследования по результатам иммунофлуоресценции составляет 91,6 %.

Таким образом, результаты исследования методом иммунофлуоресценции подтверждают высокую эффективность выделения циркулирующих раковых клеток из венозной крови с помощью гемофилтритроцитологического метода исследования.

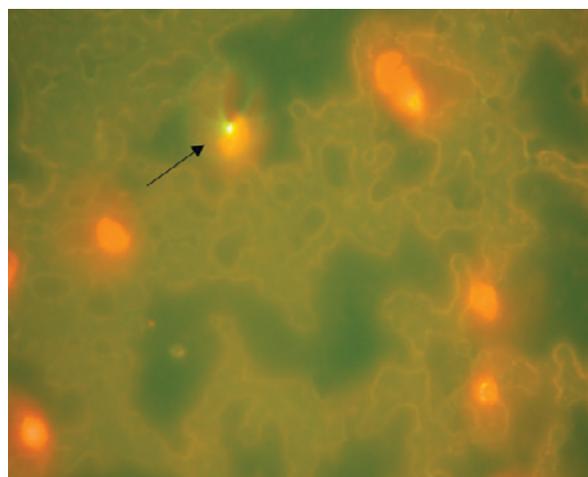
Проблема своевременного выявления злокачественных новообразований, несмотря на переоснащение лечебно-диагностических учреждений современным медицинским оборудованием, до сих пор остается актуальной. Причины кроются в следующем: во-первых, не каждое медицинское учреждение, особенно в сельской местности, имеет это дорогостоящее оборудование; во-вторых, если даже оно есть, не каждый пациент может платно пройти обследование, поскольку на бесплатное обследование существует очередь. Выход из данной ситуации — нужны простые, доступные и, в то же время, эффективные методы исследования. Гемофилтритроцитологическое исследование венозной крови пациентов на наличие ЦОК — один из этих методов. Авторами изобретено устройство и разработана методика определения ЦОК в венозной крови, которые позволяют выделять циркулирующие опухолевые клетки в неповрежденном виде, что дает возможность дальнейшей работы с ними. Сохранность

Рисунок 5

Больной 40 лет. Диагноз «Рак антрального отдела желудка Ib стадия». Иммунофлуоресценция ЕpCAM-положительной клетки в мазке-отпечатке показана стрелкой (ув. 200)

Picture 5

Patient 40 years old. Diagnosis «Cancer of the antrum of the stomach, stage Ib». Immunofluorescence of an EpCAM-positive cell in a fingerprint smear is shown by an arrow (magnification 200)



ЦОК позволяет провести их идентификацию, тем самым, возникает основание предполагать наличие у пациентов той или иной морфологической формы опухоли. В дальнейшем, учитывая возможный генез опухоли, можно проводить целенаправленное инструментальное обследование с гистологическим исследованием биопсийного материала именно того органа, где, с учетом результата гемофилтритроцитологического исследования, не исключается наличие опухоли.

Таким образом, с одной стороны избегаем проведения ряда сложных, утомительных для пациента, а для медицинского учреждения ресурсозатратных, трудоемких методов исследования, с другой, значительно сокращается время обследования, что способствует своевременному выявлению и лечению злокачественных новообразований.

Непомерно высокая стоимость иммунофлуоресцентного метода не позволила увеличить объем исследования мазков-отпечатков, полученных при гемофилтрации, тем не менее, его результаты подтвердили эффективность выделения ЦОК гемофилтритроцитологическим методом.

Резервы улучшения показателей лечения онкологических больных кроются в существующей, по мнению ученых [1], «доклинической фазе роста» опухоли, протекающей бессимптомно 7-10 лет и скрытой от врача, когда теряется так необходимое бесценное время. Соответственно, методы диагностики, направленные на выявление данной фазы ро-

ста опухоли, приобретают чрезвычайно актуальное значение, а гемофилтритроцитологический метод исследования относится именно к данным методам, следовательно он имеет большую перспективу.

ВЫВОДЫ:

1 Полученные нами данные, а именно выделение ЦОК у 198 онкологических больных из 211, свидетельствуют о высокой степени эффективности гемофилтритроцитологического метода исследования.

