



УДК 614.2

В.В. Захаренков

К ЮБИЛЕЮ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ ГИГИЕНЫ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

Представлены итоги по основным научным направлениям, разрабатываемым в институте со дня его основания, и перспективы дальнейшего развития в области общественного здоровья и здравоохранения, гигиены, медицины труда, экологии человека.

Ключевые слова: общественное здоровье, здравоохранение, гигиена, медицина труда, экология человека.

V.V. Zakharenkov. **To jubilee of Federal State Budgetary Scientific institution «Research Institute of complex problems of hygiene and occupational diseases»**

FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str.,
Novokuznetsk, Russia, 654041

The author presents results in main scientific trends developed in the Institute since its foundation and prospects of further advances in public health and healthcare, hygiene, industrial medicine, human ecology.

Key words: public health, health care, hygiene, industrial medicine, human ecology.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний в составе Сибирского филиала Академии медицинских наук СССР был создан в Новокузнецке на основе решения коллегии Государственного комитета Совета Министров СССР по науке и технике (протокол № 12 от 16.03.1976) и постановления № 140 от 26.05.1976 Государственного комитета Совета Министров СССР по вопросам труда и заработной платы, по приказу министра здравоохранения СССР № 508 от 2 июня 1976 г.

Институт явился первым академическим научным учреждением медицинского профиля в Кузбассе. Организатором и первым директором института был Виктор Васильевич Бессоненко, который возглавлял институт до 1987 г.

Институту были определены следующие направления научных исследований: разработка научных основ гигиенического обоснования оптимальных условий жизнедеятельности человека в районах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера; разработка эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации профессиональных заболеваний в районах Сиби-

ри, Дальнего Востока и Крайнего Севера; разработка долгосрочных социально-гигиенических прогнозов освоения Сибири, Дальнего Востока, Крайнего Севера.

В институте проводились исследования по изучению состояния здоровья работников промышленных предприятий, диагностике, лечению и предупреждению профессиональных заболеваний. Была разработана методика комплексной оценки здоровья трудовых коллективов, включающая анализ производственных факторов, в том числе социально-психологических условий и уровня психической напряженности трудовой деятельности, а также условий быта работающих. По указанной методике было изучено здоровье работников металлургических, угледобывающих и горнорудных предприятий Кемеровской области и, в соответствии с полученными данными, разработана программа «Здоровье».

Произошедшие в стране социально-экономические изменения выявили актуальность социально-гигиенических исследований. Возникшие негативные демографические тенденции (рост смертности, снижение рождаемости, нарастание миграционных процессов

и безработицы) продиктовали необходимость их изучения для разработки методологии программно-целевого планирования, направленного на сохранение и укрепление здоровья населения Сибири. Именно в этом направлении впервые в России были проанализированы медико-демографические и социально-гигиенические показатели вынужденной миграции на востоке РФ, дана оценка состояния здоровья беженцев в условиях высокой миграционной активности, разработан комплекс медико-социальных и организационных мероприятий, направленных на предупреждение потерь здоровья населения в условиях вынужденного переселения. Проведены исследования региональной динамики медико-демографических процессов, обобщался опыт внедрения медицинского страхования, анализировались социально-экономические и организационные формы деятельности в здравоохранении, разрабатывались варианты прогноза здоровья населения Сибири.

В последние годы сотрудники института достигли значимых результатов в своей научно-практической деятельности. На основе методологии системного риска были определены вероятности развития профессиональных и экологически обусловленных заболеваний при различной экспозиции воздействия и дозовой нагрузке неблагоприятных производственных и экологических факторов. Выявлены генетические и фенетические маркеры предрасположенности и резистентности к профессиональным заболеваниям (хроническая фтористая интоксикация, антракосиликоз, хронический профессиональный пылевой бронхит). Результатом проведенных исследований явилось совершенствование системы профотбора и оптимизация системы профилактических мероприятий.

С 2013 г. институт является подведомственным учреждением Федерального агентства научных организаций при научно-методическом руководстве Российской академии наук (РАН).

Основными направлениями научных исследований института в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. являются:

- разработка фундаментальных проблем экологии человека и гигиены окружающей среды как научной основы государственных мероприятий по охране здоровья населения России и обеспечения биобезопасности;
- изучение закономерностей и механизмов влияния факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье работающих;
- проблемы организации здравоохранения и медицинской науки;
- разработка научных основ профилактики основных заболеваний человека.

С 2007 по 2015 г. в институте функционировал совет по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям «Общественное здоровье и здра-

воохранение» и «Медицина труда». Институт являлся головным учреждением Проблемной комиссии № 55.01 «Гигиена, профпатология, общественное здоровье и здравоохранение» Научного совета № 55 по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера.

Институтом осуществляется образовательная деятельность по программам аспирантуры, ординатуры, дополнительного образования и повышения квалификации по пяти врачебным специальностям.

Институт включен в регистр сети Глобального договора ООН по направлениям «Трудовые отношения» и «Охрана окружающей среды».

Структура научных подразделений включает пять научных отделов, 14 научных лабораторий, в том числе региональные лаборатории в Алтайском и Красноярском краях, Новосибирской и Омской областях; научно-медицинскую библиотеку. В составе института имеется клиника, являющаяся профпатологическим центром Западной Сибири для работников угольной, металлургической промышленности, теплоэнергетики и других ведущих отраслей.

В институте работает 13 докторов и 24 кандидата наук.

В настоящее время НИИ КППГЗ стал безусловным лидером среди научных институтов РФ аналогичного профиля по наукометрическим показателям в области научных исследований по вопросам, связанным с общественным здоровьем и здравоохранением, гигиеной, медициной труда, экологией человека.

Работа института отмечена дипломами, золотыми и серебряными медалями, золотой медалью международного фонда «За высокое качество в деловой практике» (Женева).

В настоящее время институт осуществляет научно-методическое сопровождение целевых программ: «Профилактика близорукости обучающихся Кемеровской области», комплексной программы «Развитие региональной системы оказания медицинской помощи жителям Красноярского края на среднесрочную и долгосрочную перспективу (2007–2017 гг.)». Успешно завершены комплексные муниципальные программы «Улучшение демографической ситуации в городе Новокузнецке», «Образование и здоровье».

Подготовлены проекты долгосрочных комплексных целевых программ: «Здоровье и сохранение трудового потенциала населения СФО», «Улучшение демографической ситуации в СФО», «Профилактика профессиональных заболеваний работников угольных предприятий Кузбасса», «Здоровье и сохранение трудового потенциала населения Кемеровской области».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Захаренков Василий Васильевич (Zakharenkov V.V.),
дир. ФГБНУ «НИИ КППГЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail:
vasiliy.zakharenkov@mail.ru.

УДК 616-057:614.2 (571.1)

В.В. Захаренков, И.В. Виблая

СОХРАНЕНИЕ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦИАЛА — ОСНОВА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23, ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

Обозначена проблема сохранения трудового потенциала населения России, в большей степени выраженная в промышленных городах Сибирского федерального округа. Базируясь на опыте ряда выдающихся ученых РФ в области медицины труда и гигиены окружающей среды (Измеров Н.Ф., Прокопенко Л.В., Атьков О.Ю., Беляев Е.Н., Бухтияров И.В., Бушманов А.Ю., Верещагин А.И., Головкова Н.П., Кузьмина Л.П., Матюхин В.В., Тихонова Г.И., Ушаков И.Б. и др.), в соответствии с президентскими указами и при поддержке сибирского медицинского академического сообщества, сотрудники Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (руководитель — д.м.н., профессор Захаренков В.В.) осуществляют научное обоснование приоритетных направлений государственной политики в Сибирском регионе, доводя их до ранга мероприятий комплексных целевых программ, предполагающих включение в их исполнение существующих установок и возможностей служб различных ведомств. Обозначены концептуальные положения и основные принципы программных решений; представлен один из механизмов практической реализации.

Ключевые слова: *трудовой потенциал, здоровье работающих, государственная политика, целевые программы.*

V.V. Zakharenkov, I.V. Viblaya. **Preservation of work potential — basis of governmental policy in Siberian region**
FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

The authors accentuate the problem of preserving work potential of Russian population, most notable in industrial cities of Siberian federal district. Based on experience of Russian Federation outstanding scientists in industrial medicine and environmental hygiene (Izmerov N.F., Prokopenko L.V., At'kov O.Yu., Belyaev E.N., Bukhtiyarov I.V., Bushmanov A.Yu., Vereshagin A.I., Golovkova N.P., Kouz'mina L.P., Matiukhin V.V., Tikhonova G.I., Ushakov I.B., et al), in accordance with Russian President's Orders and under support of Siberian Medical academic society, professionals in Research Institute of complex problems in hygiene and occupational diseases (Director — professor Zakharenkov V.V.) carry out scientific basis for priority directions of governmental policy in Siberian region up to the level of complex special-purpose programs that are supposed to include present aims and facilities of various departments for implementation. The article covers conceptual points and main principles of program solutions, and one out of mechanisms for practical implementation.

Key words: *working potential, workers' health, governmental policy, special-purpose programs.*

В наступивших в России условиях стойкого сокращения численности населения трудоспособного возраста [26] и при неблагоприятных прогностических оценках [16] Сибирский федеральный округ (СФО) является перспективным для инвестиционных вложений: здесь проживает относительно молодое население (средний возраст в 2014 г. — 38,0 года, по РФ — 39,4 года соответственно), которое является поддержкой трудового потенциала РФ в целом.

Однако высокая техногенная нагрузка промышленных городов, имеющиеся социальные проблемы и образ жизни населения оказывают неоспоримое негативное влияние на состояние популяционного здоровья [2,3,7,14,24]. Ожидаемая продолжительность жизни населения региона в 2013 г. составила: общая — 68,63 года, у мужчин — 62,74, у женщин — 74,58, что меньше значений по РФ соответственно на 2,13; 2,39; 1,72 года в основном за счет высокой смертности населения трудоспособного возраста.

Естественный прирост населения Сибирского региона (СФО: 2013 г. — 1,5 случая на 1000 населения, 2014 г. — 1,4‰; РФ: 2013 г. — 0,2‰, 2014 г. — 0,2‰) происходит из-за более высокого, чем по РФ, уровня рождаемости (СФО: 2013 г. — 14,8‰, 2014 г. — 14,7‰; РФ: 2013 г. — 13,2‰, 2014 г. — 13,3‰). А на территории высокоурбанизированной Кемеровской области, где градообразующими являются угольная и металлургическая промышленность, нарастающими темпами происходит естественная убыль населения (2013 г. — 0,9‰, 2014 г. — 1,4‰) как за счет сверхсмертности населения (2013 г. — 14,5‰, 2014 г. — 14,6‰), так и за счет более низкой рождаемости (2013 г. — 13,6‰, 2014 г. — 13,2‰) и формируется крайне высокий уровень профессиональной заболеваемости, в 6–7 раз превышающий данные по РФ. Предстоящий дефицит трудовых ресурсов усугубляется тем фактом, что подрастающая смена имеет низкие показатели состояния здоровья.

Основной целью государственной политики в области здравоохранения является снижение негативных тенденций показателей, характеризующих состояние здоровья работающих, снижение потерь по медико-биологическим аспектам, увеличение ожидаемой продолжительности социально активной жизни работающих, сохранение и повышение уровня здоровья населения СФО.

Юридической основой стал План мероприятий Российской академии медицинских наук на 2011 год по выполнению Послания Президента РФ Федеральному Собранию РФ 30 ноября 2010 г., утвержденный Президиумом РАМН (постановление Президиума РАМН № 2 от 19 января 2011 г.).

Формирование приоритетов государственной политики по сохранению трудового потенциала на территории Сибирского региона поддерживал Председатель СО РАМН академик РАМН Любомир Иванович Афтанас, а основные направления мероприятий научно обосновывались сотрудниками Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, накопившими к тому времени успешный опыт разработки программных мероприятий на муниципальном и областном уровнях [9–13,15,17,18] и задействовавшими последние достижения выдающихся ученых в области медицины труда [5,19–21,23], формирующих государственную политику РФ в этом направлении [1,4,6,8,22,25,27].

В спектре политических решений, направленных на сохранение здоровья и трудового потенциала населения СФО, сформированы следующие *концептуальные положения*:

— Охрана здоровья и сохранение трудового потенциала населения СФО должны быть увязаны с социально-экономическим развитием общества. Проблемы охраны здоровья работающих должны занимать приоритетное место в деятельности всех территориальных структур ведомственного и вневедомственного управления и общественных организаций.

— Развитие населения (характеристика общеобразовательного и культурного уровней, состояние здоровья, профессиональная структура, социальные взаимоотношения и т. д.) должно рассматриваться как категория, которая несет широкий общесоциологический смысл и содержание.

— Проведение научных исследований факторов и причин, влияющих на медико-демографические и социальные процессы, должно быть увязано с практической деятельностью по охране здоровья.

При разработке комплексной программы следует руководствоваться следующими принципами:

— соблюдение гарантий и прав граждан;

— взаимосвязь городских программ с федеральными и региональными программами;

— консолидация средств на финансирование программы из нескольких источников финансирования (областной и городские бюджеты, средства предприятий и организаций, внебюджетные источники и т. д.);

— использование научных достижений и мирового опыта по данной проблеме.

В связи с тем, что Кемеровская область является одним из неблагоприятных регионов СФО по ситуации, связанной с трудовым потенциалом и его здоровьем, именно эта территория стала пилотным объектом для научного обоснования программных мероприятий, включающих следующие направления:

— Совершенствование правовых основ охраны здоровья работающих.

— Повышение качества жизни.

— Создание здоровых и безопасных условий труда и производственных технологий.

— Охрана здоровья работающих во вредных и опасных условиях:

- совершенствование службы медицины труда;
- совершенствование системы реабилитации для пострадавших на производстве;
- разработка и внедрение системы послесменной реабилитации;
- разработка критериев оценки здоровья и создание системы медицинского профотбора для поступающих на профессиональное обучение.

— Создание адекватного информационного обеспечения управления системой охраны здоровья.

В заключение необходимо указать, что одним из механизмов реализации политических направлений по сохранению трудового потенциала населения Сибирского региона является разработанная сотрудниками НИИ КППЗ и утвержденная Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития медицинская технология «Автоматизированная информационная система оценки профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий». Целью данной медицинской технологии является мониторинг профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий, занятых во вредных и опасных условиях труда, основанный на автоматизированной информационной системе для разработки медико-профилактических и реабилитационных мероприятий, направленных на снижение профессиональной заболеваемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атьков О.Ю. // Мед. труда и пром. эколог. — 2015. — № 9. — С. 26–27.
2. Беляев Е.Н., Фокин М.В., Новиков С.М. и др. // Гиг. и санит. — 2013. — № 5. — С. 53–55.
3. Бурдейн А.В., Захаренков В.В., Колядо В.Б., Виблия И.В. // РАМН. Бюлл. Нац. научно-исслед. ин-та обществ. здоровья. — 2009. — № 2. — С. 25–26.
4. Бухтияров И.В., Чеботарев А.Г. // Горн. промышл. — 2013. — № 5 (111). — С. 77.
5. Бушманов А.Ю., Кретов А.С. // Справочник специалиста по охране труда. — 2013. — № 4. — С. 30.
6. Верецагин А.И., Фокин М.В., Пилипенко В.А., Калиновская М.В. // Профилактик. и клинич. мед. — 2007. — № 3. — С. 48–50.

7. Виблая И.В., Захаренков В.В. // М-алы XI Всеросс. конгр. «Профессия и здоровье» / под ред. Н.Ф. Измерова. — М., 2012. — С. 114–116.
8. Головкова Н.П., Чеботарев А.Г., Хелковский-Сергеев Н.А., Каледина Н.О. // Горный инф.-аналитич. бюлл. (научно-технич. ж-л). — 2011. — № S7. — С. 9–40.
9. Захаренков В.В., Виблая И.В. // Демографическая ситуация в Новокузнецке и России: причины, динамика, прогноз: м-алы II Городской научно-практич. конф. — Новокузнецк, 2012. — С. 8–11.
10. Захаренков В.В., Виблая И.В. // Здоровье работающих: демографические, медицинские и социальные аспекты: м-алы Всеросс. научно-практич. конф. — Новосибирск, 2014. — С. 30–31.
11. Захаренков В.В., Виблая И.В. // Менеджмент здравоохранения в XXI веке: организация, право, экономика, образование: сб. м-алов II Междунар. форума / под общей ред. проф. И.О. Маринкина, проф. М.А. Садового. — Новосибирск, 2015. — С. 112–118.
12. Захаренков В.В., Виблая И.В., Колядо В.Б. // Проблемы соц. гигиены, здравоохра. и истории мед. — 2014. — № 5. — С. 36–38.
13. Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. // М-алы XI Всеросс. конгресса «Профессия и здоровье» / под ред. Н.Ф. Измерова. — М., 2012. — С. 192–194.
14. Захаренков В.В., Виблая И.В., Святова С.В. // РАМН. Бюлл. Нац. научно-иссл. ин-та обществ. здоровья. — 2014. — № 1. — С. 112–114.
15. Захаренков В.В., Виблая И.В., Сизов Е.Е. // РАМН. Бюлл. Нац. научно-иссл. ин-та обществ. здоровья. — 2013. — № 1. — С. 177–179.
16. Захаренков В.В., Виблая И.В., Цай Л.В. // Медицина труда: реализация глобального плана действий по здоровью работающих на 2008–2017 гг.: м-алы Всеросс. конф. с междунар. участием, посв. 85-летию ГУ НИИ мед. труда РАМН / под ред. Н.Ф. Измерова. — М., 2008. — С. 110–111.
17. Захаренков В.В., Виблая И.В., Ханченков Н.С. // Достижения и проблемы современной медицины: сб. ст. междунар. научно-практич. конф. / отв. ред. А.А. Сукиасян. — Уфа, 2014. — С. 74–80.
18. Захаренков В.В., Бурдейн А.В., Колядо В.Б., Виблая И.В. // РАМН. Бюлл. Нац. научно-исслед. ин-та обществ. здоровья. — 2009. — № 1. — С. 43–45.
19. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Ковалевский Е.В. и др. // Мед. труда и пром. экология. — 2014. — № 12. — С. 40–47.
20. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. // Здоровье населения и среда обитания. — 2014. — № 9 (258). — С. 4–7.
21. Измерова Н.И., Кузьмина Л.П., Тихонова Г.И. // Справочник специалиста по охране труда. — 2011. — № 5. — С. 22–27.
22. Матюхин В.В., Бухтияров И.В., Юшкова О.И. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2013. — № 6. — С. 19–24.
23. Медицина труда за рубежом. Международные и национальные документы и практика / Э.И. Денисов, Л.В. Прокопенко, П.В. Чесалин; под ред. Н.Ф. Измерова. — М., 2010. — 144 с.
24. Научное обоснование влияния социально-экономических факторов и финансирования здравоохранения на формирование здоровья населения / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, С.А. Коровин и др. — Новокузнецк, 2013. — 186 с.
25. Симонова Н.И., Измерова Н.И., Кузьмина Л.П., Тихонова Г.И. // Акт. пробл. мед. труда: сб. трудов Научно-исслед. ин-та мед. труда РАМН. — М., 2010. — С. 163–172.
26. Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. // М-алы XI Всеросс. конгр. «Профессия и здоровье» / под ред. Н.Ф. Измерова. — М., 2012. — С. 455–456.
27. Юшкова О.И., Матюхин В.В., Бухтияров И.В. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2014. — № 1. — С. 8–13.

REFERENCES

1. At'kov O.Yu. // Industr. med. — 2015. — 9. — P. 26–27 (in Russian).
2. Belyaev E.N., Fokin M.V., Novikov S.M., et al. // Gig. i sanit. — 2013. — 5. — P. 53–55 (in Russian).
3. Burdeyn A.V., Zakharenkov V.V., Kolyado V.B., Viblaya I.V. // Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. — 2009. — 2. — P. 25–26 (in Russian).
4. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G. // Gornaya promyshlennost'. — 2013. — 5 (111). — 77 p. (in Russian).
5. Bushmanov A.Yu., Kretov A.S. // Spravochnik spetsialista po okhrane truda. — 2013. — 4. — P. 30 (in Russian).
6. Vereshchagin A.I., Fokin M.V., Pilishenko V.A., Kalinovskaya M.V. // Profilakt. i klinich. meditsina. — 2007. — 3. — P. 48–50 (in Russian).
7. Viblaya I.V., Zakharenkov V.V. / In: N.F. Izmerov, ed. Materials of XI Russian congress «Occupation and health». — Moscow, 2012. — P. 114–116 (in Russian).
8. Golovkova N.P., Chebotarev A.G., Khelkovskiy-Sergeev N.A., Kaledina N.O. // Gornyy informatsionno-analiticheskiy byulleten' (nauchno-tekhnicheskiy zhurnal). — 2011. — 57. — P. 9–14 (in Russian).
9. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. Demographic situation in Novokuznetsk and Russia: causes, dynamics, prognosis. / In: Materials of II municipal scientific and practical conference. — Novokuznetsk, 2012. — P. 8–11 (in Russian).
10. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. Workers' health: demographic, medical and social aspects. / Materials of Russian scientific and practical conference. — Novosibirsk, 2014. — P. 30–31 (in Russian).
11. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. Medical management in XXI century: organization, law, economics, education. / In: professor I.O. Marinkin, professor M.A. Sadovoy, eds. Proceedings of II International conference. — Novosibirsk, 2015. — P. 112–118 (in Russian).
12. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Kolyado V.B. // Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny. — 2014. — 5. — P. 36–38 (in Russian).
13. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshenko A.M. In: N.F. Izmerov, ed. Materials of XI Russian congress «Occupation and health». — Moscow, 2012. — P. 192–194 (in Russian).
14. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Svyatova S.V. // Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. — 2014. — 1. — P. 112–114 (in Russian).

15. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Sizov E.E. // Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. — 2014. — 1. — P. 177–179 (in Russian).
16. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Tsai L.V. Occupational medicine: implementation of global plan on improvement of workers' health in 2008–2017. / In: N.F. Izmerov, ed. Materials of Russian conference with international participation, on 85th anniversary of Occupational Medicine Institute with RAMSc. — Moscow, 2008. — P. 110–111 (in Russian).
17. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Hanchenkov N.S. Achievements and problems of modern medicine. / In: Sukiasian A.A., ed. Proceedings of international scientific and practical conference. — Ufa, 2014. — P. 74–80 (in Russian).
18. Zakharenkov V.V., Burdeyn A.V., Kolyado V.B., Viblaya I.V. // Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. — 2009. — 1. — P. 43–45 (in Russian).
19. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Kovalevskiy E.V., et al. // Industr. med. — 2014. — 12. — P. 40–47 (in Russian).
20. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V. // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. — 2014. — 9 (258). — P. 4–7 (in Russian).
21. Izmerova N.I., Kuz'mina L.P., Tikhonova G.I. // Spravochnik spetsialista po okhrane truda. — 2011. — 5. — P. 22–27 (in Russian).
22. Matyukhin V.V., Bukhtiyarov I.V., Yushkova O.I., et al. // Industr. med. — 2013. — 6. — P. 19–24 (in Russian).
23. N.F. Izmerov, ed. E.I. Denisov, L.V. Prokopenko, P.V. Chesalin. Occupational medicine abroad. International and national documents and practice. — Moscow, 2010. — 144 p. (in Russian).
24. V.V. Zakharenkov, I.V. Viblaya, S.A. Korovin, et al. Scientific basis for influence of social and economic factors and health care finances on public health. — Novokuznetsk, 2013. — 186 p. (in Russian).
25. Simonova N.I., Izmerova N.I., Kuz'mina L.P., Tikhonova G.I. Topical problems of occupational medicine: proceedings of Occupational medicine Research Institute with RAMSc. — Moscow, 2010. — P. 163–172 (in Russian).
26. Tikhonova G.I., Gorchakova T.Yu. In: N.F. Izmerov, ed. Materials of XI Russian congress «Occupation and health». — Moscow, 2012. — P. 455–456 (in Russian).
27. Yushkova O.I., Matyukhin V.V., Bukhtiyarov I.V., et al. // Industr. med. — 2014. — 1. — P. 8–13 (in Russian).

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаренков Василий Васильевич (Zakharenkov V.V.),
дир. ФГБНУ «НИИ КПППЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail:
vasiliy.zakharenkov@mail.ru
Виблая Ирина Викторовна (Viblaya I.V.),
зав. лаб. информатизации здравоохран. ФГБНУ «НИИ
КПППЗ», д-р мед. наук, проф.

УДК 613.62

С.Н. Филимонов^{1,2}, Н.И. Панев¹, О.Ю. Коротенко¹, Е.А. Семенова¹

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У РАБОТАЮЩИХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

² ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 5,
пр. Строителей, Новокузнецк, Россия, 654005

Проведено комплексное обследование 87 металлургов алюминиевого производства с хронической фтористой интоксикацией и 43 металлургов без профессиональной патологии в возрасте от 40 до 60 лет для оценки факторов, ассоциированных с риском развития мультифокального атеросклероза у работников алюминиевого производства с хронической фтористой интоксикацией. Установлено повышение частоты ишемической болезни сердца и сочетания атеросклероза экстракраниальных и периферических артерий у работающих, подвергающихся длительному воздействию соединений фтора. У металлургов с хронической фтористой интоксикацией выявлена большая частота гиперфибриногенемии и коронарного типа личности А по сравнению с работающими без профессиональной патологии.

Ключевые слова: хроническая фтористая интоксикация, ишемическая болезнь сердца, факторы риска атеросклероза.

S.N. Filimonov^{1,2}, N.I. Panev¹, O.Yu. Korotenko¹, E.A. Semenova¹. **Evaluation of risk factors in atherosclerosis in workers with chronic fluorine intoxication**

¹FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

²SBEI APE «Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine» of Ministry of Health of the Russian Federation, 5, Stroiteley pr., Novokuznetsk, Russia, 654005

Complex medical examination covered 87 metallurgists of aluminium production with chronic fluorine intoxication and 43 metallurgists without occupational diseases, aged 40 to 60, to evaluate factors associated with multi-focal atherosclerosis risk in aluminium production workers with chronic fluorine intoxication. Findings are increased incidence of ischemic heart disease and combined atherosclerosis of extracranial and peripheral arteries in workers with long exposure to fluorine compounds. Metallurgists with chronic fluorine intoxication appeared to have more frequent hyperfibrinogenemia and coronary personality type A, if compared to those without occupational diseases.

Key words: *chronic fluorine intoxication, ischemic heart disease, atherosclerosis risk factors.*

В ряде исследований было установлено повышение частоты мультифокального атеросклероза (МФА) у работающих, подвергающихся длительному воздействию вредных производственных факторов, в том числе у металлургов с хронической фтористой интоксикацией (ХФИ) [1–5]. Кроме того, у работников алюминиевого производства, подвергающихся воздействию соединений фтора, недостаточно изучено влияние общепринятых факторов риска, а также нарушений в системе гемостаза, на вероятность возникновения МФА, и, в частности, атеросклероза коронарных артерий — ишемической болезни сердца (ИБС).

Установлена достоверно большая частота ИБС у лиц с гиперстеническим соматотипом [1,3].

В связи с этим выявление факторов, информативных для ранней диагностики предрасположенности к развитию МФА и ИБС у металлургов алюминиевого производства, является актуальным.

Цель работы: оценить факторы, ассоциированные с риском развития мультифокального атеросклероза у работников алюминиевого производства с хронической фтористой интоксикацией.

