

Медицина труда и экология человека

***2020. №3,
Сетевое издание ISSN 2411-3794***



12+

uniimtech.ru

Медицина труда и экология человека

2020, №3

ISSN 2411-3794

Occupational health and human ecology

2020, №3

Учредитель

Федеральное бюджетное учреждение науки

«Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»

Главный редактор – А.Б. Бакиров, д.м.н., проф., академик АН РБ – директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»

Зам. главного редактора – Г.Г. Гимранова, д.м.н.

Редакционный совет:

А.Ю. Попова, д.м.н., проф. (Россия, Москва),

И.В. Бухтияров, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва),

В.Ю. Ананьев, к.м.н. (Россия, Москва),

Н.В. Зайцева, д.м.н., акад. РАН (Россия, Пермь),

А.В. Зеленко, к.м.н. (Белоруссия, Минск),

Г.Е. Косяченко, д.м.н. (Белоруссия, Минск),

И.З. Мустафина, к.м.н. (Россия, Москва),

В.Н. Ракитский, д.м.н., акад. РАН (Россия, Москва),

С.Х. Сарманаев, д.м.н., проф. (Россия, Москва),

С.А. Горбанев, д.м.н. (Россия, Санкт-Петербург),

И.В. Май, д.б.н., проф. (Россия, Пермь),

Н.В. Богданова, Ph.D (Германия, Ганновер),

Ю.А. Рахманин, д.м.н., проф., акад. РАН (Россия, Москва),

А.Я. Рыжов, д.б.н., проф. (Россия, Тверь),

Е.Г. Степанов, к.м.н. (Россия, Уфа),

В.Ф. Спиринов, д.м.н., проф. (Россия, Саратов),

С.И. Сычик, к.м.н. (Белоруссия, Минск),

В.А. Тутельян, д.м.н., проф., акад. РАН (Россия, Москва),

Х.Х. Хамидулина, д.м.н., проф. (Россия, Москва),

С.А. Хотимченко, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва),

Т.Н. Хамитов, к.м.н. (Казахстан, Караганда),

А.Н. Данилов, д.м.н., проф. (Россия, Саратов),

М.П. Сутункова, к.м.н. (Россия, Екатеринбург),

И.К. Романович, д.м.н., проф., акад. РАН (Россия, Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия:

Э.Т. Валеева, д.м.н. (Россия, Уфа),

Т.В. Викторова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),

М.Г. Гайнуллина, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),

Т.Р. Зулъкарнаев, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),

Л.М. Карамова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),

Л.К. Каримова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),

В.О. Красовский, д.м.н. (Россия, Уфа),

Р.А. Сулейманов, д.м.н. (Россия, Уфа),

З.С. Терегулова, д.м.н., проф. (Россия, Уфа),

Л.М. Масыгутова, д.м.н. (Россия, Уфа),

З.Ф. Гимаева, д.м.н. (Россия, Уфа),

Э.Р. Шайхлисламова, к.м.н. (Россия, Уфа)

Редакция:

зав. редакцией – Батисова С.М.

научный редактор – Каримов Д.О.

переводчики – Палютина З.Р., Башарова Г.М.

корректор – Ахмадиева Р.Р.

Адрес редакции: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан,

город Уфа, улица Степана Кувыкина, дом 94

Тел.: (347) 255-19-57, факс: (347) 255-56-84

E-mail: journal@uniimtech.ru

Электронная версия журнала — на сайте <http://uniimtech.ru/>

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ СВЯЗИ, ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ 29.05.2020, НОМЕР СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭЛ № ФС77-78392

Перепечатка текстов без разрешения редакции запрещена.

При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна.

Возрастное ограничение: 12+. Подписано в печать: 23.09.2020 г.

© ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 2020

Occupational Health and Human Ecology

2020. №3

ISSN 2411-3794

Founder

Federal State-Funded Institution of Science

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

Editor-in-Chief – A.B. Bakirov, M.D., Professor of Medicine, Academician of the Bashkortostan Academy of Sciences - Director,
Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

Deputy Chief Editor – G.G. Gimranova, M.D.

Editorial Board:

A.Yu. Popova, M.D., Professor of Medicine (Russia, Moscow),

I.V. Bukhtiyarov, M.D., Professor of Medicine, Corresponding member of RAS (Russia, Moscow),

V.Yu. Ananiev, Ph.D. (Russia, Moscow),

N.V. Zaitseva, M.D., Academician of RAS (Russia, Perm),

A.V. Zelenko, Ph.D. (Medicine) (Belarus, Minsk),

G.E. Kosyachenko, M.D. (Belarus, Minsk),

I.Z. Mustafina, Ph.D. (Medicine) (Russia, Moscow),

V.N. Rakitsky, M.D., Academician of RAS (Russia, Moscow),

S.Kh. Sarmanaev, M.D., Professor of Medicine (Russia, Moscow),

S.A. Gorbanev, M.D. (Russia, St. Petersburg),

I.V. May, Doctor of Biology, Professor (Russia, Perm),

N.V. Bogdanova, Ph.D. (Germany, Hanover),

Yu.A. Rakhmanin, M.D., Professor of Medicine (Russia, Moscow),

A.Ya. Ryzhov, Doctor of Biology, Professor (Russia, Tver),

E.G. Stepanov, Ph.D. (Medicine) (Russia, Ufa),

V.F. Spirin, M.D., Professor of Medicine (Russia, Saratov),

S.I. Sychik, Ph.D. (Medicine) (Belarus, Minsk),

V.A. Tutelian, M.D., Professor of Medicine, acad. of RAS (Russia, Moscow),

Kh.Kh. Khamidulina, M.D., Professor of Medicine (Russia, Moscow),

S.A. Khotimchenko, M.D., Professor of Medicine, Corresponding member of RAS (Russia, Moscow),

T.N. Khamitov, Ph.D. (Medicine) (Kazakhstan, Karaganda),

A.N. Danilov, M.D., Professor of Medicine (Russia, Saratov),

M.P. Sutunkova, Ph.D. (Russia, Yekaterinburg),

I.K. Romanovich, M.D., Professor of Medicine (Russia, St. Petersburg)

Editorial Council:

E.T. Valeeva, M.D. (Russia, Ufa),

T.V. Viktorova, M.D., Professor of Medicine (Ufa, Russia),

M.G. Gainullina, M.D., Professor of Medicine (Russia, Ufa),

T.R. Zulkarnaev, M.D., Professor of Medicine (Russia, Ufa),

L.M. Karamova, M.D., Professor of Medicine (Russia, Ufa),

L.K. Karimova, M.D., Professor of Medicine (Russia, Ufa),

V.O. Krasovsky, M.D. (Russia, Ufa),

R.A. Suleymanov, M.D. (Russia, Ufa),

Z.R. Teregulova, M.D., Professor of Medicine (Russia, Ufa),

L.M. Masyagutova, M.D. (Russia, Ufa),

Z.F. Gimaeva, M.D. (Russia, Ufa),

E.R. Shaikhislamova, Ph.D. (Medicine) (Russia, Ufa)

Editors:

Managing Editor - Batisova S.M.

Science Editor - Karimov D.O.

Translators - Palyutina Z.R., Basharova G.M.

Proofreader - Ahmadiyeva R.R.

Editorial office: Russian Federation, 450106, Republic of Bashkortostan, 94, Kuvykina Ul., Ufa.

Phone: (347) 255-19-57, fax: (347) 255-56-84

E-mail: journal@uniimtech.ru

The electronic version of the journal is on the website <http://uniimtech.ru/>

REGISTERED IN THE FEDERAL SERVICE FOR SUPERVISION IN THE FIELD OF COMMUNICATION, INFORMATION TECHNOLOGIES AND MASS COMMUNICATIONS 29.05.2020, CERTIFICATE NUMBER EL No. FS77-78392

Reprinting of texts without permission of the publisher is prohibited.

When quoting materials reference to the journal is required.

Age restriction: 12+. Signed to print: 23.09.2020

© Federal State-Funded Institution of Science "Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology", 2020

МЕДИЦИНА ТРУДА

- 7 ОПЫТ РАБОТЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОМИССИИ ПО СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ**
Базарова Е.Л., Ошеров И.С., Федорук А.А., Рослая Н.А.
- 14 АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**
Ахметшина В.Т., Гареева Л.Ф., Абдрахманова Е.Р., Сагадеева Р.Ф.
- 21 ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РАБОТНИКОВ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**
Власова Н.В., Масыгутова Л.М., Аралбаев Х.Ф., Хайруллин Р.У., Иванова Р.Ш.
- 29 ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА**
Кудояров Э.Р., Каримов Д.О., Бакиров А.Б.
- 39 СОХРАННОСТЬ ОСТАТОЧНОЙ ПАМЯТИ У ВРАЧЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ КОНТАКТНОЙ РАБОТЫ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ**
Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., Кудашева А.Р.
- 45 ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**
Маликова А.И., Гимаева З.Ф., Газизова Н.Р., Сагадиева Р.Ф., Шайнурова З.Д., Шайхлисламова Э.Р., Галимова Р.Р., Уразаева Э.Р.
- 52 ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**
Фаттахова Л.А., Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х.
- 60 ОСОБЕННОСТИ СУБЪЕКТИВНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ**
Шеенкова М.В., Серебряков П.В.

- 66 **АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ МАШИНОСТРОЕНИЯ**
Галимова Р.Р., Валеева Э.Т., Дистанова А.А., Бояринова Н.В., Гирфанова Л.В., Сагадиева Р.Ф.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 74 **МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОРРЕКЦИИ**
Байгильдин С.С., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р.
- 80 **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА *NMOX1* ПРИ CCl₄-ИНДУЦИРОВАННОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ**
Валова Я.В., Зиатдинова М.М., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Якупова Т.Г., Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф.
- 87 **КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСЛЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА**
Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В.
- 101 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КАДМИЯ *PER OS***
Смолянкин Д.А., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Репина Э.Ф.
- 108 **ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *SOD1* В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИКАНТОВ**
Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Валова Я.В., Зиатдинова М.М., Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Якупова Т.Г.

**114 ХАРАКТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ**

Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю.,
Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С.

**122 ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ
ВОЗДЕЙСТВИИ КОНСЕРВАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Курилов М.В., Каримов Д.О., Тимашева Г.В.,
Репина Э.Ф.

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

**127 ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

Зеленковская Е.Е., Мусабилов Д.Э., Даукаев Р.А., Афонькина С.Р.,
Аллаярова Г.Р., Курилов М.В.

МИКРОБИОЛОГИЯ

**133 МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ СТАФИЛОКОККОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОКРОТЫ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ
С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Абдрахманова Е.Р., Борисова А.И.

**143 РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ
ОРТОПОКСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Ерш А.В., Полтавченко А.Г., Филатов П.В., Ушкаленко Н.Д.

УДК 6013.6-614.1

ОПЫТ РАБОТЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОМИССИИ ПО СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Базарова Е.Л.^{1,2,3}, Ошеров И.С.¹, Федорук А.А.², Рослая Н.А.³

¹МЧУ «Медико-санитарная часть «Тирус», г. Верхняя Салда, Россия

²ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

³ФБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

В статье показаны особенности организации работы и оздоровительная эффективность многопрофильной заводской комиссии по снижению заболеваемости, выражающаяся в значительном снижении трудопотерь по причине временной нетрудоспособности работников.

Ключевые слова: здоровье работников производства титановых сплавов, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, комиссия по снижению заболеваемости.

Для цитирования: Базарова Е.Л.^{1,2,3}, Ошеров И.С.¹, Федорук А.А.², Рослая Н.А.³ ОПЫТ РАБОТЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОМИССИИ ПО СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:7-13

Для корреспонденции: Базарова Екатерина Ливерьевна, к.м.н., докторант ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, врач по гигиене труда частного медицинского учреждения «Медико-санитарная часть «Тирус», г. Верхняя Салда, e-mail: bazarova@vsmpo.ru.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10301>

EXPERIENCE OF THE INTERDISCIPLINARY COMMISSION ON DECREASE DISEASES OF WORKERS OF THE METALLURGICAL ENTERPRISE

Bazarova E.L.^{1,2,3}, Osheroov I.S.¹, Fedoruk A.A.², Roslaya N.A.³

¹Tirus Medical Unit, Verkhnyaya Salda, Russia

²FBRI «Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers», Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia

³The Ural state medical university Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, Russia

In article features of the organization of work and improving efficiency of the versatile factory commission on the disease decrease, expressed in considerable decrease losses of time invalidity of workers are shown.

Keywords: *health of workers of manufacture of titanic alloys, disease with time disability, the commission on disease decrease.*

For citation: *Bazarova E.L.^{1,2,3}, Osherov I.S.¹, Fedoruk A.A.², Roslaya N.A.³ EXPERIENCE OF THE INTERDISCIPLINARY COMMISSION ON DECREASE DISEASES OF WORKERS OF THE METALLURGICAL ENTERPRISE. *Occupational health and human ecology.* 2020; 3:7-13*

For correspondence: *Ekaterina L. Bazarova, MD, PhD, doctoral student of the Yekaterinburg Medical Research Center for the Prevention and Protection of Industrial Workers' Health, Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, occupational health doctor of the Private Medical Institution "Medical and Sanitary Unit" Tirus ", Verkhnyaya Salda, e-mail : bazarova@vsmpo.ru.*

Funding: *The study was not financially supported.*

Conflict of interest: *The authors declare they have no conflict of interest.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10301>

Организация и развитие системы профилактики профессиональных рисков, которая ориентирована на качественное и своевременное выполнение профилактических мероприятий, позволяющих вернуть работников к активному труду и социальной деятельности с минимальными повреждениями для здоровья, является одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в РФ на период до 2025 года [1, 2, 3, 4]. На этапе инновационного развития экономики, внедрения информационных технологий, мобильности трудовых ресурсов необходимо изменение механизмов реализации мер в области охраны здоровья на производстве. Решение вопросов, связанных с повышением конкурентоспособности предприятий, напрямую зависит от эффективности систем менеджмента, которые использует организация для обеспечения безопасных условий труда и охраны здоровья сотрудников [3].

Цель исследования

Оценить эффективность работы междисциплинарной комиссии по снижению заболеваемости как нового звена менеджмента в системе управления профессиональными рисками металлургического предприятия.

Материалы и методы

Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) работников крупного предприятия по производству титановых сплавов с численностью около 15 тысяч человек изучалась ретроспективно: с 1973 г. по 2018 г. с использованием формы статистической отчетности 16-вн. Предприятие включает 40 цехов плавильного, прокатного, кузнечного комплексов, сварочные цехи, цехи механической обработки, подразделения инфраструктуры. Средний возраст работающих – $40,3 \pm 0,10$ года, средний стаж – $23,6 \pm 0,11$ года. 56% работников предприятия, по результатам специальной оценки условий труда (СОУТ), работают во вредных условиях труда, подвергаясь воздействию комплекса химических, физических и психофизиологических вредных производственных факторов в различных сочетаниях.

Результаты и обсуждение

ЗВУТ работников изучаемого предприятия за 2014-2016 гг. соответствовала сверхвысокому уровню профессионального риска [5]. В 2016 г. ее показатели достигли

исторического максимума: 146 случаев и 1990 дней на 100 работников в год (рис. 1).

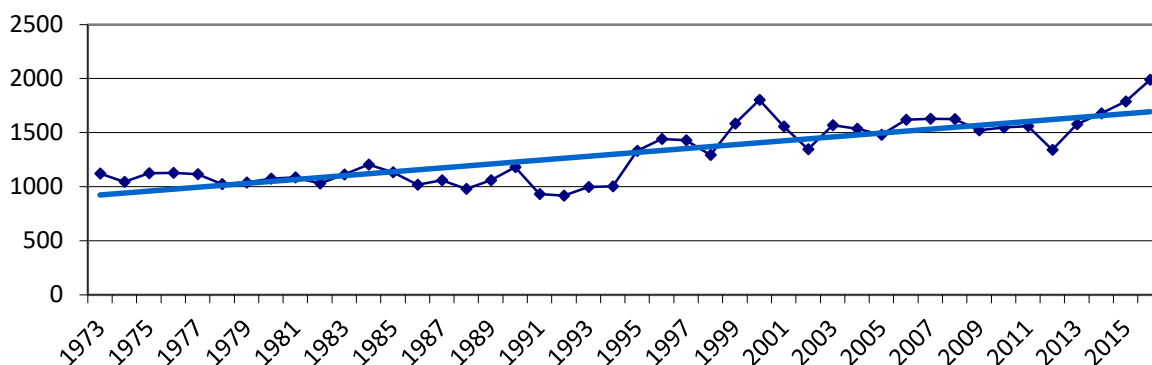


Рис. 1. ЗВУТ работников предприятия в динамике за 1973-2016 гг. (в днях на 100 работников)

ЗВУТ стала большой кадровой и экономической проблемой, влияющей на стабильность работы. В числе отвлечений от основной деятельности больничные листы стали иметь все больший удельный вес (от 5,6% в 2014 г. до 6,4% в 2016 г.). Это вторая, после очередных отпусков, причина отсутствия работников на рабочих местах. В этих условиях в 2017 г. руководством предприятия было принято решение о создании заводской комиссии по снижению заболеваемости. Возглавляет комиссию директор по кадрам предприятия, в ее состав входят начальники управления по работе с персоналом, отделов охраны труда, СОУТ, социальной работы, главный врач МСЧ, его заместители по амбулаторной работе и экспертизе заболеваемости, заведующий отделением профосмотров, врач по гигиене труда. В заседаниях комиссии также принимают участие начальники цехов, их заместители, старшие и сменные мастера, уполномоченный соцстраха.

Комиссия работает по утвержденному годовому графику с выходом в цеха с наиболее высокой заболеваемостью 1 раз в 2 недели. Согласно регламенту работы, на совещаниях комиссии заслушивается информация, подготовленная каждым из ее членов по своему разделу работы. Заместитель главного врача по экспертизе и заведующие отделением профосмотров и цеховым здравпунктом докладывают о результатах анализа ЗВУТ, данных периодических медицинских осмотров (ПМО), вакцинации работников, обращениях на здравпункт, посещениях работниками оздоровительных и лечебных процедур; начальник социального отдела – о лечении в санатории-профилактории, начальник СОУТ и врач по гигиене труда – результаты СОУТ и производственного контроля и т.д. На заседаниях комиссии рассматривается возможная связь заболеваемости работников с вредными производственными факторами, совместно с цеховыми службами разрабатываются оздоровительные мероприятия. По результатам работы выпускается приказ по предприятию с конкретными сроками и исполнителями.

Было выявлено, что до 66% потери дней нетрудоспособности связано с больничными листами одних и тех же работников, «Дчб» – длительно и часто болеющих лиц. Количество больничных у них достигает 10-15 случаев в год. Исходя из этого, было решено, что одним из главных направлений работы комиссии будет индивидуальная работа с «Дчб», разбор причин заболеваемости и действий работодателя и МСЧ, которыми можно помочь работнику. Постепенно сформировался типичный медико-социальный портрет «Дчб». В большинстве случаев это мужчина 25-30 или 54-59 лет, рабочий, с вредными условиями труда, курящий, с избыточной массой тела, не прививающийся от гриппа, пренебрегающий

оздоровительными мероприятиями. Структура ЗВУТ «Дчб» характерна для заболеваемости всего предприятия – это болезни органов дыхания, позвоночника, бытовые травмы. При наличии многочисленных заболеваний эти лица проходят ПМО с «чистой» амбулаторной картой, поскольку берут больничные в других ЛПУ и соседних городах.