2 Процент совпадений, как положительных, так и отрицательных, результатов иммунофлуоресцентного и гемофилтритроцитологического методов исследований на ЦОК у одних и тех же больных составил 91,6 %.

3 Чувствительность гемофилтритроцитологического метода исследования, учитывая результаты обследования онкологических больных, составила 93,8 %, а применение его у доноров свидетельствовало о 100 % специфичности.

4 Гемофилтритроцитологический метод исследования прост в техническом исполнении, дает быстрый результат. Может быть освоен любым медицинским работником с высшим образованием.

5 Недорогостоящий гемофилтритроцитологический метод исследования, не требующий больших финансовых затрат, доступен практически каждому медицинскому учреждению, вплоть до участковой больницы.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ashrafyan LA, Kiselev VI. Modern oncology, molecular biology and the prospects for effective therapy. M., 2015. 96 p. Russian (Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Современная онкология, молекулярная биология и перспективы эффективной терапии. М., 2015. 96 с.)
2. Zubtsov DA, Zubtsova ZH, Lavrov AV, Legchenko EV, Aladinskiy VA, Poteriakhina AV, Goldshtein DV. Circulating tumor cells in breast cancer: prognostic role and detection methods. *Proceedings of the Moscow Institute of Physics and Technology*. 2012; 4, №3: 18-26. Russian (Зубцов Д.А., Зубцова Ж.И., Лавров А.В., Легченко Е.В., Аладинский В.А., Потеряхина А.В., Гольдштейн Д.В. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) при раке молочной железы: прогностическая значимость и методы выделения //Труды МФТИ. 2012. Т. 4, № 3. С. 18-26.)
3. Kovalyov AA, Grudinskaya TA, Kusnezova TP, Kovalyov KA. Heterogeneity of circulating tumor cells. *Oncology*. 2012; 14, №2: 126-129. Russian (Ковалев А.А., Грудинская Т.В., Кузнецова Т.П., Ковалев К.А. Гетерогенность циркулирующих опухолевых клеток //Онкология. 2012. Т. 14, № 2. С. 126-129.)
4. Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2006; 66: 8319-8326. DOI: 10.1158/0008-5472. CAN-06-0410
5. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7: 131-142. DOI: 10.1038/nrm 1835.
6. Weinberg RA. Twisted epithelial- mesenchymal transition blocks senescence. *Nat Cell Biol*. 2008; 10: 1021-1023. DOI: 10.1038/ncb0908-1021
7. Kaiser J. Medicine: cancer's circulation problem. *Science*. 2010; 327: 1072-1074. DOI: 10.1126/science.327.5969.1072
8. Kowalewska M, Chechlińska M, Markowicz S, Kober P, Nowak R. The relevance of RT-PCR detection of disseminated tumour cells is hampered by the expression of markers regarded as tumour-specific in activated lymphocytes. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2671-2674. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.036
9. Grech IF, Yakovleva MP. Methods for detecting tumor cells in the bloodstream. M., 1966. 159 p Russian (Грех И.Ф., Яковлева М.П. Методы обнаружения опухолевых клеток в кровяном русле. М., 1966. 159 с.)