Материал и методы исследования. Обследовано 87 металлургов алюминиевого производства, у которых установлен диагноз ХФИ, и 43 металлурга без профессиональной патологии (группа сравнения), сопоставимых по полу, возрасту и стажу работы. В исследование включались высокостажированные металлурги, поступавшие в клинику НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний г. Новокузнецка. Все обследованные — мужчины в возрасте от 40 до 60 лет.

Для выявления стенокардии использовали опросник Роуза, данные ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии (ЭХОКГ), велоэргометрии. Наличие перенесенного инфаркта миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца устанавливалось из анализа амбулаторной карты. Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась по результатам двукратного измерения АД и анамнестическим данным (критериями АГ считались цифры выше 140/90 мм рт. ст.). Гиперхолестеринемия (ГХС) считалась при уровне общего холестерина сыворотки выше 5,0 ммоль/л, повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — при уровне ЛПНП выше 2,5

ммоль/л, повышенный коэффициент атерогенности (КА) — при уровне более 3,0, гипертриглицеридемия (ГТГ) — при уровне ТГ выше 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) — при уровне ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л. Определялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле; избыточную массу тела считали при ИМТ более 25,0. Наличие других факторов риска (курение, сахарный диабет (СД), отягощенная по ИБС наследственность, частое употребление алкоголя, гиподинамия, коронарный тип личности А) определялось по методикам, рекомендованным ВОЗ.

С использованием методик и реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул) и «Ренам» (Москва) изучались: уровень фибриногена (г/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг%), время эуглобулинового фибринолиза (ЭГФ, мин) и XII-калликреин-зависимого фибринолиза (ХП-КЗФ, мин).

Всем металлургам проведена двухмерная ЭхоКГ, дуплексное и триплексное сканирование экстракраниальных и периферических артерий нижних конечностей на аппарате Aloka SSD — 5500 (Япония) с использованием секторального датчика 2,5 МГц. Использовались «М», «В», импульсно-волновой, непрерывно-волновой доплеровские режимы и цветное доплеровское картирование.

О структурно-функциональном состоянии отделов сердца судили по общепринятым показателям, характеризующим систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков. Посредством ультразвуковой доплерографии измеряли толщину стенки и диаметр просвета сосуда в двух плоскостях, выявляли атеросклеротические бляшки, их локализацию, устанавливали степень стеноза. Конституционно-морфологические типы определяли по методике Риса-Айзенка. Статистическая обработка проводилась с помощью критерия χ^2 , достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований. У металлургов алюминиевого производства с ХФИ атеросклероз коронарных артерий (ИБС) встречался достоверно чаще, чем в группе сравнения: 19,5% против 4,7% ($\chi^2=5,11$, $p < 0,05$, OR=4,91). Эта группа состояла только из больных стенокардией первого и второго функциональных

классов, лиц с перенесенным инфарктом миокарда не было.

При ультразвуковой доплерографии артерий металлургов с ХФИ толщина комплекса интима/медиа сонных артерий в среднем равнялась $1,15 \pm 0,17$ мм, бедренных — $1,18 \pm 0,18$ мм, что является достоверным маркером атеросклеротического поражения сосудов (толщина комплекса интима/медиа более 0,9 мм).

Кроме того, у них были выявлены прямые признаки атеросклероза экстракраниальных артерий (преимущественно некальцинированные бляшки с разной степенью стеноза): у 58,6% против 48,8% в группе сравнения ($\chi^2=1,11$, $p>0,05$, $OR=1,48$) и артерий нижних конечностей: у 70,1% против 53,5% соответственно ($\chi^2=3,48$, $p>0,05$, $OR=2,04$).

При объединении этих групп различия стали достоверными: у металлургов с ХФИ атеросклероз в двух и трех сосудистых бассейнах (у 53 металлургов с ХФИ — атеросклероз с поражением двух сосудистых бассейнов и у 11 — с поражением трех сосудистых бассейнов, в группе сравнения у 23 человек — атеросклероз с поражением двух сосудистых бассейнов и у 1 — с поражением трех сосудистых бассейнов) выявлен в 73,6% случаев против 55,8% у лиц из группы сравнения ($\chi^2=4,15$, $p<0,05$, $OR=2,20$).

При изучении параметров ЭхоКГ у металлургов с ХФИ установлено, что средние размеры магистральных сосудов и полостей сердца существенно не увеличены: аорта — $3,35 \pm 0,26$ см, легочная артерия — $2,59 \pm 0,13$ см, нижняя полая вена — $2,20 \pm 0,19$ см, нижняя полая вена на вдохе — $1,28 \pm 0,18$ см, левое предсердие — $3,73 \pm 0,17$ см; конечный диастолический размер левого желудочка — $4,94 \pm 0,24$ см, правого желудочка — $2,29 \pm 0,16$ см, конечный систолический размер левого желудочка — $3,27 \pm 0,23$ см, конечный диастолический объем левого желудочка — $127,03 \pm 13,43$ мл, конечный систолический объем левого желудочка — $44,01 \pm 7,09$ мл, ударный объем левого желудочка — $72,12 \pm 7,08$ мл. Средняя толщина задней

стенки левого желудочка составила $0,98 \pm 0,08$ см, межжелудочковой перегородки — $1,01 \pm 0,10$ см, правого желудочка — $0,47 \pm 0,04$ см, средняя фракция выброса левого желудочка — $62,13 \pm 3,98\%$. Масса миокарда левого желудочка была $203,56 \pm 28,62$ г, индекс массы миокарда левого желудочка — $104,81 \pm 14,28$ г/м². Среднее давление в легочной артерии составило $16,26 \pm 3,68$ мм рт. ст., систолическое давление в легочной артерии — $24,08 \pm 8,20$ мм рт. ст.

Проведенный анализ распространенности основных факторов риска атеросклероза (артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений липидного обмена, курения и отягощенной наследственности) показал, что среди металлургов с ХФИ в сочетании с МФА артериальная гипертензия встречается чаще (у 54,7%), чем у металлургов с ХФИ без атеросклероза — только у 26,1% ($\chi^2=5,55$, $p<0,05$, $OR=3,42$).

То есть, наличие АГ увеличивает относительный риск развития атеросклероза у металлургов с ХФИ почти в 2 раза. Нет достоверных различий между металлургами с ХФИ, имеющими и не имеющими атеросклероз, и группой сравнения по частоте встречаемости курения, сахарного диабета и отягощенной по ИБС наследственности (табл. 1).

При оценке показателей липидного обмена отмечена тенденция к увеличению распространенности гиперхолестеринемии у металлургов с ХФИ и МФА по сравнению с металлургами без атеросклероза и с группой сравнения, но статистически разница недостоверна: у металлургов с ХФИ в сочетании с мультифокальным атеросклерозом ГХС обнаружена в 81,3% случаев, у металлургов с ХФИ без атеросклероза — в 65,2% ($\chi^2=2,46$, $p>0,05$, $OR=2,31$), а в группе сравнения — в 67,4% случаев ($\chi^2=2,67$, $p>0,05$, $OR=2,09$). Не выявлено достоверных различий по частоте гипертриглицеридемии во всех группах обследованных (табл. 2).

Важной является оценка распространенности повышения ХС ЛПНП, которое является наиболее ате-

Таблица 1

Частота основных факторов риска у металлургов с хронической фтористой интоксикацией, имеющих и не имеющих атеросклероз, и в группе сравнения

Группа	Фактор риска							
	артериальная гипертензия		курение		сахарный диабет		отягощенная наследственность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией, n=87	41	47,1	54	62,1	4	4,6	23	21,8
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией с атеросклерозом, n=64	35	54,7*	39	60,9	3	4,7	17	26,6
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией без атеросклероза, n=23	6	26,1	15	65,2	1	4,3	6	26,1
Металлурги без профзаболеваний, n=43	17	39,5	25	58,1	2	4,7	10	23,3

Примечания: n — количество обследованных; * — достоверность различия частоты факторов риска ($p<0,05$) у металлургов с атеросклерозом в сравнении с металлургами без атеросклероза.

рогенным. Анализ показал, что у металлургов с ХФИ в сочетании с МФА чаще встречается повышение ХС ЛПНП — 68,8% против 48,8% в группе сравнения ($\chi^2=4,28$, $p<0,05$, ОР=2,14), а при сопоставлении с металлургами без атеросклероза разница статистически недостоверна — 52,2% ($\chi^2=2,03$, $p<0,05$, ОР=2,02). При оценке частоты снижения ХС ЛПВП и коэффициента атерогенности выше 3,0 у металлургов с ХФИ, имеющих и не имеющих атеросклероз, и в группе сравнения разница также недостоверна (см. табл. 2). Следовательно, повышение уровня ХС ЛПНП увеличивает относительный риск развития мультифокального атеросклероза у металлургов с ХФИ.

Установлена большая частота гиподинамии у металлургов с ХФИ и МФА — 56,3% против 30,4% у металлургов с ХФИ без атеросклероза ($\chi^2=4,51$, $p<0,05$, ОР=2,94).

Отмечена также большая частота коронарного типа личности А у металлургов с ХФИ и МФА — 57,8% по сравнению с металлургами с ХФИ без атеросклероза — 13,0% ($\chi^2=13,65$, $p<0,001$, ОР=9,14) и с группой сравнения — 20,0% ($\chi^2=14,28$, $p<0,001$, ОР=5,18) (табл. 3).

Имеется тенденция к большей частоте избыточной массы тела у металлургов с ХФИ с МФА — 71,9% по сравнению с металлургами с ХФИ без атеросклероза — 60,9% ($\chi^2=0,96$, $p>0,05$, ОР=1,64) и с металлургами без ХФИ — 62,8% ($\chi^2=0,98$, $p>0,05$, ОР=1,51), но разница статистически недостоверна.

Изучены показатели системы гемостаза у 64 металлургов с ХФИ и мультифокальным атеросклерозом, 23 металлургов с ХФИ без атеросклероза и в группе сравнения.

Анализ изученных параметров системы гемостаза показал, что у металлургов с ХФИ в сочетании с МФА выше уровень фибриногена и РФМК по сравнению с металлургами без атеросклероза и с металлургами без ХФИ (табл. 4).

Выявлено повышение частоты гиперфибриногемии (выше 4,0 г/л) у металлургов с ХФИ в сочетании с МФА — 54,7% по сравнению с металлургами с ХФИ без атеросклероза — 26,1% ($\chi^2=5,55$, $p<0,05$, ОР=3,42) и с металлургами без ХФИ — 20,9% ($\chi^2=12,1$, $p<0,001$, ОР=4,56) (табл. 5).

Таким образом, не выявлено различий между группами в частоте дислипидемии, курения, сахарного

Таблица 2

Частота дислипидемии у металлургов с хронической фтористой интоксикацией, имеющих и не имеющих атеросклероз, и в группе сравнения

Группа	Гипертриглицеридемия		Гиперхолестеринемия		Повышение ХС ЛПНП		Снижение ХС ЛПВП		КА>3,0	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией, n=87	25	28,7	67	77,0	56	64,4	21	24,1	62	71
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией с атеросклерозом, n=64	18	28,1	52	81,3	44	68,8^	18	28,1	48	75
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией без атеросклероза, n=23	7	30,4	15	65,2	12	52,2	3	13,0	14	60
Металлурги без профзаболеваний, n=43	11	25,6	29	67,4	21	48,8	6	14,0	27	62

Примечания: n — количество обследованных; ^ — достоверность различия частоты факторов риска ($p<0,05$) с группой сравнения.

Таблица 3

Частота избыточной массы тела, гиподинамии и коронарного типа личности А у металлургов с хронической фтористой интоксикацией, имеющих и не имеющих атеросклероз, и в группе сравнения

Группа	Избыточная масса тела		Гиподинамия		Коронарный тип личности А	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией, n=87	60	69,0	43	41,4	40	46,0^^
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией с атеросклерозом, n=64	46	71,9	36	56,3*	37	57,8*** ^^^
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией без атеросклероза, n=23	14	60,9	7	30,4	3	13,0
Металлурги без профзаболеваний, n=43	27	62,8	16	37,2	9	20,9

Примечания: n — количество обследованных; *, *** — достоверность различия частоты факторов риска ($p<0,05$, $p<0,001$) у металлургов с атеросклерозом в сравнении с металлургами без атеросклероза; ^^, ^^ — достоверность различия частоты факторов риска ($p<0,01$, $p<0,001$) с группой сравнения.

Таблица 4

Показатели системы гемостаза у металлургов с хронической фтористой интоксикацией, имеющих и не имеющих атеросклероз, и в группе сравнения

Показатель	Группа		
	Металлурги с хронической фтористой интоксикацией в сочетании с атеросклерозом, n=64	Металлурги с хронической фтористой интоксикацией без атеросклероза, n=23	Металлурги без хронической фтористой интоксикацией и без атеросклероза, n=19
Фибриноген, г/л	3,54±0,03*^	3,36±0,06	3,15±0,05
РФМК, мг%	1,15±0,10*^	0,51±0,11▼	0,09±0,02
XII-КФЗ	8,98±0,48	9,04±0,96	8,54±0,59
Эуглобулиновый фибринолиз	268,67±10,51	278,85±13,79	263,75±15,44

Примечания: n — число наблюдений; * — $p < 0,05$ при хронической фтористой интоксикации в сочетании с атеросклерозом по сравнению с металлургами с хронической фтористой интоксикацией без атеросклероза; ^ — $p < 0,05$ при хронической фтористой интоксикации в сочетании с атеросклерозом по сравнению с металлургами без хронической фтористой интоксикации; ▼ — $p < 0,05$ при хронической фтористой интоксикации без атеросклероза по сравнению с металлургами без хронической фтористой интоксикации.

диабета, отягощенной наследственности, избыточной массы тела, низкой физической активности, злоупотребления солью и алкоголем, показателях роста и фенотипов групп крови системы АВ0.

Таблица 5

Частота гиперфибриногенемии у металлургов с хронической фтористой интоксикацией, имеющих и не имеющих атеросклероз, и в группе сравнения

Группа	Гиперфибриногенемия	
	абс.	%
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией, n=87	41	47,1 ^{^^^}
Металлурги с ХФИ с атеросклерозом, n=64	35	54,7* ^{^^^}
Металлурги с хронической фтористой интоксикацией без атеросклероза, n=23	6	26,1
Группа сравнения, n=43	9	20,9

Примечания: n — количество обследованных; * — достоверность различия частоты факторов риска ($p < 0,05$) у металлургов с атеросклерозом в сравнении с металлургами без атеросклероза; ^{^^^} — достоверность различия частоты факторов риска ($p < 0,001$) по сравнению с металлургами без хронической фтористой интоксикации.

Из всех изученных факторов риска у металлургов с ХФИ в сочетании с атеросклерозом установили достоверно большую частоту гиперфибриногенемии — 47,1% против 20,9% в группе сравнения и коронарного типа личности А (46% против 20,9% соответственно) и гиподинамии (56,3% против 30,4%).

Обнаруженные нами маркеры можно использовать для прогнозирования вероятности возникновения мультифокального атеросклероза у работников алюминиевого производства.

Выводы. 1. У металлургов с хронической фтористой интоксикацией при сравнении с металлургами без про-

фессиональной патологии достоверно чаще выявляются ИБС (преимущественно стенокардия 1- и 2-го функциональных классов) и мультифокальный атеросклероз с поражением двух и трех сосудистых бассейнов (коронарных, экстракраниальных и периферических артерий). 2. У металлургов с хронической фтористой интоксикацией в сочетании с атеросклерозом артериальная гипертензия, гиподинамия, коронарный тип личности А и гиперфибриногенемия встречаются чаще, чем у металлургов без атеросклероза, а повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и коронарный тип личности А — чаще, чем у лиц без профессиональной патологии. 3. Выявленные нарушения гемостаза (повышение уровня фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов) могут способствовать развитию мультифокального атеросклероза у металлургов с хронической фтористой интоксикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Захаренков В.В. и др. // Гиг. и санит. — 2015. — Т. 94. — № 5. — С. 91–94.
2. Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. // Фундамент. исследования. — 2014. — № 10–6. — С. 1234–1238.
3. Панев Н.И., Захаренков В.В., Корчагина Ю.С. и др. // Бюлл. Восточно-Сибирского НЦ Сиб. отд. РАМН. — 2012. — № 4. — С. 123–126.
4. Филимонов С.Н., Семенова Е.А., Захаренков В.В. и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2014. — № 3. — С. 86.
5. Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Уланова Е.В. и др. // Бюлл. Восточно-Сибирского НЦ Сиб. отд. РАМН. — 2010. — № 4. — С. 64–68.

REFERENCES

1. Korotenko O.Yu., Panev N.I., Zakharenkov V.V., et al. // Gig. i sanit. — 2015. — vol 94. — 5. — P. 91–94 (in Russian).

2. Kuranov A.A., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L. // Fundamental'nye issledovaniya. — 2014. — 10–6. — P. 1234–1238 (in Russian).

3. Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korchagina Yu.S., et al. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2012. — 4. — P. 123–126 (in Russian).

4. Filimonov S.N., Semenova E.A., Zakharenkov V.V., et al. // Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. — 2014. — 3. — P. 86 (in Russian).

5. Yadykina T.K., Zhukova A.G., Ulanova E.V., et al. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2010. — 4. — P. 64–68 (in Russian).

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонов Сергей Николаевич (Filimonov S.N.),
вед. науч. сотр. лаб. охр. здор. раб. населения ФГБНУ
«НИИ КППГПЗ», прорект. по учеб. раб. ГБОУ ДПО «Но-
вокузнецкий государственный институт усовершенсто-
вания врачей» МЗ России, д-р мед. наук, проф. E-mail:
fsn42@mail.ru.

Панев Николай Иванович (Panev N.I.),
нач. отд. мед. труда ФГБНУ «НИИ КППГПЗ», канд. мед.
наук. E-mail: panevni@gmail.com.

Коротенко Ольга Юрьевна (Korotenko O.Yu.),
зав. отд. функц. и ультразв. диагн. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ»,
канд. мед. наук. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru.

Семенова Елена Александровна (Semenova E.A.),
зав. профпатологич. отд. № 1 ФГБНУ «НИИ КППГПЗ»

УДК 616.24–003.661: 616–057: 661.49–091.8

Н.Н. Михайлова ¹, В.В. Захаренков ¹, М.С. Бугаева ², О.И. Бондарев ², А.С. Казизкая ¹, Н.В. Кизиченко ¹,
Е.В. Уланова ¹

СПЕЦИФИЧНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ-МИШЕНЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ОРГАНИЗМ УГОЛЬНО-ПОРОДНОЙ ПЫЛИ И СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

² ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 5,
пр. Строителей, Новокузнецк, Россия, 654005

Выявлена специфичность морфологических изменений в органах-мишенях в зависимости от действующего вредного производственного фактора. Показано, что вдыхание угольно-породной пыли сопровождается развитием необратимых склерозирующих и дегенеративных изменений, прежде всего в легких и бронхах, уже на 6-й неделе эксперимента. В печени выраженные изменения паренхимы и стромы сдерживаются репаративными процессами до 9-й недели. Накопление фторида натрия в организме приводит к необратимым некротическим изменениям, в первую очередь в печени, на 6-й неделе интоксикации. При этом морфологические нарушения легких и бронхов незначительны, носят характер иммунного воспаления в виде дегенеративных изменений только после 9-й недели. Независимо от действующего фактора изменения в сосудах характеризуются гипертрофией меди и интимы с развитием эндотелиальной дистрофии и гиалиноза с 6 недели эксперимента.

Ключевые слова: антракосиликоз, флюороз, морфология легких, морфология печени.

N.N. Mikhailova ¹, V.V. Zakharenkov ¹, M.S. Bugaeva ², O.I. Bondarev ², A.S. Kazitskaya ¹, N.V. Kizichenko ¹, E.V. Ulanova ¹. **Specificity of morphologic changes in target organs, associated with exposure to coal rock dust and fluorine compounds**

¹FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

²SBEI APE «Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine» of Ministry of Health of the Russian Federation, 5, Stroiteley pr., Novokuznetsk, Russia, 654005

The studies revealed specificity of morphologic changes in target organs, depending on acting occupational hazard. Evidences are that inhalation of coal rock dust causes irreversible sclerotic and degenerative changes mostly in lungs and

bronchi even on 6th week of the experiment. In liver, changes in parenchyma and stroma are controlled by reparative processes by 9th week. Accumulation of sodium fluoride in the body causes irreversible necrotic changes mostly in liver, on 6th week of the intoxication. With that, morphologic changes in lungs and bronchi are minor, characterized by immune inflammation with degenerative changes only after the 9th week. Irrespective of the acting hazard, vascular changes are characterized by media and intima hypertrophy with endothelial dystrophy and hyalinosis since the 6th week of the experiment.

Key words: *anthracosilicosis, fluorosis, lung morphology, liver morphology.*

Длительное действие на организм вредных веществ производства приводит к развитию профессиональных заболеваний, преморбидный период которых, как правило, не имеет клинических и рентгенологических проявлений. Тем не менее, морфологические изменения отмечаются уже на ранних стадиях и являются органоспецифичными в зависимости от повреждающего фактора [1,8,9]. В угледобыче длительное вдыхание угольно-породной пыли (УПП), попадающей в глубокие разветвления бронхиального дерева и легкие, вызывает раннюю реакцию ткани на ее присутствие, а впоследствии развитие профессионального заболевания шахтеров — антракосиликоз. При производстве алюминия и использования угля в качестве топлива, аккумуляция биоагрессивных соединений фтора может привести к флюорозу — заболеванию не только костной системы, но и основного детоксикационного органа — печени.

В настоящее время достаточно полно изучено влияние обоих факторов на соответствующие органы-мишени на стадии хронической формы заболевания — антракосиликоза и флюороза [5,6,11]. Открытыми остаются вопросы сроков возникновения начальных морфологических изменений и их специфика, решение которых имеет для профилактической медицины большое значение.

В связи с этим **целью работы** явилось экспериментальное изучение специфичности ранних морфологических изменений в легких и печени при воздействии вредных веществ производства: УПП и фторида натрия.

Материал и методики. Эксперименты проведены на 120 взрослых белых лабораторных крысах-самцах массой 200–250 г, выращенных в стандартных условиях сертифицированного вивария. Содержание животных и эксперименты проводились в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Морфологические изменения в органах-мишенях изучали на двух группах животных. В первую группу входили крысы, которым моделировали экспериментальный антракосиликоз (ЭАС) способом ингаляционной затравки в специальных камерах с УПП, средней концентрации 50 мг/м³, по 4 часа ежедневно в течение 12 недель [7]. Второй группе моделировали экспериментальный флюороз (ЭФ) свободным доступом в течение 12 недель раствора фтористого натрия концентрацией 10 мг/л [12]. Для каждой модели были свои контрольные группы сравнения.

Забор гистологического материала осуществляли на 1-, 3-, 6-, 9- и 12-й неделях эксперимента. Данные сроки ассоциируются с определенной стажированностью рабочих во вредных производственных условиях [7]. Кусочки тканей фиксировались в нейтральном 12% формалине и подвергались химической обработке при помощи аппарата для гистологической проводки АТ-4М (Россия), в котором материал проводился через спирты возрастающей концентрации и ксилол, а затем заливался в гистологическую среду «Гистомикс». На микротоме МС-1 (Россия) готовили срезы толщиной 3–5 мкм, окрашивали их гематоксилином-эозином, а также пикрофуксином по методу Ван Гизона. Микроскопирование и микрофотосъемка гистологических препаратов проводились с помощью микроскопа Микрос — МС-200 (Австрия) при увеличении окуляра 10 + 18 и объектива 25, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией с использованием цифровой камеры Levenhuk C800.

Результаты исследования. Проведенное исследование позволило выявить специфику изменений в органах-мишенях в зависимости от воздействующего на организм вредного производственного фактора. Микроскопическая структура органов животных в контрольной группе соответствовала норме. При затравке УПП на ранних сроках (1–3 недели) во всех изучаемых компонентах дыхательной системы наблюдались скопления частиц УПП, слабовыраженные дистрофические изменения эпителиального компонента бронхов сочетались с развитием выраженных компенсаторно-приспособительных реакций на вдыхание УПП в виде гипертрофии мышечного слоя воздухопроводящих структур, активного фагоцитоза пылевых частиц макрофагами, с появлением среди клеточных скоплений гистиоцитарных элементов и образованием клеточных пылевых гранул в респираторной части (рис. 1а, 1б). Кроме того, на фоне некоторого уменьшения дыхательной поверхности формировались эмфизематозно-расширенные альвеолы.

К 6-й неделе эксперимента в изучаемых органах наблюдалось развитие, наряду с компенсаторными, более выраженных патологических изменений. Помимо образования соединительной ткани в местах скопления пыли имело место диффузное ее разрастание вне этих зон (рис. 1в).

При увеличении сроков затравки патологические изменения получали еще большее развитие с формированием к 12-й неделе эксперимента картины выраженного антракосиликоза с резким уменьшением респираторной поверхности вследствие распростра-

нения пневмосклероза, диффузного интерстициального, периваскулярного и перибронхиального фиброза, склероза стенок воздухопроводящих и гемодинамических структур. Для слизистой оболочки всех типов бронхов — от крупных до терминальных бронхиол — были характерны выраженные дегенеративные изменения (рис. 1а).

Полученные данные согласуются с результатами проведенных нами ранее исследований аутопсийного материала шахтеров с пылевой патологией легких [3]. В то же время с первых недель развития ЭАС несколько манифестнее было представлено участие иммунных механизмов, проявляющееся присутствием лимфоцитарных элементов в изучаемых компонентах. Последнее обусловлено тем, что вдыхание УПП на ранних сроках приводит к запуску гуморального звена иммунитета с дальнейшим нарушением в системе иммунорегуляции и сдвигом в сторону Th-1 [10].

Морфологические изменения печени при затравке УПП с начала эксперимента характеризовались умеренно выраженной зернистой и баллонной дистрофией гепатоцитов, ядерным полиморфизмом. Одновременно с этим наблюдались признаки активной регенерации, о чем свидетельствовало большое количество двуядерных гепатоцитов и повышение

функциональной активности ядер, морфологическими признаками которого являлись изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра, гиперхроматоз ядер, конденсация хроматина (рис. 2а, 2в). Данные механизмы обеспечивали относительное сохранение паренхимы печени до 9-й недели, несмотря на раннее формирование стромально-паренхиматозных патологических изменений. На 9-й неделе в печени наблюдался срыв компенсаторных возможностей, в связи с чем в отдельных полях зрения начинали регистрироваться некробиотические изменения гепатоцитов, приводящие к незначительному коллапсу стромы, в портальных трактах развивался выраженный фиброз (рис. 2д). К 12-й неделе в паренхиме печени формировались уже множественные мелкофокусные некрозы с нарушением морфологической структуры.