Согласно приказу МЗ и СР РФ от 12.04.2011 №302н, в перечне дополнительных медицинских противопоказаний указана частота обострений ряда заболеваний для принятия решения о годности к работе: к примеру, для хронических заболеваний периферической нервной и скелетно-мышечной систем – 3 и более раза в год. Просьба комиссии приносить на ПМО копию амбулаторной карты из ЛПУ, где работник брал больничные, позволило учесть это положение приказа, что оказалось важным для улучшения качества осмотров. Была разработана форма отчетности, позволяющая учитывать результаты последнего ПМО, больничные за последний календарный год и поведенческие факторы риска.

Наиболее частые предложения комиссии по результатам работы:

- мероприятия по улучшению условий труда (механизация, вентиляция, устранение сквозняков и др.);
- мониторинг листов временной нетрудоспособности у «Дчб», в ряде случаев были сформированы обращения в территориальные органы ФСС с запросом о проведении в ЛПУ проверки порядка выдачи и продления листов временной нетрудоспособности по конкретным пациентам (проведенные проверки на основании 490 запросов выявили нарушения в порядке выдачи листов временной нетрудоспособности в 5,9% случаев);
- направление работника на углубленное медицинское обследование, медицинское психиатрическое освидетельствование, на врачебную комиссию в МСЧ с указанием необходимых сроков уточнения диагноза;
- рекомендации обращаться к цеховому терапевту для разработки индивидуальной программы лечения и оздоровления или к специалистам МСЧ по профилю заболевания, помощь в направлении на консультации, обследования, лечение, в т.ч. оперативное, в ЛПУ областного центра;
- оказание материальной помощи в лечении через систему ДМС;
- вакцинации от гриппа и пневмонии;
- внутрисменное и послесменное курсовое оздоровление на здравпунктах, в межцеховых оздоровительных центрах и Центре восстановительной медицины и реабилитации МСЧ;
- рекомендации ответственно заниматься укреплением здоровья, по отказу от курения, снижению веса, посещению бассейна, спортзалов или занятиям ЛФК.

На комиссии согласуются сроки санаторно-курортного лечения работника в заводском профилактории. Практикуется семейное оздоровление. Участие в комиссии начальника управления по кадрам предприятия позволяет оперативно решать вопрос о возможности перевода работника на другую специальность. Для цехов разработаны информационные стенды об оздоровительных программах, существующих на предприятии.

Отмечается оздоровительный эффект работы комиссии, выражающийся в значительном снижении потерь трудоспособности по болезням. ЗВУТ по строке 30 формы 16

ВН («итого по всем болезням») в 2016/2017/2018 гг. составила 145,8/142,1/131,4 случая (рис. 2) и 1989,7/1835,3/1766,9 дня на 100 работников (рис. 3).

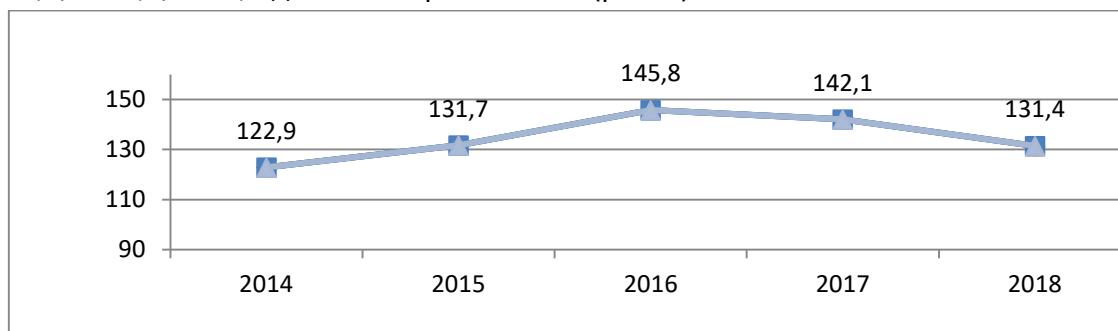


Рис. 2. Динамика заболеваемости с временной утратой трудоспособности за 2014-2018 гг. в случаях на 100 работников

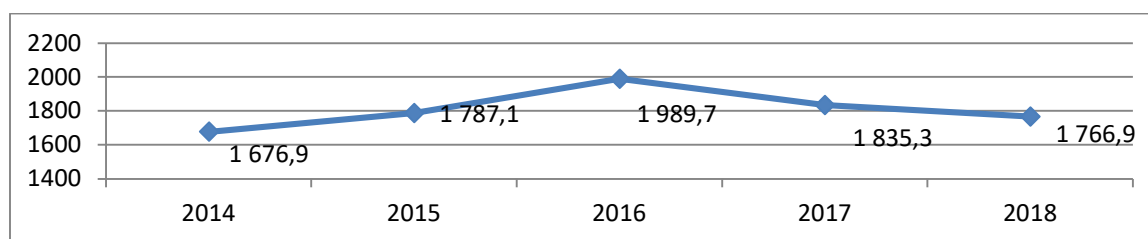


Рис. 3. Динамика ЗВУТ за 2014-2018 гг. (дни утраты трудоспособности на 100 работников в год)

Если в 2016 г. отмечался рост ЗВУТ в сравнении с предыдущим годом на +11% в случаях и на +11% в днях, то в 2017 г. отмечалось уже снижение в случаях и в днях на 2 и 7% соответственно, в 2018 г. – дальнейшее снижение в сравнении с предыдущим годом – на 8% в случаях и 4% в днях. За 3 года ЗВУТ снизилась в случаях и днях по всем основным группам заболеваний: болезням органов пищеварения – на 23,6%, травмам – на 14,4%, болезням системы кровообращения – на 11,8%, костно-мышечной системы – 8,4%, в меньшей степени – по болезням органов дыхания – на 1,3% (рис. 4).

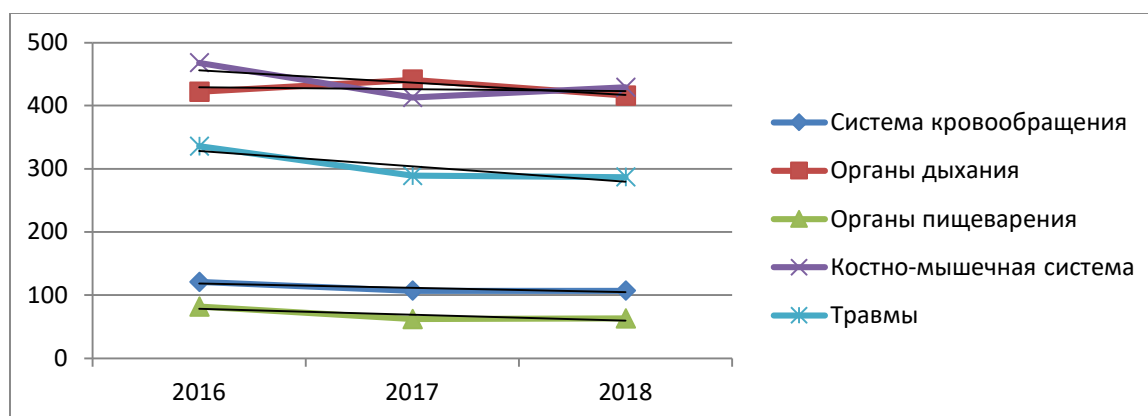


Рис. 4. Динамика ЗВУТ по основным классам заболеваний за 2016-2018 (дни утраты трудоспособности на 100 работников в год)

Отмечалось снижение длительно болеющих лиц на предприятии с 20,6% в 2016 г. до 19,7% в 2018 г., часто болеющих – с 15,7 до 14,8%. Уменьшение количества «Дчб» всего на

0,9% для предприятия означает оздоровление 120 человек и сохранение их работоспособности для производства. Снизились за 2017-2018 гг. отвлечения от основной производственной деятельности по причине ЗВУТ – с 6,4 до 6,0%.

ЗВУТ является, как известно, отражением воздействия сложного комплекса вредных производственных, социально-экономических, психологических, поведенческих, экологических факторов риска [1, 5]. Для выбора оптимальных механизмов профилактического воздействия необходим их всесторонний анализ. Всемирная организация здравоохранения, Международная организация по стандартизации и Международная организация труда поддерживают интеграцию служб медицины труда в бизнес-процессы организации. В соответствии с их рекомендациями для укрепления здоровья на предприятиях должны создаваться именно многопрофильные службы [3]. Важным в работе комиссии оказалась ее мультидисциплинарность с усилением эффективности при объединении усилий для достижения общей цели – укрепления здоровья работников, сохранения предприятию квалифицированных кадров. Этому служили обмен информацией, рассмотрение вопроса с разных сторон, разработка мер по лечению, медицинской, трудовой и социальной реабилитации, принятие организационных, административно-правовых, технологических решений. Комиссия использует административный ресурс благодаря участию руководителей разного уровня, выполняет функции инженерно-врачебной бригады по улучшению условий труда и быта на участках с высокой ЗВУТ, мотивирует работников к ведению здорового образа жизни.

Вывод

Межсекторальный подход, реализованный в работе заводской комиссии, позволяет создать действенный механизм управления здоровьем работающих, расширяет арсенал мер по минимизации факторов риска, расходов на медицинское обслуживание и страхование.

Список литературы:

1. А.Б. Бакиров Здоровье работающего населения как приоритетная социально-гигиеническая проблема. Медицинский вестник Башкортостана. 2006; Т.1(1):18-21.
2. В.Г. Газимова, В.О. Рузаков, А.С. Шастин, А.А. Федорук, В.Б. Гурвич, Э.Г. Плотко Основные организационные вопросы профилактики заболеваемости работающего населения в современных условиях. Медицина труда и промышленная экология. 2018; №11: 32-35.
3. Э.И. Денисов, Л.В. Прокопенко, В.Ф. Пфаф, А.А. Сальников. Здоровье и безопасность работника (Комментарии к проекту стандарта ИСО 45001). Медицина труда и промышленная экология. 2016; №10: 45-46.
4. О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ №254 от 6 июня 2019 г.
5. Профессиональный риск для здоровья работников. (Руководство). Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. М.: Тровант; 2003.

References:

1. A.B. Bakirov Health of the working population as a priority social and hygienic problem. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2006; Vol. 1 (1): 18-21.
2. V.G. Gazimova, V.O. Ruzakov, A.S. Shastin, A.A. Fedoruk, V.B. Gurvich, E.G. Plotko. The main organizational issues of the morbidity prevention among the working population in modern conditions. Occupational health and industrial ecology. 2018; № 11: 32-35.
3. E.I. Denisov, L.V. Prokopenko, V.F. Pfaf, A.A. Salnikov. Worker's health and safety (Comments to the ISO 45001 standard draft). Occupational health and industrial ecology. 2016; № 10: 45-46.
4. The strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period until 2025: Decree of the Russian President № 254 of June 6, 2019.
5. Occupational health risk for workers. (Manual) Ed. by N.F. Izmerov and E.I. Denisov. M.: Trovant; 2003.

Поступила/Received: 09.09.2020

Принята в печать/Accepted: 10.09.2020

УДК 616.24:616-073.75(470.57)

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Ахметшина В.Т.¹, Гареева Л.Ф.¹, Абдрахманова Е.Р.^{1,2}, Сагадеева Р.Ф.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Россия

Результаты проведенного исследования позволили проанализировать рентгенологическую картину пневмокониозов у работников с 1972 по 2019 гг., что позволило выявить тенденцию к снижению частотности данного заболевания в связи с поэтапной разработкой программы медико-социальных мероприятий, направленных на профилактику и реабилитацию всех работников, подверженных влиянию промышленной пыли.

Цель исследования: оценка формирования рентгенологических изменений в легких у пациентов с пневмокониозом, проходивших обследование в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» с 1972 по 2019 гг.

Ключевые слова: пневмокониоз, рентгенография, профессиональные заболевания.

Для цитирования: Ахметшина В.Т.¹, Гареева Л.Ф.¹, Абдрахманова Е.Р.^{1,2}, Сагадеева Р.Ф.¹

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН.
Медицина труда и экология человека. 2020; 3:14-20

Для корреспонденции: Гареева Лилия Филлуровна, заведующий отделения инструментальных методов исследования, врач-рентгенолог, e-mail: lili160478@mail.ru

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10302>

ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF PNEUMOCONIOSIS IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

Akhmetshina V.T., Gareeva L.F.¹, Abdrakhmanova E.R.^{1,2}, Sagadeeva R.F.¹

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

Bashkirian State Medical University Ufa, Russia

The results of the study allowed us to analyze the X-ray pattern of pneumoconiosis in workers between 1972 and 2019. This made it possible to identify a downward trend in this disease due to the gradual development of a program of medical and social measures aimed at the prevention and rehabilitation of all workers exposed to industrial dust.

Objective of the study: to assess the occurrence of radiological changes in the lungs of pneumoconiosis patients who were examined at the Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology between 1972 and 2019.

Key words: Pneumoconiosis, radiography, occupational diseases

For citation: Akhmetshina V.T.¹, Gareeva L.F.¹, Abdrakhmanova E.R.^{1,2}, Sagadeeva R.F.¹ ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF PNEUMOCONIOSIS IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN. *Occupational health and human ecology*. 2020; 3:14-20

For correspondence: Lilia F. Gareeva, Head of the Department of Instrumental Research Methods, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, radiologist, e-mail: lili160478@mail.ru

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10302>

Пневмокониозы остаются сложной проблемой в современной профессиональной патологии, так как в настоящий период времени работа со сваркой, плавление и резка металла – это один из ведущих технологических процессов в промышленности. При этом внедрение новых технологий и способов обработки металлов позволили снизить вредное воздействие промышленной пыли, содержащей свободную двуокись кремния. Роль в развитии заболеваний пневмокониозом играют производственные факторы, в первую очередь промышленные аэрозоли с различными химическими элементами, а также имеет значение длительность воздействия и индивидуальная предрасположенность [10].

Пневмокониозы в современных условиях по своему течению и рентгенологическому проявлению в сравнении с классическими формами имеют отличия.

Источники современной литературы в большинстве случаев предлагают оценку состояния бронхолегочной системы работников промышленных предприятий, которая в основном сводится к анализу клинических, функциональных данных, а рентгенологическая картина от воздействия пыли оценивается по результатам предыдущих исследований [3]. Пневмокониозы – интерстициальные заболевания легких профессионального генеза, вызванные длительным вдыханием промышленной пыли. Пневмокониозы характеризуются хроническим диффузным асептическим воспалительным процессом в легочной ткани с развитием пневмофиброза [3].

Неблагоприятный микроклимат, а также физический изнуряющий труд создают выраженную нагрузку на дыхательную и сердечно-сосудистую системы работников промышленности, усугубляя неблагоприятное действие пыли.

Данное заболевание чаще регистрируется у мужчин и связано это, вероятно, с тем, что в промышленных профессиях основную массу занимают 87% мужчин и только 13% женщин [6].

Материал и методы исследования

Был проведен анализ рентгенологических особенностей формирования изменений в легких при пневмокониозе на протяжении с 1972 по 2019 гг. у профессиональных пациентов, наблюдающихся в Уфимском НИИ медицины труда и экологии человека; проведен ретроспективный анализ диагностики данного заболевания в динамике.

Нами были отобраны 357 пациентов с впервые выставленным диагнозом пневмокониоз различных форм: из них 309 мужчин (87%) и 48 женщин (13%). 47% лиц в

возрасте старше 60 лет — пациенты, имеющие длительный контакт с промышленной пылью, содержащей тяжелые металлы.

При этом у 357 пациентов был проведен ретроспективный анализ рентгенологической картины, санитарно-гигиенических характеристик условий труда.

Оценка профессионального маршрута включала стаж работы в условиях воздействия вредных веществ и неблагоприятных производственных факторов, а также общая продолжительность работы.

Анализ результатов был проведен с помощью рентгенологических, клинических и лабораторных методов исследований, включая определение функции внешнего дыхания (ФВД), общий и биохимический анализы крови, специальные иммунологические исследования – РСК и Ig E, ТТЕЭЛ с марганцем, хромом и никелем, бронхоскопию (по показаниям).

При рентгенографическом методе исследования были проведены полипозиционные укладки органов грудной клетки, с прямым увеличением и по показаниям – линейная томография, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР).

Ранее анализ рентгенологической картины проводился согласно классификации 1976 г., в которую лишь частично были включены принципы кодирования рентгенологических изменений классификации пневмокониозов, которая в 1996 г. была отредактирована и приведена в соответствие с ныне действующими международными эталонами (ILO, 2000), отечественной классификацией пневмокониозов, Федеральными клиническими рекомендациями «Пневмокониозы».

Результаты и обсуждение

По результату исследования было установлено, что пневмокониоз установлен у лиц следующих профессий: 16% – сварщики, 9% – разнорабочие, по 7% – огнеупорщики и обрубщики, 5% – проходчики и машинисты, 4% – формовщики, 2% – забойщики, крепильщики, дробильщики; другие профессии (бурильщики, заливщики, слесаря и др.) составили 40%.

Чаще всего диагноз «пневмокониоз» устанавливался пациентам в возрасте 40-50 лет - 41%, на втором месте были лица в возрасте 50-60 лет (34%) (рис. 1).

В группе лиц, находящихся в контакте с промышленными аэрозолями, у которых стаж работы в среднем составлял от 5 до 10 лет, при возрасте 30-40 лет, диагноз был установлен у 10% больных, а у лиц в возрасте 40-50 лет – у 41%. В возрасте 25-30 лет (2%) стаж работы до установления профессионального заболевания составил от 1-5 лет. В постконтактном периоде пневмокониоз установлен у лиц от 50-60 лет – у 34%, старше 60 лет – у 13%, имевших в прошлом задокументированный стаж с промышленными аэрозолями. Кроме воздействия промышленных аэрозолей, 52% обследованных имели большой стаж курения.

С целью проведения анализа клинической картины обследованных учитывались их жалобы, из которых наиболее распространенными являлись одышка при физической нагрузке различной степени выраженности – у 90%, кашель сухой или с мокротой различного характера – у 92% и приступы затрудненного дыхания – у 25% обследованных. Из данных объективного обследования следует, что в легких преобладал коробочный оттенок

перкуторного звука (у 64% пациентов), везикулярное дыхание с жестким оттенком (51%) и сухие хрипы (у 54% обследованных).