10. Pantel K, Woelfle U. Detection and molecular characterisation of disseminated tumour cells: implications for anticancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1756: 53-64. DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.07.002
11. Balic M, Dandachi N, Hofmann G, Samonigg H, Loibner H, Obwaller A, et al. Comparison of two methods for enumerating circulating tumor cells in carcinoma patients. *Cytometry B Clin Cytom*. 2005; 68: 25-30. DOI: 10.1002/cyto.b.20065
12. Ntouroupi T, Ashraf S, McGregor S, Turney B, Seppo A, Kim Y, et al. Detection of circulating tumour cells in peripheral blood with an automated scanning fluorescence microscope. *British journal of cancer*. 2008; 99(5): 789-795. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604545
13. Monitoring circulating epithelial tumour cells (CETC) to gauge therapy: in patients with disease progression after trastuzumab persisting CETC can be eliminated by combined lapatinib treatment. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2009; 135(4): 643-647. DOI: 10.1007/s00432-008-0498-8
14. Andreopoulou E, Yang LY, Rangel K, Reuben J, Hsu L, Krishnamurthy S, et al. Comparison of assay methods for detection of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: Adna Gen Adna Test Breast Cancer Select/Detect TM versus Veridex CellSearchTM system. *Int. J of Cancer*. 2012; 130(7): 1590-1597. DOI: 10.1002/ijc.26111
15. Kagan M, Howard D, Bendele T, Mayes J, Silvia J, Repollet M, Doyle J. A Sample Preparation and Analysis System for Identification of Circulating Tumor Cells. *Journal of Clinical Ligand Assay*. 2002; 25(1): 104-110.
16. Van der Auwera I, Peeters D, Benoy I, Elst H, Van Laere S, Prove A, et al. Circulating tumour cell detection: a direct comparison between the CellSearch System, the AdnaTest and CK19/mammaglobin RT-PCR in patients with metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2010; 102(2): 276-284. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605472
17. Tewes M, Aktas B, Welt A, Mueller S, Hauch S, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Molecular profiling and predictive value of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: an option for monitoring response to breast cancer related therapies. *Breast cancer research and treatment*. 2009; 115(3): 581-590. DOI: 10.1007/s10549-008-0143-x
18. Cristofanilli M. The biological information obtainable from circulating tumor cells. *Breast*. 2009; 18(3): 38-40. DOI: 10.1016/S0960-9776(09)70270-X
19. Tan S, Yobas L, Lee G, Ong C, Tim C. Microdevice for the isolation and enumeration of cancer cells from blood. *Biomedical microdevices*. 2009; 11(4): 883-892. DOI: 10.1007/s10544-009-9305-9
20. Hofman VJ, Ilie MI, Bonnetaud C, Selva E, Long E, Molina T, et al. Cytopathologic Detection Circulating Tumor Cells Using the Isolation by SITE OF Epithelial Tumor Cell Method. *Am J Clin Pathol*. 2011; 135: 145-156. DOI: 10.1309/AJCP9XBOZBEIQVVI
21. Grigoruk OG, Lazarev AF, Chimitov AA, Khankhashanova TD, Bazulina LM, Shoykhet YaN. Identification of cells obtained from blood of oncological patients with hemocytocentrifugation. *Russian Journal of Oncology*. 2018; 23(2): 84-89. Russian (Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Чимитов А.А., Ханхашанова Т.Д., Базулина Л.М., Шойхет Я.Н. Идентификация клеток, полученных из крови онкологических пациентов при гемофильтрации //Российский онкологический журнал. 2018. Т. 23, № 2. С. 84-89.)

Сведения об авторах:

ЧИМИТОВ Анатолий Агванович, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра анатомии и физиологии человека, Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова, г. Улан-Удэ, Россия.
E-mail: univer@bsu.ru

ЛХАГВА Лувсаням, доктор медицинских наук, профессор, академик, вице-президент Монгольская академия медицинских наук, г. Улан-Батор, Монголия.

ЛАЗАРЕВ Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

ДАМБАЕВ Георгий Цыренович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ, г. Томск, Россия.

ХАНХАШАНОВА Тамара Дмитриевна, врач-цитолог, Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Улан-Удэ, Россия.

Information about authors:

CHIMITOV Anatoly Agvanovich, candidate of medical sciences, assistant, department of human anatomy and physiology, Buryat State University named after D. Banzarova, Ulan-Ude, Russia.

E-mail: univer@bsu.ru

LHAGVA Luvsannyam, doctor of medical sciences, professor, academician, vice-president, Mongolian Academy of Medical Sciences, Ulan-Bator, Mongolia.

LAZAREV Alexander Fedorovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of oncology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

DAMBAEV Georgy Tsyrenovich, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, head of the department of hospital surgery with a course of cardiovascular surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

KHANKHASHANOVA Tamara Dmitrievna, cytologist, Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary, Ulan-Ude, Russia.

Корреспонденцию адресовать: ЧИМИТОВ Анатолий Агванович, 670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, д. 36а, ФГБОУ ВО БГУ им. Д. Банзарова. Тел: 8 (3012) 29-71-70 E-mail: univer@bsu.ru