При моделировании ЭФ в печени экспериментальных животных с первых недель фтористого воздействия наблюдались резко выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, пикноз большого количества ядер, что приводило к незначительному стиранию балочного строения уже на ранних сроках, в портальных трактах регистрировалась скудная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 2б). Несмотря на параллельное развитие ярко выраженных репара-

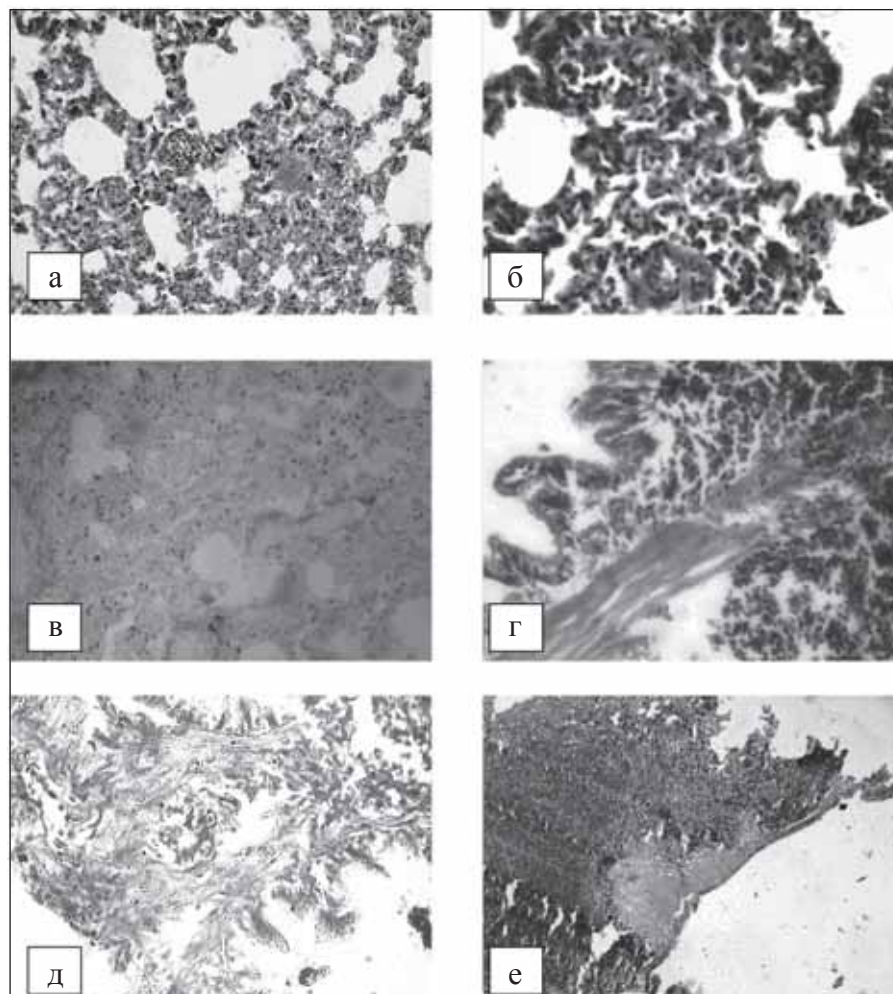


Рис. 1. Влияние угольно-породной пыли и фторида натрия на морфологические изменения ткани легких крыс:

а) ЭАС, 3 недели: скопления УПП и макрофагов, формирование клеточных пылевых гранул; б) ЭФ, 3 недели: выраженная лимфоцитарная инфильтрация, утолщение межальвеолярных перегородок; в) ЭАС, 6 недель: очаговый и диффузный склероз; г) ЭФ, 6 недель: выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенки бронха, гипертрофия мышечной пластинки с частичной фрагментацией; д) ЭАС, 9–12 недель: зоны пневмосклероза, интерстициального и перибронхиального фиброза, склероз стенок сосудов и бронхов, атрофия слизистой бронха; е) ЭФ, 9–12 недель: атрофия слизистой бронха, выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенки бронха. Окраска гематоксилин-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона; $\times 20, \times 40$

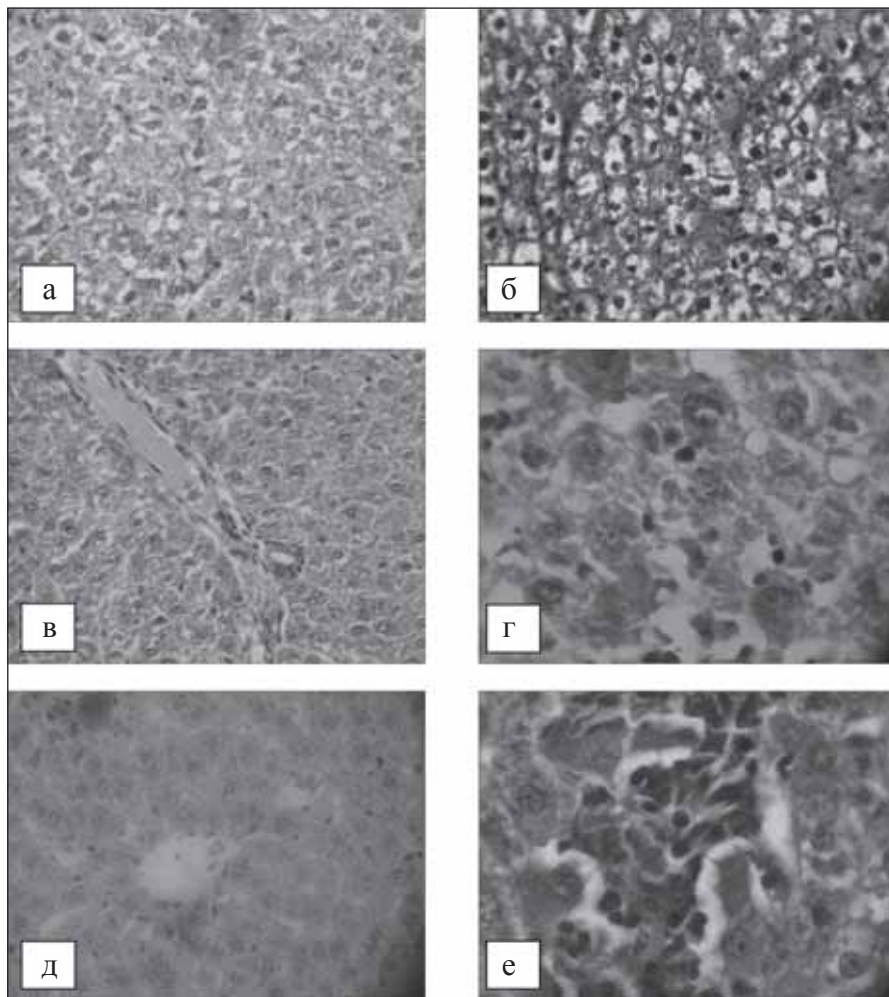


Рис. 2. Влияние угольно-породной пыли и фторида натрия на морфологические изменения ткани печени крыс:

а) ЭАС, 3 недели: выраженные дистрофические изменения гепатоцитов; б) ЭФ, 3 недели: ярко выраженные дистрофические изменения гепатоцитов; в) ЭАС, 6 недель: выраженные дистрофические изменения гепатоцитов с базофилией цитоплазмы; г) ЭФ, 6 недель: некробиотические изменения гепатоцитов, д) ЭАС, 9–12 недель: выраженная зернистая и баллонная дистрофия гепатоцитов, участки некробиотических изменений паренхимы; е) ЭФ, 9–12 недель: участок некроза. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 40, \times 100$

тивных механизмов, аналогичных таковым в печени при ЭАС, уже на 6-й неделе фтористой интоксикации отмечалось прогрессирование патологических изменений, развитие необратимых очаговых некротических изменений паренхимы и, как следствие, коллапса стромы, в портальных трактах, где впервые наблюдалась незначительная коллагенизация (рис. 2г). При продолжении эксперимента изменения усугублялись (рис. 2е).

Приведенные в литературе данные о морфологических нарушениях в органах дыхания при флюорозе немногочисленны [2,4]. В нашем эксперименте изменения носили преимущественно воспалительный характер иммунного происхождения, на что указывала выраженная лимфоцитарная инфильтрация респираторных отделов легких, воздухопроводящих и гемодинамических структур, наблюдавшаяся с первых недель фтористой интоксикации (см. рис. 1б, 1г). Данное явление объясняется тем, что избыток фтора вызывает раннюю экспрессию провоспалительных цитокинов, активацию прежде всего клеточного иммунитета (Th1-путь) и отсроченный противовоспалительный иммунный ответ [10]. Выраженные морфологические нарушения в легких формировались только к 9-й неделе эксперимента и выражались в виде уменьшения респираторной поверхности, де-

генеративных изменений слизистой бронхов и мышечной пластинки, развития перибронхиального и периваскулярного склероза (см. рис. 1е). Следует отметить, что фибропластические нарушения были слабо выражены и не затрагивали респираторную часть легких.

На экспериментальных моделях развития антракосиликоза и флюороза было показано, что независимо от повреждающего фактора характер и сроки формирования изменений гемодинамических структур были однотипны. Для сосудов легких и печени с первых недель эксперимента были характерны морфологические признаки нарушения кровообращения в виде полнокровия, гипертрофические изменения гладкомышечного компонента меди и эндотелиоцитов. На 6-й неделе при сохранении сформировавшихся ранее изменений в некоторых клетках интимы начинали развиваться дистрофические изменения. После 6-й недели на фоне сохранения выраженной гипертрофии мышечного слоя отмечалось прогрессирующее развитие эндотелиальной дисфункции. Кроме того, при воздействии фторида натрия в сосудах исследуемых органов уже на 6-й неделе формировались дистрофические изменения в виде гиалиноза, в то время как при затравке УПП они регистрировались несколько позже — к 12-й неделе.

Выводы. 1. Действие УПП и фторида натрия органоспецифично и приводит к морфологическим нарушениям соответствующих органов-мишеней уже на ранних сроках эксперимента. Изменения в сосудах исследуемых органов на начальных сроках характеризуются выраженной гипертрофией гладкомышечного компонента меди и интимы с последующим развитием эндотелиальной дистрофии и гиалиноза. 2. Вдыхание УПП сопровождается ранним срывом компенсаторных механизмов и развитием необратимых склерозирующих и дегенеративных изменений в легких и бронхах уже на 6-й неделе эксперимента, продолжающихся усугубляться при увеличении сроков заправки. В печени также наблюдается раннее формирование фибропластических изменений, но развитие выраженных нарушений структуры паренхимы и стромы печени до 9-й недели ЭАС сдерживается репаративными механизмами. 3. Аккумуляция фторида натрия в организме приводит к необратимым некротическим изменениям в печени уже к 6-й неделе эксперимента, в то время как в органах дыхания патологические нарушения до 9-й недели носят характер иммунного воспаления; в последующем в воздухопроводящих структурах происходит развитие дегенеративных изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалмасов В.Г., Семенихин В.А., Кожина И.Н. // Эхография. — 2000. — № 4. — С. 458–462.
2. Авцын А.П. Патология флюороза. — Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1981. — 335 с.
3. Бондарев О.И., Разумов В.В., Бугаева М.С. и др. // Бюлл. Восточно-Сибирского НЦ Сиб. отд. РАМН. — 2010. — № 4 (74). — С. 79–84.
4. Гайдаш А.А. // Сиб. мед. обозрение. — 2002. — № 1. — С. 11–14.
5. Гринберг Л.М., Казак Т.И., Кириллов Ю.А. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 5. — С. 42–51.
6. Жовтык Е.П., Семенихина Т.К., Ярина А.А. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2000. — № 3. — С. 17–20.
7. Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г. и др. Способ моделирования антракосиликоза: патент № 2534872 от 07.10.2014.
8. Каримова Л.К., Гизатуллина Д.Ф. // Гиг. и санитар. — 2012. — № 2. — С. 38–40.
9. Малащенко А.В. // Мед. труда и пром. эколог. — 2006. — № 1. — С. 22–26.
10. Михайлова Н.Н., Казикская А.С., Горохова Л.Г. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2015. — № 9. — С. 98.
11. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — 784 с.
12. Уланова Е.В., Михайлова Н.Н., Данилов И.П. и др. Способ профилактики хронической фтористой остеопатии при моделировании фтористой интоксикации в эксперименте: патент № 2300374 от 10.06.2007.

REFERENCES

1. Abalmasov V.G., Semenikhin V.A., Kozhinova I.N. // Ekhografiya. — 2000. — 4. — P. 458–462 (in Russian).
2. Avtsyn A.P. Pathology of fluorosis. — Novosibirsk: Nauka. Sib. otd-nie, 1981. — 335 p. (in Russian).
3. Bondarev O.I., Razumov V.V., Bugaeva M.S., et al. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2010. — 4 (74). — P. 79–84 (in Russian).
4. Gaydash A.A. // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. — 2002. — 1. — P. 11–14 (in Russian).
5. Grinberg L.M., Kazak T.I., Kirillov Yu.A. // Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh, 2004; 5: 42–51 (in Russian)
6. Zhovtyak E.P., Semennikova T.K., Yarina A.L., et al. Industr. med. — 2000. — 3. — P. 17–20 (in Russian).
7. Zakharenkov V.V., Mikhaylova N.N., Gorokhova L.G., et al. Method of anthrasilicosis modelling. Patent RF N 2534872 on 07/10/2014 (in Russian).
8. Karimova L.K., Gizatullina D.F. // Gig. i sanita. — 2012. — 2. — P. 38–40 (in Russian).
9. Malashenko A.V. // Industr. med. — 2006. — 1. — P. 22–26 (in Russian).
10. Mikhaylova N.N., Kazitskaya A.S., Gorokhova L.G., et al. // Industr. med. — 2015. — 9. — 98 p. (in Russian).
11. N.F. Izmerov, ed. Occupational diseases: national manual. — Moscow: Geotar-Media, 2011. — 784 p. (in Russian).
12. Ulanova E.V., Mikhaylova N.N., Danilov I.P., et al. Method of preventing chronic fluorine osteopathy in experimentally modelled fluorine intoxication. Patent RF N 2300374 on 10/06/2007 (in Russian)

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Михайлова Надежда Николаевна (Mikhailova N.N.),
зав. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ», д-р биол.
наук, проф. E-mail: narmih@mail.ru.
- Захаренков Василий Васильевич (Zakharenkov V.V.),
дир. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail:
vasiliy.zakharenkov@mail.ru
- Бугаева Мария Сергеевна (Bugaeva M.S.),
науч. сотр. научно-иссл. лаб. патанатомии ГБОУ ДПО
НГИУВ Минздрава России.
- Бондарев Олег Иванович (Bondarev O.I.),
зав. научно-иссл. лаб. патанатомии ГБОУ ДПО НГИУВ
Минздрава России, канд. мед. наук, доцент.
- Казикская Анастасия Сергеевна (Kazitskaya A.S.),
науч. сотр. лаб. популяционной генетики ФГБНУ «НИИ
КППГПЗ».
- Кизиченко Наталья Викторовна (Kizichenko N.V.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ».
- Уланова Евгения Викторовна (Ulanova E.V.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ».

Н.И. Панев, В.В. Захаренков, О.Ю. Коротенко, С.Н. Филимонов, Р.Н. Панев,
Н.И. Гафаров, Ф.А. Лузина

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С АНТРАКОСИЛИКОЗОМ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

Для разработки прогностической системы нами изучены частота атеросклероза и его факторов риска у 152 работников угольных шахт юга Кузбасса (проходчиков, горнорабочих очистного забоя, машинистов горных выемочных машин), страдающих антракосиликозом. Атеросклероз был выявлен у 124 (81,6%) шахтеров с антракосиликозом. С помощью метода Байеса для независимых признаков и метода последовательного анализа Вальда создан способ, позволяющий прогнозировать атеросклероз с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров с антракосиликозом.

Наибольший риск развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом ассоциирован со следующими показателями: возраст 45 лет и старше, наличие артериальной гипертензии, курения, абдоминального типа ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, дыхательной недостаточности, отягощенной по ИБС наследственности, гиперхолестеринемии; повышение холестерина липопротеидов низкой плотности; понижение холестерина липопротеидов высокой плотности; повышение коэффициента атерогенности; наличие гипертриглицеридемии, гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемии; увеличение уровня С-реактивного белка; наличие гиперстенического типа по индексу Риса-Айзенка, андроморфного типа по индексу Тэннера, маркеров групп крови А (II) и В (III), резус (-), MN и NN.

Путем увеличения количества анализируемых факторов и выбора дополнительных маркеров, повышена точность прогнозирования развития атеросклероза, что позволяет своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: диагностика, предрасположенность, атеросклероз, антракосиликоз.

N.I. Panev, V.V. Zakharenkov, O.Yu. Korotenko, S.N. Filimonov, R.N. Panev, N.I. Gafarov, F.A. Luzina. **Diagnostic features of atherosclerosis development in miners having anthracosilicosis**

FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

To design forecasting system, the authors studied occurrence of atherosclerosis and its risk factors in 152 workers of coal mines in South Kuzbass (tunnellers, cleaning pit-face miners, mining excavator operators), suffering from anthracosilicosis. Atherosclerosis was revealed in 124 (81.6%) workers with anthracosilicosis. With Bayess method for independent signs and Wald's sequential analysis method, the authors created a way to forecast atherosclerosis with coronary, extracranial and peripheral arteries involvement in miners with anthracosilicosis.

Maximal risk of atherosclerosis in miners with anthracosilicosis is associated with following parameters: age 45 years and over, arterial hypertension, smoking, abdominal obesity type, diabetes mellitus, metabolic syndrome, respiratory failure, family history of IHD, hypercholesterolemia, increased LDL cholesterol, decreased HDL cholesterol, increased atherogeneity coefficient, hypertriglyceridemia, hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, increased C-reactive protein, hypersthenic type according to Reese-Isenc index, andromorphic type according to Tanner index, blood group markers A (II) and B (III), rhesus negative, MN and NN.

Through increased number of factors analyzed and selected additional markers, accuracy of atherosclerosis forecasting is increased — that enables to proceed with opportune treatment and prevention.

Key words: diagnosis, predisposition, atherosclerosis, anthracosilicosis.

Атеросклероз и связанные с ним поражения внутренних органов (ишемическая болезнь сердца, нарушения кровообращения мозга, нижних конечностей, органов брюшной полости и т. п.) являются наиболее частой причиной инвалидизации и смертности в индустриальном обществе, в том числе и в Российской Федерации [5,9].

Пылевые заболевания легких (антракосиликоз, пылевой бронхит) продолжают занимать ведущее место в структуре профессиональной заболеваемости шахтеров, причем основной контингент больных антракосиликозом (58,1%) находится в средней возрастной группе 40–49 лет, т. е. в относительно «молодом» трудоспособном возрасте [1].

В эксперименте показано и подтверждено клинически, что при длительном воздействии углеродной пыли одновременно с развитием профессиональной пылевой патологии (антракосиликоз) могут появляться иммунные и метаболические нарушения, способствующие развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы [4,8,10,18].

В ряде исследований показано, что распространенность ИБС и других проявлений атеросклероза у больных с профессиональной патологией достоверно выше, чем у длительно работающих во вредных условиях труда, но не заболевших профессиональными заболеваниями [2,11,12,14,16].

Цель исследования: разработать методику прогнозирования атеросклероза с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров с антракосиликозом на основе определения наиболее значимых факторов риска развития атеросклероза.

Материалы и методы исследования. Для разработки прогностической системы нами изучены частота атеросклероза и его факторов риска у 152 работников угольных шахт юга Кузбасса (проходчиков, горнорабочих очистного забоя, машинистов горных выемочных машин), страдающих антракосиликозом. В исследование включались рабочие, поступавшие в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (НИИ КППГПЗ) г. Новокузнецка, диагноз устанавливался клинико-экспертной комиссией с использованием классификации 1996 г. (методические указания N95/235, Москва, 1996). Все обследованные мужчины от 40 до 54 лет (средний возраст — $48,7 \pm 0,3$ года).

Для выявления стенокардии использовали опросник Роуза; для подтверждения ИБС — данные суточного мониторирования ЭКГ и велоэргометрии. Перенесенный инфаркт миокарда устанавливался на основании выписок из истории болезни, данных ЭКГ и ЭХОКГ. Для диагностики атеросклероза экстракраниальных и периферических артерий у всех обследованных проведено дуплексное и триплексное сканирование экстракраниальных артерий и периферических артерий (нижних конечностей) с помощью прибора «Aloka SSD — 5500» (Япония) — измеряли толщину стенки сосуда, диаметр просвета сосуда в двух плоскостях, определяли наличие атеросклеротических бляшек, их локализацию, степень стеноза.

Всем обследованным были проведены клинико-биохимические исследования, в том числе изучены показатели липидного обмена: уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП); определен расчетный коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = \frac{\text{общий холестерин}}{\text{ХСЛПВП}} / \frac{\text{ХСЛПВП}}{\text{ХСЛПВП}}$. Определен уровень фибриногена, С-реактивного белка (высокочувствительным методом); концентрацию

гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа.

Дыхательная недостаточность оценивалась клинически и по данным спирометрии. Для оценки функции внешнего дыхания использовали спироанализатор марки «Эльф — Ласпек», выполняли пробу с бронхолитиком (две ингаляции «Сальбутамола»).

Артериальной гипертензией (АГ) считали повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст. и более (при двукратном измерении); диагноз сахарный диабет (СД) выставляли при уровне гликемии натощак более 6,1 ммоль/л. Гиперхолестеринемией (ГХС) считали при уровне общего холестерина сыворотки выше 5,0 ммоль/л, гиперХСЛПНП — при уровне ХСЛПНП выше 3,0 ммоль/л, гипоХСЛПВП — при уровне ХСЛПВП ниже 1,0 ммоль/л, повышение коэффициента атерогенности — при уровне коэффициента атерогенности выше 3,0, гипертриглицеридемию — при уровне триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, гипергомоцистеинемией — при уровне гомоцистеина выше 15 мкмоль/л, гиперфибриногенемией — при уровне фибриногена выше 4,0 г/л, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — при уровне С-реактивного белка выше 3,0 мг/л. Конституционно-морфологический тип (КМТ) оценивали по методам Рис-Айзенка и Тэннера, гиперстенический КМТ определяли при индексе менее 91,9, астенический — более 102,3, нормостенический — при промежуточных значениях индекса, гинекоморфный КМТ определяли при индексе менее 85,1, андроморфный — более 91,2, мезоморфный — при промежуточных значениях. Определялся абдоминальный тип ожирения — при отношении окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9. Группы крови систем АВ0, резус и MN определялись стандартным методом агглютинации с использованием эритроцесты.

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

При разработке прогностической системы применялся метод Байеса для независимых признаков с последовательным анализом Вальда, заключающийся в определении прогностических коэффициентов (ПК) по формуле:

$$\overline{ПК} = 10 \lg \left(\frac{P_1}{P_2} \right),$$

где P_1 — частота (%) изучаемого признака у рабочих, имеющих атеросклероз; P_2 — его частота у рабочих без атеросклероза с последующей коррекцией с помощью поправочного коэффициента [3,6].

Результаты исследования и их обсуждение. Атеросклероз был выявлен у 124 (81,6%) шахтеров с антракосиликозом (у 10 человек выявлен изолированный атеросклероз с поражением экстракраниальных артерий, у 32 — периферических артерий, у 14 — выявлена ИБС, преимущественно связанная с атеросклерозом коронарных артерий; у 50 человек обнаружен атеросклероз с сочетанным поражением двух сосудистых бассейнов и у 18 человек — атеросклероз с сочетанным поражением трех сосудистых бассейнов).

Затем провели сравнение всех изучаемых признаков между рабочими, имеющими и не имеющими атеросклероз. Обнаружена более высокая частота ряда факторов риска, фенотипических и генетических маркеров среди больных атеросклерозом. С помощью метода Байеса для независимых признаков и метода последовательного анализа Вальда создан способ прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом по факторам риска, группам крови АВ0, резус, MN и некоторым конституционно-морфологическим признакам.

Ряд признаков, изученных у рабочих, оказался неинформативным (ПК=0). Все значимые факторы приведены в таблице.

Таблица

Таблица прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом

Фактор	Значение	P ₁ , %	P ₂ , %	ПК
Возраст	До 45 лет	8,9	35,7	-6
	От 45 до 50 лет	21,0	17,9	+1
	50 лет и старше	70,1	46,4	+2
Артериальная гипертензия	Есть	41,1	32,1	+1
	Нет	58,9	67,9	-1
Табакокурение	Есть	79,8	67,9	+1
	Нет	20,2	32,1	-2
Индекс отношения окружности талии к окружности бедер	> 0,9	65,3	25,0	+4
	≤ 0,9	34,7	75,0	-3
Сахарный диабет	Есть	8,5	10,7	+2
	Нет	81,5	89,3	+0
Метаболический синдром	Есть	14,5	3,6	+6
	Нет	85,5	96,4	-1
Наличие дыхательной недостаточности	Есть	73,4	57,1	+1
	Нет	26,6	42,9	-2
Отягощенная наследственность	Есть	18,5	10,7	+2
	Нет	81,5	89,3	+0
Гиперхолестеринемия	Есть	81,5	53,6	+2
	Нет	18,5	46,4	-4
Повышение холестерина липопротеидов низкой плотности	Есть	88,7	60,7	+2
	Нет	11,3	39,3	-5
Понижение холестерина липопротеидов высокой плотности	Есть	30,6	14,3	+3
	Нет	69,4	85,7	-1

Фактор	Значение	P ₁ , %	P ₂ , %	ПК
Коэффициент атерогенности	> 3,0	81,5	60,7	+1
	≤ 3,0	18,5	39,3	-3
Гипертриглицеридемия	Есть	31,5	17,9	+2
	Нет	68,5	82,1	-1
Гипергомоцистемия	Есть	18,5	7,1	+4
	Нет	81,5	92,9	-1
Гиперфибриногенемия	Фибриноген > 4,0 г/л	33,9	14,3	+4
	Фибриноген ≤ 4,0 г/л	66,1	85,7	-1
С-реактивный белок	> 3,0 мг/л	57,3	21,4	+4
	≤ 3,0 мг/л	42,7	78,6	-3
Конституционально-морфологический тип по Рису-Айзенку	Гиперстеник	48,4	39,3	+1
	Нормостеник	45,2	50,0	+0
	Астеник	6,4	10,7	-2
Конституционально-морфологический тип по Тэннеру	Андроморф	37,1	21,4	+2
	Мезоморф	49,2	64,3	-1
	Гинекоморф	13,7	14,3	+0
Группа крови АВ0	0 (I)	33,3	46,4	-1
	A (II)	33,9	28,6	+1
	B (III)	25,0	17,9	+1
	AB (IV)	7,3	7,1	+0
Резус-фактор	Rh+	81,5	85,7	+0
	Rh-	18,5	14,3	+1
Группа крови MN	MM	60,5	75,0	-1
	MN	18,5	14,3	+1
	NN	21,0	10,7	+3

Оказалось, что с наибольшим риском развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом ассоциированы: возраст 45 лет и старше, наличие АГ, курения, абдоминального типа ожирения, СД, метаболического синдрома, дыхательной недостаточности, отягощенной по ИБС наследственности, ГХС, гиперХСЛПНП, гипоХСЛПВП, повышенного коэффициента атерогенности, гипертриглицеридемии, гипергомоцистемии, гиперфибриногенемии; повышение уровня С-реактивного белка; наличие гиперстенического типа КМТ по индексу Рис-Айзенка, андроморфного типа КМТ по индексу Тэннера, маркеров групп крови А (II) и В (III), резус (-), MN и NN.

Оценка риска развития атеросклероза осуществляется следующим образом: обследование проводится однократно, определяют 21 маркер по указанным выше методикам, данные анализируются с помощью таблицы. Работа с таблицей состоит в сложении всех ПК с учетом знака, при значении суммы больше +6 прогнозируется высокий риск развития атеросклероза для конкретного человека, при сумме меньше -6 баллов степень риска незначительна.