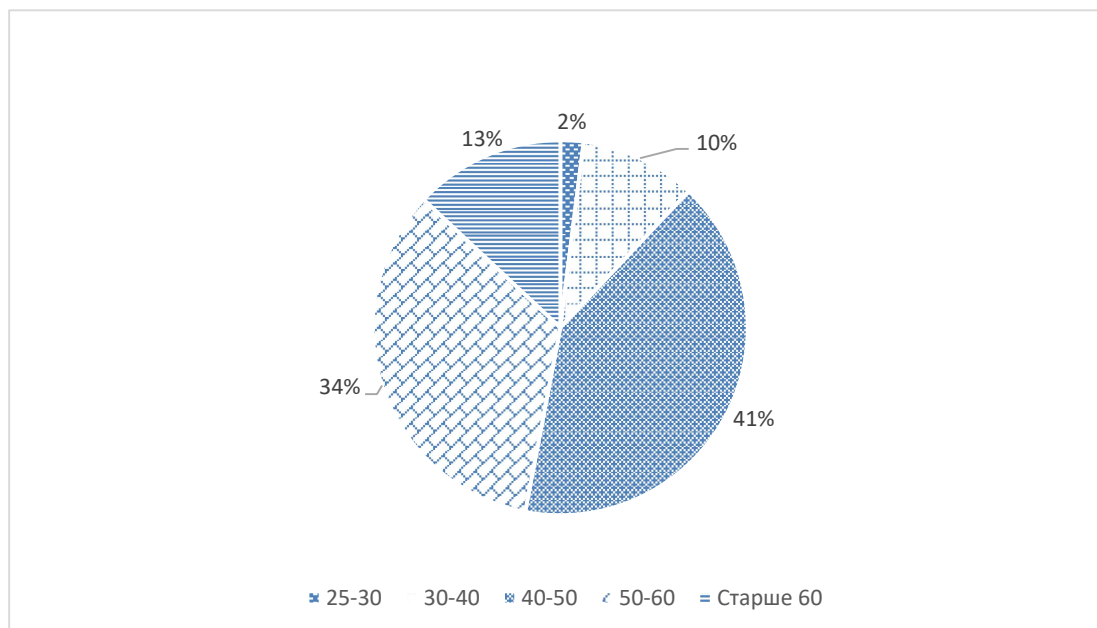


Рис.1. Структура распределения пациентов с пневмокозиозом по возрасту (%)

При спирометрическом исследовании наблюдалось преобладание I степени нарушения ФВД (у 81% больных), обструктивно-рестриктивный тип вентиляционных нарушений (у 75% пациентов).

Со стажем работы более 10 лет у всех работников с установленным диагнозом пневмокозиоза выявлена сенсibilизация к металлам-аллергенам (марганец, хром).

Проведенный анализ рентгенологической картины пациентов показал, что основную структуру заболеваний составили 117 больных с диагнозом «силикоз, смешанная форма» (32%); у 84 больных установлен диагноз «силикоз, узелковая форма» (23%) и у 43 (13%) больных выявлен пневмокозиоз интерстициальной формы.

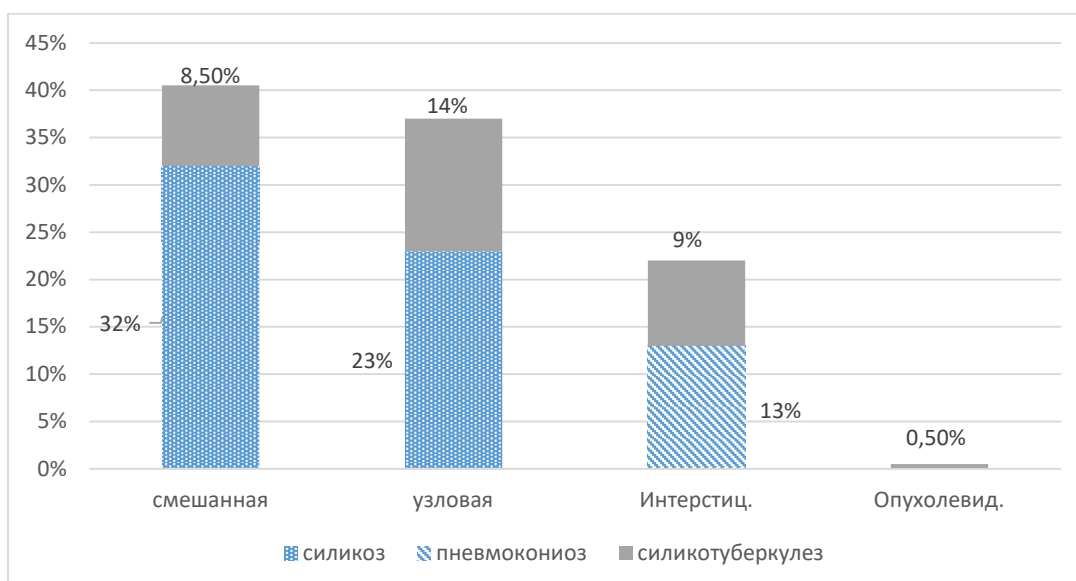


Рис. 2. Формы пневмокозиозов, установленные в РБ 1972-2019 гг.

Для анализа отдельно была выделена группа с силикотуберкулезом различной формы. Из них лица с узелковой формой составили 14% (48 больных), с интерстициальной формой – 9% (31), со смешанной формой – 8,5% (35), с опухолевидной формой – 0,5% (1).

Рентгенологические исследования показали, что у исследуемых с пневмокониозом наблюдались умеренно и не резко выраженные диффузные изменения в легких – профузия 1 и 2, а диффузные затемнения были представлены преимущественно мелкоузелковыми тенями типа (p) (табл. 1).

Таблица 1

Рентгенологические изменения в легких у пациентов с силикозом и силикотуберкулезом в РБ в 1972-2019 гг.

Группы пациентов	%	Рентгенологическая картина в легких									
		Диффузные паренхимальные изменения									
		профузия				тип затемнений					
		0	1	2	3	s	t,st	u	p	q	r
Силикотуберкулез (в 1972-1997 гг.)	44	0	0	40	60	0	0	10	64,5	35	0,5
Силикоз (в 1972-1997 гг.)	56		5	20	25	35	20	0	20	0	0
Силикотуберкулез (в 1997-2019 гг.)	1,4	0	0	30	70	0	0	0,5	40	60	0
Силикоз (в 1997-2019 гг.)	98,6		60	50	0	89	11	0	1	1	0

С 1972 по 1996 гг. у 23% работавших отмечалась классическая картина пневмокониоза, она была представлена мелкопятнистыми рентгеноконтрастными тенями с четкими контурами, локализующимися преимущественно в верхних, средних поясах обоих легких, без тенденции к слиянию.

У 13% больных наблюдались умеренные и выраженные диффузные изменения в легких (профузия 2 и 3). В характере затемнений преобладали узелковые затемнения типа «p» и «q». Однако в 32% случаев развивался диффузный фиброз легких (типа «s», «t», «s/t»).

Из дополнительных рентгенологических признаков при пневмокониозе выявились не резко увеличенные и обызвествленные лимфоузлы в корнях легких. За период с 1972 по 1997 гг. у 38% больных был выявлен самый большой показатель заболеваемости (44%) пневмокониозом, с активным процессом туберкулеза. В данных случаях осложненное заболевание называется силикотуберкулезом. При этой форме изменяется клиническая картина пневмокониоза, как и самостоятельного туберкулеза легких. Заболевание протекает значительно тяжелее, чем изолированный пневмокониоз.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что имеются особенности развития и формирования различных форм пневмокониоза, диагностированных в период с 1972 по 2019 гг. Нами было выявлено, что доброкачественное течение менее выражено у лиц, обследованных в 1972-1997 гг. У лиц, взятых под контроль в 1997-2019 гг., наблюдается более доброкачественное течение заболевания без осложнений. У ряда работников пневмокониоз диагностировался в постконтактном периоде при профессиональном стаже до 10 лет и общем стаже работы более 30 лет.

Исследования показали, что в настоящее время отмечается тенденция снижения заболеваемости пневмокониозом в связи с разработкой программы поэтапных медико-социальных мероприятий в профилактике и реабилитации работников, подвергающихся воздействию промышленной пыли [10].

Список литературы:

1. В.В. Косарев, С.А. Бабанов. Пылевые болезни легких: от оценки условий труда к диагнозу. Санитарный врач. 2010; № 11: 26-35.
2. О.С. Васильева. Пневмокониозы. Русский медицинский журнал. 2010; №24: 1441-1448.
3. Т.А. Комарова. Рентгенологические изменения в легких при современных формах профессиональной бронхолегочной патологии от воздействия сварочного аэрозоля. Автореферат. М., 2009.
4. В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, И.И. Логвиненко, Е.Л. Смирнова, Е.П. Бровченко, М.В. Миронова. Возможности использования рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения в клинике пневмокониозов. Медицина труда и промышленная экология. 2011; №10: 13-16.
5. Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, Т.Ю. Обухова и др. Влияние курения на развитие пневмокониозов и пылевых бронхитов. Уральский медицинский журнал. 2011; № 9: 60-64.
6. Клинико-организационное руководство по оказанию медицинской помощи больным профессиональными заболеваниями органов дыхания (территориальный стандарт). Екатеринбург, 2006.
7. С.А. Бабанов, Д.С. Будащ. Современные подходы к диагностике профессиональных заболеваний легких. Санитарный врач. 2016; №2: 30-40.
8. С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, М.В. Лебедев и др. Пневмокониозы: современные взгляды. Терапевтический архив. 2019; № 3: 107-113.
9. Профессиональные заболевания органов дыхания, вызванные воздействием промышленных аэрозолей: учебное пособие. Сост.: Г. Г. Гимранова, А. Б. Бакиров, Э. Т. Валеева, А. У. Шагалина, Р. Р. Галимова, А. Д. Волгарева, Э. Р. Шайхлисламова, В. О. Красовский, В. Т. Ахметшина, М. Р. Яхина, Д. У. Аллабердина, Ю. Г. Азнабаева. Уфа, 2016.
10. Л.В. Постникова. Клинико-рентгенологические особенности современных форм

пневмокониозов от воздействия промышленных аэрозолей сложного состава: автореф. дис. ...к.м.н.: 14.02.04 (медицина труда). М., 2012.

11. Л.Д. Стецюк. Компьютерная томография в клинической оценке профессиональной бронхолегочной патологии: автореф. дис. к.м.н.: 14.02.04 (медицина труда). М., 2016.

References:

1. V.V. Kosarev, S.A. Babanov. Dust lung diseases: from assessment of working conditions to diagnosis. Sanitary doctor. 2010; № 11: 26-35.
2. O.S. Vasilyeva. Pneumoconiosis. Russian medical journal. 2010; №. 24: 1441-1448.
3. T.A. Komarova. Radiological changes in the lungs in modern forms of occupational bronchopulmonary pathology caused by welding aerosol. Abstract of PhD thesis (Medicine). Moscow - 2009.
4. V.G. Vlasov, V. Ya. Laptev, I.I. Logvinenko, E.L. Smirnova, E.P. Brovchenko, M.V. Mironova. Possibilities of using radiography and high-resolution computed tomography in the clinic of pneumoconiosis. Occupational health and industrial ecology. 2011; № 10: 13-16.
5. L.N. Budkar, L.G. Tereshina, T.Yu. Obukhova et al. The effect of smoking on the development of pneumoconiosis and dust bronchitis. Ural Medical Journal. 2011; № 9: 60-64.
6. Clinical and organizational guidelines for the provision of medical care to patients with occupational respiratory diseases (territorial standard) // Yekaterinburg - 2006.
7. S.A. Babanov, D.S. Budash. Modern approaches to the diagnosis of occupational lung diseases. Sanitary doctor. 2016; № 2: 30-40.
8. S. A. Babanov, L. A. Strizhakov, M. V. Lebedev et al. Pneumoconiosis: modern views. Therapeutic archive. 2019; № 3: 107-113.
9. Occupational respiratory diseases caused by exposure to industrial aerosols: textbook. Composed by: G. G. Gimranova, A. B. Bakirov, E. T. Valeeva, A. U. Shagalina, R. R. Galimova, A. D. Volgareva, E. R. Shaikhislamova, V. O. Krasovsky, V. T. Akhmetshina, M. R. Yakhina, D. U. Allaberdina, Yu. G. Aznabaeva. Ufa, 2016.
10. L.V. Postnikova. Clinical and radiological features of modern forms of pneumoconiosis caused by industrial aerosols of complex composition: Abstract of PhD thesis : 02.14.04 (occupational health). М ;, 2012.
11. L.D. Stetsyuk. Computed tomography in the clinical assessment of occupational bronchopulmonary pathology: Abstract of PhD thesis (Medicine): 14.02.04 (Occupational Health) М:, 2016.

Поступила/Received: 04.09.2020

Принята в печать/Accepted: 14.09.2020

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РАБОТНИКОВ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Власова Н.В., Масыгутова Л.М., Аралбаев Х.Ф., Хайруллин Р.У., Иванова Р.Ш.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

Предприятия горнодобывающей промышленности являются основой экономики страны. Воздействию химического фактора подвержены работники, которые занимают 12,7% от общей доли всех трудящихся в данной отрасли. Проведены гигиенические и клинико-лабораторные исследования работникам горнорудной промышленности Республики Башкортостан. Лабораторное обследование показало изменения в клиническом анализе крови: повышенный уровень гемоглобина у $28,57 \pm 3,83\%$, лимфоцитоз у $30,00 \pm 3,89\%$, эозинофилия у $12,78 \pm 2,91\%$ всех обследованных лиц основной группы. Выявленные изменения могут быть последствиями длительного воздействия кремниевых соединений на здоровье работников.

Ключевые слова: кремниевые аэрозоли, гематологические показатели, лабораторная диагностика.

Для цитирования: Н.В. Власова, Л.М. Масыгутова, Х.Ф. Аралбаев, Р.У. Хайруллин, Р.Ш. Иванова. ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РАБОТНИКОВ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:21-28

Для корреспонденции: Власова Наталья Викторовна, кандидат биологических наук, биолог клинико-биохимической лаборатории ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: vnv.vlasova@yandex.ru

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10303>

CHANGES IN HEMATOLOGICAL INDICATORS IN MINING INDUSTRY WORKERS

N.V Vlasova., L.M. Masyagutova, H.F. Aralbaev, R.U. Khayrullin, R. Sh. Ivanova

Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

Mining enterprises play a decisive role in the development of the country's economy. The exposure to the chemical factor affects workers who occupy 12,7% of the total share of all workers in this industry. Hygienic and clinical laboratory studies of mining workers of the Republic of Bashkortostan were carried out. A laboratory examination showed changes in the clinical analysis of blood: increased hemoglobin in $19,55 \pm 3,45\%$, lymphocytosis in $16,54 \pm 3,23\%$, eosinophilia in $12,78 \pm 2,91\%$ of all examined individuals of the main group. Identified changes may be the consequences of prolonged exposure to silicon compounds on the health of workers.

Key words. Silicon aerosols; hematological parameters; laboratory diagnostics.

For citation: N.V. Vlasova, L.M. Masyagutova, H.F. Aralbaev, R.U. Khairullin, R.Sh. Ivanova. CHANGES IN HEMATOLOGICAL INDICATORS AMONG MINING WORKERS. Occupational health and human ecology. 2020; 3:21-28

For correspondence: Natalya V. Vlasova, PhD in Biology, biologist of the clinical and biochemical laboratory, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology E-mail: vnv.vlasova@yandex.ru

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10303>

Горнодобывающие предприятия занимают ведущее место в формировании экономики страны. В Республике Башкортостан данную отрасль представляют медно-колчеданные месторождения Учалинского, Подольского, Сибайского рудных узлов [1]. По данным Башкортостанстата, на конец 2018 года в сфере добычи полезных ископаемых числятся 34340 человек, из них 14173 (41,3%) заняты на работах с вредными и (или) опасными условиями труда. Воздействию неблагоприятных факторов подвержены 4376 работников, которые занимают 12,7% от общей доли всех трудящихся в данной отрасли [2].

Основным продуктом добычи данной отрасли являются железные, марганцевые, медные, полиметаллические, сплошные и вкрапленные колчеданные руды. Наиболее характерные вредные элементы-примеси — мышьяк, сурьма, ртуть, фтор и др.

Результаты анализа химического состава воздуха в зоне добычи руды свидетельствуют о наличии различных металлов (оксид цинка, медь, оксид железа, свинец, оксид марганца, диоксид хрома, хром триоксид, оксид никеля, кадмий, молибден) в количествах, не превышающих ПДК. При этом содержание SiO_2 может достигать от 3 до 90% [3].

Подземная разработка месторождений — это основной способ добычи полезных ископаемых. Медные и медно-цинковые запасы руд залегают на значительных глубинах, а технологические процессы их переработки сопровождаются загрязнением рабочей зоны пылью руды, аэрозолями фиброгенного действия, вибрацией и шумом [1].

Кристаллический кремнезем — один из самых распространенных минералов на земле, часто встречающийся в рабочих и бытовых условиях [4]. Эффект воздействия кремнезема на эпителиальный слой легких зависит от того, является ли он аморфным или кристаллическим [5]. Кроме того, частицы могут проникать в кожу или обонятельные и сенсорные нейрональные пути и таким образом достигать вторичных органов, таких как мозг [6-8]. Кристаллический кремнезем может вызвать ряд профессиональных заболеваний, таких как силикоз, хронические пылевые бронхиты, и может быть одной из причин развития онкологических заболеваний верхних дыхательных путей [9]. Кроме того, несколько эпидемиологических исследований связывают воздействие кремнезема с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечной дисфункции. Международная научно-исследовательская организация по исследованию рака (МАИР) классифицирует кристаллический кремнезем как канцероген группы I [10].

Общий анализ крови является одним из наиболее распространенных лабораторных исследований. Гемограмма позволяет быстро оценить состояние организма [11]. Различные изменения состава периферической крови имеют важное диагностическое значение и могут быть использованы при диагностике состояния здоровья работников горно-обогатительного комбината. Проведенные исследования представляются особенно актуальными.

Цель работы – изучить гематологические показатели крови у работников УГОК, имеющих тесный контакт с кремнийсодержащими аэрозолями и/или пылью.

Материалы и методы

Проведены гигиенические и клинично-лабораторные исследования на крупном предприятии по добыче медно-колчеданных руд и производству медного, цинкового концентрата – Учалинский ГОК. В зависимости от поставленных задач исследования сформированы две группы обследованных:

1. Работники, имеющие непосредственный контакт с кремнийсодержащими аэрозолями и/или пылью. Средний возраст обследованных составил $48,42 \pm 9,32$ лет, общий стаж – $19,04 \pm 10,72$ лет.
2. Группа сравнения – это рабочие, не связанные с воздействием токсического фактора. Все обследованные были идентичны по возрасту и полу.

Анализ клинично-лабораторных показателей осуществлен по результатам периодического медицинского осмотра (ПМО), проведенного согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302-н¹.

Подсчет форменных элементов произведен на гематологическом анализаторе DREW 3 (Drew Scientific, США). Все гематологические показатели определялись согласно общепринятым методикам [12]. Лейкоцитарные индексы (индекс алергизации – ИА и лейкоцитарный индекс интоксикации – ЛИИ) рассчитаны по формулам, которые позволяют оценить адаптационно-компенсаторные возможности организма [13]. Биохимические исследования (содержания глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови) выполнялись на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Stat Fax» с использованием реагентов фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования обрабатывались с использованием программного пакета прикладных программ статистического анализа STATISTICA.

Результаты и обсуждение

Основной состав работников на обогатительной фабрике представлен дробильщиками, мельниками, флотаторами; на подземном руднике – проходчиками, бурильщиками, крепильщиками, взрывниками, машинистами насосных установок и др. Группа вспомогательных профессий – слесари и электрослесари по ремонту горного оборудования, сварщики, рабочие по уборке горных выработок и пр. Рабочие подвергаются воздействию неблагоприятных факторов производства (вибрация, шум, загазованность, запыленность, неблагоприятный микроклимат). Общая гигиеническая оценка условий труда

¹ Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302-н [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/. — Дата доступа: 24.08.2018.

в зависимости от профессиональной группы, согласно критериям Р.2.2.2006-05, соответствует вредному 3 классу 1-2 степени (3.1-3.2) [14].