Приводим примеры использования данной прогностической системы в практике работы профпульмонологического отделения клиники НИИ КППГПЗ:

1. Шахтер К., 52 года, проходчик, подземный пылевой стаж 21 год, антракосиликоз без дыхательной недостаточности, диагностирован в клинике НИИ КППГПЗ в 2009 г., в связи с отсутствием дыхательной недостаточности продолжает работать, стенокардии нет, данных за атеросклероз при обследовании не выявлено. Наследственность по ИБС неотягощена. Страдает АГ. Не курит, индекс ОТ/ОБ — в пределах нормы, СД нет, метаболического синдрома нет, показатели липидного обмена, уровень гомоцистеина, СРБ, фибриногена в норме, нормостеник, гинекоморф, группы крови 0 (I), Rh (-), MM.

Сумма ПК составила: $+2+1-2-3+0-1-2+0-4-5-1-3-1-1-1-3+0+0-1+1-1 = -25$ баллов, что значительно меньше -6 баллов, следовательно, К. является устойчивым к возникновению атеросклероза.

Проведенное обследование К. с использованием велоэргометрии, холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии, УЗИ экстракраниальных и периферических артерий подтвердило отсутствие атеросклероза.

2. Шахтер К., 49 лет, работал горнорабочим очистного забоя 24 года, антракосиликоз с дыхательной недостаточностью 1-й ст., диагностирован в 2010 г. Стенокардии нет, проведенная велоэргометрия и холтеровское мониторирование ЭКГ не выявили признаков ишемической болезни сердца. По данным УЗИ экстракраниальных (брахиоцефальных) артерий выявлены атеросклеротические бляшки: 1 — в синусе правой общей сонной артерии (гетероэхогенная, кальцифицированная), стеноз 20%, слева в общей сонной артерии с переходом на устье внутренней сонной артерии, гетерогенная с кальцинированием, стеноз 52%. По данным УЗИ периферических артерий (нижних конечностей) выявлен гемодинамически значимый стеноз артерий нижних конечностей в виде гетерогенных полуциркулярных атером на всех уровнях с максимальным стенозом в поверхностной бедренной артерии справа 80%.

Страдает АГ. СД нет. Курит до 12 сигарет в сутки, отягощена наследственность по коронарному атеросклерозу (у отца и матери ранняя ИБС), избыточного веса нет (индекс Кетле — 24,0), абдоминального ожирения нет (ОТ/ОБ — 0,8), сахарного диабета и метаболического синдрома нет. При обследовании выявлена ГХС, гиперХСЛПНП, гипоХСЛПВП, повышен коэффициент атерогенности, гипертриглицеридемия, гипергомоцистеинемия, отмечено повышение СРБ, уровень фибриногена в норме, нормостеник, мезоморф, группы крови 0 (I), Rh (+), MN.

Сумма ПК, согласно последовательности, приведенной в таблице, равна: $+1+1+1-3+0-1+1+2+2+3+1+2+4-1+4+0-1-1+0+1 = +18$ баллов. Поскольку она значительно выше +6 баллов, су-

ществует высокий риск развития атеросклероза, что подтверждено выявлением стенозирующего атеросклероза экстракраниальных и периферических артерий. По результатам УЗИ (признаки стенозов в экстракраниальных и периферических артериях) рекомендована консультация сосудистого хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

В литературе описаны несколько способов прогнозирования риска коронарного атеросклероза на основе анализа ассоциаций генетического полиморфизма ферментов [7] и молекулярно-генетической диагностики предрасположенности к атеросклерозу и ишемической болезни сердца [13].

Выявлены сочетания сывороточных генетических маркеров крови (системы АВ0, резус-фактор, фенотипы гаптоглобина) [15], которые являются прогностическим фактором повышенной предрасположенности к атеросклерозу и развитию его осложнений (инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения).

Известен способ диагностики ИБС у горнорабочих с антракосиликозом, основанный на определении наличия или отсутствия сахарного диабета, артериальной гипертонии, злоупотребления соленым, низкой физической активности и т.д. [17].

Недостатком вышеуказанных методов является отсутствие возможности прогнозирования риска развития атеросклероза с поражением других сосудистых бассейнов (экстракраниальных и периферических артерий) и отсутствие учета ряда факторов риска развития атеросклероза (возраста, метаболического синдрома, гипергомоцистеинемии, маркеров воспаления), имеющих по современным представлениям важное значение в развитии атеросклероза.

Выводы. 1. Разработана методика, позволяющая прогнозировать развитие атеросклероза с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров на основе определения наиболее значимых факторов риска развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом. 2. При оценке состояния здоровья шахтеров, страдающих антракосиликозом, можно с помощью предложенного метода выделить группу лиц с высоким риском развития атеросклероза с целью своевременного проведения профилактических мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажиметова Г.Н., Карабакин С.А., Исмаилов А.А., Кройтор Ю.А. // Мед. труда и пром. эколог. — 2008. — № 2. — С. 42–44.
2. Вавилова В.А., Рушкевич О.П. // М-алы 15-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. — М., 2005. — С. 119.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
4. Захаренков В.В., Панев Н.И., Михайлова Н.Н. и др. // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2013. — № 48. — С. 16–21.

5. Крунов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.А. // Фундамент. исследования. — 2014. — № 10 (6). — С. 1234–1238.
6. Левченко В.Г., Сидоров А.И. Методика построения экспертных систем поддержки принятия медицинских решений на основе байесовского подхода: методические рекомендации. — Новокузнецк, 1987. — 32 с.
7. Марусин А.В., Степанов В.А., Спиридонова М.Г. и др. // Генетика. 2007. — Т. 43, № 3. — С. 409–416.
8. Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Бондарев О.И. // Бюлл. Вост.-Сиб. НЦ СО РАМН. — 2012. — № 5 (87), Ч. 2. — С. 112–114.
9. Оганов Р.Г. // Здравоохранение. — 2012. — № 9. — С. 60–67.
10. Панев Н.И., Захаренков В.В., Епифанцева Н.Н. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2006. — № 6. — С. 17–20.
11. Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю. и др. // Компл. проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2014. — № 3. — С. 71–72.
12. Панев Н.И., Захаренков В.В., Корчагина Ю.С., Коротенко О.Ю. // Бюлл. Вост.-Сиб. НЦ СО РАМН. — 2010. — № 4. — С. 123–126.
13. Пчелина С.Н., Дубина М.В. // Клинико-лаб. консилиум. — 2009. — № 5. — С. 9–13.
14. Станкевич Н.Г., Горбатовский Я.А., Филимонов С.Н. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2002. — № 10. — С. 30–33.
15. Суслова Е.Ю., Васильева Л.В. // Вестн. новых мед. технологий. — 2012. — Т. 19, № 2. — С. 269–271.
16. Филимонов С.Н., Захаренков В.В., Панев Н.И. и др. // Мед. труда и пром. экология. — 2009. — № 9. — С. 22–25.
17. Филимонов С.Н., Станкевич Н.Г., Панев Н.И. Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у рабочих с антракосиликозом: патент РФ на изобретение № 2210304 от 20.08.2003.
18. Фоменко Д.В., Уланова Е.В., Золоева П.В. и др. // Бюлл. СО РАМН. — 2010. — Т. 30, № 1. — С. 117–122.
7. Marusin A.V., Stepanov V.A., Spiridonova M.G., et al. // Genetika. — 2007. — Vol 43. — 3. — P. 409–416 (in Russian).
8. Mikhaylova N.N., Bugaeva M.S., Bondarev O.I. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2012. — 5 (87). — part 2. — P. 112–114 (in Russian).
9. Oganov R.G. // Zdravookhranenie. — 2012. — 9. — P. 60–67 (in Russian).
10. Panev N.I., Zakharenkov V.V., Epifantseva N.N., et al. // Industr. med. — 2006. — 6. — P. 17–20 (in Russian).
11. Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korotenko O.Yu., et al. // Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy. — 2014. — 3. — P. 71–72 (in Russian).
12. Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korchagina Yu.S., Korotenko O.Yu. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2010. — 4. — P. 123–126 (in Russian).
13. Pchelina S.N., Dubina M.V. // Kliniko-laboratornyy konsilium. — 2009. — 5. — P. 9–13 (in Russian).
14. Stankevich N.G., Gorbatskiy Ya.A., Filimonov S.N., et al. // Industr. med. — 2002. — 10. — P. 30–33 (in Russian).
15. Suslova E.Yu., Vasil'eva L.V. // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. — 2012. — Vol 19. — 2. — P. 269–271 (in Russian).
16. Filimonov S.N., Zakharenkov V.V., Panev N.I., et al. // Industr. med. — 2009. — 9. — P. 22–25 (in Russian).
17. Filimonov S.N., Zakharenkov V.V., Panev N.I. Method of forecasting risk of ischemic heart disease in workers with anthracosilicosis. Patent RF N 2210304 on 20/08/2003 (in Russian).
18. Fomenko D.V., Ulanova E.V., Zoloeva P.V., et al. // Byulleten' SO RAMN. — 2010. — Vol 30. — 1. — P. 117–122 (in Russian).

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панев Николай Иванович (Panev N.I.),
нач. отд. мед. труда ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», канд. мед. наук. E-mail: panevni@gmail.com.

Захаренков Василий Васильевич (Zakharenkov V.V.),
дир. ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail: vasilii.zaharenkov@mail.ru.

Коротенко Ольга Юрьевна (Korotenko O.Yu.),
зав. отд. функц. и ультразв. диагностики ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», канд. мед. наук. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru.

Филимонов Сергей Николаевич (Filimonov S.N.),
вед. науч. сотр. лаб. охр. здоровья раб. населения ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail: fsn42@mail.ru.

Панев Роман Николаевич (Panev R.N.),
программист лаб. охр. здоровья раб. населения ФГБНУ «НИИ КПГПЗ». E-mail: panevrn@gmail.com

Гафаров Николай Исмаилович (Gafarov N.I.),
зав. лаб. популяционной генетики ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», канд. биол. наук. E-mail: genlab_nk@mail.ru.

Лузина Фаина Анисимовна (Luzina F.A.),
вед. науч. сотр. лаб. популяционной генетики ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», канд. биол. наук. E-mail: genlab_nk@mail.ru.

REFERENCES

1. Azhimetova G.N., Karabalin S.A., Ismailova A.A., Kroytor Yu.A. // Industr. med. — 2008. — 2. — P. 42–44 (in Russian).
2. Vavilova V.A., Rushkevich O.P. // Materials of 15 National congress on respiratory diseases. — Moscow, 2005; 119 p. (in Russian).
3. Gubler E.V. Computational approaches and diagnosis of pathologic processes. — Leningrad, Meditsina, 1978. — 296 p. (in Russian).
4. Zakharenkov V.V., Panev N.I., Mikhaylova N.N., et al. // Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. — 2013. — 48. — P. 16–21 (in Russian).
5. Krunov A.A., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L. // Fundamental'nye issledovaniya. — 2014. — 10 (6). — P. 1234–1238 (in Russian).
6. Levchenko V.G., Sidorov A.I. Method of designing expert systems to support medical decision making, based on Bayes approach: methodic recommendations. — Novokuznetsk, 1987. — 32 p. (in Russian).

УДК 613.62:616.36

А.Г. Жукова, Н.Н. Михайлова, Т.К. Ядыкина, Д.А. Алехина, Л.Г. Горохова, Д.В. Романенко, М.С. Бугаева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПЕЧЕНИ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23, ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

Исследованы внутриклеточные защитные механизмы печени в динамике развития хронической фтористой интоксикации. Показано, что на ранних стадиях затравки фтором (1–3 недели) в печени увеличивался синтез защитных белков HIF-1 α , HOx-1, HOx-2 и HSP72, ограничивающий свободнорадикальное окисление в гепатоцитах. На поздних сроках хронической фтористой интоксикации (6–12 недель) повреждающий эффект фтора обусловлен его генотоксичностью — способностью угнетать синтез внутриклеточных защитных белков и ферментов основных метаболических циклов в печени.

Ключевые слова: хроническая фтористая интоксикация, фактор транскрипции HIF-1 α , HOx-1, HOx-2, HSP72, свободнорадикальное окисление, ферменты печени.

A.G. Zhukova, N.N. Mikhailova, T.K. Yadykina, D.A. Alekhina, L.G. Gorokhova, D.V. Romanenko, M.S. Bugaeva.
Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication
FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

The authors studied intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. Findings are that synthesis of protective proteins HIF-1 α , HOx-1, HOx-2 and HSP72, restricting free radical oxidation in hepatocytes increased in liver at early stages (1–3 weeks) of exposure to fluorine. At late terms of chronic fluorine intoxication (6–12 weeks), damaging effects of fluorine result from its genotoxicity — ability to suppress synthesis of intracellular protective proteins and enzymes of main metabolic cycles in liver.

Key words: chronic fluorine intoxication, transcription factor of HIF-1 α , HOx-1, HOx-2 and HSP72, free radical oxidation, liver enzymes.

Загрязнение окружающей среды фторидами является одной из актуальных эколого-гигиенических проблем, поскольку избыточное поступление фтора в организм приводит к развитию хронической фтористой интоксикации (ХФИ). При этом ХФИ сопровождается развитием окислительного стресса, обусловленным избыточным образованием активных форм кислорода (АФК), одним из источников которых, а также их прямой мишенью является печень [16].

Известно, что АФК являются важными компонентами внутриклеточной редокс-сигнальной системы. Следствием инициации этой системы является активация ядерных факторов транскрипции, обеспечивающих мобилизацию защитных механизмов организма для формирования адаптивных реакций при действии стрессорных факторов [7]. Мишенями фактора транскрипции HIF-1 α являются гены, продукты которых регулируют энергетический обмен, синтез антиоксидантных ферментов и стресс-белков семейства HSP при повреждающих воздействиях [5].

Недавними исследованиями было показано, что длительное действие фтора на организм вызывает изменение активности свободнорадикальных процессов и индукцию АФК-опосредованных метаболических путей в миокарде [4] и легких [1] подопытных крыс. Од-

нако в настоящее время мало известно об изменении уровня фактора транскрипции HIF-1 α , стресс-белков семейства HSP и свободнорадикальных процессов в печени в динамике развития ХФИ. Поэтому **целью исследования** было изучение внутриклеточных защитных механизмов печени в динамике развития ХФИ.

Материалы и методики. Эксперименты проводены на 80 белых нелинейных крысах-самцах в соответствии с международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». ХФИ моделировали в течение 12 недель свободным доступом животных к раствору фторида натрия (NaF) в концентрации 10 мг/л.

Животных усыпляли на 3, 6 сутки, через 3, 6, 9 и 12 недель ХФИ. Выделяли печень и замораживали в жидком азоте. Гомогенизирование печени проводили в среде 50 мМ Tris — HCl, 100 мМ NaCl (pH 7,2 при 0° C) в соотношении «ткань : среда», равном 1:12, с помощью гомогенизатора тефлон — стекло при 800 об/мин. в течение 1 мин. Активность основных ферментов метаболизма аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) определяли уни-

фицированными методами с помощью реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Активность ферментов антиоксидантной защиты определяли спектрофотометрически по классическим методам, каталазы — по методу Luck H. [11], СОД — методом Fridovich I. [9].

Уровень внутриклеточных защитных систем — фактора транскрипции HIF-1 α , индуцибельных белков — HSP72 и гем-оксигеназы-1 (HOx-1) и конститутивных белков HSC73 и HOx-2 определяли методом Western-блот с использованием 8–10%-го полиакриламидного геля и переносом на PVDF-мембрану.

Повреждающее действие фтора на ткань печени оценивали по устойчивости мембранных структур к свободнорадикальному окислению, индуцированному in vitro системой с аскорбатом 0,2 мМ и концентрацией белка не выше 2,5 мг/мл. Уровень свободнорадикальных продуктов оценивали по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по классическому методу Ohkawa H. et al. [12] в модификации Kikugawa K. et al. [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический Mann-Whitney U-Test. Раз-

личия между выборками считались достоверными при $p \leq 0,05$. Результаты эксперимента в таблицах и на рисунках представлены в виде медианы.

Результаты и обсуждение. Затравка крыс фторидом натрия на ранних сроках ХФИ изменила в печени уровень активности внутриклеточных защитных систем (рис., табл. 1), посредством усиления окислительно-восстановительных реакций в гепатоцитах. К третьей неделе ХФИ в 1,5 раза увеличился уровень фактора транскрипции HIF-1 α , что привело к активации генов, вовлеченных в метаболизм и регуляцию свободнорадикальных процессов в ткани печени. Из рисунка видно, что на третьи сутки ХФИ активировался синтез HSP72, HOx-1 и HOx-2. На 6-е сутки эксперимента уровень этих защитных белков снижался до исходного уровня, что может быть связано с их выходом во внеклеточное пространство и кровоток. При выходе во внеклеточную среду белки HSP оказывают ряд эффектов на клетки системы врожденного иммунитета [3]. В экспериментах HSP72 индуцировал секрецию TNF α и IL-8, а HOx-1 — увеличение уровня IL-1 β , IL-4 и IL-10 [6]. На 3 неделе ХФИ зарегистрировано новое повышение уровня HSP72, HOx-1

Таблица 1

Влияние хронической фтористой интоксикации на активность ферментов антиоксидантной защиты в ткани печени экспериментальных крыс

Длительность затравки	СОД, у.е./г белка		Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ /мин/г белка	
	Контроль	ХФИ	Контроль	ХФИ
3-и сутки	0,27	0,44*	18,7	33,5*
6-е сутки	0,27	0,98*	18,7	38,0
3 недели	1,2	0,85	43,2	39,65
6 недель	0,37	0,25*	12,6	13,9
9 недель	0,5	1,15*	36,7	52,4*
12 недель	0,5	0,45	36,7	43,3

Таблица 2

Изменение активности основных ферментов метаболизма (ЕА/г сыр. тк.) в печени крыс в динамике хронической фтористой интоксикации

Группа	АсАТ	АлАТ	ЩФ	γ -ГТ	ЛДГ
Контроль	52,8	78,6	790,2	14,8	674,5
3-и сутки	33,9*↓	100,5*↑	497,6*↓	13,1	647,4
6-е сутки	42,8	50	772,8	13,2	394,2*↓
3 недели	52,6	61,3*↓	1204,4*↑	16,7	653,05
6 недель	102,9*↑	47,8*↓	779,5	14,0	421,6*↓
9 недель	49	91,5	735,3	26,0*↑	471,5
12 недель	11,6*↓	68,2	1045*↑	14,3	1440*↑

Примечание к таблицам 1–2: * — достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (Mann-Whitney U-test).

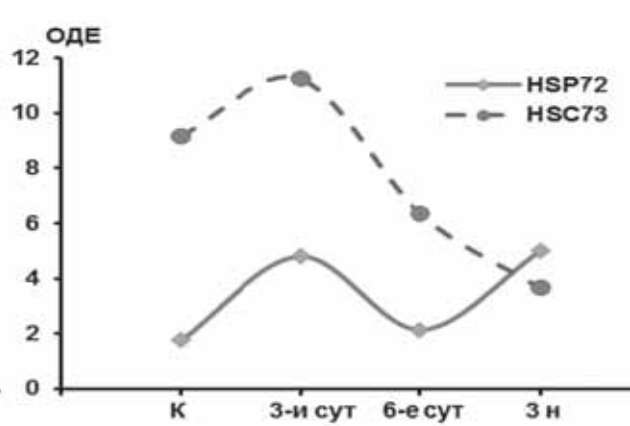
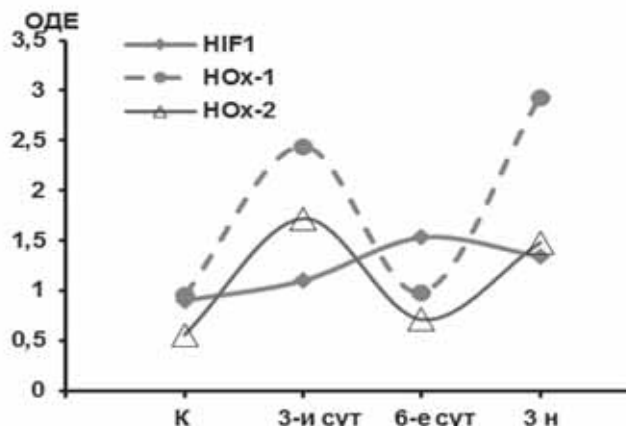


Рис. Уровень защитных белков в клетках печени экспериментальных крыс на ранних стадиях хронической фтористой интоксикации

Примечания: К — контроль; 3 н — 3 недели; ОДЕ — относительные денситометрические единицы.

и НОх-2 (рис.). Увеличение уровня HIF-1 α имело триггерное влияние на антиоксидантные ферменты в печени. Так, активность антиоксидантных ферментов при ХФИ превышала контрольные значения: СОД в 3,6 раза, каталазы в 2 раза (табл. 1).

Такая значительная активация внутриклеточных защитных белков поддерживала физиологическую устойчивость мембранных структур печени к индукции свободнорадикальных процессов *in vitro*.

Одновременно с активацией синтеза защитных белков при поступлении фтора в организм происходило изменение активности основных метаболических путей в печени. Из табл. 2 видно, что на ранних сроках ХФИ (с третьих суток до третьей недели) изменялась активность АсАТ, АлАТ, ЩФ и ЛДГ. Изменение активности этих ферментов носило нелинейный характер. На третьи и шестые сутки снижалась активность АсАТ, ЩФ, ЛДГ на фоне увеличения активности АлАТ. К третьей неделе эксперимента до контрольных значений восстанавливалась активность АсАТ и ЛДГ; в 1,5 раза повышалась активность ЩФ и почти в 2 раза, по сравнению с третьими сутками эксперимента, снижалась активность АлАТ.

Увеличение активности АлАТ обеспечивает работу глюкозо-аланинового шунта, тогда как снижение АсАТ свидетельствует о торможении катаболических процессов в печени (в частности, цикла Кребса). Кроме того, субстрат фермента АсАТ — аспартат может расходоваться для построения других аминокислот, необходимых для синтеза белка. Имеются данные, что фтор изменяет метаболизм в печени — ингибирует ферменты цикла Кребса, но при этом компенсаторно увеличивает активность ферментов гликолиза альдолазы и пируватдегидрогеназы [13]. При этом считается, что избыточная экспрессия альдолазы — это компенсаторный механизм, поддерживающий интенсивность гликолиза. Синтезированная глюкоза затем поступает в кровь для снабжения других органов.

Важную роль в регуляции метаболизма в печени на ранних сроках ХФИ играет фактор транскрипции HIF-1 α . Этот защитный белок может активировать синтез переносчиков глюкозы, гликолитических ферментов и путь, предотвращающий образование АФК, усиливает синтез субъединицы цитохром-с-оксидазы СОХ4-2 и протеазы, разрушающей субъединицу цитохром-с-оксидазы СОХ4-1. Эти изменения замедляют передачу электронов по дыхательной цепи и приводят к оптимизации дыхательного комплекса митохондрий IV для работы в условиях недостатка кислорода [14, 15]. В результате образование АФК снижается, что подтверждается данными по устойчивости мембранных структур печени к индукции свободнорадикального окисления. Кроме того, HIF-1 α опосредует изменения транспорта глюкозы и гликолитических ферментов, что приводит к эффекту Пастера — уменьшению скорости потребления глюкозы и прекращению накопления лактата [18].

Таким образом, на ранних сроках ХФИ (третьи сутки — три недели) в печени происходит активация синтеза защитных белков HIF-1 α , НОх-1, НОх-2 и HSP72, что является срочной адаптивной реакцией на поступление фтора в организм.

Увеличение сроков затравки фтором до 12 недель характеризовалось разнонаправленными изменениями метаболизма в ткани печени. Начиная с 6-й недели происходило смещение про- и антиоксидантного равновесия в сторону активации свободнорадикальных процессов (см. табл. 1). Видно, что активность СОД на 6-й неделе снижалась на 32%. В результате почти в 2 раза повышалась чувствительность мембранных структур печени к индукции свободнорадикального окисления *in vitro*. Кроме того, показано, что хроническое действие фтора ингибирует синтез защитных белков, таких как HIF-1 α и HSP, что согласуется с литературными данными [8].

На 9-й неделе эксперимента, несмотря на достоверное повышение активности антиоксидантных ферментов — СОД (в 2 раза) и каталазы (в 1,4 раза), в печени увеличивался начальный уровень продуктов свободнорадикального окисления (в 1,4 раза) и снижалась резистентность мембранных структур ткани (в 1,3 раза).

На 12-й неделе эксперимента в мембранах печени регистрировалась низкая интенсивность свободнорадикальных процессов, что, возможно, связано со снижением уровня их субстратов — фосфолипидов [17]. Ранее было показано, что ХФИ приводила к снижению в ткани печени уровня фосфолипидов за счет снижения фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина и фосфатидилсерина. Интоксикация фтором сопровождалась снижением уровня полиненасыщенных жирных кислот и увеличением уровня насыщенных жирных кислот — пальмитиновой и стеариновой — в мембранах гепатоцитов [17].

Избыточная активация свободнорадикальных процессов в сочетании с недостаточностью компенсаторных возможностей антиоксидантных систем может привести к развитию новых или усугублению уже существующих патологических изменений в организме [5, 7]. На 6-й неделе ХФИ в 2 раза повышалась активность АсАТ на фоне полуторакратного снижения активности АлАТ и ЛДГ (см. табл. 2). К 12-й неделе активность АсАТ снижалась в 4,5 раза, тогда как активность ЛДГ повышалась в 2 раза по сравнению с контролем. К этому сроку исследования в 1,3 раза повышалась активность ЩФ. Активность мембраносвязанной γ -ГТ, участвующей в транспорте аминокислот в клетки и в системе детоксикации организма, повышалась почти в два раза только на 9-й неделе ХФИ. Эти данные свидетельствуют о невозможности достижения метаболического баланса в условиях значительного накопления фторида натрия в организме, обуславливающего развитие патологических изменений в ткани печени на поздних сроках ХФИ.

Результаты, полученные на молекулярном уровне, согласуются с данными гистологических исследований ткани печени [2].

Заключение. Таким образом, печень является высокочувствительным органом к длительному поступлению фтора в организм. На ранних сроках ХФИ в ткани печени увеличивается синтез внутриклеточных защитных белков — HIF-1 α , HOX-1, HOX-2 и HSP72, ограничивающий свободнорадикальные процессы и обеспечивающий функционирование гепатоцитов в неблагоприятных условиях. При длительном поступлении фтора в организм основными повреждающими факторами для печени являются ингибирование метаболических путей, активация свободнорадикальных процессов, мембранные нарушения гепатоцитов. Кроме того, повреждающий эффект фтора может быть обусловлен его генотоксичностью — способностью угнетать синтез внутриклеточных защитных белков и антиоксидантных ферментов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 8–18)

1. Алехина Д.А., Зубкова М.В., Климов С.В., Жукова А.Г. // Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика: сб. материалов Всеросс. конф. — Ангарск — Иркутск, 2014. — С. 137–140.
2. Бугаева М.С. // Вестник Кузбасской государственной педагогической академии. — 2013. — № 1 (26). — С. 66–70.
3. Евдонин А.А., Медведева Н.Д. // Цитология. — 2009. — Т. 51, № 2. — С. 130–137.
4. Жукова А.Г., Алехина Д.А., Сазонтова Т.Г. и др. // Бюлл. эксперимент. биологии и мед. — 2013. — Т. 156, № 8. — С. 190–194.
5. Жукова А.Г. Молекулярные механизмы адаптации к изменению уровня кислорода (Роль свободнорадикального окисления). — Germany: Palmarium academic publishing, 2012. — 196 с.
6. Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Алехина Д.А. и др. // Цитокины и воспаление. — 2013. — Вып. 4. — С. 71–76.
7. Сазонтова Т.Г., Жукова А.Г., Анчишкина Н.А., Архипенко Ю.В. // Вестн. РАМН. — 2007. — № 2. — С. 17–25.

REFERENCES

1. Alekhina D.A., Zubkova M.V., Klimov S.V., Zhukova A.G. General principles of occupational and ecologically conditioned diseases formation: pathogenesis, diagnosis, prevention. Proceedings of Russian conference. — Angarsk-Irkutsk, 2014. — P. 137–140 (in Russian).
2. Bugaeva M.S. // Vestnik Kuzbasskoy gosudarstvennoy pedagogicheskoy akademii. — 2013. — 1 (26). — P. 66–70 (in Russian).
3. Evdonin A.A., Medvedeva N.D. // Tsitologiya. — 2009. — Vol 51. — 2. — P. 130–137 (in Russian).
4. Zhukova A.G., Alekhina D.A., Sazontova T.G., et al. // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. — 2013. — Vol 156. — 8. — P. 190–194 (in Russian).
5. Zhukova A.G. Molecular mechanisms of adaptation to changes in oxygen level (Role of free radical oxidation). —

Germany: Palmarium academic publishing, 2012. — 196 p (in Russian).

6. Mikhaylova N.N., Sazontova T.G., Alekhina D.A., et al. // Tsitokiny i vospalenie. — 2013. — issue 4. — P. 71–76 (in Russian).
7. Sazontova T.G., Zhukova A.G., Anchishkina N.A., Arkhipenko Yu.V. // Vestn. Ros. akad. med. nauk. — 2007. — 2. — P. 17–25 (in Russian).
8. Chen Q., Wang Z., Xiong Y. et al. // J. Toxicol. Sci. — 2009. — Vol. 34. — P. 399–405.
9. Fridovich I. // Ann. NY Acad. Sci. — 1999. — Vol. 893. — P. 13–18.
10. Kikugawa K., Kojima T., Yamaki S. et al. // Analyt. Biochem. — 1992. — Vol. 202. — P. 249–255.
11. Luck H. // Methods of enzymatic analysis / Bergmeyer H.U. (ed.). — New York: Verlag-Chemie Academic Press., 1963. — P. 885–888.
12. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. // Analyt. Biochem. — 1979. — Vol. 95. — P. 351–358.
13. Pereira S., de Lima Leite A., Charone S. et al. // Plos One. — 2013. — Vol. 8, № 9. — P. 1–11.
14. Semenza G.L. // Biochem. J. — 2007. — Vol. 405. — P. 1–9.
15. Simon M.C. // Cell Metab. — 2006. — Vol. 3. — P. 150–151.
16. Wang A.G., Chu Q.L., Zhang M. et al. // Biomed Environ Sci. — 2004. — Vol. 17, № 2. — P. 217–222.
17. Wang Y.N., Xiao K.Q., Liu J.L. et al. // Toxicology. — 2000. — Vol. 146, № 2–3. — P. 161–169.
18. Weidemann A., Johnson R.S. // Cell Death and Differentiation. — 2008. — Vol. 15. — P. 621–627.

Поступила 16.02.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Жукова Анна Геннадьевна (Zhukova A.G.),
вед. науч. сотр. лаб. эксп. гигиенич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ», д-р биол. наук. E-mail: nyura_g@mail.ru.
- Михайлова Надежда Николаевна (Mikhailova N.N.),
зав. лаб. эксп. гигиенич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ»,
д-р биол. наук, проф.
- Ядыкина Татьяна Константиновна (Yadykina T.K.),
науч. сотр. лаб. популяцион. генетики ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. биол. наук.
- Алехина Дарья Александровна (Alekhina D.A.),
аспирант лаб. эксп. гигиенич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ».
- Горохова Лариса Геннадьевна (Gorokhova L.G.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гигиенич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. биол. наук.
- Романенко Диана Валериевна (Romanenko D.V.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гигиенич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. биол. наук.
- Бугаева Мария Сергеевна (Bugaeva M.S.),
науч. сотр. научно-исслед. лаб. патанатомии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, соискатель лаб. эксп. гигиенич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ».

УДК 613.6

Т.Н. Страшникова, В.В. Захаренков, А.М. Олещенко, Д.В. Суржилов, В.В. Кислицына

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА И РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ
ПРЕДПРИЯТИЯ ГОРНОРУДНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

Горнорудная промышленность характеризуется неблагоприятными условиями труда, что определяет высокие уровни риска профессиональной заболеваемости. В статье представлены результаты гигиенической оценки условий труда и рисков нарушения здоровья работников Таштагольского горнорудного предприятия Кемеровской области от воздействия неблагоприятных производственных факторов: шума, запыленности, токсичных веществ. Представлен дендрит производственно-профессиональных групп горнорудного производства, построенный на основе значений факторов производственной среды, и таксономический показатель, характеризующий совокупный уровень риска, связанного с вредными факторами производственной среды.

Ключевые слова: горнорудное предприятие, условия труда, риск нарушения здоровья.

T.N. Strashnikova, V.V. Zakharenkov, A.M. Oleshchenko, D.V. Surzhikov, V.V. Kislitsyna. **Hygienic evaluation of work conditions and health risk for mining enterprise workers**

FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

Mining industry is characterized by hazardous work conditions that determine high risk of occupational morbidity. The article presents results of hygienic evaluation of work conditions and health risk for workers of Tashtagolsk mining enterprise in Kemerovo region, due to exposure to occupational hazards: noise, dust level, toxic chemicals. The authors present structure of occupational groups in mining industry, based on values of occupational factors, and taxonomic index characterizing overall risk level connected with occupational hazards.

Key words: mining enterprise, work conditions, health risk.

Кемеровская область является одним из самых промышленно развитых регионов России. Горно-металлургическая промышленность Кемеровской области, наряду с угольной, является базовой отраслью экономики Кузбасса, на ее долю приходится около 30% всей промышленной продукции области. При этом горнорудная промышленность характеризуется сложными условиями труда, воздействием на работников целого комплекса неблагоприятных производственных факторов — шума, вибрации, запыленности, что определяет высокий риск развития профессиональных заболеваний [1–4].

Цель работы — изучение влияния условий труда работников Таштагольского горнорудного предприятия на риск нарушения здоровья и разработки комплексных программ профилактики.

Методы исследования. Гигиеническая оценка условий труда работников Таштагольского горнорудного предприятия проводилась на основании карт аттестации рабочих мест с приложением протоколов замеров и оценок и сводной ведомости по условиям труда профессиональных групп. Оценивались уровни шума и запыленности воздуха рабочих зон, содержание оксида углерода и оксидов азота.

Оценка риска хронической интоксикации, связанного со среднесменными концентрациями токсичных

веществ, проводилась с использованием экспоненциальных зависимостей между кратностью превышения ПДК и вероятностью хронического токсического эффекта [6]. Риск развития профессионально обусловленной патологии от воздействия производственного шума и запыленности вычислялся по методике А.П. Мухайлуца и соавторов [5]. Дендрит производственно-профессиональных групп горнорудного производства на основе значений факторов производственной среды построен по методике В. Плютта [7].

Результаты исследования. На рабочем месте проходчиков на участке подготовительных работ производятся: бурение забоев буровой кареткой УБШ–207; зарядка и отпалка (взрывание) забоев; погрузка горной массы в вагоны и откатка вагонов; крепление горных выработок сталегранной крепью; настилка временных рельсовых путей.

Источниками шума на этом рабочем месте являются буровая карета УБШ–207 (ее работающие электродвигатели, ударники для создания и передачи ударных импульсов буровому инструменту, вращатели, подводящие промывочную жидкость, реверсивное вращение бурового инструмента, трение колес об рельсы буровой кареты), перфораторы (во время пробивки шпуров). Важную роль в образовании шума играют взрывы и обрушение горной массы во время взрыва.

Среднесменный уровень шума на рабочем месте проходчиков подготовительных работ составил 111 дБ.

На рабочем месте проходчиков на участке нарезных работ используется горное буровое оборудование: перфораторы ручные и телескопные ПТ-48А, ПП-54В, ПП-54В2 на пневмоподдержках; подземные погрузочные машины (ППМ) для уборки горной массы; скреперные лебедки. Дополнительными источниками шума являются электродвигатели, поршни-ударники, вращатели, подводящие промывочную жидкость в перфораторах, реверсивное вращение бурового инструмента, шум, возникающий при взрывах, обрушении и уборке горной массы ППМ и скреперными лебедками. Среднесменный уровень шума на рабочем месте проходчиков подготовительных работ составил 113 дБ.

На рабочем месте подземных машинистов буровых установок на участке буровых работ производится бурение глубоких скважин при помощи станков глубокого бурения НКР-100М. Источниками шума на этом рабочем месте являются: электродвигатель; пневмомотор с редуктором; бурильная машина с поршнями-ударниками; вращатели, подводящие промывочную жидкость в перфораторы; вращение штанг при бурении. Среднесменный уровень шума на рабочем месте машинистов составил 107 дБ.

На рабочем месте подземных машинистов погрузочной машины на участке нарезных работ происходит управление работой подземной погрузочной машины (ППМ-5) для очистки добычного забоя от горной массы (руды) с погрузкой горной массы в подвижной внутришахтный транспорт (вагоны) и направление для последующего дробления. Основными источниками шума на этом рабочем месте являются: работа двигателя ППМ-5; удары ковша при соприкосновении с грунтом; удары кусков породы при погрузке в вагоны о его дно и стенки; шум, возникающий при движении ППМ-5 по рельсам. Среднесменный уровень шума на рабочем месте машинистов погрузочной машины на участке нарезных работ составил 95 дБ.

Основным источником шума на рабочем месте машинистов вибропогрузочной машины являются: работа двигателя; движение ленты транспортера вибродоставочной погрузочной установки; падение руды в вагоны. Среднесменный уровень шума на рабочем месте машинистов вибропогрузочной машины на участке очистных работ составил 94 дБ.

Основным источником шума на рабочем месте подземных горнорабочих внутришахтного транспорта являются: работающие вентиляторы; электродвигатель лебедки, с помощью которой подтягиваются вагоны к стволу; звуки металла при сцепке и расцепке вагонов. Среднесменный уровень шума на рабочем месте подземных горнорабочих на участке внутришахтного транспорта составил 100 дБ.

Основными источниками шума на рабочих местах дежурных электрослесарей и электрослесарей по ремонту подземного оборудования на ремонтно-восста-

новительном участке являются механизмы, работающие на соседних участках. Среднесменный уровень шума на этом рабочем месте составил 87 дБ.

Таким образом, высокий уровень шума, превышающий ПДУ в 1,4 раза (на 41,3%), выявлен на рабочих местах трех специальностей: проходчики участков нарезных работ и горноподготовительных работ, машинисты буровой установки на участке буровых работ. Минимальный уровень шума, превышающий ПДУ на 8,7%, выявлен на рабочих местах дежурных электрослесарей и электрослесарей по ремонту оборудования ремонтно-восстановительного участка.

Риск профессионально обусловленной шумовой патологии у работников горнорудного производства отмечается на уровне 0,05–0,56 (в долях единицы) при производственном стаже 5 лет; 0,1–0,68 — при стаже работы 15 лет; 0,12–0,74 — при стаже 25 лет. Наибольший уровень риска регистрируется в производственно-профессиональных группах проходчиков и машинистов буровой установки — соответственно 0,69–0,74 и 0,59 при стаже 25 лет; наименьший риск отмечается в производственно-профессиональной группе электрослесарей по ремонту оборудования.

Производственный микроклимат на рабочих местах основных профессиональных групп характеризуется длительным воздействием на организм работников низких температур окружающего (подземного) воздуха, высоким уровнем влажности (свыше 80%) и очень низкой скоростью движения подземного воздуха (0,3–0,4 м/с). Чем ниже горная выработка, тем выше влажность окружающего воздуха. Продолжительное влияние (6,0–7,2 часа) неблагоприятного микроклимата на организм шахтеров выявлено у следующих профессиональных групп: машинисты буровой установки, машинисты погрузочной машины, проходчики, дежурные электрослесари и электрослесари по ремонту оборудования, подземные горнорабочие.

Воздух рабочих зон основных профессиональных групп горнорудного предприятия характеризуется наличием аэрозоля преимущественно фиброгенного действия (АПФД) — кремнийсодержащая пыль (SiO_2 от 2 до 10%). В воздухе рабочей зоны дежурных электрослесарей и электрослесарей по ремонту оборудования, кроме кремнийсодержащей пыли, выявлен триоксид железа, не вызывающий выраженного фиброгенного действия на бронхолегочную систему организма, но оказывающий раздражающее действие при попадании на слизистые и кожные покровы. Воздействие кремнийсодержащей пыли на организм шахтеров всех профессиональных групп имеет длительный характер (7,2–8,0 часа).

Высокая концентрация кремнийсодержащей пыли в воздухе рабочей зоны, превышающая в 9,8 и 10,8 раза ПДК (4 мг/м^3), выявлена на рабочих местах проходчиков на участке нарезных работ и машинистов вибропогрузочной установки на участке очистных работ. Наименьшие концентрации пыли, превышающие ПДК в 3,5–4,2 раза, выявлены на рабочих местах машини-

стов погрузочной машины на участке нарезных работ, подземных горнорабочих на участке внутришахтного транспорта и дежурных электрослесарей и электрослесарей по ремонту оборудования на ремонтно-восстановительном участке.

Риск профессионально обусловленной патологии у работников горнорудного производства, связанный с запыленностью воздуха рабочей зоны, определен на уровне 0,04–0,18 (в долях единицы) при стаже работы 5 лет; 0,05–0,46 — при стаже 15 лет; 0,06–0,58 — при стаже 25 лет. Максимальные уровни риска отмечаются в профессионально-производственных группах проходчиков и машинистов вибропогрузочной установки (0,56 и 0,58 соответственно). Минимальный риск регистрируется в производственно-профессиональных группах электрослесарей по ремонту оборудования и подземных горнорабочих.

Воздух рабочих зон основных профессиональных групп работников горнорудного предприятия характеризуется содержанием в нем токсичных веществ в концентрациях, не превышающих значения ПДК.

Риск хронической интоксикации в производственно-профессиональных группах горнорудного производства, связанный с содержанием токсичных газов в воздухе рабочей зоны, установлен на уровне 0,029–0,185 (в долях единицы). Максимальные уровни риска регистрируются в производственно-профессиональной группе машинистов вибропогрузочной установки (0,185); минимальные — в группах проходчиков и машинистов буровой установки (0,037–0,059 и 0,029 соответственно). Удельный вес оксидов азота в риске хронической интоксикации отмечается в пределах от 69,0 до 83,1%.

На рисунке представлен дендрит производственно-профессиональных групп горнорудного производства, построенный на основе значений факторов производственной среды.

Установлено, что дендрит распадается на два кластера. В первый входят шесть профессий: проходчики участков горноподготовительных и нарезных работ, машинисты буровой установки, подземные горнора-

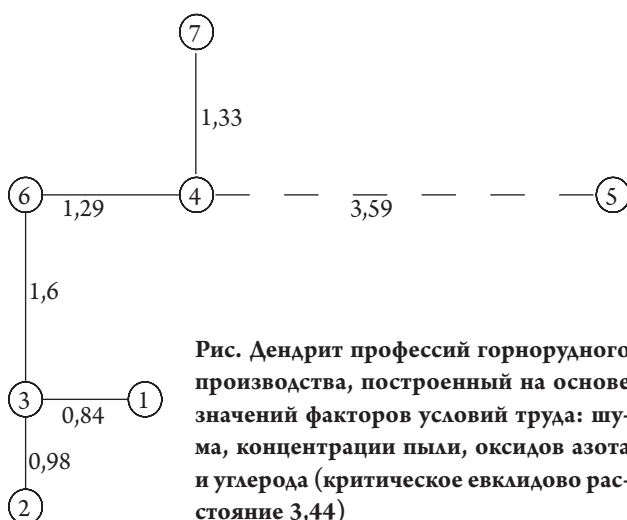
бочие, машинисты погрузочной машины и электрослесари по ремонту оборудования. Условия труда данных профессиональных групп по рассматриваемым вредным факторам производственной среды обладают чертами подобия. Во второй кластер входит профессиональная группа машинистов вибропогрузочной установки, евклидово расстояние между двумя кластерами составляет 3,59, что превышает критическое расстояние. Условия труда машинистов вибропогрузочной установки характеризуются более высокими значениями рассматриваемых вредных факторов производственной среды.

Таксономический показатель, характеризующий совокупный уровень риска, связанного с вредными факторами производственной среды, имеет максимальное значение в профессиональных группах проходчиков — 0,37–0,44 и машинистов вибропогрузочной установки — 0,52. Минимальные значения таксономического показателя отмечаются в профессиональных группах подземных горнорабочих — 0,18 и электрослесарей по ремонту оборудования — 0,03 (табл.).

Таблица
Таксономический показатель, характеризующий совокупный уровень риска, связанного с условиями труда работников горнорудного производства (при стаже работы 25 лет)

Профессиональная группа работников	Таксономический показатель	Ранговый показатель
Проходчик (участок горноподготовительных работ)	0,44	2
Проходчик (участок нарезных работ)	0,37	3
Машинист буровой установки (участок буровых работ)	0,31	4
Машинист погрузочной машины (участок очистных работ)	0,26	5
Машинист вибропогрузочной установки (участок очистных работ)	0,52	1
Подземный горнорабочий (участок внутришахтового транспорта)	0,18	6
Электрослесарь по ремонту оборудования (ремонтно-восстановительный участок)	0,03	7

Выводы. 1. На предприятиях горнорудной промышленности рекомендуется уменьшать число работающих во вредных и опасных условиях труда, повышать эффективность использования средств индивидуальной защиты. 2. Комплексную оценку рисков нарушения здоровья работников с целью их минимизации необходимо использовать для совершенствования мер профилактики общей



и профессиональной заболеваемости и социальной защиты с обязательным мониторингом здоровья работников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаренков В.В., Кислицына В.В. // Успехи современного естествознания. — 2013. — № 11. — С. 14–18.
2. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржиков Д.В. и др. // Металлург. — 2014. — № 10. — С. 21–23.
3. Захаренков В.В., Страшникова Т.Н., Олещенко А.М. и др. // Вестн. РАЕН. Зап.-Сиб. отд. — 2015. — № 17. — С. 151–153.
4. Захаренков В.В., Страшникова Т.Н., Олещенко А.М. и др. // Мед. труда и пром. экология. — 2015. — № 9. — С. 56.
5. Михайлуц А.П., Першин А.Н., Цигельник М.И. и др. Расчет индивидуальных рисков профессиональных хронических заболеваний и отравлений, безопасного стажа работы: методические рекомендации. — Кемерово, 2000. — 28 с.
6. Олещенко А.М., Суржиков Д.В., Большаков В.В. и др. Оценка влияния производственных факторов на здоровье работающих на предприятиях угольной промышленности и теплоэнергетики: методические рекомендации. — Кемерово, 2003. — 28 с.
7. Плюта В. Сравнительный многомерный анализ в экономических исследованиях: методы таксономии и факторного анализа / пер. с польского. В.В. Иванова. — М.: Статистика, 1980. — 151 с.

REFERENCES

1. Zakharenkov V.V., Kislitsyna V.V. // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. — 2013. — 11. — P. 14–18 (in Russian).
2. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., et al. // Metallurg. — 2014. — 10. — P. 21–23 (in Russian).
3. Zakharenkov V.V., Strashnikova T.N., Oleshchenko A.M., et al. // Vestnik RAEN. Zap.-Sib. otd. — 2015. — 17. — P. 151–153 (in Russian).

4. Zakharenkov V.V., Strashnikova T.N., Oleshchenko A.M., et al. // Industrial med. — 2015. — 9. — P. 56 (in Russian).

5. Mikhayluts A.P., Pershin A.N., Tsigel'nik M.I., et al. Calculation of individual risks of occupational chronic diseases and intoxications, safe length of service: methodic recommendations. — Kemerovo, 2000. — 28 p. (in Russian).

6. Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., Bol'shakov V.V., et al. // Evaluation of occupational factors influence on health of workers engaged into coal industry and heat power engineering: methodic recommendations. — Kemerovo, 2003. — 28 p. (in Russian).

7. Pliuta V. Comparative multidimensional analysis in economic studies: taxonomy and factor analysis. Translated from Polish. — Moscow: Statistika, 1980. — 151 p. (in Russian).

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Страшникова Татьяна Николаевна (Strashnikova T.N.),
асп. отд. экологии человека ФГБНУ «НИИ КППГПЗ».
E-mail: ecologia_nie@mail.ru.
- Захаренков Василий Васильевич (Zakharenkov V.V.),
дир. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail:
vasiliy.zakharenkov@mail.ru.
- Олещенко Анатолий Михайлович (Oleshchenko A.M.),
зам. дир. по науч. раб., нач. отд. экологии человека ФГБНУ
«НИИ КППГПЗ», д-р мед. наук. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.
- Суржиков Дмитрий Вячеславович (Surzhikov D.V.),
зав. лаб. прикл. гигиенич. иссл. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ»,
д-р биол. наук, доцент. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.
- Кислицына Вера Викторовна (Kislitsyna V.V.),
зав. лаб. экологии и гигиены окружающей среды ФГБНУ
«НИИ КППГПЗ», канд. мед. наук. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.

УДК 612.17

И.Д. Мартынов, А.Н. Флейшман

АВТОНОМНАЯ ДИЗРЕГУЛЯЦИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ФИЗИЧЕСКИМ ТРУДОМ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

Проанализированы изменения статистических, спектральных и нелинейных показателей variability ритма сердца в ответ на пробу с активным ортостазом у лиц молодого возраста, занимающихся физическим трудом, результаты сопоставлены с гемодинамическими показателями. Показано, что у пациентов с нейрогенными обмороками уже в молодом возрасте нарушается симпатическая вазомоторная регуляция, еще до клинической манифестации в виде ортостатической гипотензии. По сравнению с распространенным тилт-тестом, спектральный анализ variability ритма сердца во время активной ортостатической пробы может быть более полезен для выявления начальных расстройств автономной регуляции.

Ключевые слова: автономная дисфункция, вариабельность сердечного ритма.

I.D. Martynov, A.N. Fleishman. **Autonomous dysregulation of orthostatic disorders in young individuals engaged into manual work**

FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

The authors analyzed changes of statistic, spectral and non-linear parameters of cardiac rhythm variability in response to active orthostasis test in young individuals engaged into manual work, and the results are compared with hemodynamic parameters. Evidence is that the patients with neurogenous fainting present sympathetic vasomotory regulation disorders even in young age, before clinical manifestation as orthostatic hypotension. In comparison with common tilt-test, spectral analysis of cardiac rhythm variability in active orthostatic test can be more useful to reveal early disorders of autonomous regulation.

Key words: *autonomous dysfunction, cardiac rhythm variability.*

Увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений как при чрезмерно высоких, так и при низких значениях артериального давления отражено в многочисленных клинических исследованиях, что обуславливает необходимость привлечения пристального внимания исследователей не только к проблеме артериальной гипертензии, но и ко всем формам нарушения регуляции артериального давления (ESH/ESC 2013). Проблема тем более актуальна в свете обозначенного снижения численности населения трудоспособного возраста [1].

Ортостатическая гипотензия (ОГ) — одна из наиболее частых форм транзиторных гипотензий, чаще встречается у пожилых людей, пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, многими неврологическими заболеваниями и может служить причиной эпизодических кратковременных нарушений сознания. У лиц до 40 лет редко наблюдается ОГ как причина синкопальных состояний, наиболее часто, в 51% случаев, диагностируются нейрогенные обмороки (НО) [9]. Высокая вероятность повторения обмороков, опасность дополнительных повреждений во время внезапной потери сознания обосновывают поиск новых стратегий обследования и диагностики с целью раннего проведения профилактических мероприятий, формирования группы диспансерного наблюдения [8]. Активная ортостатическая проба, в отличие от тилт-теста, более физиологична, не требует специального оборудования, но менее чувствительна; анализ изменений вариабельности ритма сердца (ВРС) при выполнении пробы позволяет получить дополнительную информацию о нарушениях вегетативной регуляции и компенсаторных реакциях, направленных на поддержание системной гемодинамики.

Цель исследования: определить наиболее информативные критерии нарушений автономной регуляции, приводящих к снижению ортостатической толерантности.

Материал и методы исследования. В период с 2012 по 2014 г. в центр вегетативных нарушений НИИ КППЗ обратилось 156 пациентов с обмороками, что составляет 3% всех обращений. Столь большое коли-

чество обращений обосновывает необходимость подобного исследования. В соответствии с целью работы было обследовано 48 пациентов с НО, занимающихся физическим трудом, в возрасте от 18 до 30 лет. Согласно возрастной классификации ВОЗ (2015), данный возраст соответствует молодому. Постановка диагноза выполнялась согласно рекомендациям по диагностике и лечению обмороков Европейского общества кардиологов (ESC, 2009). Средний возраст, рост и масса тела обследуемых пациентов составили 24,2 (0,85) года, 1,7 (0,2) м и 64 (2,7) кг соответственно.

Критерии исключения из исследования: нарушения ритма сердца и внутрисердечной проводимости, наличие искусственного водителя ритма сердца, прием бета-адреноблокаторов (снижают точность и чувствительность методики).

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

Оценка состояния механизмов регуляции проводилась различными методами анализа ВРС. На компьютерном электрокардиографе «Нейрософт-Полиспектр 8Е» выполнялась запись пятиминутных участков кардиоритма (содержащих по 256 межсистолических интервалов) во II стандартном отведении с последующей спектральной обработкой методом быстрого преобразования Фурье и выделением волн в частотных диапазонах: Very Low Frequency (VLF) — диапазон очень низкой частоты 0,004–0,08 Гц; Low Frequency (LF) — диапазон низкой частоты 0,09–0,16 Гц; High Frequency (HF) — высокочастотные колебания 0,17–0,5 Гц. Использовались значения максимальной амплитуды спектральных пиков (абсолютные единицы спектральной плотности мощности, $\text{m}^2/\text{Гц}$). Для лиц молодого возраста нормальные по-

казатели VLF находятся в диапазоне 30–130 мс²/Гц, LF — в диапазоне 15–30 мс²/Гц, HF — 15–35 мс²/Гц. HF отражает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, колебания LF связаны с симпатическим вазомоторным влиянием, VLF — многокомпонентный показатель, включающий эрготропные влияния надсегментарных вегетативных центров. Оценивались статистические характеристики ВРС: RRNN — средняя длительность межсистолических интервалов, а также дисперсия, отражающие конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм. Для оценки элементов нестационарности использовался параметр нелинейной динамики DFA (Detrended Fluctuation Analysis) [3,6].

Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт. ст.), а также частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.) при помощи автоматического тонометра. Для оценки параметров системной гемодинамики рассчитывались пульсовое давление как разность САД и ДАД, среднединамическое давление (СДД) — $\text{СДД} = \text{ДАД} + (0,042 \times \text{ПД})$, где ПД — пульсовое давление. Систолический объем (СО) рассчитывался по формуле Стара: $\text{СО} = (101 - 0,5 \times \text{ПД}) - (0,6 \times \text{ДАД}) - 0,6 \times \text{В}$ (мл), где В — возраст (лет); минутный объем крови (МОК) — $\text{МОК} = \text{СО} \times \text{ЧСС}$ (мл); периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) — $\text{ПСС} = (\text{СДД} \times 1330 \times 60) / \text{МОК}$.

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

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

Данные были обработаны на персональном компьютере с использованием программы MS Excel 2003 и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20. Проверку распределения на нормальность проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия признаков между группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, значимость изменений показателей в каждой из исследуемых групп во время пробы определяли критерием Уилкоксона. Для выявления взаимосвязи между показателями использо-

вали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех тестов статистически достоверными считались различия, уровень значимости которых отвечал условию $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У добровольцев из группы здоровых и больных с обмороками, выполнявших АОП, развитие ортостатической гипотензии (снижения САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст. в течение 5 мин. после перехода в положение стоя) либо ухудшение самочувствия не отмечались.

Статистически значимые различия между группами определялись по спектральному показателю HF, который был повышен в группе больных с обмороками (в среднем 49 мс²/Гц), что свидетельствует об усилении парасимпатического влияния на кардиоритм. Гемодинамические показатели соответствовали возрастной норме и не различались в исследуемых группах.

После перехода в положение стоя у больных с НО наблюдалась депрессия ВРС во всех частотных диапазонах ($p < 0,05$); у здоровых обследуемых — увеличение мощности LF и уменьшение HF-колебаний, VLF статистически значимо не изменялся.

На фоне уменьшения показателя симпатической активности LF в ортоположении на 50% исходных значений наблюдалось снижение ПСС ($p < 0,01$). Перемещение крови в сосуды нижних конечностей и уменьшение венозного возврата к сердцу приводят к падению наполнения левого желудочка. Активные сокращения «пустого» левого желудочка могут приводить к вагус-опосредованной брадикардии и падению симпатического тонуса сосудов, снижению АД, этот механизм известен как «желудочковая» теория возникновения НО [5].

Динамика изменений HF на ортостаз в группах была схожей, однако более выраженное снижение показателя парасимпатической активности у больных с НО ($p < 0,05$) позволяло сохранять относительное симпатическое преобладание, что подтверждалось также увеличением показателя DFA.

Снижение тонического влияния вагуса сопровождалось усилением хронотропной функции сердца. Корреляционный анализ выявил более сильную связь RRNN с изменениями ЧСС ($R = -0,772$, $p < 0,0001$) в сравнении со спектральным показателем HF ($R = -0,572$, $p = 0,01$). У здоровых обследуемых корреляционная связь изменений ЧСС с RRNN еще более сильная ($R = -0,86$, $p < 0,0001$), а с HF — статистически незначима ($p = 0,1$). Это позволяет сделать вывод, что спектральный показатель HF, в отличие от временного RRNN, мало зависит от ЧСС и определяется парасимпатическим влиянием.

Оценка VLF-колебаний с помощью вейвлет-анализа позволила обнаружить отдельные компоненты на частотах $0,01 \pm 0,005$ Гц и $0,02 \pm 0,005$ Гц, которые при проведении гипервентиляции сохраняли устойчивость в соотношении, близком к 0,5 [7]. На пробу с активным ортостазом отмечалось снижение мощно-

сти более медленных колебаний с частотой 0,01 Гц у пациентов с ортостатической тахикардией.

К числу механизмов, обеспечивающих адекватную перфузию головного мозга, относят способность к ауторегуляции тонуса церебральных сосудов, когда возникает предел АД, ниже которого вазодилатация становится неадекватной для поддержания артериального кровотока. Индуцированные барорефлексом изменения показателей гемодинамики (ЧСС, сократимость миокарда, общее периферическое сосудистое сопротивление) и нейрогуморальная регуляция внутрисосудистого объема также направлены на защиту мозгового кровотока.

У пациентов с НО после перехода в вертикальное положение МОК компенсировался за счет увеличения ЧСС. При этом укорачивается длительность сердечного цикла и период заполнения, сокращение начинается при меньшей исходной длине мышечного волокна, что, согласно закону Старлинга, будет сопровождаться меньшей силой сокращений. Значительного увеличения скорости и силы сокращений можно добиться только активацией симпатических волокон [4].

Уменьшение VLF свидетельствует о снижении возможности центральной регуляции работы сердца. Кроме того, описаны влияния на колебания VLF ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрации катехоламинов в плазме, участвующих в длительных компенсаторных реакциях у больных с вегетативной недостаточностью [2].

В проводимых ранее исследованиях показано, что исходные особенности ВРС определяют механизм развития обморока. Выраженное усиление HF-компонента спектра позволяет предполагать рефлекторную природу обморока, при преобладании LF более вероятными представляются психоэмоциональные нарушения как основа обмороков. Выраженное снижение общей мощности спектра характерно для органических заболеваний ЦНС и сердца [2,3].

Выводы. 1. У пациентов с нейрогенными обмороками уже в молодом возрасте нарушается симпатическая вазомоторная регуляция в виде ортостатической гипотензии. 2. Спектральный анализ variability ритма сердца во время пробы с активным ортостазом информативен для выявления начальных расстройств автономной регуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 8,9)

1. Захаренков В.В., Виблая И.В. // Социально-гигиенические подходы в решении фундаментальных и прикладных проблем современной медицины: материалы 49-й науч.-практич. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии» / под ред. В.В. Захаренкова. — Новокузнецк, 2014. — С. 47–53.

2. Мартынов И.Д., Флейшман А.Н. // Вестник науки Сибири. — 2015. — № 1 (15). — С. 303–313

3. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. — Иваново, 2000. — 200 с.

4. Руководство по кардиологии в четырех томах. Т. 1. Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы / под ред. акад. Е.И. Чазова. — М., 2014. — 395 с.

5. Синкопальные состояния в клинической практике / под ред. С.Б. ШUTOVA. — СПб., 2009. — 336 с.

6. Флейшман А.Н. // Медленные колебательные процессы в организме человека: теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике: сб. науч. тр. симпозиума. — Новокузнецк, 1997. — С. 24–42.

7. Флейшман А.Н., Кораблина Т.В., Петровский С.А., Мартынов И.Д. // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2014. — Т. 22, № 1. — С. 55–70.

REFERENCES

1. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. // Social and hygienic approaches in solving fundamental and applied problems of modern medicine. In: Zakharenkov V.V., ed. Proceedings of 49 scientific and practical conference with international participation «Hygiene, public health organization and occupational diseases» and seminar «Topical problems of contemporary occupational pathology». — Novokuznetsk, 2014. — P. 47–53 (in Russian).

2. Martynov I.D., Fleishman A.N. // Vestnik nauki Sibiri. — 2015. — 1 (15). — P. 303–313 (in Russian).

3. Mikhailov V.M. Variability of heart rhythm. Practical experience. — Ivanovo, 2000. — 200 p. (in Russian).

4. E.I. Chazov, ed. Manual on cardiology in 4 vol. Vol. 1. Physiology and pathophysiology of cardiovascular system. — Moscow, 2014. — 395 p. (in Russian).

5. Shutov S.B., ed. Syncopal conditions in clinical practice. — St-Petersburg, 2009. — 336 p. (in Russian).

6. Fleishman A.N. Slow oscillation processes in human body: theory, practical application in clinical medicine and prevention. Collection of scientific papers of symposium. — Novokuznetsk, 1997. — P. 24–42 (in Russian).

7. Fleishman A.N., Korablina T.V., Petrovsky S.A., Martynov I.D. // Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Prikladnaya nelineynaya dinamika. — 2014. — Vol 22. — 1. — P. 55–70 (in Russian).

8. Moya A., Sutton R., Ammirati F. et al. // Eur Heart J. — 2009. — Vol. 30, № 21. — P. 2631–2671.

9. Olde Nordkamp LAR, van Dijk N., Ganzeboom K.S. et al. // Am J Emerg Med. — 2009. — Vol. 27. — P. 271–279.

Поступила 16.02.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартынов Илья Дмитриевич (Martynov I.D.),
науч. сотр. лаб. физиологии медленных волновых проц. ФГБНУ «НИИ КПГПЗ». E-mail: mart-nov@yandex.ru.

Флейшман Арнольд Наумович (Fleishman A.N.),
зав. лаб. физиологии медленных волновых проц. ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail: anf937@mail.ru.

А.Г. Горохова¹, Н.А. Мартынова¹, Е.П. Колова²**К ВОПРОСУ О ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА**¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23, ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041² Новокузнецкий институт (ф-ал) Кемеровского государственного университета, 6, ул. Кузнецова, Новокузнецк, Россия, 654041

В эксперименте изучен риск возможного токсического действия на организм лекарственных препаратов — производных 1,4-бензодиазепина — при однократном и многократном поступлении внутрьжелудочно, ингаляционно, эпикутанно. Даны рекомендации по гигиеническому нормированию производных 1,4-бензодиазепина — алпразолама, диазепама, мезапама и нозепама. Результаты исследования легли в основу обоснования ориентировочного безопасного уровня воздействия алпразолама на уровне 0,1 мг/м³, диазепама на уровне 0,2 мг/м³, мезапама на уровне 0,3 мг/м³ и нозепама на уровне 1,0 мг/м³ в воздухе рабочей зоны.

Ключевые слова: производные 1,4-бензодиазепина, токсичность, ориентировочный безопасный уровень воздействия.

L.G. Gorokhova¹, N.A. Martynova¹, E.P. Kolova². **On hygienic regulation of benzodiazepines**

¹ FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

² Novokuznetsk Institute (Branch) of Kemerovo State University, 6, Kuznetsov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

Experimental studies covered risk of possible toxic influence by medications — derivatives of 1.4-benzodiazepine — in single and multiple intake by intragastric way, inhalation and skin application. The authors give recommendations on hygienic regulation of 1.4-benzodiazepine derivatives — alprazolam, diazepam, mezapam and nozepam. The study results served as a base for specifying approximate safe level of exposure to alprazolam at level of 0.1 mg/m³, diazepam — 0.2 mg/m³, mezapam — 0.3 mg/m³ and nozepam at level of 1.0 mg/m³ in the air of workplace.

Key words: 1.4-benzodiazepine derivatives, toxicity, approximate safe level of exposure.

Основная задача медицины труда — сохранение и укрепление состояния здоровья работающего населения. Инструментами для решения этой важной медико-социальной задачи являются: разработка и внедрение мероприятий по созданию благоприятных и безопасных условий труда; предупреждение развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний; научное обоснование и практическое внедрение новых медицинских технологий, направленных на сохранение здоровья трудящихся [4].

Одним из ключевых направлений медицины труда является гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, которое осуществляется на основе экспериментального изучения их токсичности [5,8].

Бензодиазепиновые соединения — большая группа синтетических органических соединений, образованных путем соединения бензольной и диазепиновой кольцевых систем. Производные бензодиазепина оказывают анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее, антиконвульсивное и антипароксизмальное действие. Популярность их применения объясняется эффективностью, широким терапевтическим спектром и относительной безопасностью даже в комбинации с другими препаратами [9,12]. Для клинического применения предложено большое количество их произ-

водных. В настоящее время в медицинской практике применяются более 50 препаратов — производных бензодиазепина.

В процессе получения данных препаратов возможно попадание субстанции препаратов в воздух рабочей зоны [3]. Контакт работающих с данными веществами при отсутствии сведений об их токсичности явился основой для проведения исследований токсических свойств четырех лекарственных препаратов (диазепам, нозепам, мезепам, алпразолам) — производных 1,4-бензодиазепина с обоснованием гигиенических нормативов для них в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы исследования. Был выполнен комплекс токсикологических, физиологических, биохимических, патоморфологических и статистических исследований. Токсические свойства соединений изучали в опытах на 140 беспородных и 220 линейных мышах, 1035 крысах, 140 морских свинках, 9 кроликах и 15 собаках, содержащихся в стандартных условиях вивария и прошедших карантин. В опытах моделировали различные режимы (однократный, повторный, хронический) и способы воздействия (внутрижелудочный, ингаляционный, эпикутанный). Эксперименты выполняли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения России

№ 267 от 19.06.2003 г.). Постановка опытов, питание и содержание животных соответствовали требованиям «Методических указаний к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163–80).

Определялись средние смертельные дозы, порог острого однократного действия, раздражающее действие на кожу и слизистые, кумулятивная, аллергенная, эмбриотоксическая активность.

Острая токсичность нозепама, алпрозолама, мезапама и диазепама изучена в опытах на белых мышах и крысах при однократном внутрижелудочном введении в виде 20% раствора на растительном масле в дозах от 300 до 7000 мг/кг. Динамику выживаемости и развития признаков интоксикации регистрировали в течение 14 дней.

Изучение местного раздражающего действия на кожу и кожно-резорбтивного эффекта проведено при аппликациях изучаемых веществ в виде 30% мази на вазелиновой основе на кожу крыс и морских свинок с последующей оценкой реакции кожи и общего состояния животных. Изучение местного действия на слизистые оболочки глаз проводили на кроликах при внесении веществ в нативном виде однократно в конъюнктивальный мешок правого глаза животных.

Изучение сенсibilизирующего действия проводилось методом многократных эпикутанных аппликаций и методом воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа по Черноусову [10].

Способность веществ кумулировать в организме определяли по методу Лима с последующим вычислением коэффициента кумуляции.

О характере токсического действия веществ в подостром эксперименте (введение $0,1 \text{ LD}_{50}$ в течение четырех недель) судили по результатам биохимических, гематологических и патоморфологических исследований.

При ингаляционном воздействии в опытах на крысах для всех соединений устанавливали порог острого однократного действия (Lim_{ac}). Пороговость эффекта определяли, используя маркерные показатели, выявленные в подостром эксперименте.

Эмбриотоксические свойства лекарственных препаратов — производных 1,4-бензодиазепамина — исследовали методом учета частоты доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках крыс.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistic for Windows 6.0». Величину ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) рассчитывали по уравнениям, рекомендованным методическими указаниями 1.1.726–98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны».

Результаты исследования. Основные параметры токсикометрии производных 1,4-бензодиазепамина приведены в табл. 1. Из таблицы видно, что по величинам средних смертельных доз (LD_{50}) согласно требованиям ГОСТ 12.1.007–76 изученные соединения относятся к умеренно опасным веществам (III класс опасности). Существенных различий в видовой и половой чувствительности к веществам у животных не отмечено.

Клиника острого отравления характеризовалась снижением двигательной активности, миорелаксацией, дискоординацией движений, клонико-тоническими судорогами, снижением температуры тела и гибелью животных в течение первых трех суток.

Опыты показали, что все препараты оказывали слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. Диазепам оказывал слабое раздражающее действие на кожу. Нозепам, алпрозолам и мезапам кожно-резорбтивным и раздражающим действием на кожу не обладали.

Сенсibilизирующего действия у изученных соединений выявлено не было.

При изучении способности веществ кумулировать в организме установлено, что нозепам и диазепам обладают слабой, мезапам — средней, а алпрозолам — выраженной способностью к кумуляции (см. табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что для достижения сходных эффектов при введении изучаемых веществ требуется меньшее суммарное количество алпрозолама по сравнению с другими пре-

Таблица 1

Основные показатели токсикометрии производных 1,4-бензодиазепинов

Показатель токсикометрии		Нозепам	Алпрозолам	Мезапам	Диазепам
LD_{50} , мг/кг, внутривенно	крысы-самцы	9000	1600	–	2200
	крысы-самки	–	–	2235	–
	мыши-самцы	3830	530	762	660
	мыши-самки	4060	520	1216	600
Коэффициент видовых различий		2,3	3,0	1,8	3,3
Коэффициент половой чувствительности		1,1	1,0	1,6	1,1
Коэффициент кумуляции		>5	1,95	4,9	>5
Lim_{ac} , мг/м ³		43,7	13,8	4,0	2,03
Раздражающее действие на кожу		нет	нет	нет	слабое
Раздражающее действие на глаз		слабое	слабое	слабое	слабое
Сенсibilизирующее действие		нет	нет	нет	нет

паратами изучаемой группы. Наличие функциональной кумуляции говорит о возможности токсического эффекта при длительном воздействии малых доз бензодиазепиновых соединений, что необходимо учитывать при рекомендации гигиенических нормативов для воздуха рабочей зоны, так как при работе с данными веществами велика опасность возникновения хронического отравления.

При изучении токсического действия веществ в подостром эксперименте клинические проявления отравления наиболее ярко были выражены при затравке алпразоламом и характеризовались снижением двигательной активности, брадикардией, снижением ректальной температуры, нарушением координации движений.

При исследовании периферической крови у крыс в процессе затравки изучаемыми веществами выявлено снижение содержания гемоглобина, свидетельствующее о наличии у животных явлений гемической гипоксии.

Изменения биохимических показателей крови при введении всех веществ были однотипны (табл. 2). При сохранении физиологического уровня общего белка, тимоловая проба оказалась сниженной в 1,3 раза (увеличение уровня альбуминов на фоне снижения содержания глобулинов), что свидетельствует о наличии диспротеинемии.

Печень занимает ключевые позиции в поддержании гомеостаза организма, особенно в условиях острой и хронической интоксикации. Два фермента, катализирующие реакции трансаминирования, — аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — используются в качестве индикаторов патологических изменений печени.

Интоксикация мезапамом и нозепамом не вызвала изменения активности ферментов в сыворотке. Введение алпразолама в организм вызывало стойкое достоверное снижение активности АлАТ в сыворотке крови, коррелирующее с повышением активности АсАТ. Рассогласованность между активностью аминотрансфераз при интоксикациях, не вызывающих массового цитолиза гепатоцитов, в большей степени отражает состояние проницаемости мембран клеток, чем функциональное состояние органа в целом. Поступление в организм диазепама вызывало, напротив, полуторакратное повышение активности АлАТ и такое же снижение активности АсАТ. Соотношение трансаминаз обеспечивает жесткий параметр гомеостаза — уровень глюкозы и является маркером работы митохондрий и углеводного обмена на стадии усиленного глюконеогенеза, что подтверждается достоверным увеличением концентрации в сыворотке крови глюкозы и увеличением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,5 раза.

Поступление в течение четырех недель в организм бензодиазепиновых соединений сопровождалось достоверным повышением содержания в крови белка острой фазы воспаления — церулоплазмينا, обладающего супероксиддисмутазной активностью. Его содержание увеличивается при активации процессов свободнорадикального окисления и начале воспаления, как правило, на фоне снижения антиоксидантной защиты [2,6], что подтверждается в наших экспериментах достоверным снижением активности каталазы — важнейшего компонента антиоксидантной системы.

При ЭКГ-исследовании животных, подвергшихся воздействию алпразолама и нозепама, выявлено уре-

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при подострой интоксикации производными 1,4-бензодиазепинов ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных	Мезапам	Нозепам	Алпразолам	Диазепам
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	1,38±0,66	1,47±0,11	0,93±0,06*	0,53±0,03**
	контроль	1,43±0,08	1,53±0,025	0,76±0,05	0,80±0,08
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	0,66±0,053	0,89±0,11	0,60±0,02**	0,76±0,03*
	контроль	0,77±0,067	0,8±0,04	0,75±0,01	0,52±0,10
Активность ЛДГ, ммоль/(ч·л)	опыт	—	10,2±0,95	9,2±2,0	11,9±0,59*
	контроль	—	8,2±0,92	7,8±1,03	8,6±1,02
Глюкоза, ммоль/л	опыт	5,33±0,17	5,85±0,17	6,50±0,33*	6,28±0,17*
	контроль	5,28±0,25	5,70±0,17	5,36±0,28	5,43±0,31
Общий белок, г/л	опыт	71,3±1,82	73,9±1,82	77,8±2,18	76,7±1,75
	контроль	71,1±1,45	75,4±2,17	78,6±1,80	75,6±3,39
Тимоловая проба, ед.	опыт	3,2±0,18*	—	3,2±0,16**	2,4±0,26*
	контроль	3,8±0,11	—	4,0±0,21	3,2±0,2
Активность каталазы, %	опыт	52,3±4,25**	59,8±7,65	58,2±4,69*	43,6±8,32*
	контроль	69,8±4,02	72,6±6,02	71,3±3,01	70,4±5,03
Концентрация церулоплазмينا, мг/л	опыт	287,2±9,2*	—	265,3±12,6*	382,3±16,6**
	контроль	247,6±8,5	—	230,5±1,4	268,9±9,0

Примечания: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$ (достоверные отличия по отношению к контрольной группе животных).

жение частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение продолжительности интервала QT и зубца P, что свидетельствует о нарушениях внутрижелудочковой проводимости и увеличении продолжительности реполяризации кардиомиоцитов.

При микроскопическом исследовании на срезах ткани печени опытных крыс всех четырех групп наблюдались выраженные дистрофические изменения. В отдельных участках печени животных, затравленных алпрозоламом, имелись мелкофокусные мультилокулярные некрозы, которые захватывают группы гепатоцитов в количестве 5–7. В почках животных всех групп изменения были однотипными в виде диффузных дистрофических изменений нефроэпителия.

Известен молекулярный механизм центрального действия бензодиазепиновых препаратов, который определяется взаимодействием молекул со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами в субсинаптической мембране нейронов [11]. В тканях головного мозга животных всех экспериментальных групп обнаружены диффузно-дистрофические изменения нейронов, зональное выпадение отдельных нейронов, глиальные рубцы, гиперхроматоз части нейронов, пикноз отдельных ядер и рексис отдельных клеток. Отмечались признаки отека мягких мозговых оболочек. Патоморфологические исследования диагностируют возможность возникновения клинически значимых необратимых поражений гепаторенальной системы и нарушения мозговой функции при воздействии на организм 1,4-бензодиазепинов.

Таким образом, повторное внутрижелудочное введение производных 1,4-бензодиазепина способствует формированию в организме подопытных животных комплекса морфофункциональных изменений, свидетельствующих об общетоксическом характере их действия с преимущественным вредным влиянием на функциональное состояние гепаторенальной системы и ЦНС. Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями о возможности поражения печени при использовании бензодиазепинов. Известны случаи хронического отравления данными препаратами в клинической практике. У ряда пациентов, принимавших бензодиазепины в течение длительного времени, выявлялись нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы [1,11].

В условиях моделирования хронической интоксикации изучаемыми препаратами на беспородных собаках в течение пяти недель при внутрижелудочном поступлении препарата наблюдались изменения состояния печени, подтверждающиеся результатами морфологического исследования, идентичные таковым при подостром эксперименте на крысах (жировая инфильтрация гепатоцитов).

При ингаляционном воздействии были определены величины Lim_{ac} для изученных веществ, представленные в табл. 1. По величине Lim_{ac} более токсичными оказались диазепам и мезапам, пороговые

концентрации для которых равны 2,03 и 4,0 мг/м³ соответственно.

Анализ исследования эмбриотоксических свойств производных 1,4-бензодиазепина свидетельствует, что внутрижелудочное воздействие изучаемых веществ не оказало повреждающего действия на семенники и сперматозоиды. Увеличения постимплантационной гибели эмбрионов не наблюдалось ни на одной из стадий сперматогенеза, что согласуется с литературными данными, согласно которым бензодиазепины не обладают выраженными мутагенными свойствами [7].

Выводы. 1. Полученные экспериментальные данные послужили основой для гигиенического регламентирования изученных производных 1,4-бензодиазепина. Результаты исследования легли в основу обоснования ОБУВ алпрозолама на уровне 0,1 мг/м³, диазепам на уровне 0,2 мг/м³, мезапам на уровне 0,3 мг/м³ и нозепам на уровне 1,0 мг/м³ в воздухе рабочей зоны, которые законодательно утверждены Минздравом РФ (ГН 2.2.5.2308–07). 2. Сведения о токсичности производных 1,4-бензодиазепина включены в промышленные регламенты и используются для контроля за качеством производственной среды с целью создания безопасных условий труда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 12)

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 06, № 4. — С. 68–72.
2. Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Мартынова Н.А., Бугаева М.С. // Медицина в Кузбассе. — 2013. — № 1. — С. 38–44.
3. Горохова Л.Г., Суржиков Д.В., Михайлова Н.Н., Мартынова Н.А. // Бюлл. Вост.-Сиб. НЦа Сиб. отд. РАМН. — 2013. — № 3 (91), Часть 2. — С. 57–60.
4. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П. // Мед. труда и пром. эколог. — 2013. — № 6. — С. 7–12.
5. Измеров Н.Ф. // Мед. труда и экология человека. — 2015. — № 2 (2). — С. 5–12.
6. Илюкевич Г.В., Смирнова Л.А. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. — 2002. — № 2. — С. 23–25.
7. Кузденбаева Р.С., Байкешева Г.Е. // Репродуктивная медицина. — 2011. — № 3–4 (08–09). — С. 49–63.
8. Рукавишников В.С., Соседова Л.М. // Мед. труда и пром. эколог. — 2013. — № 3. — С. 1–6.
9. Точилов В.А. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — № 4. — С. 54–59.
10. Черноусов А.Д. // Гиги. труда и профзаболеваний. — 1987. — № 6. — С. 45–47.
11. Ястребов Д.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — № 1 (14) — С. 62–68.

REFERENCES

1. Avedisova A.S., Yastrebov D.V. // Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. — 2004. — Vol 6. — 4. — P. 68–72 (in Russian).
2. Gorokhova L.G., Bondarev O.I., Martynova N.A., Bugaeva M.S. // Meditsina v Kuzbasse. — 2013. — P. 38–44 (in Russian).

3. Gorokhova L.G., Surzhikov D.V., Mikhaylova N.N., Martynova N.A. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN. — 2013. — 3 (91). — Part 2. — P. 57–60 (in Russian).

4. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Kuz'mina L.P. // Industr. med. — 2013. — 6. — P. 7–12 (in Russian).

5. Izmerov N.F. // Med. truda i ekologiya cheloveka. — 2015. — 2 (2). — P. 5–12 (in Russian).

6. Ilyukovich G.V., Smirnova L.A. // Vestsi NAN Belarusi. Ser. med-biyal. navuk. — 2002. — 2. — P. 23–25 (in Russian).

7. Kuzdenbaeva R.S., Baykesheva G.E. // Reproduktyvnaya meditsina. — 2011. — 3–4 (8–9). — P. 49–63 (in Russian).

8. Rukavishnikov V.S., Sosodova L.M. // Industr. med. — 2013. — 3. — P. 1–6 (in Russian).

9. Tochilov V.A. // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. — 2006. — 4. — P. 54–59 (in Russian).

10. Chernousov A.D. // Gig. truda i profzabolevaniy. — 1987. — 6. — P. 45–47 (in Russian).

11. Yastrebov D.V. // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. — 2012. — 1 (14). — P. 62–68 (in Russian).

12. Pollack M.H. // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — Vol. 62, Suppl. 19. — P. 20–25.

Поступила 29.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Горохова Лариса Геннадьевна (Gorokhova L.G.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ»,
канд. биол. наук. E-mail: ponomarikova@mail.ru.

Мартынова Нина Андреевна (Martynova N.A.),
ст. науч. сотр. лаб. прикл. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ
КПППЗ», к.м.н. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.