Оценка результатов исследования показателей клинического анализа крови позволила установить, что средние значения гематологических показателей (эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов) основной группы находятся в пределах референтных значений. Однако отклонения от нормы имеются, и они имеют свои особенности.

Проведенное комплексное обследование показало, что у рабочих основной группы при длительном контакте с кремниевой пылью достоверно чаще ($p < 0,01$), чем у группы сравнения, отмечаются отклонения в показателях системы крови. Так, повышенный (более 160 г/л) уровень гемоглобина выявлен у $28,57 \pm 3,83\%$ обследованных рабочих. У стажированных работников содержание эритроцитов превышает $5,1 \cdot 10^{12}/л$ ($68,57 \pm 3,94\%$). Это указывает на активизацию эритропоэза.

Нами зарегистрированы более высокие показатели гематокрита у $8,57 \pm 2,44\%$ мужчин. При определении средних значений эритроцитарных показателей крови MCV, MCH, MCHC достоверных различий по отношению к норме не выявлено.

При подсчете лейкоцитарной формулы выявлены изменения в виде нейтрофильного лейкоцитоза с левым ядерным сдвигом у $7,14 \pm 2,18\%$, лимфоцитоз у $30,00 \pm 3,89\%$ всех работников основной группы. Увеличение эозинофильных гранулоцитов от 5% и выше проявляется у $12,78 \pm 2,91\%$ обследованных лиц (табл. 1).

Таблица 1

Частота отклонений гематологических показателей (%)

Направление отклонения показателей	Основная группа	Группа сравнения
Гемоглобин >160 г/л < 132 г/л	28,57±3,83	16,67±3,41
	1,43±1,01	5,00±1,99
Эритроциты > $5,1 \cdot 10^{12}/л$	68,57±3,94**	35,00±4,37
Гематокрит > 48%(м)	8,57±2,44	24,17±3,92
Лейкоциты > $8,8 \cdot 10^9/л$	24,29±3,64*	9,17±2,64
Сегментоядерные > 70%	7,14±2,18	8,33±2,53
Эозинофилы > 5%	12,78±2,91	8,33±2,53
Лимфоциты > 40%	30,00±3,89	12,50±3,03
СОЭ > 10 мм/ч	4,29±1,72	2,50 ±1,43
Тромбоциты > $320 \cdot 10^9/л$ < $180 \cdot 10^9/л$	2,14±1,23	2,73 ±0,67
	8,57±2,37	7,50±2,41
Индекс аллергизации > 1,2 у. е.	25,00±3,67	22,50±3,82
ЛИИ > 2,1 у. е.	56,43±4,32	70,00±4,20

Примечание: *различие с группой сравнения достоверно ($p < 0,05$), ** различие с группой сравнения достоверно ($p < 0,01$).

Тяжесть эндогенной интоксикации оценена на основании расчета интегральных индексов. Их изменения позволяют охарактеризовать состояние различных звеньев иммунной системы и адаптационные возможности организма. При проведении анализа

лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) было выявлено, что у $53,43 \pm 4,32\%$ этот показатель был повышен. Индекс алергизации (ИА) встречается у $25,00 \pm 3,67\%$ работников производства. При контакте с вредными производственными факторами эти показатели указывают на сенсбилизацию организма, вероятность формирования аутоиммунных процессов и клинических форм патологий (рис. 1).

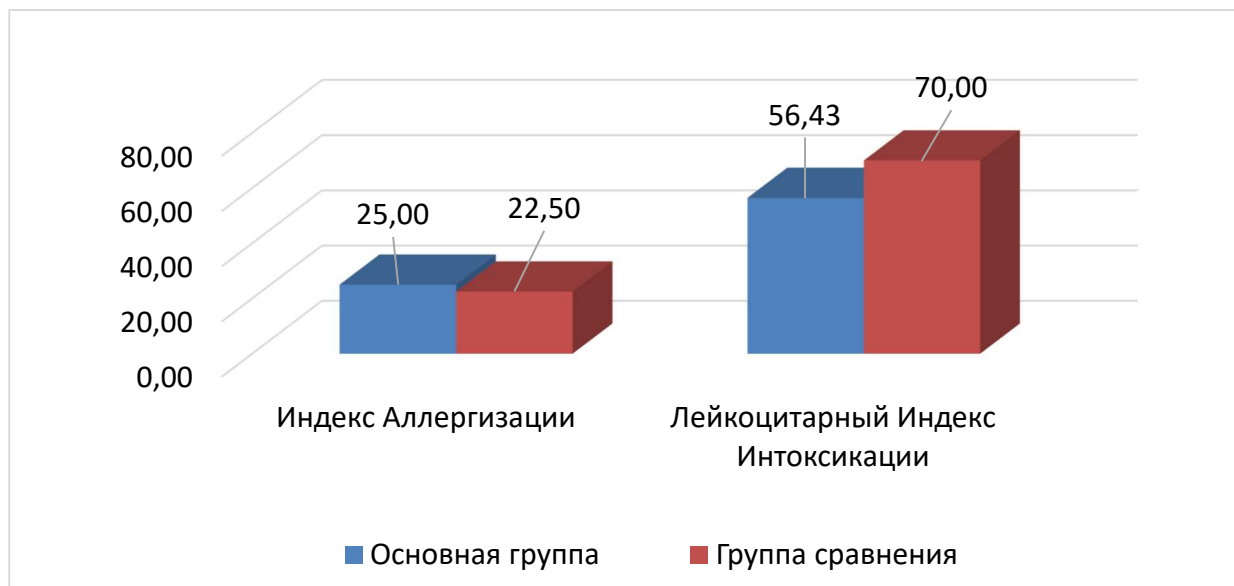


Рис. 1. Частота отклонений диагностически значимых показателей эндогенной интоксикации

По результатам биохимических исследований сыворотки крови у $25,00 \pm 3,67\%$ работников обогатительного комбината выявлено нарушение углеводного обмена. Гиперхолестеринемия установлена у незначительного числа обследованных – $2,86 \pm 1,41\%$. Это указывает, что у данных лиц существует повышенный риск развития атерогенных процессов в организме.

Заключение:

1. Общая гигиеническая оценка условий труда в зависимости от профессиональной группы работников горно-обогатительного комбината, согласно критериям Р.2.2.2006-05, соответствует вредному 3 классу 1-2 степени (3.1-3.2).
2. Проведенный анализ свидетельствует о том, что показатели гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эозинофилов, лейкоцитарный индекс интоксикации и индекс алергизации наиболее полно отражают формирование физиологических и клинических отклонений в организме рабочих и могут служить в качестве наиболее информативных и клинически значимых проявлений заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью.
3. Гематологические показатели достаточно полно характеризуют ранние изменения здоровья и позволяют сформировать группы риска для дальнейшего углубленного обследования и разработки своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы:

1. Каримова Л.К., Валеева Э.Т., Бейгул Н.А., Лозовая Е.А. Профессиональный риск ущерба здоровью работников горнорудных предприятий Республики Башкортостан. Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Башкортостан. *Материалы научно-практической конференции*. Под общ. ред. к.м.н. Е.Г. Степанова Уфа: Мир печати; 2012.
2. Kai Liu, Min Mu, Kehong Fang, Yuanyuan Qian, Song Xue, Weijiang Hu, Meng Ye. Occupational exposure to silica and risk of heart disease: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10(1): e029653, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029653>.
3. Семенова И.Н., Рафикова Ю.С.. Гигиеническая характеристика условий труда рабочих Сибайского филиала Учалинского горно-обогатительного комбината. *Фундаментальные исследования*. 2011; №9: 509-512.
4. Weihong Chen, Yuewei Liu, Haijiao Wang, Eva Hnizdo, Yi Sun, Liangping Su. Long-Term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: A cohort Study. *PLoS Med*. 2012; 9(4): e1001206, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001206>.
5. Perkins T.N., Shukla A., Peeters P.M., Steinbacher J.L., Landry C.C., Lathrop S.A. Differences in gene expression and cytokine production by crystalline vs. amorphous silica in human lung epithelial cells. *Part. Fibre Toxicol*. 2012; 9: 6, <https://doi.org/10.1186/1743-8977-9-6>.
6. Staronova K., Nielsen J.B., Roursgaard M., Knudsen L.E. Transport of SiO₂ nanoparticles through human skin. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2012; 111: 142–144.
7. Kreyling W.G. Discovery of unique and ENM- specific pathophysiologic pathways: Comparison of the translocation of inhaled iridium nanoparticles from nasal epithelium versus alveolar epithelium towards the brain of rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2016; 299: 41–46, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.02.004>.
8. Oberdorster G., Elder A., Rinderknecht A. Nanoparticles and the brain: Cause for concern? *J. Nanosci. Nanotechnol*. 2009; 9: 4996–5007, <https://doi.org/10.1166/jnn.2009.GR02>.
9. Westberg H, Andersson L, Bryngelsson I.L, Ngo Y, Ohlson C.G. Cancer morbidity and quartz exposure in Swedish iron foundries. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013; 86(5): 499–507, <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0782-4>.
10. International Agency for Research on Cancer (1997). Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 68 42-242. Lyon, France: World Health Organization.
11. Бондарчук С.В., Тыренко В.В., Михалева М.А., Юркин А.К. Клеточный состав крови: показатели гемограммы здоровых лиц Санкт-Петербурга. *Гены & Клетки*. 2016; 11 (3): 129-134.
12. Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. *Лабораторная гематология*. М.: Изд-во ЮНИМЕД-пресс, 2002.

13. Фагамова А.З., Тимашева Г.В., Масыгутова Л.М., Шайхлисламова Э.Р., Галимов Ш.Н. Показатели крови и интегральные лейкоцитарные индексы в оценке состояния здоровья работников горно-обогатительного производства. Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора (Уфа, 2-4 октября 2019 г.) под редакцией А.Ю. Поповой, А.Б. Бакирова. Уфа: Башк. Энцикл., 2019.
14. Руководство Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005.

References

1. Karimova L.K., Valeeva E.T., Beigul N.A., Lozova E.A. Occupational risk of damage to the health of employees of mining enterprises of the Republic of Bashkortostan. Results and prospects of ensuring the sanitary-epidemiological well-being of the population of the Republic of Bashkortostan. *Materials of the scientific-practical conference*. Under the total. ed. Ph.D. Stepanova E.G.-Ufa: World of the Press, 2012; 105-108 (in Russian).
2. Kai Liu, Min Mu, Kehong Fang, Yuanyuan Qian, Song Xue, Weijiang Hu, Meng Ye. Occupational exposure to silica and risk of heart disease: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10(1): e029653, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029653>.
3. Semenova I.N., Rafikova Yu. S. Hygienic characteristics of working conditions of workers at the Sibay branch of the Uchalinsky mining and processing plant. *Basic research*. 2011; 9-3: 509-512 (in Russian).
4. Weihong Chen, Yuwei Liu, Haijiao Wang, Eva Hnizdo, Yi Sun, Liangping Su. Long-Term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: A cohort Study. *PLoS Med*. 2012; 9(4): e1001206, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001206>.
5. Perkins T.N., Shukla A., Peeters P.M., Steinbacher J.L., Landry C.C., Lathrop S.A. Differences in gene expression and cytokine production by crystalline vs. amorphous silica in human lung epithelial cells. *Part. Fibre Toxicol*. 2012; 9: 6, <https://doi.org/10.1186/1743-8977-9-6>.
6. Staronova K., Nielsen J.B., Roursgaard M., Knudsen L.E. Transport of SiO₂ nanoparticles through human skin. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2012; 111: 142–144.
7. Kreyling W.G. Discovery of unique and ENM- specific pathophysiologic pathways: Comparison of the translocation of inhaled iridium nanoparticles from nasal epithelium versus alveolar epithelium towards the brain of rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2016; 299: 41–46, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.02.004>.
8. Oberdorster G., Elder A., Rinderknecht A. Nanoparticles and the brain: Cause for concern? *J. Nanosci. Nanotechnol*. 2009; 9: 4996–5007, <https://doi.org/10.1166/jnn.2009.GR02>.

9. Westberg H, Andersson L, Bryngelsson I.L, Ngo Y, Ohlson C.G. Cancer morbidity and quartz exposure in Swedish iron foundries. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013; 86(5): 499–507, <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0782-4>.
10. International Agency for Research on Cancer (1997). Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 68 42-242. Lyon, France: World Health Organization.
11. Bondarchuk S.V., Tyrenko V.V., Mikhaleva M.A., Yurkin A.K. Cellular composition of the blood: indicators of the hemogram of healthy individuals in St. Petersburg. *Genes & Cells*; Volume XI, 3: 2016; 129-134 (in Russian).
12. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Postman M.E., Dolgov V.V. *Laboratory hematology*. М.: Publishing house UNIMED-press, 2002. - 120 p.
13. Fagamova A.Z., Timasheva G.V., Masyagutova L.M., Shaykhlislamova E.R., Galimov Sh.N. Blood counts and integral leukocyte indices in assessing the health status of mining and processing workers. Current issues of epidemiology, microbiology and hygiene: *materials of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor* (Ufa, October 2-4, 2019) edited by A.Yu. Popova, A.B. Bakirova. - Ufa: Bash. Encycl., 2019; 481-484 (in Russian).
14. Manual P2.2.2006-05 "Guidelines for the hygienic assessment of factors working environment and labor process. Criteria and classification of working conditions" М.: Federal Center of Hygiene and Epidemiology. 2005; 142 (in Russian).

Поступила/Received: 26.08.2020

Принята в печать/Accepted: 10.09.2020

УДК 613.6

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА

Кудояров Э.Р.¹, Каримов Д.О.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
г. Уфа, Россия

В статье приводится информация об актуальности прорывных направлений медицинской науки при исследовании полиморфных вариантов генов человека. Проанализированы возможности секвенирования генома при помощи микрочипов, оценена их потенциальная значимость в разработке профилактических мер для предупреждения заболеваемости и инвалидности среди работающего населения.

Ключевые слова: полногеномное ассоциативное исследование, микрочип, полиморфизм, медицина труда.

Для цитирования: Кудояров Э.Р.¹, Каримов Д.О.¹, Бакиров А.Б.^{1,2} ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:29-38

Для корреспонденции: Кудояров Эльдар Ренатович, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, г. Уфа, e-mail: ekudoyarov@gmail.com

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10304>

STUDIES ON POLYMORPHIC GENES VARIANTS IN OCCUPATIONAL HEALTH

Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.O.¹, Bakirov A.B.^{1,2}

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia

²FSBEI HE "Bashkir State Medical University"

The article provides information about the relevance of breakthrough areas of medical science in the study of polymorphic variants of human genes. The possibilities of genome sequencing using microchips are analyzed and their potential significance in the development of preventive measures to prevent morbidity and disability among the working population is evaluated.

Key words: genome-wide associative study, microchip, polymorphism, occupational medicine

For citation: Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.O.¹, Bakirov A.B.^{1,2} STUDIES ON POLYMORPHIC GENES VARIANTS IN OCCUPATIONAL HEALTH. Occupational health and human ecology. 2020; 3:29-38

For correspondence: Eldar R. Kudoyarov, Junior Researcher, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Rospotrebnadzor, Ufa, e-mail: ekudoyarov@gmail.com

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10304>

В соответствии со Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года [1, с. 33] среди направлений развития медицинской науки в ближайшем десятилетии в мире значительную долю займут генетические исследования. Среди прорывных направлений генетических исследований следует особенно отметить геномику, разработку технологий секвенирования ДНК, исследований регуляторных РНК, генную терапию, протеомику и постгеномные исследования, способы доставки лекарств, клеточные технологии, исследования стволовых клеток, перепрограммирование иммунной системы, фармакогенетику и персонализированную медицину. Достижение результатов в прорывных направлениях генетических исследований повысит эффективность борьбы с болезнями, качество и продолжительность активной жизни.

Генетические исследования в медицине труда

Генетические исследования в медицине труда взаимосвязаны с исследованиями в области медицинской генетики [2, 3]. В медицине труда особую важность имеет гигиеническая оценка условий труда, воздействующих на организм работника [4]. Сложность исследований связана с наличием широкого диапазона реакций у разных индивидов, работающих при сходных условиях труда. Поэтому принято выделять определенные диагностические признаки (маркеры), характеризующие вид и тяжесть повреждений организма [5, 6]. При генетических исследованиях рассматривают наличие или отсутствие полиморфных вариантов генов (полиморфизмы), которые могут как способствовать, так и противодействовать развитию патологии [5].

Ввиду того, что накопленные сведения по огромному числу полиморфизмов необходимо было сделать удобными для использования, были созданы соответствующие базы данных. В 2011 году ученые всего мира получили доступ к базе данных однонуклеотидных полиморфизмов Axiom. Тогда она содержала информацию о более 5 млн однонуклеотидных полиморфизмов [7]. Как и предполагалось ранее, эти данные используют для создания новых генетических скрининговых схем и наборов для диагностики. С 2008 года развивается база данных GWAS Catalog по поисковым исследованиям ассоциаций полиморфных вариантов целого генома с фенотипом при патологиях.

Среди геномных маркеров выделяют генные полиморфизмы, представляющие собой замену одного или нескольких нуклеотидов в последовательности ДНК, а также полиморфизмы числа копий генов и тандемных повторов [8, 9]. Генные полиморфизмы представляют собой пример информативных геномных маркеров и широко применяются в ассоциативных исследованиях [9, 10]. Обнаружение и обоснование выбора геномного маркера, связанного с потенциальным развитием определенного заболевания, является сложной исследовательской задачей. Наличие замененного нуклеотида в генетической последовательности может привести к изменению структуры и функций белков и мРНК [8, 9].

Пятнадцать-двадцать лет назад не было обнаружено ассоциаций большинства выявленных генных полиморфизмов с патологическими процессами [10, 11]. База данных однонуклеотидных полиморфизмов человека dbSNP Национального центра биотехнологической информации (США) включает уже более 718 млн записей об однонуклеотидных полиморфизмах [12], но выявление высокоинформативных ассоциаций

требует развитие новых эпидемиологических подходов и инструментальных методов. Наиболее актуальным для исследования представляется поиск полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, регуляции клеточного цикла, апоптоза, транскрипции, репарации.

Методы молекулярной генетики являются базовыми для проведения генетических исследований в медицине труда [13]. Обнаруженная ассоциация полиморфизмов генов с определенными патологическими состояниями может помочь пациентам избежать развития патологии или остановить ее развитие до наступления необратимых процессов. Однако нельзя без дополнительных исследований утверждать, что полиморфизмы являются причиной болезни, так как в основном большинство профессиональных заболеваний носят многофакторный характер [13, 14, 15].

Профессиональные заболевания при одинаковых условиях труда и стаже развиваются у части работников [16, 17, 18]. Разные индивиды могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к поступающим в организм токсичным веществам. При этом генетические особенности индивидов могут быть фактором, предрасполагающим к развитию у чувствительных людей различных патологических изменений [19, 20]. Биотрансформация ксенобиотиков в организме человека в основном происходит с участием специальных ферментов в печени, которые также имеют полиморфные варианты нуклеотидной последовательности [16]. Поиск маркеров индивидуальной чувствительности у людей, работающих в условиях токсического воздействия, по-прежнему не теряет своей актуальности [14, 15, 16, 17, 18, 21, 22].