Колова Екатерина Павловна (Kolova E.P.),
ст. 3-го курса биолого-химического профиля естественно-
географического ф-та Новокузнецкого института (филиала) КГУ. E-mail: fiskaf@mail.ru.

УДК 613.6

А.М. Олещенко, В.В. Захаренков, Д.В. Суржигов, В.В. Кислицына, Т.Г. Корсакова

ОЦЕНКА РИСКА НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

В статье представлены результаты оценки рисков: хронической интоксикации; острых токсических эффектов; канцерогенного; развития профессиональных заболеваний пылевой этиологии. Выявлено, что наиболее высокие уровни риска хронической интоксикации и канцерогенного риска имеют работники угольных разрезов. Наиболее опасной является профессия машиниста тепловозов. Высокий риск профессионального заболевания пылевой этиологии отмечается у работников электросталеплавильного и рельсобалочного производств. Наиболее опасны профессии сталеваров электропечей, подручных сталевара, машинистов крана, вальцовщиков стана горячей прокатки, нагревательщиков металла. Выявлены загрязняющие вещества, вносящие наибольший вклад в формирование риска для здоровья работников.

Ключевые слова: промышленные предприятия, условия труда, риск, профессиональная заболеваемость.

A.M. Oleshchenko, V.V. Zakharenkov, D.V. Surzhikov, V.V. Kislitsyna, T.G. Korsakova. **Evaluation of health risk in industrial workers**

FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

The article presents results of evaluating chronic intoxication risks, acute toxic effects risk, carcinogenic risk and risk of occupational diseases due to dust. Findings are that the highest risk levels for chronic intoxication and carcinogenic risk are seen in coal open cast miners. The most dangerous occupation is diesel locomotive operator. High risk of occupational disease due to dust is seen in electric steel-making, rail and structural steel production. The most dangerous occupations are electric furnace melters, melter assistants, crane operators, hot rolling operators, metal heaters. The authors revealed chemical pollutants making maximal contribution into formation of health risk for workers.

Key words: industrial enterprises, work conditions, risk, occupational morbidity.

Одним из основных направлений научной деятельности ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» является гигиеническая оценка социальных, экологических и производственных факторов риска.

водственных условий на территории Сибири с разработкой эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации профессиональных, производственно обусловленных и общесоматических заболеваний у работающего населения [3].

Анализ накопленного зарубежного опыта свидетельствует, что концепция риска, которая в настоящее время принята в большинстве стран мира, представляется наиболее надежным аналитическим инструментом, позволяющим определить факторы риска для здоровья человека [2].

Среди территориальных единиц Сибирского федерального округа крайне негативная ситуация по состоянию профессиональной заболеваемости сложилась в Кемеровской области, превышая аналогичные данные по России. Высокий уровень профессиональной заболеваемости формируется при таких видах экономической деятельности, как добыча топливно-энергетических полезных ископаемых, металлургическое производство и производство готовых металлических изделий. В Кемеровской области показатели профессиональной заболеваемости среди работающих в угольной промышленности имеют постоянную тенденцию к росту и превышают значение показателя среди работников этой отрасли по России в целом в 2,4 раза [4].

Все это диктует необходимость, наряду с традиционными подходами к анализу причин, условий и обстоятельств развития профессиональной патологии, использовать методологию оценки рисков.

Цель исследования: оценка риска нарушения здоровья работников угольных разрезов и металлургического производства юга Кузбасса.

Материалы и методы. Для оценки загрязнения воздуха рабочей зоны металлургического производства и угольных разрезов использованы методы измерения концентрации токсичных веществ в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.016–79 «ССБТ. Общие требования к методикам измерения концентрации вредных веществ», ГОСТ 12.1.005–88 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны», ГОСТ 12.014–84 «ССБТ. Метод измерения концентраций вредных веществ индикаторными трубками», методическим указаниям (МУ; выпуски 1985–2005 гг.) по измерению концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиеническая оценка содержания токсичных веществ и аэрозолей в воздухе рабочей зоны проводилась согласно ГН 2.2.5.1313–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», ГН 2.2.5.1314–03 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

Оценка риска острых токсических эффектов, связанных с максимальными концентрациями вредных веществ в воздухе рабочей зоны, проводилась с использованием логарифмических зависимостей между кратностями превышения ПДК воздуха рабочей зоны

и вероятностью острого токсического эффекта [1]. Суммарный риск острых токсических эффектов при комбинированном воздействии токсичных веществ воздуха рабочей зоны определяется максимальным риском отдельной примеси среди всех воздействующих ингредиентов. Оценка риска хронической интоксикации, связанного со среднесменными концентрациями загрязняющих веществ, осуществлялась с использованием экспоненциальных зависимостей между кратностью превышения ПДК и вероятностью хронического токсического эффекта [7]. Суммарный риск хронической интоксикации устанавливался с использованием правила умножения вероятностей, в котором в качестве множителя выступают не величины риска здоровью от отдельных вредных веществ воздуха рабочей зоны, а значения, характеризующие вероятность его отсутствия. Канцерогенный риск для работников промышленных предприятий определялся с использованием линейных зависимостей, учитывающих дозы канцерогенных веществ при определенном стаже работы, величину стандартизованной оценки продолжительности жизни и факторов-потенциалов канцерогенного эффекта [5]. Риск профессионального заболевания при воздействии аэрозолей воздуха рабочих зон вычислялся с использованием линейных зависимостей, включающих такие показатели, как среднесменные концентрации взвешенных веществ в воздухе рабочих мест, стаж работы, объем дыхания в течение смены, а также число смен в году [6].

Результаты. Электросталеплавильный процесс — процесс изготовления стали в электрических дуговых печах из стального лома и из жидкого полупродукта, который готовится в конвертерах. В процессе производства в воздух рабочей зоны выделяются взвешенные вещества, оксид углерода, оксиды азота и серы, величина которых зависит от сырья, режима и интенсификаторов плавки. Рельсобалочное производство — способ обработки металлов давлением, состоящий в обжатии их между вращающимися валками рельсобалочного прокатного стана. При производстве рельсового проката в воздух рабочей зоны выбрасываются как взвешенные вещества, так и оксиды серы, азота и углерода, а также сероводород.

Основными источниками выделения токсичных веществ в атмосферу угольных разрезов и воздух рабочей зоны являются взрывные работы, процессы окисления и горения полезных ископаемых, выделение газов из пород и межпластовых вод. Источниками поступления токсичных веществ в атмосферу являются также работающие дизельные двигатели карьерных самосвалов, тепловозов, бульдозеров, грейдеров, погрузочных машин.

Выхлопы дизельных двигателей технологического автотранспорта представляют собой сложную смесь различных газов, содержащую оксид углерода, оксиды азота, альдегиды, углеводороды, пары воды, сажу, сера диоксид при наличии в топливе серы. Наряду с отработавшими газами, в воздух кабин машин транс-

портного и производственного назначения могут поступать пары бензина, керосина, дизельного топлива.

Риск хронической интоксикации, связанный с загрязнением воздуха рабочих зон электросталеплавильного производства, определялся по среднесменным концентрациям загрязняющих веществ. Установлено, что при воздействии токсичных веществ воздуха рабочей зоны данного производства в течение 25 лет у работников в зависимости от производственно-профессиональной группы величина риска находится в пределах от 0,426 до 0,718 (в долях единицы). Максимальные уровни риска отмечаются в таких производственно-профессиональных группах, как сталевар и подручный сталевара электрической печи, сталевар установки внепечной обработки стали и машинист крана металлургического производства. Минимальные уровни риска характеризуют работу следующих специальностей: подручный сталевара печи по подготовке ферросплавов, обработчик поверхностных пороков металла, слесарь-ремонтник и огнеупорщик. Наиболее опасным токсичным веществом в воздухе рабочей зоны электросталеплавильного производства является диоксид азота, удельный вес которого в риске хронической интоксикации составляет 29,20–35,59% (в зависимости от производственно-профессиональной группы). Второе по значимости токсичное вещество, обуславливающее данный тип риска, — сероводород, удельный вес которого колеблется от 14,10% до 31,15%; далее следуют диоксид серы — 21,65–30,36%, взвешенные вещества — 14,61–19,30%, оксид углерода — 1,57–2,48%.

При воздействии в течение 25 лет воздуха рабочей зоны рельсобалочного производства, загрязненного токсичными веществами, у 50–80% работников проявляются симптомы хронической интоксикации. Максимальные уровни риска отмечаются на рабочих местах следующих производственно-профессиональных групп: оператор поста управления, машинист крана металлургического производства, нагревательщик металла, шлифовальщик проб. Минимальные уровни риска характеризуют условия труда таких специальностей как токарь, сортировщик-сдатчик металла, слесарь-ремонтник, правильщик проката. Удельный вес загрязняющих веществ в риске хронической интоксикации у основных производственно-профессиональных групп рельсобалочного производства следующий: сероводород — 38,71–49,42%, диоксид серы — 26,14–33,17%, диоксид азота — 13,42–27,41%, взвешенные вещества — 3,74–10,62%, оксид углерода — 0,89–1,17%. Таким образом, наиболее опасным веществом, обуславливающим риск хронической интоксикации работающих в производственно-профессиональных группах рельсобалочного производства, является сероводород, с которым может быть связано до половины значения риска.

Риск острых токсических эффектов, связанный с загрязнением воздуха рабочих зон электросталеплавильного производства, вычислялся по максимальным

концентрациям загрязняющих веществ. Суммарный уровень риска при комбинированном воздействии токсичных веществ определялся максимальным риском отдельной примеси среди всех воздействующих ингредиентов. Величина риска по производственно-профессиональным группам электросталеплавильного производства колебалась от 0,242 до 0,382 (в долях единицы). Максимальные уровни риска отмечены на рабочих местах таких производственно-профессиональных групп, как машинист крана металлургического производства, сталевар и подручный сталевара электрической печи, машинист завалочной машины. Минимальные уровни риска характеризуют условия труда следующих специальностей: обработчик поверхностных пороков металла, подручный сталевара печи по подготовке ферросплавов. Опасным токсичным веществом, максимальные концентрации которого могут обуславливать значительные уровни риска острых токсических эффектов у работников электросталеплавильного производства, является диоксид азота. Риск воздействия данного загрязнителя находится в пределах от 0,115–0,242 в зависимости от производственно-профессиональной группы.

Уровень риска острых токсических эффектов, связанного с загрязнением воздуха рабочих зон рельсобалочного производства на рабочих местах, лимитируется значениями от 0,184 до 0,309. Загрязнителями, индуцирующими данный уровень риска, являются взвешенные вещества. Риск острых токсических эффектов, обусловленный воздействием диоксида азота, колеблется от 0,067 до 0,136 долей единицы. Максимальные уровни риска отмечены на рабочих местах огнеупорщика и машиниста крана металлургического производства. Минимальные уровни риска острых токсических эффектов характеризуют условия труда таких производственно-профессиональных групп рельсобалочного производства как шлифовальщик и токарь.

Риск профессионального заболевания пылевой этиологии у основных производственно-профессиональных групп электросталеплавильного производства вычислялся по среднесменным концентрациям взвешенных веществ на период воздействия в 25 лет. Величина риска установлена на уровне 0,228–0,418%, превышение уровня приемлемого риска составило 2,28–4,18 раза (при значении приемлемого риска 0,1%). Наибольшие уровни данного типа риска регистрируются на рабочих местах машиниста крана металлургического производства, сталевара и подручного сталевара электрической печи, машиниста завалочной машины и сталевара установки внепечной обработки стали; минимальные — подручного сталевара печи по подготовке ферросплавов, обработчика поверхностных пороков металла и огнеупорщика.

Риск профзаболевания пылевой этиологии у основных производственно-профессиональных групп рельсобалочного производства отмечался на уровне 0,1–0,244%, превышение приемлемого риска достига-

ло 2,44 раза. Наибольшие уровни риска наблюдаются на рабочих местах огнеупорщика, машиниста крана металлургического производства и шлифовщика; минимальные — шлифовальщика проб, слесаря-ремонтника и сортировщика-сдатчика металла.

Риск хронической интоксикации для работников угольных разрезов при стаже 25 лет, связанный с загрязнением воздуха рабочих зон взвешенными и токсичными примесями, установлен как 0,28–0,602 (в долях единицы). Максимальный уровень риска отмечается на рабочих местах машинистов тепловозов ОПЭ–1 и ТЭМ–2, а также на рабочем месте водителя самосвала БелАз грузоподъемностью 30–42 т; минимальный — на рабочих местах машинистов дрезин, ж/д крана и мотовоза. Наибольший вклад в формирование хронической опасности для здоровья, связанной с загрязнением воздуха рабочих зон, вносят взвешенные вещества (31,3–51,7% в зависимости от производственно-профессиональной группы) и формальдегид (27,2–57,8%). Удельный вес сажи в риске находится в пределах от 6,1 до 17,0%, диоксида азота — от 2 до 7,5%, оксида углерода — от 3 до 6,7%, диоксида серы — от 0,9 до 2,3%.

Риск острых токсических эффектов, связанный с максимальными уровнями загрязнения воздуха рабочих зон угольных разрезов, для работников, имеющих 25-летний стаж, определен как 0,02–0,036 (в долях единицы). Почти по всем производственно-профессиональным группам суммарный риск острых токсических эффектов определяется максимальным загрязнением воздуха рабочих зон взвешенными веществами. Исключение составляет производственно-профессиональная группа машинист тепловоза ОПЭ–1, уровень риска для которой формируется максимальным загрязнением воздуха рабочей зоны формальдегидом.

Суммарный канцерогенный риск от загрязнения воздуха рабочих зон угольных разрезов для работников различных производственно-профессиональных групп составил от $3,18 \times 10^{-4}$ до $1,03 \times 10^{-3}$. Удельный вес сажи в канцерогенном риске определен как 25,2–56,6%, формальдегида — 43,4–74,8%. Максимальный уровень канцерогенного риска отмечается на рабочем месте машиниста тепловоза ОПЭ–1 и формируется высоким уровнем загрязнения воздуха рабочей зоны формальдегидом. Минимальный уровень канцерогенного риска отмечается на рабочих местах машинистов дрезин, ж/д крана и мотовоза.

Выводы. 1. Риск хронической интоксикации работников электросталеплавильного и рельсобалочного производства, связанный с загрязнением воздуха рабочей зоны взвешенными и токсичными веществами, составляет 0,42–0,82 (в долях единицы). Риск острых токсических эффектов установлен у работников основных профессий как 0,18–0,38 (в долях единицы), который определяется высоким содержанием взвешенных веществ в воздухе рабочей зоны. Риск профессионального заболевания пылевой этиологии у работников отмечается на уровне 0,1–0,4%, что превышает уровень приемлемого риска. Наибольший уровень опасности от токсичных и

взвешенных веществ регистрируется у сталеваров электропечей, подручных сталевара, машинистов крана, вальцовщиков стана горячей прокатки, нагревательных металла. 2. Работники угольных разрезов при стаже 25 лет имеют высокий уровень риска хронической интоксикации — 0,28–0,6; канцерогенного риска — $3,18 \times 10^{-4}$ – $1,03 \times 10^{-3}$. Риски хронической интоксикации и острых токсических эффектов формируются загрязнением воздуха рабочих зон взвешенными веществами и формальдегидом, канцерогенный риск — загрязнением формальдегидом и сажей. Наиболее опасными производственно-профессиональными группами по уровню профессионально обусловленного риска для здоровья являются машинисты тепловозов ОПЭ–1 и ТЭМ–2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. — М.: Эдиториал УРСС, 1999. — 256 с.
2. Данилов И.П., Захаренков В.В., Олещенко А.М. // Гиг. и санит. — 2007. — № 3. — С. 49–50.
3. Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. // Мед. труда и пром. эколог. — 2013. — № 1. — С. 6–10.
4. Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. // Бюлл. Вост.-Сиб. НЦ Сиб. отд. РАМН. — 2012. — № 5–2 (87). — С. 141–145.
5. Мастерз Дж.М. Оценка риска. Введение в экологическую технику и науку, 1991. — № 1. — 28 с.
6. Михайлуц А.П., Першин А.Н., Цигельник М.И. и др. Расчет индивидуальных рисков профессиональных хронических заболеваний и отравлений, безопасного стажа работы: методические рекомендации. — Кемерово, 2000. — 28 с.
7. Олещенко А.М., Суржиков Д.В., Большаков В.В. и др. Оценка влияния производственных факторов на здоровье работающих на предприятиях угольной промышленности и теплоэнергетики: методические рекомендации. — Кемерово, 2003. — 28 с.

REFERENCES

1. Bol'shakov A.M., Krut'ko V.N., Putsillo E.V. Evaluation and management of risks concerning environmental influence on public health. — Moscow: Editorial URSS, 1999. — 256 p (in Russian).
2. Danilov I.P., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M. // Gig. i sanit. — 2007. — 3. — P. 49–50 (in Russian).
3. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. // Industr. med. — 2013. — 1. — P. 6–10 (in Russian).
4. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN. — 2012. — 5–2 (87). — P. 141–145 (in Russian).
5. Masters J.M. Risk evaluation. Vvedenie v ekologicheskuyu tekhniku i nauku, 1991. — 1. — 28 p (in Russian).
6. Mikhayluts A.P., Pershin A.N., Tsigel'nik M.I., et al. Calculation of individual risks of occupational chronic diseases and intoxications, safe length of service: methodic recommendations. — Kemerovo, 2000. — 28 p (in Russian).

7. Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., Bol'shakov V.V., et al. Evaluation of occupational factors influence on health of workers engaged into coal industry and heat power engineering: methodic recommendations. — Kemerovo, 2003. — 28 p (in Russian).

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Олещенко Анатолий Михайлович (Oleshchenko A.M.),
зам. дир. по науч. раб., нач. отд. экологии человека ФГБНУ
«НИИ КПГПЗ», д-р мед. наук. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.

Захаренков Василий Васильевич (Zakharenkov V.V.),
дир. ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail:
vasiliy.zaharenkov@mail.ru.

Суржиков Дмитрий Вячеславович (Surzhikov D.V.),
зав. лаб. прикл. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», д-р биол. наук, доцент. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.

Кислицына Вера Викторовна (Kislitsyna V.V.),
зав. лаб. экол. и гиг. окр. среды ФГБНУ «НИИ КПГПЗ»,
канд. мед. наук. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.

Корсакова Татьяна Георгиевна (Korsakova T.G.),
вед. науч. сотр. лаб. прикл. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ
КПГПЗ», канд. биол. наук. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.

УДК 546,57:539.2:616.8–091.8

Е.А. Титов^{*1}, М.А. Новиков¹, Л.М. Соседова²

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ CASPASE-3 И BCL-2, КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ АРГЕНТУМАРАБИНОГАЛАКТАНА

¹ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 12а мкр, д. 3, г. Ангарск, Россия, 665827

²ФГБУН «Иркутский научный центр СО РАН», ул. Лермонтова, д. 134, Иркутск, Россия, 664033

В работе представлены результаты по экспериментальному моделированию воздействия наночастиц серебра, инкапсулированных в природную полимерную матрицу арабиногалактана, на ткань головного мозга белых беспородных крыс. Крысам парентерально вводили наночастицы серебра, инкапсулированные в полимерную матрицу арабиногалактана в дозе 100 и 500 мкг серебра на килограмм массы тела животного. Исследовали экспрессии двух белков участвующих в процессе апоптоза, по митохондриальному типу активации — caspase-3 и белок bcl-2. В динамике эксперимента в обследованных группах отмечается выраженный дозо — зависимый эффект экспрессии белка bcl-2 и увеличение числа caspase-3-экспрессированных и не экспрессированных гиперхромных клеток при воздействии аргентумарабиногалактана, что свидетельствует о нарушениях структуры клетки и развитии процесса апоптоза.

Ключевые слова: апоптоз, нейроны, наночастицы серебра, арабиногалактан.

Е.А. Titov¹, М.А. Novikov¹, L.M. Sosedova². **Expression of caspase-3 and bcl-2 proteins as an indicator of functional state of brain tissue in white rats exposed to argentumarabinogalactane**

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «East-Siberian Institution of Mediko-Ecological Researches», neighborhood 12a, 3, Angarsk, Russia, 665827

²Federal State Institution of Science «Irkutsk Scientific Center», st. Lermontov, 134, Irkutsk, Russia, 664033

The article presents results on experimental modelling an influence of silver nanoparticles incorporated into natural polymer arabinogalactane matrix on brain tissue of white outbred rats. The rats underwent parenteral injection of silver nanoparticles incorporated into polymer arabinogalactane matrix (dosage of 100 and 500 micrograms of silver per kg of the animal weight). The studies covered expression of 2 proteins participating in apoptosis process, in mitochondrial activation type — caspase-3 and protein bcl-2. During experiment, the groups examined demonstrated significant dose-dependent effect of bcl-2 protein expression and increased number of caspase-3 expressed and non-expressed hyperchromic cells under exposure to argentumarabinogalactane — that indicates disorders of cellular structure and apoptosis development.

Key words: apoptosis, neurons, silver nanoparticles, arabinogalactane.

*Лауреат конкурса молодых ученых XIII Всероссийского Конгресса с международным участием «Профессия и Здоровье»

Разработка и использование новых лекарственных средств адресной доставки, содержащих наночастицы различных металлов, приобретает все большее значение для фундаментальной и практической медицины [2]. Одним из наиболее интересных и перспективных материалов для разработки антимикробных лекарственных средств адресной доставки являются наноконкомпозиты серебра, инкапсулированные в различные природные и синтетические полимерные матрицы [1,3]. Все более широкое использование наночастиц в промышленности и фармакологии обуславливает возрастание интереса к токсикологическим аспектам действия наночастиц на живую ткань. Одним из наиболее интересных направлений нанотоксикологии является оценка биологического ответа организма на действие наноконкомпозитов [4,5].

Целью данной работы явилось изучение показателей функционального состояния ткани головного мозга белых крыс при воздействии наночастиц серебра, заключенных в полимерную матрицу арабиногалактана.

Материалы и методы. Работа выполнена на 36 беспородных белых крысах-самцах трехмесячного возраста с массой от 240 до 280 г. Животные были разделены на три группы. Животным первой опытной группы (24 особи) внутрижелудочно через зонд на протяжении 9 дней вводили водный раствор аргентумарабиногалактана из расчета 100 мкг серебра на килограмм массы животного (нАГ100). Животные второй группы (24 особи) получали водный раствор аргентумарабиногалактана из расчета 500 мкг серебра на килограмм массы животного (нАГ500). Животные контрольной группы (24 особи) получали на протяжении 9 дней внутрижелудочно 0,5 мл дистиллированной воды и были усыплены в сроки, соответствующие опытным группам. Часть животных из каждой группы усыплялась сразу после окончания исследования, вторая часть — спустя 6 месяцев после окончания экспозиции.

После декапитации головной мозг от каждого исследуемого животного был извлечен и фиксирован в нейтральном растворе формалина (10%), обезвожен этанолом восходящей концентрации (70, 80, 90, 95 и 100%) и помещен в гомогенизированную парафиновую среду для гистологических исследований HistoMix (BioVitrum, Россия). Далее приготовленные с помощью микротомы МС-2 (Россия) срезы толщиной

4–5 мкм окрашивались на обычных гистологических предметных стеклах гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии. Дополнительно для визуализации нервных клеток проводили окраску по Нисслю. Исследование полученных срезов осуществляли при помощи светооптического исследовательского микроскопа Olympus BX 51 (Япония) с вводом микроизображений в компьютер при помощи камеры Olympus.

Для исследования биологического ответа организма на субклеточном уровне применяли иммуногистохимический метод определения активности проапоптотического белка caspase-3 и антиапоптотического белка bcl-2. Полученные на микротоме срезы были помещены на полизиновые стекла (Menzel, Германия) и окрашены на антитела к белку caspase-3 и bcl-2 (Monosan, Нидерланды) в соответствии с протоколом, предложенным производителем. Окрашенные срезы заключались в полистирол. Далее при помощи системы микроскопии и анализа Image Score S были проанализированы заранее выбранные параметры анализа полученных фотоматериалов: общее количество нейронов на единицу площади, количество гиперхромных нейронов, количество нормальных нейронов с экспрессией и без экспрессии проапоптотического белка caspase-3 и антиапоптотического белка bcl-2. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (Statsoft Inc., США). Статистическую значимость различий в независимых выборках определяли по методу Манна — Уитни. Достигнутый уровень значимости признаков — при $p < 0,05$.

Результаты. Гистологический анализ структуры ткани головного мозга животных, подвергавшихся воздействию аргентумарабиногалактана, показал незначительное набухание проводящих пучков в корковой и подкорковой областях и развитие незначительных периваскулярных отеков.

Электронномикроскопический анализ структуры нейронов коры головного мозга выявил деформацию ядер нейронов, с развитием в ряде случаев кариорексиса в отдаленном периоде обследования (рис.).

Для оценки воздействия исследуемого нанобиоконкомпозита на клеточном и субклеточном уровне было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии белков проапоптотического белка caspase-3 и антиапоптотического белка bcl-2. В качестве ин-

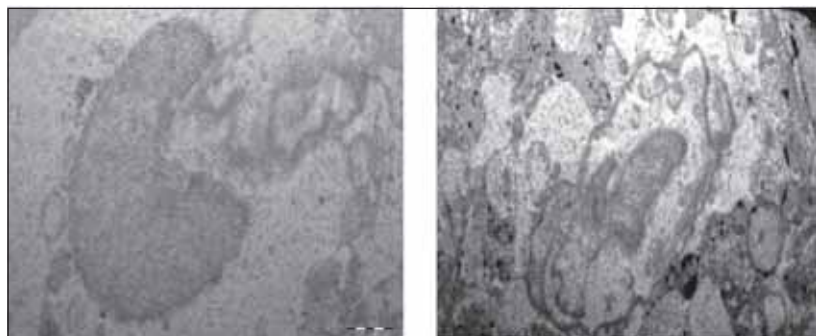


Рис. Деформация ядра нервных клеток коры головного мозга белых крыс при воздействии аргентумарабиногалактана. Ув. $\times 6400$

формативных показателей были выбраны следующие: число погибших клеток с наличием экспрессии белка, число нормальных клеток с наличием экспрессии белка, число погибших клеток без экспрессии белка, число клеток в нормальном состоянии без наличия экспрессии белка.

Иммуногистохимическая оценка экспрессии белка — ингибитора апоптоза bcl-2 в 1-м сроке обследования показала, что при введении НАГ100 происходит статистически значимое, по сравнению с контролем, увеличение процентного содержания погибших нейронов. Увеличение числа погибших клеток с экспрессией bcl-2 может быть вызвано возникновением и развитием процессов, препятствующих развитию апоптоза, что, однако, не помогло предохранить клетки от гибели. Так же на активацию процесса апоптоза указывает достоверное увеличение содержания нормальных нейронов с экспрессией bcl-2, что, вероятно, также говорит о мобилизации защитных механизмов клетки. За счет возрастания процентного содержания вышеуказанных клеток наблюдается компенсаторное снижение числа клеток, без экспрессии bcl-2 (табл. 1).

При обследовании в отдаленном периоде число погибших нейронов как с экспрессией, так и без нее статистически не отличалось от контрольной группы, однако число нормальных клеток с экспрессией bcl-2 значительно превышало контрольные значения. Сохранение экспрессии bcl-2 в отдаленном постконтакт-

ном периоде, вероятно, указывает на продолжающееся течение процесса апоптоза (см. табл. 1).