Концепция персонализированной медицины позволит на основе индивидуального генотипа пациента оптимизировать медицинскую помощь для уменьшения осложнений и улучшения исходов [3, 5, 6, 9]. Лекарственная терапия, основанная на фармакогенетике, является одним из приоритетных разделов персонализированной медицины, в котором будут учтены нежелательные реакции организма на лекарства [23]. Согласно статистическим данным, только в США побочные реакции на лекарства происходят у более чем 2 млн пациентов, приводя к 100 тысячам смертей ежегодно [21, 24].

Полногеномные ассоциативные исследования

Полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Associative Study, сокращенно GWAS) основаны на одновременном анализе сотен и тысяч генетических маркеров. Такой уровень исследований стал возможен благодаря развитию технологии генотипирования, обеспечиваемой высокой разрешающей способностью платформ, называемых микрочипами [25].

При исследовании методом GWAS не требуется выдвижение предварительных гипотез в поиске маркеров, что позволяет обнаруживать участие в том или ином процессе новых генов и новых патогенетических путей [25, 26]. В отличие от исследования сцепленных генов, микрочипы имеют высокую разрешающую способность и обнаруживают даже полиморфные варианты генов с умеренным эффектом [24, 25, 27].

В настоящее время фирмы Affymetrix и Illumina производят значительное число микрочипов для анализа GWAS. На последней версии микрочипа (Affymetrix Genome Wide Human SNP Array 6.0) возможен анализ более чем 906600 однонуклеотидных замен и 946000 вариаций числа генов [25]. Однако лидером в области производства технологии

секвенирования следующего поколения для анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов человека является компания Illumina (основана в 1998 г.) [27].

В последние 10 лет исследования полногеномных ассоциаций широко используют для открытия генетических основ распространенных сложных заболеваний, к которым относится и бронхиальная астма [28, 29]. До использования метода GWAS было много поисковых исследований генов-кандидатов, участвующих в патогенезе астмы [30, 31], но большинство положительных ассоциаций не нашли подтверждения при исследовании методом GWAS либо из-за различий в определении фенотипа астмы и происхождения факторов, повлиявших на пациентов (врожденные или средовые воздействия), либо из-за ложноположительных результатов или недостаточного размера выборки [31].

Определение максимальной безопасной дозы на производстве является практическим примером значимости понимания относительного вклада воздействий окружающей среды и последовательности генома [13]. Вклад полиморфных вариантов генов в риск возникновения производственно-обусловленных заболеваний является предметом широких исследований уже несколько десятилетий [13]. В 2005 году была опубликована статья о повышении частоты случаев неврастении у рабочих в Китае, сопровождавшихся изменениями в структуре печени, выявляемых ультразвуковыми методами исследования, при увеличении кумулятивной дозы воздействия винилхлорида [32]. Это открытие было значимым, поскольку обнаруженная концентрация на производстве была ниже установленного в Китае порогового значения. Также в этой статье указывается тот факт, что люди, у которых обнаружили полиморфизм *c1c2/c2c2* в гене CYP2E1, имели более высокий риск развития заболеваний печени (отношение шансов равно 3,29, $p < 0,01$). Однако по-прежнему сохраняются ментальные сложности в применении информации об обнаруженной восприимчивости к воздействию вредных производственных факторов в охране труда и здоровья [33]. В отличие от дозы вещества, воздействующей на работника, которую можно снизить или исключить полностью, если доказана ее вредность, унаследованные варианты генов не могут быть изменены и могут быть переданы последующим поколениям. Поэтому ученые развивают методы и способы для оценки целых систем, состоящих из десятков и сотен генов, и изучают их профили экспрессии по отношению к риску заболевания [2, 13, 34]. В новой стратегии исследователи используют полногеномное сканирование для поиска генов, участвующих в возникновении и/или развитии заболевания [35]. Такой способ позволяет исследователям определить полиморфизмы тысячи генов одновременно без рассмотрения механизмов их влияния [35].

Европейская группа по этике в науке и новых технологиях придерживается точки зрения, согласно которой врачи и специалисты по охране труда должны быть проинформированы об этических правилах использования генетических данных работника при медицинских осмотрах и мониторинге [36]. По официальному предложению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), результаты генетических тестов должны держаться в секрете от работодателей, агентов медицинских страховых компаний, школ и государственных учреждений, поскольку ни один человек не должен быть дискриминирован по характеристикам своего генома [36]. В предложенных руководящих принципах указывается, что недопустима недобросовестная дискриминация в сфере занятости, страхования или школьного образования на основе генетической информации.

До любого генетического тестирования должно быть получено добровольное информированное согласие. Генетическое консультирование должно предоставлять точную, полную и непредвзятую информацию. При консультировании должна поддерживаться конфиденциальность отдельных лиц и семей от необоснованных вторжений со стороны работодателей, страховщиков и школ [36].

Таким образом, информация о полиморфных вариантах генов работников в медицине труда является востребованной для разработки профилактических средств защиты здоровья работников на индивидуальном уровне и для их реализации требуется совместное участие работников, государственных служащих и работодателей. Сохранение здоровья квалифицированных работников будет способствовать экономическому развитию субъектов социальных отношений.

Список литературы:

1. Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. N 2580-р).
2. Rava M., Ahmed I., Kogevinas M., Le Moual N., Bouzigon E., Curjuric I., et al. Genes interacting with occupational exposures to low molecular weight agents and irritants on adult-onset asthma in three European studies. *Environ Health Perspect.* 2017 Feb;125(2):207-214. [DOI: 10.1289/EHP376].
3. Schulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Considerations for using genetic and epigenetic information in occupational health risk assessment and standard setting. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12(sup1): S69-81. [DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323]
4. Burgard S.A., Lin K.Y. Bad jobs, bad health? How work and working conditions contribute to health disparities. *Am. Behav. Sci.* 2013; 57(8):1105-27. [DOI: 10.1177/0002764213487347]
5. Težak Ž., Kondratovich M. V., Mansfield E. US FDA and personalized medicine: in vitro diagnostic regulatory perspective. *Per Med* 2010; 7(5):517-30. [DOI: 10.2217/pme.10.53]
6. McShane L.M., Altman D.G., Sauerbrei W., et al. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2005; 2(8):416-22. [DOI:10.1016/j.ejca.2005.03.032]
7. URL: http://www.affymetrix.com/support/technical/sample_data/axiom_db/axiomdb_data.affx (дата обращения: 26.08.2020)
8. Qi J., Chen Y., Copenhaver G.P., Ma H. Detection of genomic variations and DNA polymorphisms and impact on analysis of meiotic recombination and genetic mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111(27):10007-12. [DOI: 10.1073/pnas.1321897111]
9. Teama S. *Chapter 2. DNA polymorphisms: DNA-based molecular markers and their application in medicine.* In: Liu Y., editor. Genetic diversity and disease susceptibility / Ed. by. InTech; 2018. p. 25-40. [DOI: 10.5772/intechopen.79517]
10. Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Брусина Е.Б. Интегративные системы геномных маркеров риска развития различных заболеваний: инновационный подход к профилактике. *Медицина в Кузбассе.* 2013; 12(3):31-34.

11. Carta A., Pavanello S., Mastrangelo G., Fedeli U., Arici C., Porru S. Impact of occupational exposures and genetic polymorphisms on recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jul 24;15(8):1563. [DOI: 10.3390/ijerph15081563].
12. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606\[Organism:exp\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606[Organism:exp]) (дата обращения: 26.08.2020)
13. Sharp R.R., Marchant G.E., Grodsky J.A. *Genetics in the workplace; implications for occupational safety and health* [Internet]. National Institute for Occupational Safety and Health GWG, editor. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Genetics Working Group; (DHHS publication; no. (NIOSH) 2010-101). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2008. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5480> (дата обращения: 09.04.2019)
14. Кутлина Т.Г., Галимова Р.Р., Мухаммадиева Г.Ф., Зиатдинова М.М. Оценка риска развития токсических гепатитов на основе молекулярно-генетических маркеров. *Медицина труда и экология человека*. 2016; 3:61-64. URL: <http://uniimtech.ru/arh/2016/2016.3/10.pdf> (дата обращения: 15.10.2018)
15. Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А., Дедов И.И., Петинати Я.А. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами. *Вестник РАМН*. 2012; 7:39-43.
16. Кочетова (Макарова) О.В., Викторова Т.В., Каримова Л.К. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в формировании предрасположенности к токсическому гепатиту у рабочих производств гептила и этилбензола-стирола. *Экологическая генетика*. 2005; 3(1):3-10.
17. Кузьмина Л. П. Генетико-биохимические исследования в медицине труда. *Вестник РАМН*. 2001; 10:89-91.
18. Пай Г.В., Кузьмина Л.П., Ковчан О.В., Петрова Н.В., Спицын В.А. Генетические маркеры бронхолегочных заболеваний профессионального генеза на примере полиморфных генов глутатион-S-трансферазы М1 и цитохрома Р4501А1. *Медицинская генетика*. 2003; 2(5):223-226.
19. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е. *Геном человека и «гены предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика; 2000.
20. Гичев Ю.П. *Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (Печальный опыт России)*. Новосибирск: СО РАМН; 2002.
21. Майборода А.А. Генетический полиморфизм – теория и практика. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 8:125-9.
22. Ревазова Ю.А., Журков В.С. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека. *Вестник РАМН*. 2001; 10:77-80.
23. Hayes D.F., Markus H.S., Leslie R.D., et al. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Med*. 2014; 12(1):37. [DOI: 10.1186/1741-7015-12-37]

24. Meyers D.A., Bleecker E.R., Holloway J.W., et al. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet. Respir. Med.* 2014; 2(5):405-15. [DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70012-8]
25. Sanz-Lozano C.S., Garcia-Solaesa V., Davilla I., et al. *Chapter 1. Applications of molecular genetics to the study of asthma.* In: Isidoro-Garcia M., editor. *Molecular genetics of asthma.* Methods in Molecular Biology 2016; v. 1434. p. 1-13. [DOI: 10.1007/978-1-4939-3652-6_1]
26. Баранов В. С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и генетический паспорт. *Экологическая генетика* 2011; 9(3):3-14.
27. URL: <https://www.illumina.com/> (дата обращения: 10.04.2019)
28. Altshuler D., Daly M.J., Lander E.S. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008; 322:881-8. [DOI: 10.1126/science.1156409]
29. McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9:356-69. [DOI: 10.1038/nrg2344]
30. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 9:279-82. [DOI: 10.1016/j.gde.2009.05.001]
31. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2 Suppl): S81-94. [DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.071]
32. Zhu S.-M., Ren X.-F., Wan J.-X., et al. Evaluation in vinyl chloride monomer-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11:5821-27. [DOI: 10.3748/wjg.v11.i37.5821]
33. Schulte P.A. The contributions of genetics and genomics to occupational safety and health. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:717-9. [DOI: 10.1136/oem.2006.030619]
34. Подколотный Н.Л., Афонников Д.А., Васькин Ю.Ю., Брызгалов Л.О., Иванисенко В.А., Деменков П.С. и др. Программный комплекс SNP-MED для анализа влияния однонуклеотидных полиморфизмов на функцию генов, связанных с развитием социально значимых заболеваний. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2013; 17(4/1):577-88.
35. Vainio H. Genetics and occupational health and safety. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:721-2. [DOI: 10.1136/oem.2007.032953]
36. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Opinion N.18. Opinion on the ethical aspects of genetic testing in the workplace. European Commission; 2003. URL: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c008d9eb-740b-4f50-b593-58a6a95357ce/language-en/format-PDF/source-77404470> (дата обращения: 10.04.2019).

References:

1. Strategy of development of medical science in the Russian Federation until 2025 (N 2580-p is approved by the order of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012). (in Russian)
2. Rava M., Ahmed I., Kogevinas M., Le Moual N., Bouzigon E., Curjuric I., et al. Genes interacting with occupational exposures to low molecular weight agents and irritants on

- adult-onset asthma in three European studies. *Environ Health Perspect.* 2017 Feb;125(2):207-214. [DOI: 10.1289/EHP376].
3. Schulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Considerations for using genetic and epigenetic information in occupational health risk assessment and standard setting. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12(sup1): S69-81. [DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323]
 4. Burgard S.A., Lin K.Y. Bad jobs, bad health? How work and working conditions contribute to health disparities. *Am. Behav. Sci.* 2013; 57(8):1105-27. [DOI: 10.1177/0002764213487347]
 5. Težak Ž., Kondratovich M. V., Mansfield E. US FDA and personalized medicine: in vitro diagnostic regulatory perspective. *Per Med* 2010; 7(5):517-30. [DOI: 10.2217/pme.10.53]
 6. McShane L.M., Altman D.G., Sauerbrei W., et al. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2005; 2(8):416-22. [DOI:10.1016/j.ejca.2005.03.032]
 7. URL: http://www.affymetrix.com/support/technical/sample_data/axiom_db/axiomdb_data.affx [cited 2018 Sept 5]
 8. Qi J., Chen Y., Copenhaver G.P., Ma H. Detection of genomic variations and DNA polymorphisms and impact on analysis of meiotic recombination and genetic mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111(27):10007-12. [DOI: 10.1073/pnas.1321897111]
 9. Teama S. *Chapter 2. DNA polymorphisms: DNA-based molecular markers and their application in medicine.* In: Liu Y., editor. Genetic diversity and disease susceptibility / Ed. by. InTech; 2018. p. 25-40. [DOI: 10.5772/intechopen.79517]
 10. Kutihin A.G., Juzhalin A.E., Brusina E.B. Integrative system of genomic risk markers of diseases: A novel approach to prevention. *Medicine in Kuzbass* 2013; 12(3):31-34. (in Russian)
 11. Carta A., Pavanello S., Mastrangelo G., Fedeli U., Arici C., Porru S. Impact of occupational exposures and genetic polymorphisms on recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jul 24;15(8):1563. [DOI: 10.3390/ijerph15081563].
 12. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606\[Organism:exp\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606[Organism:exp]) [cited 2020 Aug 26]
 13. Sharp R.R., Marchant G.E., Grodsky J.A. *Genetics in the workplace; implications for occupational safety and health* [Internet]. National Institute for Occupational Safety and Health GWG, editor. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Genetics Working Group; (DHHS publication; no. (NIOSH) 2010-101). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2008. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5480> [cited 2019 Apr 9]
 14. Kutlina T.G., Galimova R.R., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Ziatdinova M.M. Risk assessment of toxic hepatitis based molecular genetic markers. *Occupational medicine and human ecology* 2016; 3:61-64. URL: <http://uniimtech.ru/arh/2016/2016.3/10.pdf> [cited 2018 Oct 18]. (in Russian)
 15. Izmerov N.F., Kuz'mina L.P., Koljaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Lazaashvili N.A., Dedov I.I., Petinati Ya.A. Polymorphism of genes of the system of biotransformation of

- xenobiotics in patients with occupational allergic dermatoses. *Vestnik of RAMS* 2012; 7:39-43. (in Russian)
16. Kochetova (Makarova) O.V., Viktorova T.V., Karimova L.K. Role of some genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes in formation of predisposition to a toxic hepatitis among workers exposed to of heptyle and ethylbenzene–styrene. *Ecological genetics* 2005; 3(1):3-10. (in Russian)
 17. Kuz'mina L. P. Genetic and biochemical studies in occupational medicine. *Vestnik of RAMS* 2001; 10:89-91. (in Russian)
 18. Paj G.V., Kuz'mina L.P., Kovchan O.V., Petrova N.V., Spicyn V.A. Genetic markers of bronchopulmonary diseases of professional Genesis on the example of polymorphic genes glutathione-S-transferase M1 and cytochrome p-4501A1. *Medical genetics* 2003; 2(5):223-226. (in Russian)
 19. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashhenko T.E. *The human genome and genes of predisposition. Introduction to predictive medicine*. SPb.: Intermedika; 2000. (in Russian)
 20. Gichev Ju.P. *Environmental pollution and human health (the sad experience of Russia)*. Novosibirsk: SB RAMS; 2002. (in Russian)
 21. Majboroda A.A. Genetic polymorphism – theory and practice. *Siberian Medical Journal* 2014; 8:125-9. (in Russian)
 22. Revazova Ju.A., Zhurkov V.S. Genetic approaches to safety assessment of human environment factors. *Vestnik of RAMS* 2001; 10:77-80. (in Russian)
 23. Hayes D.F., Markus H.S., Leslie R.D., et al. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Med.* 2014; 12(1):37. [DOI: 10.1186/1741-7015-12-37]
 24. Meyers D.A., Bleecker E.R., Holloway J.W., et al. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet. Respir. Med.* 2014; 2(5):405-15. [DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70012-8]
 25. Sanz-Lozano C.S., Garcia-Solaesa V., Davilla I., et al. *Chapter 1. Applications of molecular genetics to the study of asthma*. In: Isidoro-Garcia M., editor. *Molecular genetics of asthma*. Methods in Molecular Biology 2016; v. 1434. p. 1-13. [DOI: 10.1007/978-1-4939-3652-6_1]
 26. Baranov V. S. Gene polymorphism, ecogenetic diseases and predictive personalized medicine. *Ecological genetics* 2011; 9(3):3-14. (in Russian)
 27. URL: <https://emea.illumina.com/?langsel=/ru/> [cited 2020 Aug 10]
 28. Altshuler D., Daly M.J., Lander E.S. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008; 322:881-8. [DOI: 10.1126/science.1156409]
 29. McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9:356-69. [DOI: 10.1038/nrg2344]
 30. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 9:279-82. [DOI: 10.1016/j.gde.2009.05.001]
 31. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2 Suppl): S81-94. [DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.071]

32. Zhu S.-M., Ren X.-F., Wan J.-X., et al. Evaluation in vinyl chloride monomer-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11:5821-27. [DOI: 10.3748/wjg.v11.i37.5821]
33. Schulte P.A. The contributions of genetics and genomics to occupational safety and health. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:717-9. [DOI: 10.1136/oem.2006.030619]
34. Podkolodnyj N.L., Afonnikov D.A., Vas'kin Ju.Ju., Bryzgalov L.O., Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., i dr. The SNP-MED system for analysis of the effect of single-nucleotide polymorphisms on the function of genes associated with socially significant diseases. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii* 2013; 17(4/1):577-88. (in Russian)
35. Vainio H. Genetics and occupational health and safety. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:721-2. [DOI: 10.1136/oem.2007.032953]
36. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Opinion N.18. Opinion on the ethical aspects of genetic testing in the workplace. European Commission; 2003. URL: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c008d9eb-740b-4f50-b593-58a6a95357ce/language-en/format-PDF/source-77404470> [cited 2019 Apr 10].

Поступила/Received: 26.08.2020

Принята в печать/Accepted: 31.08.2020

УДК 614.23:303.621.35:371.3

СОХРАННОСТЬ ОСТАТОЧНОЙ ПАМЯТИ У ВРАЧЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ КОНТАКТНОЙ РАБОТЫ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., Кудашева А.Р.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
г. Уфа, Россия

В статье в сравнительном плане приведены результаты анонимного анкетирования врачей трех возрастных групп (25-40, 41-55 и старше 55 лет) относительно сохранности у них остаточной памяти при разных формах контактной работы преподавателей с обучающимися в образовательном процессе - чтение лекций, проведение практических занятий, демонстрация тематических фильмов и проведение ролевых игр.

Ключевые слова: *врачи, групповое анкетирование, методы обучения.*

Для цитирования: Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., Кудашева А.Р. СОХРАННОСТЬ ОСТАТОЧНОЙ ПАМЯТИ У ВРАЧЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ КОНТАКТНОЙ РАБОТЫ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ. *Медицина труда и экология человека.* 2020; 3:39-44

Для корреспонденции: Максимов Геннадий Григорьевич, профессор кафедры терапии и профболезней с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: maksimov.40@list.ru

Финансирование: *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Конфликт интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10305>

SAFETY OF RESIDUAL MEMORY IN DOCTORS AT DIFFERENT KINDS OF CONTACT WORK IN THE EDUCATIONAL PROCESS

Maksimov G.G., Aznabayeva Y.G., Kudasheva A. R.

FSBEI HE "Bashkir State Medical University"

The article presents the results of an anonymous survey of doctors of three age groups (25-40, 41-55 and over 55 years) regarding the preservation of their residual memory in various forms of contact work of teachers with students in the educational process - lectures, practical classes, demonstration of thematic films and role-playing games.

Key words: *Doctors, group surveys, training methods.*

For citation: Maksimov G.G., Aznabayeva Yu.G., Kudasheva A.R. SAFETY OF RESIDUAL MEMORY IN DOCTORS AT DIFFERENT KINDS OF CONTACT WORK IN THE EDUCATIONAL PROCESS. *Occupational health and human ecology.* 2020; 3:39-44

For correspondence: Gennady G. Maksimov, Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases of the BSMU of the Russian Health Ministry, DMSc, MD, PhD, Professor, e-mail: maksimov.40@list.ru

Funding: *The study was not financially supported.*

Conflict of interest: *The authors declare they have no conflict of interest*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10305>

Введение

Профессиональная переподготовка и повышение квалификации врачей в настоящее время в основном осуществляется дистанционно с применением электронных технологий [1-3], особенно в системе непрерывного медицинского образования (НМО). При этом следует обратить внимание на ряд исследований о неблагоприятном влиянии зрительной нагрузки на состояние зрительной сенсорной системы обучающихся при использовании различных средств информационных технологий в электронной информационно-образовательной среде [4-7]. В этой связи представляется целесообразным посредством анкетирования оценить качество образовательного процесса при реализации преподавателями различных видов контактной работы [8].

Цель исследования – провести сравнительный анализ остаточной памяти у обучающихся врачей при реализации преподавателями в образовательном процессе следующих видов контактной работы – чтение лекций, проведение практических занятий, демонстрация тематических фильмов и проведение ролевых игр.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведено анонимное анкетирование 59 врачей трех возрастных групп (1-я группа – 25-40 лет – 31 человек; 2-я группа – 41-55 лет – 16 человек и 3-я группа – старше 55 (55-72) лет – 12 человек) разных специальностей, проходивших профессиональную переподготовку и повышение квалификации по профессиональной патологии. Респондентам предстояло оценить сохранность остаточной памяти от прослушанных лекций, практических занятий, видеофильмов и ролевых игр в следующем временном режиме: несколько часов, сутки, неделя, месяц, семестр или указать другой срок.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая широкое внедрение в образовательный процесс дистанционной формы обучения с применением электронных технологий, представилось важным выяснить активность посещения врачами учебных образовательных сайтов (УОС). Оказалось, что регулярность посещения УОС в среднем всеми врачами, включая 1 и 2 группы, в основном осуществляется еженедельно и ежемесячно, за исключением врачей 3 группы, 50% которой посещают УОС ежедневно (табл. 1).

Таблица 1

Активность посещения учебных образовательных сайтов

Ответы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
ежедневно	6 (19,35%)	1 (6,25%)	6 (50,0%)	13 (22,03%)
через день	-	-	-	-
еженедельно	12 (38,7%)	11 (68,75%)	3 (25%)	26 (44,06%)
ежемесячно	10 (31,0%)	3 (18,75%)	3 (25%)	16 (27,12%)
другой срок	3 (9,68%)	1 (6,25%)	-	4 (6,78%)

Из таблицы 1 следует, что в образовательном процессе учебный материал в основном воспринимается в лекционной форме в озвученном или зрительном варианте. В этой связи важно определить долгосрочность остаточной памяти у врачей при разных формах контактной работы преподавателей с обучающимися.

Таблица 2

Сравнительный анализ остаточной памяти у обучающихся при реализации преподавателями в образовательном процессе различных видов контактной работы

Вопросы	Ответы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
Сохранность остаточной памяти от прослушанной лекции	несколько часов	-	-	-	-
	сутки	3 (9,68%)	1 (6,25%)	-	4 (6,78%)
	неделя	1 (3,23%)	2 (12,5%)	2 (16,66%)	5 (8,47%)
	месяц	15 (48,39%)	4 (25,0%)	4 (33,33%)	23 (38,98%)
	семестр	9 (29,03%)	7 (43,75%)	3 (25%)	19 (32,2%)
другой срок	3 (9,68%)	2 (12,5%)	3 (25%)	8 (13,56%)	
Сохранность остаточной памяти от практических занятий	несколько часов	-	-	-	-
	сутки	-	-	-	-
	неделя	3 (9,68%)	1 (6,25%)	-	4 (6,78%)
	месяц	3 (9,68%)	4 (25,0%)	3 (25%)	10 (16,95%)
	семестр	10	6 (37,5%)	3 (25%)	19 (32,2%)
другой срок	15	5 (31,25%)	6 (50,0%)	26 (44,06%)	
Сохранность остаточной памяти после видеофильма	несколько часов	-	-	-	-
	сутки	1 (3,23%)	-	-	1 (1,69%)
	неделя	2 (6,46%)	1 (6,25%)	1 (8,33%)	4 (6,78%)
	месяц	6 (19,35%)	5 (31,25%)	4 (33,33%)	15 (25,42%)
	семестр	14 (45,16%)	5 (31,25%)	3 (25%)	22 (37,29%)
другой срок	8 (25,81%)	5 (31,25%)	4 (33,33%)	17 (28,81%)	
Сохранность остаточной памяти после ролевой игры	несколько часов	-	-	-	-
	сутки	-	-	-	-
	неделя	-	-	-	-
	месяц	3 (9,68%)	2 (2,5%)	1 (8,33%)	6 (10,17%)
	семестр	12 (38,7%)	10 (62,5%)	5 (41,67%)	27 (45,76%)
	другой срок	16 (51,61%)	4 (25,0%)	6 (50,0%)	26 (44,06%)
Итого		31 (100%)	16 (100%)	12 (100%)	59 (100%)

Из результатов анкетирования врачей (табл. 2) следует, что наибольшая долгосрочность остаточной памяти в среднем отмечается от практических занятий, просмотра видеофильмов и ролевых игр – от семестра (соответственно 32,2, 37,29 и 45,76%) и более (44,06, 28,81 и 44,06%). При этом в графе «другой срок» указываются сроки – от полугодия до нескольких лет, иногда – «пожизненно». Сохранность лекционного материала в остаточной памяти в большинстве случаев в среднем длится от месяца (38,98%) до семестра (32,2%). Следует отметить, что длительность остаточной памяти в исследуемых группах различна и не всегда связана с возрастным аспектом. Например, остаточная память от лекционного материала у врачей 1-й группы в основном сохраняется месяц (48,39%), тогда как у врачей 2-й группы – семестр (43,75%), что, по всей вероятности, связано с целенаправленной усвояемостью лекционного материала исходя из практической потребности.

Остаточная память от практических занятий и ролевых игр (адекватно – решение ситуационных задач) наибольшая во всех возрастных группах. И этот факт реально подтверждается практикой реализации циклов повышения квалификации «Организация и проведение предварительных и периодических медицинских осмотров». Например, лекционный материал по нормативно-правовому обеспечению медицинских осмотров работающих, согласно результатам промежуточных опросов, усваивается в целом удовлетворительно, но не более того. И одна из основных причин – отсутствие у врачей мотивации и практики проработки прослушанного материала, а факторов этому способствующих много – совместительство, плановые мероприятия по основной работе, бытовые проблемы, создающие дефицит свободного времени. Однако при плановом проведении деловой игры с распределением ролей (работодатель, руководитель медицинской организации, профпатолог, врачи узких специальностей, юрист, экономист, регистратор и эксперт), требующей обязательной предварительной подготовки, результативность усвоенного материала оценивается на более высоком уровне – с оценкой «хорошо» и «отлично».

Выводы

1. В настоящее время практикующие врачи всех возрастных групп от 25 до 72 лет активно посещают учебные образовательные сайты с периодичностью еженедельно – 44,06% и ежемесячно – 27,12%.
2. Наиболее длительно остаточная память во всех возрастных группах сохраняется от занятий практической направленности – от полугодия (32,2-45,76%) до нескольких лет (44,06%).
3. Для повышения остаточной памяти от прочитанных лекций (от месяца – 38,98% до семестра – 32,2%) целесообразно увеличивать в их содержании количество компонентов прикладной направленности, а также реализовывать контактную работу преподавателей с обучающимися врачами в диалоговом формате.

Список литературы:

1. Максимов Г.Г. Технология модульного обучения в последипломной подготовке специалистов по медицине труда. Организация и обеспечение образовательного процесса. Итоги и перспективы. Материалы юбилейной учебно-методической конференции преподавателей университета; Уфа; 2002.
2. Павлов В.Н., Максимов Г.Г., Кунафин М.С., Билялов А.Р. Опыт использования инновационной дистанционной образовательной технологии при многоуровневой подготовке специалистов по медицине труда в режиме телеконференцсвязи. Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана. 2011;3: 35-38.
3. Максимов Г.Г., Целоусова О.С., Викторов В.В. Подготовка врачей по специальности «профпатология» в институте дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета за период с 2011-2015 г. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2017;1: 40-45.
4. Сазонова Е.Н., Владимирова Л.П., Демидова О.В., Емельяненко Н.С., Калинина С.Ф., Плечева Л.И. Сравнительный анализ влияния зрительной нагрузки на зрительную сенсорную систему студентов при использовании разных технологий проецирования видеоизображения. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; 2: 64-67.
5. Максимов Г.Г., Загидуллина А.Ш., Красовский В.О., Азаматова Г.А., Батыршин Р.А. Влияние зрительной нагрузки при использовании проекторов с DLP- и 3LCD-технологиями на состояние зрительной сенсорной системы обучающихся. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 2:145-149.
6. Максимов Г.Г., Загидуллина А.Ш., Красовский В.О., Азаматова Г.А., Большакова Н.И. Влияние проекторов с 3LCD- и DLP-технологиями изображения на слезопродукцию. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2017; № 3: 88-92.
7. Максимов Г.Г., Загидуллина А.Ш., Красовский В.О., Азаматова Г.А. Влияние мультимедийных видеопроекторов на состояние зрительной системы обучающихся. Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии», 2017, 13-15 апреля; г. Казань; 2017.
8. Приказ Минобрнауки России от 5 апреля 2017 г. №301 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования – программам бакалавриата, программам специалитета, программам магистратуры».

References:

1. Maksimov G.G. Modular training technology in postgraduate training of occupational medicine specialists. Organization and support of the educational process. Outcomes and prospects. Proceedings of the jubilee educational and methodological conference of university teachers; Ufa; 2002.
2. Pavlov V.N., Maksimov G.G., Kunafin M.S., Bilyalov A.R. Experience of using innovative distance educational technology for multilevel training of occupational medicine specialists in teleconference mode. Health care and social development of Bashkortostan. 2011; 3: 35-38.
3. Maksimov G.G., Tselousova O.S., Viktorov V.V. Training of doctors in the specialty "occupational pathology" at the Institute of Additional Professional Education of the Bashkirian State

- Medical University between 2011 and 2015. Bulletin of the Bashkirian State Medical University. 2017; 1: 40-45.
4. Sazonova E. N., Vladimirova L. P., Demidova O. V., Emelianenko N. S., Kalinina S. F., Plecheva L. I. Comparative analysis of the effect of visual load on the visual sensory system of students when using different video projection technologies. Far Eastern medical journal. 2014; 2: 64-67.
 5. Maksimov G.G., Zagidullina A.Sh., Krasovsky V.O., Azamatova G.A., Batyrshin R.A. The influence of visual load when using projectors with DLP and 3LCD technologies on the state of the visual sensory system of students. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2017; 2: 145-149.
 6. Maksimov G.G., Zagidullina A.Sh., Krasovsky V.O., Azamatova G.A., Bolshakova N.I. Impact of projectors with 3LCD and DLP image technologies on tear production. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2017; No. 3: 88-92.
 7. Maksimov G.G., Zagidullina A.Sh., Krasovsky V.O., Azamatova G.A. Influence of multimedia video projectors on the state of the visual system of students. Proceedings of the Jubilee of All-Russian scientific-practical conference "New technologies in ophthalmology" 2017 April 13-15; Kazan; 2017.
 8. Order of the Russian Ministry of Education and Science of April 05, 2017 № 301 "Approval of the Procedure for organizing and carrying out educational activities in educational programs of higher education - bachelor's programs, specialty programs, master's programs."

Поступила/Received: 30.06.2020

Принята в печать/Accepted: 14.08.2020

УДК 616.1:665.71

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Маликова А.И.¹, Гимаева З.Ф.^{1,2}, Газизова Н.Р.¹, Сагадиева Р.Ф.¹, Шайнурова З.Д.¹, Шайхлисламова Э.Р.^{1,2}, Галимова Р.Р.¹, Уразаева Э.Р.¹

¹ ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

² ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Россия

В статье изложены результаты обследования сердечно-сосудистой системы 62 работников нефтехимического производства, включающего помимо осмотра врача-кардиолога, изучение липидного и углеводного спектров, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое доплеровское сканирование брахиоцефальных артерий головного мозга. С целью оценки личного самочувствия по предъявляемым жалобам и выявления немодифицированных и модифицированных факторов кардиоваскулярного риска проведено анкетирование.

У обследованных работников выявлена высокая распространенность болезней системы кровообращения; в 72,6% случаях – атеросклеротические изменения экстракраниальных сосудов головного мозга, в 62,9% – нарушение сердечного ритма, в 50% – гипертрофия миокарда левого желудочка, что предопределило необходимость в разработке комплекса мероприятий, направленных на предупреждение причин развития и прогрессирования болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: нефтехимическое производство, болезни системы кровообращения, факторы риска, профилактика.

Для цитирования: А.И. Маликова¹, З.Ф. Гимаева^{1,2}, Н.Р. Газизова¹, Р.Ф. Сагадиева¹, З.Д. Шайнурова¹, Э.Р. Шайхлисламова^{1,2}, Р.Р. Галимова¹, Э.Р. Уразаева¹ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:45-51

Для корреспонденции: Шайхлисламова Эльмира Радиковна, заведующий отделом медицины труда ФБУН "Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека", кандидат медицинских наук, shajkh.ehlmira@yandex.ru

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10306>

ASSESSMENT OF PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN PETROCHEMICAL WORKERS

A.I. Malikova¹, Z.F. Gimaeva^{1,2}, N.R. Gazizova¹, R.F. Sagadieva¹, Z.D. Shainurova¹, E.R. Shaikhislamova^{1,2}, R.R. Galimova¹, E.R. Urazaeva¹

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

The article focuses on the results of the cardio-vascular system examination of 62 petrochemical workers comprising the study of lipid and carbohydrate spectra, echocardiography, ECG holter monitoring, daily blood pressure monitoring, ultrasound Dopler scanning of the brain brachiocephalic arteries. In order to assess personal well-being based on complaints and identify unmodified and modified cardiovascular risk factors, we have conducted a questionnaire.

A high prevalence of circulatory diseases has been detected in examined worker: in 72.6% of case - atherosclerotic changes in extracranial vessels of the brain, in 62.9% - cardiac rhythm disorders, in 50% - hypertrophy of the left ventricle myocard. This led to the development of a complex of measures aimed at preventing the development and progression of blood circulatory diseases.

Keywords: petrochemical production, diseases of the circulatory system, risk factors, prevention.

For citation: A.I. Malikova¹, Z.F. Gimaeva^{1,2}, N.R. Gazizova¹, R.F. Sagadieva¹, Z.D. Shainurova¹, E.R. Shaikhislamova^{1,2}, R.R. Galimova¹, E.R. Urazaeva¹. ASSESSMENT OF PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN PETROCHEMICAL WORKERS. *Occupational health and human ecology*. 2020; 3:45-51

For correspondence: Elmira R. Shaikhislamova, Head of the Department of Occupational Health, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, MD, PhD, shajkh.ehlmira@yandex.ru

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10306>

Введение

В большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются основной причиной смертности населения. Согласно многочисленным исследованиям, на развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения (БСК) влияют не только генетические, соматические, поведенческие, социально-экономические факторы, но и вредные факторы производственной среды: физические (вибрация, шум), химические, эргономические, а также напряженность трудового процесса [2, 5].

К ведущей отрасли экономики России, вносящей огромный вклад в формирование бюджета страны, относится нефтехимическая промышленность, включающая производства синтетических каучуков и пластиков (полистирол, полипропилен, полиэтилен и АБС-пластик). Вредные производственные факторы в условиях нефтехимических производств могут стать причиной развития профессиональных заболеваний, а также формирования и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, в том числе БСК [4, 8].

Как известно, снижению смертности от БСК способствует ранняя диагностика заболевания с формированием групп высокого риска развития ССЗ, своевременное лечение,

достижение эффективного контроля артериальной гипертензии (АГ), оптимальной массы тела и минимизация других факторов риска [2, 6].

В связи с вышесказанным актуальным, на наш взгляд, является оценка влияния производственных и непроизводственных факторов на развитие БСК у работников нефтехимической промышленности для разработки результативных профилактических мероприятий, направленных на снижение кардиоваскулярного риска [3, 4].

Цель исследования – изучение распространенности и факторов риска развития БСК у работников нефтехимического производства по данным углубленного медицинского осмотра для разработки профилактических мероприятий.

Материал и методы

Проведено обследование 62 работников нефтехимических производств (аппаратчики, машинисты, операторы) с применением современных гигиенических, клинико-лабораторных, функциональных и статистических методов исследования.

Гигиеническая оценка условий труда осуществлена в зависимости от фактического значения производственных факторов, согласно Руководству Р 2.2.2006-05 [5].

Состояние здоровья работников изучено в рамках периодического и углубленного медицинского осмотров. Обследование включало в себя опрос по стандартной анкете для оценки личного самочувствия по предъявляемым жалобам и выявления немодифицированных и модифицированных факторов кардиоваскулярного риска, антропометрию, измерение артериального давления. Из инструментальных и лабораторных методов проведены электрокардиография (ЭКГ, аппарат «FUKUDA-7202FX»), эхокардиография (Эхо-КГ, «Aplio Artida»TOSHIBA), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ, «FUKUDA-7202FX»), суточное мониторирование артериального давления (СМАД, «BPLab»), ультразвуковое доплеровское сканирование сосудов головного мозга (УДС МАГ, «Aplio Artida»TOSHIBA), анализ липидного и углеводного спектров. Все работники осмотрены врачом-кардиологом.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica.

Результаты и их обсуждение

Проведенными гигиеническими исследованиями установлено, что для работников нефтехимического предприятия вредными производственными факторами являлись производственный шум (класс условий труда 3.1), тяжесть и напряженность труда (класс условий труда 3.2).

В рамках периодического медицинского осмотра осмотрены 450 работников нефтехимического производства, преимущественно мужчины (средний возраст $52,0 \pm 6,0$ лет), из которых для дообследования в клинику института были направлены 62 человека (13,8%) с предварительным диагнозом «заболевания сердечно-сосудистой системы».