При исследовании ткани головного мозга животных, подвергавшихся воздействию НАГ500, в 1-м сроке обследования значимого различия между изучаемыми показателями не выявлено. Учитывая, что число клеток с экспрессией и без нее одинаково, можно предположить, что гибель нейронов происходила в равной степени как от апоптоза, так и по ряду других факторов. В то же время в отдаленном постконтактном периоде отмечается увеличение гиперхромных клеток и нормальных нейронов с экспрессией белка, и снижение числа клеток без экспрессии белка, что, вероятно, указывает на нарастание процесса апоптоза в ткани в отдаленном постконтактном периоде, и как следствие, нарастание протективной активности анти-апоптотического белка bcl-2 (см. табл. 1).

В итоге можно предположить, что при воздействии НАГ500 в динамике эксперимента имеет место отсроченная клеточная реакция на воздействие, выражающееся в увеличении числа экспрессированных клеток в отдаленном постконтактном периоде.

Таким образом, в отдаленном постконтактном периоде обследования при изучении экспрессии белка bcl-2 наблюдается выраженный дозозависимый эффект, выражающийся в изменении всех изучаемых показателей при воздействии аргентумарабиногалактана в дозе 100 и 500 мкг. Иначе говоря, экспрессия защитного белка bcl-2 увеличивается с течением времени,

Таблица 1

Экспрессия bcl-2 при воздействии НАГ100 и НАГ500 в динамике обследования (число клеток в 0,2 мм²). Med (Q₂₅ — Q₇₅) n=24

Нейроны	Срок обследования	Контрольная группа	НАГ100	НАГ500
Гиперхромные с экспрессией	1	0,59 (0,52–0,62)	0,93 (0,53–1,68)	0 (0–0)
	2	1,65 (1,07–1,97)	2,59 (2,15–3,5) *	5,82 (4,16–7,2) *
Гиперхромные без экспрессии	1	1,55 (1,24–1,6)	3,35 (3,1–3,74) *	0 (0–2,45)
	2	1,63 (0,69–2,25)	3,45 (2,64–4,69)	7,27 (5,4–10,13) *
Нормальные с экспрессией	1	2,07 (1,55–2,19)	8,05 (6,83–8,89) *	2,67 (0–3,57)
	2	1,42 (1,12–1,95)	8,05 (6,83–8,89) *	7,26 (5,48–7,5) *
Нормальные без экспрессии	1	97,19 (95,99–97,33)	85,84 (84,11–88,54) *	96,44 (95,45–97,89)
	2	94,8 (93,26–95,61)	85,84 (84,11–88,54) *	79,46 (77,43–81,98) *

Примечание к таблицам 1–2: * — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при $p < 0,01$.

Таблица 2

Экспрессия caspase-3 при воздействии НАГ100 и НАГ500 в динамике обследования (число клеток в 0,2 мм²). Med (Q₂₅ — Q₇₅) n=24

Нейроны	Срок обследования	Контрольная группа	НАГ100	НАГ500
Гиперхромные с экспрессией	1	0,68 (0,52–0,96)	1,1 (0,49–1,4) *	2,74 (1,96–3,24) *
	2	1,24 (0,97–1,74)	3,82 (2,78–5,05) *	6,37 (4,76–7,55) *
Гиперхромные без экспрессии	1	1,68 (1,49–2,05)	3,2 (2,76–4,2) *	4 (3,64–5,26) *
	2	1,33 (1,16–1,45)	3,03 (0,85–4,8) *	8 (4,95–9,25) *
Нормальные с экспрессией	1	1,93 (1,76–2,09)	4,9 (2,34–12,8) *	5,1 (3,18–8,24) *
	2	1,45 (0,89–1,75)	8,89 (6,25–31,24) *	6,96 (5,71–9,52) *
Нормальные без экспрессии	1	95,52 (94,61–95,67)	87,21 (80,85–92,05) *	87,8 (84,57–90,2) *
	2	95,49 (94,93–96,75)	84,02 (59,7–86,35) *	79,12 (74,28–80,18) *

что подтверждает сохраняющийся в отдаленном периоде процесс апоптоза. В связи с этим представляет интерес обследование содержания проапоптотического белка caspase-3, являющегося продуктом реакции каспаз, запускающей процесс апоптоза.

При исследовании экспрессии белка caspase-3, являющегося активатором апоптоза, в 1-м сроке обследования при воздействии НАГ100 и НАГ500 выявлено достоверное по сравнению с контролем изменение содержания всех типов исследуемых клеток. Отмечается сокращение количества нормальных нейронов без экспрессии caspase-3. В то же время количество гиперхромных и нормальных клеток с экспрессией caspase-3 значительно повысилось (табл. 2).

В отдаленном периоде обследования в обеих опытных группах число гиперхромных нейронов с экспрессией caspase-3 и без экспрессии было значимо выше контрольных значений, число нормальных клеток с экспрессией caspase-3 также было выше контрольного значения, а число нормальных нейронов без экспрессии было ниже контрольной группы (см. табл. 2). Данные изменения имели выраженный дозо-зависимый характер.

При обследовании опытных групп в динамике эксперимента отмечается увеличение числа caspase-3-экспрессированных и не экспрессированных гиперхромных клеток. Особенно ярко выражено нарастание гиперхромных клеток с экспрессией caspase-3 в отдаленном периоде экспозиции, что вероятно говорит о преобладании гибели клеток по типу апоптоза спустя 6 месяцев, после окончания воздействия. В совокупности со снижением числа нормальных нейронов на единицу площади, это, вероятно, свидетельствует о нарастании процесса апоптоза в отдаленном периоде.

Вывод. Воздействие наночастиц серебра, инкапсулированных в природную полимерную матрицу арабиногалактана, характеризуется в основном внутриклеточными нарушениями: как структуры клетки (повреждение ядра), так и ее функционального состояния (развитие процесса апоптоза).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 2–5)

1. Дубровина В.И., Медведева С.А. и др. // Фармация. — 2001. — № 5. — С. 26–27.

REFERENCES

1. Dubrovina V.I., Medvedeva S.A., et al. // Farmacija. — 2001. — 1. — P. 26–27 (in Russian).
2. Chin-Lin Huang, I-Lun Hsiao, Ho-Chen Lin, Chu-Fang Wang, Yuh-Jeen Huang, Chun-Yu Chuang. Silver nanoparticles effect on gene expression of inflammatory and neurodegenerative responses in mouse brain neural cells // Environmental Research. — 2015. — №136. — P. 253–263
3. Prozorova G.F., Pozdnyakov A. S., Kuznetsova N. P. et al. // International J of Nanomedicine. — 2014. — №9. — 1883.
4. Sahoo S.K., Parveen S., Panda J.J. // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. — 2007. — №3. — P. 20–31.
5. Titov E.A., Novikov M.A., Sosedova L.M. / Effect of silver nanoparticles encapsulated in a polymer matrix on the structure of nervous tissue and expression of caspase — 3 // Nanotechnologies in Russia. — 2015. — № 10. — P. 640–644.

Поступила 15.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Титов Евгений Алексеевич (Titov E.A.),

ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Вост.-Сиб. институт медико-экологических исследований», канд. биол. наук. E-mail: G57097@yandex.ru.

Новиков Михаил Александрович (Novikov M.A.),

мл. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Вост.-Сиб. институт медико-экологических исследований». E-mail: novik375@bk.ru.

Соседова Лариса Михайловна (Sosedova L.M.),

вед. науч. сотр. отд. инновац. м-лов и технологий для фармацевтики и мед. ФГБУН «Иркутский научный центр СО РАН», д-р мед. наук. E-mail: sosedlar@mail.ru.

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ И ЮБИЛЕИ

УДК 613.6 (091):614.2

Е.Е. Шиган

К 125-ЛЕТИЮ ВЫХОДА КНИГИ «ФАБРИЧНАЯ ГИГИЕНА» В.В. СВЯТЛОВСКОГО. ВКЛАД АВТОРА В РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ ТРУДА

ФГБНУ «НИИ медицины труда», пр-т Буденного, д. 31, Москва, Россия, 105275

В статье представлены исторические материалы о русском ученом Владимире Владимировиче Святловском, авторе первого русского руководства по медицине труда — «Фабричная гигиена». Роль ученого в развитии отечественной науки, его вклад

в проблемы сохранения здоровья работников, его труды и выступления — все это нашло отражение в данной публикации.

Ключевые слова: медицина труда, гигиена труда, сохранение здоровья работающих, история медицины.

E.E. Shigan. To 125th anniversary of V.V. Svyatlovsky's «Factory hygiene» publication. The author's contribution into national industrial medicine development

FSBSI «Research Institute of Occupational Health», 31, Prospect Budennogo, Moscow, Russia, 105275

The article covers historical materials about Russian scientists Vladimir Vladimirovitch Svyatlovsky, author of the first Russian manual on industrial medicine — «Factory hygiene». Role of the scientist in national science development, his contribution into workers' health preservation, his works and lectures — these are topics also covered in the article.

Key words: industrial medicine, occupational hygiene, workers' health preservation, history of medicine.

В 1891 г. вышла в свет знаменитая работа Владимира Владимировича Святловского «Фабричная гигиена». По отзывам коллег и современников автора, книга стала «настольным» пособием всех передовых врачей и специалистов, занимающихся вопросами общей гигиены и социальными проблемами труда. Варшавский университет, высоко оценив ее значимость, присудил за нее автору степень доктора медицины. В.В. Святловский писал в предисловии к своей книге: «XIX век называется веком промышленного развития... и для врачей наступила эпоха, когда становится неизбежным знакомство с теми этиологическими моментами, которые влияют на заболеваемость среди промышленной части населения общества» [7].

Владимир Владимирович Святловский родился в 1851 г. в семье военного педагога, генерал-майора, директора Московского и Петрово-Полтавского кадетских корпусов. Молодой Святловский начинает свое образование на естественном факультете Московского университета, продолжает в Императорской медико-хирургической академии Санкт-Петербурга, затем учится в Цюрихе и Берне. С 1874 г. в течение пяти лет работает военным врачом сначала 31-го Донского Казачьего, затем 96-го Омского пехотного полков. Побывал на Дальнем Востоке, в Николаевске-на-Амуре, воевал на передовой в по-

ходах действующих войск всей турецкой кампании 1877–1878 гг. Был награжден орденом св. Анны III степени.

После войны он служит ординатором знаменитой Обуховской больницы Петербурга. В эти годы Владимир Владимирович усиленно изучает русскую и зарубежную литературу, как общую, так и специально медицинскую. Чтение было его любимым времяпрепровождением в свободную минуту. В конце 70-х годов XIX века начинается его издательская деятельность: он редактирует статьи в журналах «Военно-санитарное дело» и «Медицинский вестник». Его «тяга к перу» проявилась очень рано, Святловский начинает публиковать свои статьи по вопросам распространенности сибирской язвы в армии, земской санитарной комиссии, написал «Элементарные лекции по гигиене» (1882), занимался переводами зарубежных работ по общей патологии, судебной медицине, анестезиологии, хирургии и педиатрии.

В то время еженедельник «Медицинский вестник» был самым мощным и объемным изданием периодической печати в России по вопросам медицины различной тематики. Внимание Владимира Владимировича привлекали вопросы санитарии и гигиены. После публикации нескольких статей, он приобретает авторитет специалиста по реформированию рабочего быта, благодаря чему и был привлечен к работе по введению

фабричной инспекции в России, в 1884 г. он становится ее членом [1].

В.В. Святловский, будучи фабричным инспектором, сначала Харьковского, а затем Варшавского округов, лично ознакомился с работой 1500 предприятий. В результате исследования Владимир Владимирович опубликовал более 40 работ по вопросам гигиены труда. Такие крупные публикации, как «Фабричный рабочий» и «Фабричная гигиена», навсегда увековечили имя Святловского в истории гигиены труда в России. В них автор широко осветил санитарно-гигиенические условия быта и труда рабочих промышленности второй половины XIX века. Уделяя внимание работе фабричных инспекторов, он писал, что их отчеты «едва лишь бросили луч света на великое царство тени и мрака, именуемое российско-фабрично-заводской промышленностью» [8].

«Фабричная гигиена» считается одним из первых руководств по гигиене труда и промышленной санитарии, написанной русским по происхождению автором. Этот труд появился после фундаментального изучения В.В. Святловским вопросов санитарных условий труда рабочих и их здоровья. Высказывая в своих трудах очень правильные и прогрессивные взгляды, он в 1890–1894 гг. опубликовал исследования более чем по 20 отраслям промышленности, существовавшим в России. Им были изучены санитарно-гигиенические условия труда в обойном, лесопильном, мыловаренном, мукомольном, щетинном, цементном, каучуковом и валяльно-войлочном производствах, ртутной, металлургической, нефтяной, свинцовой и цинковой промышленности. Практически не было отрасли промышленности, санитарные условия труда и быта рабочих которой не были бы изучены и описаны В.В. Святловским [3,6].

В своих публикациях он также разработал санитарные нормы и правила, необходимые для оздоровления условий труда рабочих. Его рекомендации всегда имели конкретный характер. Например, в статье о труде типографских рабочих он очень четко обозначил необходимость принятия мер по вентиляции, освещенности, спецодежде, а также запрещении размещения типографий в подвалах. В.В. Святловский является одним из первых гигиенистов, подробно и обстоятельно описавшим условия труда при кессонных работах. Опубликованные им исследования, особенно те, что касаются данных санитарной статистики, не потеряли своей актуальности и в наше время.

Труды В.В. Святловского сочетали изучение внешней среды и вопросов неблагоприятного воздействия тяжелых условий труда на состояние здоровья рабочих, особенно женщин и детей. В работе «Фабричный рабочий» он называл капиталистическую промышленность «самой беспощадной хищнической эксплуатацией труда, здоровья и жизни малолетних рабочих... подростков и женщин». Владимир Владимирович писал: «подрывая здоровье женской части населения, фабричная работа вредит не только им

самим, но и будущим поколениям и, следовательно, затрагивает прямо интересы всей нации» [4]. Он первый в гигиенической и санитарной литературе обратил внимание на необходимость дифференциации подхода к условиям труда беременных женщин.

В.В. Святловский первый из российских ученых-гигиенистов выступал за введение закона о 8-часовом рабочем дне, очень подробно и аргументированно обосновав преимущества этого закона. Развернувшаяся дискуссия в обществе по этому вопросу дошла до того, что хозяева многих предприятий в частном порядке стали сокращать продолжительность рабочего времени, особенно для пожилых работников и детей.

Владимир Владимирович один из первых выступил за проведение медицинских осмотров рабочих, и главное за их обязательность и периодичность. Именно он ввел в гигиену труда термины «обязательный медицинский осмотр», подразумевая в этом выявление заболевания не для ограничений приема на работу, а именно для лечения заболевших и применения к ним более щадящих требований в работе.

Большое внимание В.В. Святловский уделял условиям быта рабочих. Он считал, что улучшение санитарных условий труда рабочих без улучшения условий их жилья не приведет к действительно позитивным результатам. Он писал во многих своих публикациях о «неразрывности этих двух факторов»: «... даже самое идеальное устройство мастерских и самые усовершенствованные технико-санитарные приемы производства не спасут рабочего и не дадут ему долгой и счастливой жизни, если при выходе из фабрики он будет возвращаться отдыхать и спать в свое нездоровое логовище...» [2].

В 1887 г. в Варшаве проходила крупная гигиеническая выставка. На ней В.В. Святловским были представлены модели защитных приспособлений при работе на ленточных и циркулярных пилах. Эти нехитрые механизмы, «прародители» современных индивидуальных средств защиты, так и не нашли себе применения — заинтересованность предпринимателей того времени в деле охраны труда рабочих и сохранения их здоровья была крайне мала.

Следует отметить деятельность Владимира Владимировича как передового общественного деятеля, распространителя элементарных гигиенических знаний среди рабочего населения страны. Много труда он положил для пропаганды гигиенических знаний среди рабочих на фабриках и заводах, не раз выступал с лекциями на передовых предприятиях страны, а также на страницах журналов и газет. Его захватывающие и «пестрые» заметки в различных периодических изданиях о жизни и условиях труда на многих промышленных предприятиях Америки составили почти том сочинений [5].

В 90-е годы XIX века Святловский возглавил санитарную часть на Кавказских Минеральных Водах,

и за свои труды был награжден чином действительного статского советника. Последние годы он провел в Екатеринославе, работая редактором газеты «Приднепровский край». Умер Владимир Владимирович в 1901 год, в возрасте 50 лет.

Вся его жизнь и трудовая деятельность была направлена на улучшение санитарного состояния предприятий, на охрану жизни рабочих, на сохранение их здоровья. Иногда его мечты были немного утопическими, так в одном из своих произведений он писал: «... человечество дождется такого счастливого времени, когда промышленность не только перестанет создавать новые заболевания, но уничтожит и многие из существующих...»

Но, увы...

Хочется верить, что идеи Владимира Владимировича Святловского, одного из основоположников российской гигиены труда, не будут забытыми последующими поколениями ученых и врачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Манке А.Т. Врач, журналист, писатель // Газета «Ессентукская панорама». — 8 июля 2006 года. — С. 4.
2. Святловский В.В. Вопросы общественного здоровья — Варшава, 1891. — С. 244–247.
3. Святловский В.В. Вопросы цинковой промышленности // Земский врач. — 1891. — С. 17–19.
4. Святловский В.В. Новые профессиональные заболевания — СПб, 1889. — С. 7–8.
5. Святловский В.В. По белу свету. За Атлантическим океаном (путевые впечатления) — Екатеринослав: «Издательство Копылова», 1898. — 477 с.
6. Святловский В.В. Проблемы труда рабочих и их решение в производстве добывания свинца и фабрикаций

свинцовых препаратов // Врач. — 1891. — № 28. — С. 45–49.

7. Святловский В.В. Фабричная гигиена: СПб: «Издательство Павленкова», 1891. — 720 с.

8. Святловский В.В. Фабричный рабочий (исследование его жизни и здоровья). — Варшава, 1889. — 288 с.

REFERENCES

1. Manke A.T. Doctor, journalist, writer. — Gazeta «Essentukskaya panorama». — 8 July 2006. — P. 4 (in Russian).
2. Svyatlovskiy V.V. Topics of public health. — Warshawa, 1891. — P. 244–247 (in Russian).
3. Svyatlovskiy V.V. Topics of zincum industry // Zemskiy vrach. — 1891. — P. 17–19 (in Russian).
4. Svyatlovskiy V.V. New occupational diseases. — St-Petersburg, 1889. — P. 7–8 (in Russian).
5. Svyatlovskiy V.V. Worldwide. Over Atlantic ocean (travel notes). — Ekaterinoslav: «Izdatel'stvo Kopylova», 1898. — 477 p. (in Russian).
6. Svyatlovskiy V.V. Problems of workers' labour and their solutions in lead extraction industry and production of lead preparations // Vrach. — 1891. — 28. — P. 45–49 (in Russian).
7. Svyatlovskiy V.V. Factory hygiene. — St-Petersburg: «Izdatel'stvo Pavlenkova», 1891. — P. 720 p (in Russian).
8. Svyatlovskiy V.V. Factory worker (study of his life and health). — Warshawa, 1889. — 288 p. (in Russian).

Поступила 07.04.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шиган Евгений Евгеньевич (Shigan E.E.),
зам. дир. по орг. работе и межд. сотр. ФГБНУ «НИИ МТ»,
канд. мед. наук. E-mail: shigan-niimt@rambler.ru.

ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ РЕТНЕВ (к 90-летию со дня рождения)

Профессор кафедры медицины труда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Владимир Михайлович Ретнев родился 4 мая 1926 г. в семье потомственных врачей.

В.М. Ретнев окончил Ярославский медицинский институт и по распределению был направлен в Вологду, где молодой врач-лечебник становится промышленно-санитарным врачом санитарно-эпидемиологической станции Вологодского отделения Север-



ной железной дороги. Вскоре получил направление на курсы специализации по гигиене труда в ЛенГИДУВ.

Ему повезло с учителями: основатель кафедры гигиены труда и профессиональных болезней Н.А. Вигдорчик и его ученик профессор И.Г. Фридлянд навсегда оставили след в душе начинающего врача. Защитив диссертацию, с 1954 г. В.М. Ретнев работал ассистентом на кафедре, в 1959 г. по рекомендации партийных органов тридцатитрех-летний кандидат наук был назначен заместителем директора по научной работе Ленинград-

ского НИИ гигиены труда и профзаболеваний. Через четыре года он возвратился доцентом на родную кафедру. В 1963 г. вышла в свет первая книга «Гигиена труда при производстве бетона», тема которой продолжала свое развитие в докторской диссертации (1964).

Некоторое время он работал деканом санитарно-гигиенического факультета, а с 1965 г. становится проректором ГИДУВа по научной работе. Именно в его время были воссозданы проблемные комиссии, структурирован формат их деятельности, была упорядочена работа с аспирантами как с кадровым резервом, заработали несколько новых НИЛ, получили путевку в жизнь такие направления научно-исследовательской деятельности как иглорефлексотерапия, медицинская генетика, микология и др. Плодотворной оказалась совместная научная работа ГИДУВа с институтами усовершенствования врачей в Братиславе, Варшаве.

В 1976 г. В.М. Ретнев вернулся к научной работе на руководимой им с 1974 г. кафедре гигиены труда и профессиональных болезней. Много изменений было введено в учебный процесс по его рекомендации. Это и система дублеров с обязательным прослушиванием лекций на кафедре, интерактивные виды обучения: работа в малых группах, деловые игры. Система совместных занятий гигиенистов и профпатологов. В учебный процесс уверенно вошла такая важная и нужная, но специфическая тематика, как деонтология.

Профессор В.М. Ретнев внес весомый научный вклад в решение проблем медицины труда в таких важнейших отраслях, как промышленность строительных материалов и строительное производство, в которых работало более 10% трудящихся страны.

В числе научных достижений В.М. Ретнева следует также указать исследования, доказавшие наличие производственно обусловленной заболеваемости желудочно-кишечного тракта у работников в контакте с рядом химических соединений: обнаружения фиброзного воздействия на организм работающих ряда естественных и искусственных силикатов.

Большой теоретический и практический вклад многолетних научных исследований В.М. Ретнева касается изучения одного из важнейших направлений современного производства — автоматизации и ме-

ханизации труда, лежащих в основе инновационной политики и модернизации экономики.

Результаты исследований В.М. Ретнева обобщены во многих монографиях и статьях. К числу важнейших следует отнести: «Гигиена труда в строительном производстве (1971); «Проблемы гигиены труда при комплексной автоматизации» (1971); «Гигиена труда водителей городского пассажирского транспорта (1979); «Исследование профессиональной заболеваемости» (2013); «Гигиена труда и состояние здоровья работников при производстве стеновых строительных материалов» (2014); «Производственно обусловленная заболеваемость язвенной болезнью и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта работников в контакте с химическими соединениями» (2014); «Гигиена труда и состояние здоровья работников при производстве легких искусственных пористых заполнителей» (2015). Ряд из них написан в соавторстве со своими учениками и коллегами. Под его руководством защищено 15 докторских и 38 кандидатских диссертаций. Он является автором свыше 770 научных работ.

В.М. Ретнев является заслуженным деятелем науки РФ. В 2001 г. профессор В.М. Ретнев избран Почетным доктором Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО).

В 2004 г. вышла в свет книга воспоминаний профессора В.М. Ретнева «50 лет в СПбМАПО», в заключение которой автор пишет: «Написав эту книгу, я подумал: могу ли я считать себя счастливым? И ответ получился сразу: да, я счастлив, и даже очень счастлив».

Поздравляя Владимира Михайловича с юбилеем, мы желаем ему здоровья, благополучия в семье, с тем, чтобы он еще долго радовал нас своими научными изысканиями и оптимистической жизненной позицией.

Кафедра НИИ медицины труда
Северо-Западного государственного
медицинского университета им. И.И. Мечникова
Коллектив ФГБНУ «НИИ МТ»
Научный совет № 45 РАН по медико-
экологическим проблемам здоровья работающих
Редколлегия журнала «Медицина труда
и промышленная экология»

Захаренков В.В. К юбилею Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»

Захаренков В.В., Виблая И.В. Сохранение трудового потенциала — основа государственной политики в Сибирском регионе

Филимонов С.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Семенова Е.А. Оценка факторов риска в развитии атеросклероза у работающих с хронической фтористой интоксикацией

Михайлова Н.Н., Захаренков В.В., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Казицкая А.С., Кизиченко Н.В., Уланова Е.В. Специфичность морфологических изменений в органах-мишенях, ассоциированных с воздействием на организм угольно-породной пыли и соединений фтора

Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н., Панев Р.Н., Гафаров Н.И., Лузина Ф.А. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом

Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., АLEXHINA Д.А., ГОРОХОВА Л.Г., Романенко Д.В., Бугаева М.С. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации

Страшников Т.Н., Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржиков Д.В., Кислицына В.В. Гигиеническая оценка условий труда и риска для здоровья работников предприятия горнорудной промышленности

Мартынов И.Д., Флейшман А.Н. Автономная дисрегуляция ортостатических нарушений у лиц молодого возраста, занимающихся физическим трудом

Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Колова Е.П. К вопросу о гигиеническом нормировании лекарственных препаратов бензодиазепинового ряда

Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Оценка риска нарушения здоровья работников промышленных предприятий

Титов Е.А., Новиков М.А., Соседова Л.М. Экспрессия белков caspase-3 и bcl-2, как показатель функционального состояния ткани головного мозга белых крыс при воздействии аргентумарабиногалактана

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ И ЮБИЛЕИ

Шиган Е.Е. К 125-летию выхода книги «Фабричная гигиена» В.В.Святоловского. Вклад автора в развитие отечественной медицины труда
Владимир Михайлович Ретнёв (к 90-летию со дня рождения)

Zakharenkov V.V. To jubilee of Federal State Budgetary Scientific institution «Research Institute of complex problems of hygiene and occupational diseases»

Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. Preservation of work potential — basis of governmental policy in Siberian region

Filimonov S.N., Panev N.I., Korotenko O.Yu., Semenova E.A. Evaluation of risk factors in atherosclerosis in workers with chronic fluorine intoxication

Mikhailova N.N., Zakharenkov V.V., Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Kazitskaya A.S., Kizichenko N.V., Ulanova E.V. Specificity of morphologic changes in target organs, associated with exposure to coal rock dust and fluorine compounds

Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Panev R.N., Gafarov N.I., Luzina F.A. Diagnostic features of atherosclerosis development in miners having anthracosilicosis

Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Yadykina T.K., Alekhina D.A., Gorokhova L.G., Romanenko D.V., Bugaeva M.S. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication

Strashnikova T.N., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V. Hygienic evaluation of work conditions and health risk for mining enterprise workers

Martynov I.D., Fleishman A.N. Autonomous dysregulation of orthostatic disorders in young individuals engaged into manual work

Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kolova E.P. On hygienic regulation of benzodiazepines

Oleshchenko A.M., Zakharenkov V.V., Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G. Evaluation of health risk in industrial workers

Titov E.A., Novikov M.A., Sosedova L.M. Expression of caspase-3 and bcl-2 proteins as an indicator of functional state of brain tissue in white rats exposed to argentumarabinogalactane

MEMORABLE DATES AND JUBILEES

Shigan E.E. To 125th anniversary of V.V. Svyatlovsky's «Factory hygiene» publication. The author's contribution into national industrial medicine development
Vladimir Mikhailovitch Retnev (to 90th birthday)