По результатам проведенного анкетирования в условиях стационара, выявлен низкий двигательный режим обследованных работников. Только половина работников (51,6%) занимаются физической культурой, из которых регулярным активным спортом (фитнес, плавание) – лишь 15,6%. Анализ вредных привычек обнаружил высокую распространенность табакокурения среди работников (32,3%), при этом третья часть из

числа курящих выкуривала более одной пачки в день. Наследственная отягощенность по АГ выявлена у 48,4% обследуемых.

Установлено, что доля работников с избыточной массой тела (ИМТ>25) и абдоминальным ожирением составила 53,2%.

Повышение уровня холестерина в крови выявлено у 56,4% работников; гипергликемия натощак – у 24,1%, из которых у 11,2% диагностировано нарушение толерантности к глюкозе и у 12,9% – сахарный диабет (рис. 1).

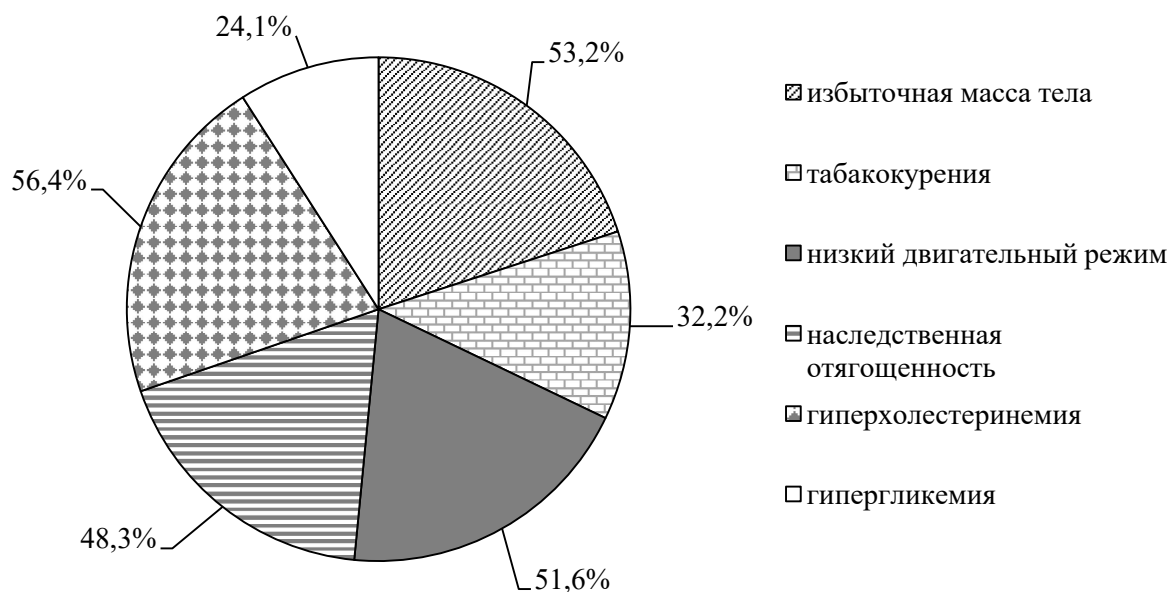


Рис. 1. Факторы риска развития болезней системы кровообращения среди работников нефтехимического производства (%)

Анализ частоты изменений показателей ЭКГ в 50% случаев выявил гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), в 3,2% – рубцовые изменения передне-перегородочной стенки левого желудочка, в 14,5% – нарушение ритма сердца, в том числе в 6,4% случаев – экстрасистолию и в 8,6% – синусовую тахикардию.

Проведение Эхо-КГ подтвердило наличие признаков ГЛЖ у 50% и позволило выявить пролапс митрального клапана у 8,1% работников.

Согласно результатам ХМ-ЭКГ, зафиксированы нарушения ритма сердца в виде наджелудочковой экстрасистолии у 62,9% и желудочковой экстрасистолии у 7,0%, а также в 3,2% случаев выявлена депрессия сегмента ST.

При анализе СМАД, выполненного на фоне приема гипотензивных препаратов, у третьей части (33,9%) работников сохранялось повышенные цифры АД. Максимальное значение систолического АД зарегистрировано до 180 мм рт. ст, минимальное составило 112 мм рт. ст., среднее значение САД – 146 мм рт. ст.

По результатам УДС МАГ обнаружены атеросклеротические изменения интракраниальных артерий головного мозга у 72,6% обследуемых, из них у 11,2% с признаками стенозирования.

Таким образом, по результатам стационарного обследования работников нефтехимического производства наиболее распространенной нозологической формой ССЗ явилась гипертоническая болезнь, выявленная в 98,4% случаев. Отметим, что гипотензивные препараты принимали более половины работников (51,6%) и только третья часть (32%) регулярно. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 16,1%, цереброваскулярные заболевания – у 51,6% обследуемых. Среди других хронических неинфекционных заболеваний у 4,8% работников выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки), у 8,1% – мочекаменная болезнь и у 12,9% – сахарный диабет (рис. 2).

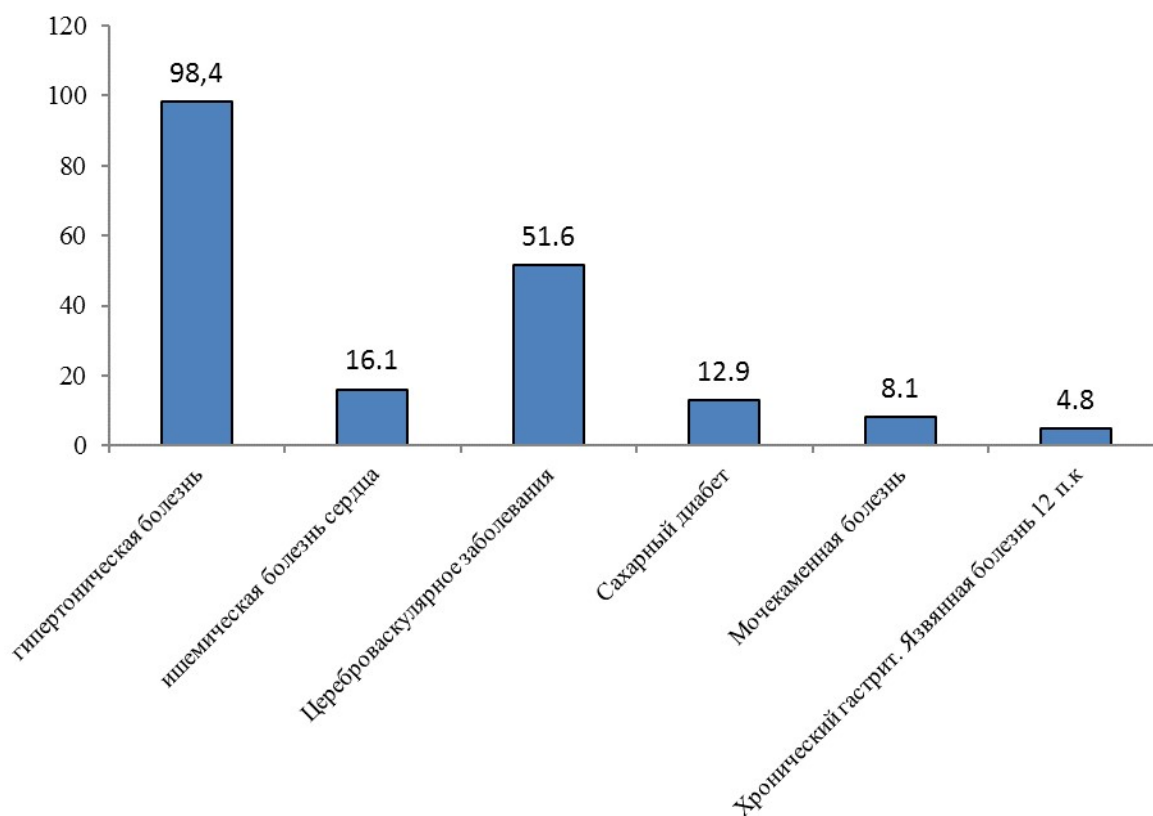


Рис. 2. Распространенность хронической неинфекционной патологии у работников нефтехимического производства (%)

На основании проведенных нами исследований разработаны профилактические мероприятия на всех этапах медицинского обслуживания.

Программа профилактики направлена на предупреждение возникновения, прогрессирования БСК и стабилизацию состояния здоровья и включает в себя обучение в школе здоровья, после окончания которой работники получают определенные знания, касающиеся основ здорового питания, принципов диеты при ожирении, причин и симптомов повышения артериального давления, факторов риска развития осложнений БСК, способов доврачебной и самопомощи при повышении АД, основных групп гипотензивных препаратов, показаний и возможных побочных действий лекарств. В результате обучения работниками могут быть достигнуты умения в плане применения полученных знаний для самоконтроля за состоянием здоровья, ведения дневника пациента, проведения самооценки состояния здоровья, контроля за уровнем АД и факторами, влияющими на

течение заболевания. Важным аспектом обучения является повышение приверженности к назначениям врача, контролю веса тела, принятие решения о прекращении курения, контроль уровня стресса и отношения к нему.

Заключение

Таким образом, установлено, что ведущими факторами риска среди работников нефтехимического производства явились низкая двигательная активность (51,6%), гиперхолестеринемия (56,4%), избыточная масса тела и ожирение (53,2%) и табакокурение (32,2%). Наиболее распространенной нозологической формой ССЗ явилась артериальная гипертензия (98,4%).

На основании проведенных исследований разработан комплекс мероприятий, направленных на предупреждение причин развития и прогрессирования БСК. Разработка и реализация программ профилактики ССЗ среди работников нефтехимической отрасли способствует сохранению и укреплению их здоровья.

Список литературы:

1. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(1): 5 - 10.
3. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Достижения и неудачи в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(1): 4 - 7.
4. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Пфаф В.Ф. Актуальные проблемы профилактики производственно обусловленной патологии. Актуальные проблемы медицины труда: сборник трудов института. Саратов, 2018.
5. Бойцов С. А., Проваторов С. И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: Основные составляющие смертности и направления профилактики. Вестник Росздравнадзора. 2018; № 5: 12 -18.
6. Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(8): 98 - 103.
7. Бабанов С. А., Бараева Р. А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы. Врач. 2015; № 3: 7 – 10
8. Афанасьев А.М. Нефтехимический комплекс: методы оценки и обеспечения устойчивости функционирования. М.: Экономика, 2016.

References:

1. Cardiology: national guidelines. Ed. by E.V. Shlyakhto. 2nd ed., rev. and add. M.: GEOTAR-Media; 2015.
2. R. G. Oganov, G. Ya. Maslennikova. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. Cardiovascular therapy and prevention. 2012; 11 (1): 5 - 10.

3. R.G. Oganov, G. Ya. Maslennikova. Achievements and failures in the field of cardiovascular diseases. Cardiovascular therapy and prevention. 2014; 13 (1): 4 - 7.
4. I.V. Bukhtiyarov, L.P. Kuzmina, V.F. Pfaf. Relevant problems of preventing work-related pathology. Relevant problems of occupational health: collection of the institute works. Saratov, 2018.
5. S. A. Boytsov, S. I. Provatorov. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: The main components of mortality and directions of prevention. Bulletin of Roszdravnadzor. 2018; №. 5: 12-18.
6. S. A. Boytsov, S. A. Shalnova, A. D. Deev. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms of its change. Journ. of the Korsakov neurology and psychiatry. 2018; 118 (8): 98 - 103.
7. S. A. Babanov, R. A. Baraeva. Occupational disorders of the cardiovascular system. Doctor. 2015; №. 3: 7 - 10
8. A.M. Afanasyev. Petrochemical complex: methods for assessing and ensuring sustainable operation. Moscow: Economics, 2016.

Поступила/Received: 3.09.2020

Принята в печать/Accepted: 07.09.2020

УДК 616.079.2

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Фаттахова Л.А.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Калимуллина Д.Х.²

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

Цель работы заключалась в анализе клинико-эндоскопической оценки состояния пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки работников нефтедобычи. Данное исследование позволяет с высокой достоверностью проводить оценку риска развития заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у работников нефтедобычи.

Ключевые слова: слизистая оболочка пищевода и желудка, гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, работники нефтедобычи.

Для корреспонденции: Фаттахова Лилита Алексеевна, врач-эндоскопист эндоскопического кабинета ОИМИ ФБУН "Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека", кандидат медицинских наук, flilita@yandex.ru

Для цитирования: Фаттахова Л.А.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Калимуллина Д.Х.². ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:52-59

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10307>

ASSESSMENT OF THE STATE OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN OIL EXTRACTION WORKERS

Fattakhova L.A.¹, Bakirov A.B.^{1,2}, Kalimullina D.Kh.²

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

The goal of the study was to analyze the clinical and endoscopic assessment of the state of the esophagus, stomach and duodenum of oil extraction workers. This study makes it possible to assess the risk of developing diseases of the upper gastrointestinal tract with high reliability in oil extraction workers.

Keyword: Esophageal and gastric mucosa, gastritis, duodenal ulcer, oil extraction workers.

For citation: Fattakhova L.A.¹, Bakirov A.B.^{1,2}, Kalimullina D.Kh.². ASSESSMENT OF THE STATE OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN OIL EXTRACTION WORKERS. Occupational health and human ecology. 2020; 3:52-59

For correspondence: Lilita A. Fattakhova, doctor-endoscopist at the endoscopic surgery, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, MD, PhD, flilita@yandex.ru

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10307>

В комплексе производственных факторов нефтедобывающей промышленности ведущее место занимают физические факторы: вибрация, шум, тяжесть труда и неблагоприятные параметры микроклимата.

Кроме того, при ряде работ вероятно воздействие вредных химических веществ, таких как нефть, природные химические вещества, входящие в состав нефти и попутных газов – углеводороды, сероводород, меркаптаны, а также различные реагенты, используемые в процессе строительства скважин и добычи нефти. Нефть, пары газа, продукты переработки нефти являются высокотоксичными. Преобладающими загрязнителями являются углеводороды, на долю которых приходится около 60% от учтенных выбросов, а также сероводород и оксид углерода. Работа нефтяников по-прежнему сопровождается элементами тяжелого физического труда, повышенным нервно-эмоциональным напряжением. Интенсивность воздействия вредных производственных факторов колеблется в зависимости от вида выполняемых работ. Наиболее высокие уровни вредных производственных факторов характерны для бурения скважин добычи нефти, где интегральный уровень опасности соответствует второй-третьей степени вредности третьего класса условий труда [1, 3].

В связи с вышесказанным представляло интерес исследование состояния органов пищеварения у работников данной сферы деятельности.

Цель работы – выявление клинико-эндоскопических особенностей верхних отделов желудочно-кишечного тракта работников нефтедобычи и частота патологических изменений слизистой оболочки в зависимости от профессии работников нефтедобывающей промышленности.

Материалы и методы

781 работнику нефтедобычи проведены клинические (оценка жалоб, анамнеза, осмотра), лабораторные и инструментальные исследования (эзофагофиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки с последующей гистологической оценкой и определением инфицированности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки быстрым уреазным тестом).

Средний возраст обследованных составил $39,5 \pm 12,5$ лет. Средний стаж работы на предприятии – $15 \pm 5,9$ лет. Большинство (46,6%) составили мужчины трудоспособного возраста 33-44 лет, по профессиональной принадлежности – машинисты (22%), водители (22%), операторы (21,8%), бурильщики (13%), бульдозеристы (8,6%), слесари, помощники бурильщиков и др.

Результаты и обсуждение

Активных жалоб пациенты не предъявляли, также отвергали наличие в анамнезе заболеваний органов пищеварения, что, вероятнее всего, связано с нежеланием сообщать о заболевании в связи с возможным недопуском к работе. Последующее углубленное обследование позволило выявить целый ряд заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у большинства работающих на нефтедобыче.

При опросе 1% обследованной группы работников предъявлял жалобы на изредка возникающую изжогу. Эндоскопическое исследование пищевода позволило выявить проявления эзофагита у 16%, которая сочеталась со скользящей грыжей пищеводного

отверстия диафрагмы (СГПОД) – у 3,5% и недостаточностью кардии у 2,6% обследованных работников нефтедобычи.

При осмотре катаральный эзофагит установлен у 120 (16%) осмотренных при выявлении гиперемии и рыхлости слизистой пищевода. Эрозивное поражение пищевода обнаружено у 18 (2,3%) работников нефтедобычи. По М. Savary и G. Miller (1978), пациенты распределились следующим образом: 1-я стадия – диффузная или очаговая гиперемия дистального отдела пищевода, отдельные несливающиеся эрозии с желтоватым основанием и красными краями, линейные афтозные эрозии, распространяющиеся вверх от кардии или пищеводного отверстия диафрагмы – у 102 (13,4%), 2-я стадия – эрозии сливаются, но не захватывают всю поверхность – у 18 (2,3%); 3-я стадия – воспалительные и эрозивные изменения сливаются и захватывают всю окружность пищевода – у 2 (0,2%); 4-я стадия – наличие осложнений в виде стриктур, язвенного поражения пищевода или пищевода Баррета не обнаружено. Согласно Лос-Анджелесской классификации, стадия А – у 90 (12%) (участок повреждения до 5 мм на вершине складки); стадия В – у 24 (3%) (участок более 5 мм на вершине складки); стадия С – у 5 (0,6%) (повреждение менее 75% окружности пищевода); стадия D – у 1 (0,1 %) (более 75% окружности) [6, 7, 8].

Эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки были выявлены у всех обследованных. Визуально неизменная слизистая оболочка желудка наблюдалась у 10 рабочих (1,2%). Неизменная слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки выявлена у 241 человека (31,9%). Среди всех изменений преобладали эндоскопические проявления гастрита – у 771 человека (98,8%). У большинства обнаружена поверхностная форма (393 человека – 51%): наблюдались различной степени выраженности воспалительная и сосудистая реакции в виде яркой диффузной или пятнистой гиперемии и отека. Преимущественной локализацией этих изменений являлся антральный отдел (224 человека - 29%). Достаточно часто, но реже, чем в антральном отделе, встречался пангастрит – у 169 (22%) работников. Обращает на себя внимание высокая распространенность атрофических процессов в слизистой желудка, хотя средний возраст пациентов был достаточно молодой – у 162 (21%) работников. Преимущественно атрофия ограничивалась антральным отделом (139 случаев – 18%), но в 23 случаях (3%) процесс носил мультифокальный характер и распространялся на все отделы желудка. Визуально слизистая оболочка желудка при атрофическом гастрите выглядела истонченной и тусклой, складки были сглажены, сосудистый рисунок усилен. У 77 больных (10%) на слизистой оболочке на розовом фоне выделялись белесоватые участки атрофии в чередовании с очаговой гиперплазией. Гистологическая характеристика состояния слизистой оболочки желудка у работников нефтедобычи по системе OLGA позволила установить у большинства (670 человек, 85,8%) 2-ю стадию, у 78 (10%) – 3-ю стадию, у 23 (3%) – 4-ю стадию и у 10 (1,2%) обследованных – 1-ю стадию заболевания.

Таким образом, несмотря на отсутствие анамнеза, жалоб и клинических проявлений, эндоскопическая патология желудка выявлена у всех работников нефтедобычи, что свидетельствует о необходимости углубленного обследования с целью профилактики, раннего выявления и своевременного лечения.

Большой интерес представляло изучение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Дуоденит выявлен у 196 человек (26%), сочетался с гастритом во всех случаях. У 60

(8%) дуоденит был проксимальным (бульбит), у 136 (17%) – диффузным. Из них 113 человек (15%) страдали поверхностным бульбитом, 15 человек (2%) - фоликулярным бульбитом. При диффузном дуодените также преобладал поверхностный 120 (16%), атрофические изменения слизистой двенадцатиперстной кишки обнаружены значительно реже – у 7 человек (1%).

Проведено изучение зависимости состояния слизистой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта от профессии работника нефтедобычи. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Частота патологических изменений слизистой верхнего отдела
желудочно-кишечного тракта в зависимости от профессии работника (M±M, %)**

Эндоскопическая картина	Профессия						Итого
	Водители	Операторы	Бурильщик и	Слесари	Машины-ристы	Бульдозеристы	
	n=172	n=170	n=101	n=74	n=171	n=68	n=756
Неизменная слизистая оболочка 12-перстной кишки	19,4±1,1	23±1,0	35±2,0	23,2±2,0	23±1,1	25±1,9	31,9±0,5
Гастрит	95±1,2	99±0,9	100	98±1,1	99,5±0,5	100	98,8±0,1
Дуоденит	20±1,1	21±1,1	30±1,9	34±1,7	30±1,08	30±1,0	26±0,5
Эрозии							
- желудка	30±1,02	21±1,1	9±2,2	18±1,9	15±1,2	20±2,0	18±0,5
- луковицы 12-п. кишки	5,4±1,2	12±1,1	7,5±2,2	5,5±2,1	8±1,2	0,6±0,1	7,5±0,6
Язвы							
- желудка	6,0±1,1	2,8±1,2	1,8±0,2	0	1,6±1,2	1,1±0,1	2±0,6
- луковицы 12-п. кишки	20±1,08	14±1,4	12±2,1	18±1,8	13±1,2	16±2,2	14,3±1,1
Дуоденогастральный рефлюкс	2,9±1,2	3±1,2	5±1,2	0,5±0,2	3,3±1,2	10±2,1	4±0,6
Рубцовая деформация луковицы 12-п. кишки	14±1,2	20±1,1	8,1±1,1	12±2,0	15±0,2	25±1,9	16,5±0,8
Недостаточность кардии	3±1,1	2±0,1	3±2,2	2,5±1,1	4±1,2	2±0,2	2,6±0,6
Скользкая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	2,9±1,2	6±1,1	2,1 ±0,2	3,8±0,6	3±1,2	3,2±0,5	3,5±0,6
Эзофагит	12±1,1	21±1,1	10±2,1	19±2,0	21±1,1	10±2,1	16±0,5

Примечание: n - количество обследованных.

Необходимо отметить высокую частоту распространения эрозивного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки почти у четверти всех обследованных – 190 (25,5%). Наиболее часто эрозии поражали антральный отдел (почти у каждого 4 обследуемого), а в 1,9% – фундальный отдел желудка. У 57 больных (7,5%) были выявлены эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки. У 10 больных (1,4%) эрозии луковицы сочетались с эрозиями желудка (рис. 1).

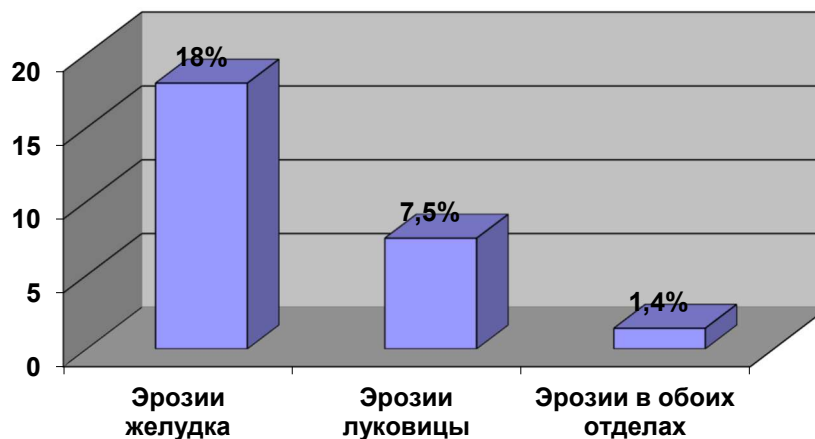


Рис. 1. Локализация эрозий слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки

Анализ встречаемости эрозий в зависимости от профессии выявил наиболее высокую распространенность среди водителей (35,4%), операторов (33%), среди представителей других специальностей – от 16,5 до 26%.

Язвенный дефект был обнаружен у 123 рабочих (16,3%): у 108 (14,3%) – в луковице двенадцатиперстной кишки, у 15 (2%) – в желудке. В желудке язва во всех 15 случаях обнаружена в дистальных отделах органа (угол желудка, антральный отдел, пилорический канал).

Следует отметить, что язва луковицы двенадцатиперстной кишки чаще всего обнаруживалась у водителей (20% – 34 человек) и слесарей (18% – 13 человек). В популяции, по данным литературы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки распространена у 11,5% мужчин и 5,9% женщин [2, 4, 5]. Таким образом, среди водителей и слесарей нефтедобычи частота выявления язвенной болезни значительно выше, чем в популяции. Отмечается частое сочетание эрозивного и поверхностного гастродуоденита, язвы луковицы двенадцатиперстной кишки [5, 6, 7]. В 100% язва локализовалась в луковице двенадцатиперстной кишки, в постбульбарном отделе язвы не обнаруживались. Отмечалась преимущественно переднемедиальная локализация язв луковицы двенадцатиперстной кишки ($69,6 \pm 1,4\%$), по передней стенке – в $38,8 \pm 1,4\%$ случаев, по медиальной стенке – в $30,8 \pm 1,5\%$, по латеральной – в $14,6 \pm 1,7\%$, по задней – в $15,8 \pm 1,12\%$. У большинства больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при обследовании обнаружены язвы средних размеров (до 0,5 см – у $40,1 \pm 1,3\%$, до 1 см – у $53,5 \pm 1,7\%$, более 1 см – у $6,4 \pm 0,9\%$) (рис. 2).

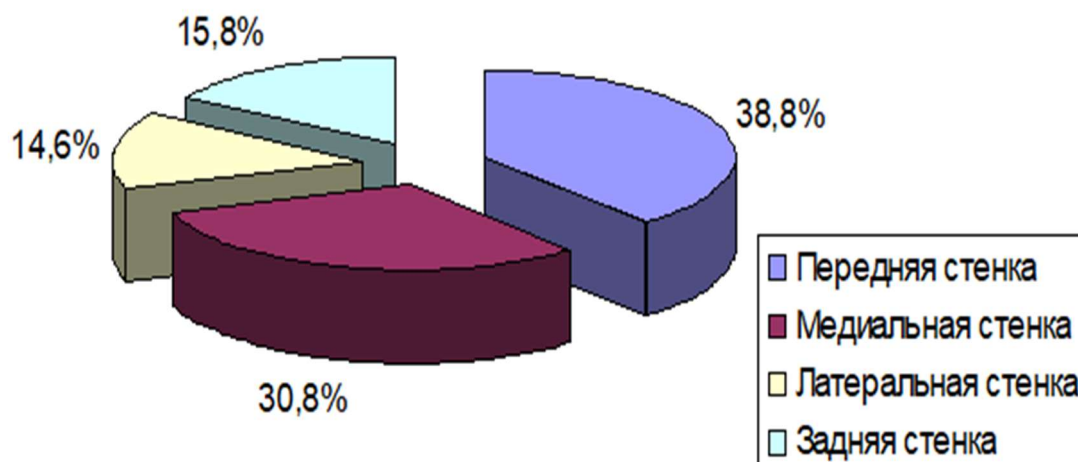


Рис. 2. Распределение больных по локализации язвенного дефекта в луковице двенадцатиперстной кишки

Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки обнаружена у 120 больных (16%), рубцовая деформация привратника у 7 (1%), что свидетельствует о перенесенной в прошлом язвенной болезни.

В последние годы патогистологическое исследование слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки стало неотъемлемой частью диагностики гастродуоденальной патологии. С целью оценки состояния слизистой оболочки желудка, ее защитных и агрессивных факторов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у работников нефтедобычи как фактора риска формирования предъязвенного состояния и язвенной болезни сравнивалась частота инфицированности *Helicobacter Pylori* (HP) в зависимости от возраста и длительности заболевания. Кроме того, проводилось морфологическое сравнение биоптатов из антрального отдела и тела желудка при HP-ассоциированном гастрите и у здоровых лиц. Дуоденогастральный рефлюкс зарегистрирован у 30 человек (4%).

Для выявления HP использовали гистологическое исследование биоптата. Степень бактериальной обсемененности определяли по числу бактерий в поле зрения: 0 – бактерии в биоптате отсутствуют, 1 – слабая степень (до 20 бактерий в поле зрения), 2 – умеренная степень (до 50 бактерий в поле зрения), 3 – выраженная степень (более 50 бактерий в поле зрения). Полуколичественной оценке подвергались изменения, которые важны для выражения тяжести гастрита. К таким изменениям мы отнесли воспаление, атрофию, активность, кишечную метаплазию и обсеменение HP: 0 баллов – отсутствие признака, 1 балл – слабое проявление, 2 балла – умеренное проявление, 3 балла – сильное проявление признака. Все больные были разделены на 3 группы по длительности заболевания и возрасту [2, 4, 5].

Общий уровень HP при язвенной болезни был значительно выше ($94,5 \pm 2,3\%$), чем при предъязвенном состоянии ($68,9 \pm 4,6\%$). Отмечено нарастание частоты обнаружения HP на

слизистой желудка параллельно увеличению длительности заболевания как при язвенной болезни (до 1,5 лет – $73,0 \pm 2,3\%$, до 3 лет – $79,0 \pm 2,5\%$, более 3 лет – $82,6 \pm 3,1\%$), так и при предъязвенном состоянии (соответственно $57,5 \pm 3,4\%$, $59,7 \pm 4,5\%$, $60,4 \pm 3,8\%$) (рис. 3).

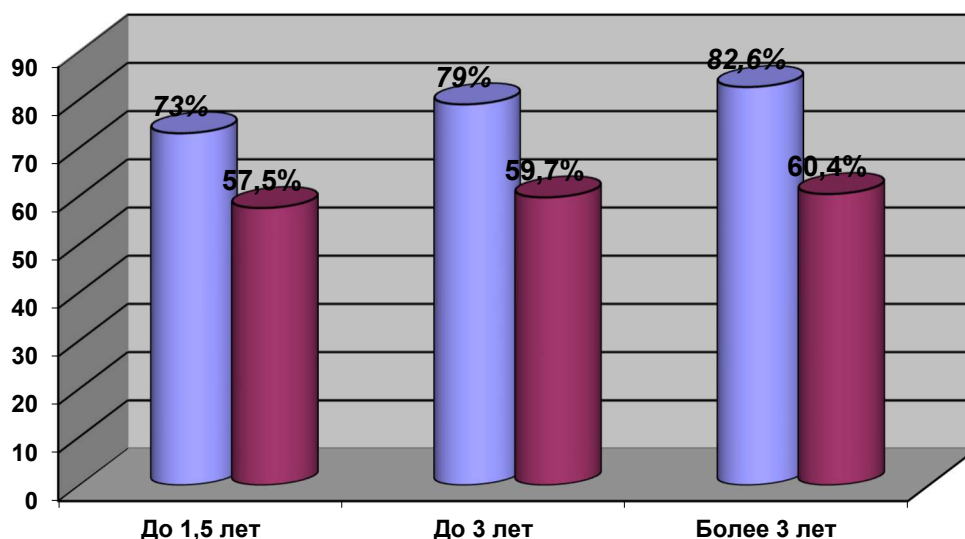


Рис. 3. Зависимость частоты инфицированности *Helicobacter Pylori* от длительности заболевания у работников нефтедобычи с гастродуоденальной патологией

Инфицированность НР работников 26-31 года была реже, чем среди лиц более старшего возраста, как при язвенной болезни (до 31 года – $70,2 \pm 2,5\%$, 32-45 лет – $89,5 \pm 3,5\%$, более 45 лет – $94,5 \pm 2,3\%$), так и при предъязвенном состоянии (соответственно $52,5 \pm 2,8\%$, $54,7 \pm 2,4\%$, $59,4 \pm 3,5\%$) (рис. 4).

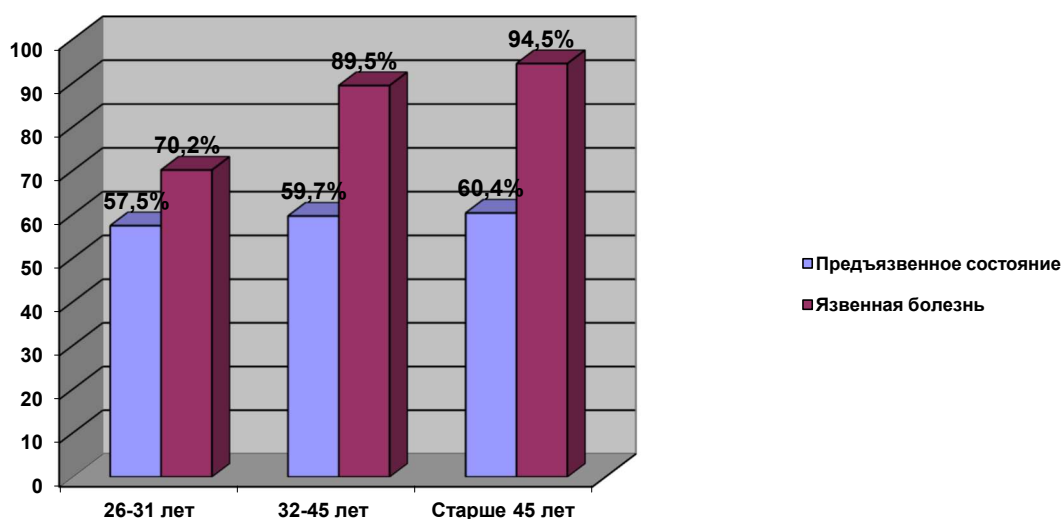


Рис. 4. Зависимость уровня обсемененности слизистой НР от возраста среди работников нефтедобычи с гастродуоденальной патологией

Выводы

Таким образом, у работников нефтедобычи в 95-100% встречается гастрит. Рубцовые деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, составившие 8-25%, свидетельствуют о скрытом течении язвенной болезни. В два раза чаще выявляется язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки у водителей (20%) и слесарей (18%), по сравнению с общей популяцией (11%). В четыре-шесть раз чаще наблюдается эрозивный гастродуоденит у водителей и операторов (34%), по сравнению с общей популяцией (5%).

Список литературы:

1. И.В. Бухтияров, Э.И. Денисов и др. Критерии и алгоритмы установления связи нарушений с работой. Медицина труда и промышленная экология. 2018; №8:4-13.
2. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. РЖГГК.2018; 18(1): 55-77.
3. Л.М. Карамова и др. Нефть и здоровье. Уфа. 1993; Т2.
4. А.В. Кононов. Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции. РЖГГК.2018; 28 (4):91-101.
5. И.В. Маев, А.А.Самсонов, Д.Н. Андреев. Инфекция *Helicobacter pylori*. Москва 2016.
6. Л.А. Фаттахова Клинико-эндоскопические и морфологические особенности заболеваний желудка и 12-перстной кишки и их лечение у работников нефтедобывающей промышленности (диссертация). Уфа, 2005.
7. Я.С. Циммерман. Гастродуоденальные эрозии: современное состояние проблемы. Клиническая медицина 2012;(1):17-23
8. Jenkins D., Goodall A., Gillet F., Scott B. Defining duodenitis: quantitat histological study of mucosal response and their corelations. J.Clin. Pathol.1998: 1119-1126.

References:

1. Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I., et al. Criteria and algorithms for establishing work-related disorders. Occupational health and industrial ecology. 2018, № 8, P 4-13.
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina TL, et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helikobakter pylori infection in adults. RJGET. 2018 № 18 (1). P 55-77.
3. Karamova L.M. et al. Oil and health. Ufa 1993.Vol 2. P 297-322.
4. Kononov A.V. The role of the pathological report "Chronic gastritis" in the system of personified cancer prevention. RJGIT. 2018.28 (4). P 91-101.
5. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Helikobakter pylori infection. Moscow 2016.- P 138-150.
6. Fattakhova L.A. Clinical, endoscopic and morphological features of diseases of the stomach and duodenal ulcer and their treatment in oil extraction workers (PhD thesis). Ufa 2005.
7. Zimmerman Ya.S. Gastroduodenal erosion: current state of the problem. Clinical Medicine 2012; (1): 17-23
8. Jenkins D., Goodall A., Gillet F., Scott B. Defining duodenitis: quantitat histological study of mucosal response and their corelations. J.Clin. Pathol.- 1998: 1119-1126.

УДК 613.633

ОСОБЕННОСТИ СУБЪЕКТИВНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

Шеенкова М.В., Серебряков П.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им.Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора,
Москва, Россия

Представлены данные о коморбидном поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта при пылевых заболеваниях легких, выявлены особенности заболеваний органов пищеварения у рабочих пылеопасных профессий.

Цель работы: изучение взаимосвязи поражения слизистой желудочно-кишечного тракта с нарушением функции внешнего дыхания и оценка симптомов диспепсии при развитии пылевых заболеваний легких

Проведено обследование 126 рабочих с пылевыми заболеваниями органов дыхания, включающее анкетирование, изучение функции внешнего дыхания, эндоскопическое обследование пищевода и гастродуоденальной зоны.

Результаты. Выявлена связь поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта с нарушением функции внешнего дыхания. Отмечается изменение субъективной симптоматики поражения желудочно-кишечного тракта при снижении функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: пылевые заболевания легких, верхние отделы желудочно-кишечного тракта, коморбидное поражение.

Для цитирования: Шеенкова М.В., Серебряков П.В. ОСОБЕННОСТИ СУБЪЕКТИВНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ. *Медицина труда и экология человека.* 2020; 3:60-65

Для корреспонденции: Шеенкова Мария Викторовна, научный сотрудник Института общей и профессиональной патологии Федерального научного центра Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Московская область, городское поселение Мытищи, Российская Федерация), кандидат медицинских наук, доцент. E-mail: docmv@yandex.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10308>

PECULIARITIES OF SUBJECTIVE AND ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL TRACT LESIONS EXPOSED TO INDUSTRIAL AEROSOLS

Sheenkova M.V., Serebrjakov P.V.

F.F. Erisman Federal Scientific Centre of Hygiene, Moscow, Russian Federation

Data on comorbid lesions of the upper gastrointestinal tract (GI) in dusty lung diseases are presented, and features of digestive diseases in workers of dust-hazardous professions are revealed.

Objective: to study the relationship of gastrointestinal mucosal lesions with impaired external respiratory function (FVD) and to assess the symptoms of dyspepsia in the development of dusty lung diseases

A survey of 126 workers with dust-related respiratory diseases was conducted, including questionnaires, FVD studies, and endoscopic examination of the esophagus and gastroduodenal zone.

Results. The connection of the upper gastrointestinal tract lesion with the violation of FVD was revealed. There is a change in the subjective symptoms of gastrointestinal tract damage with a decrease in FVD.

Key words: *dusty lung diseases, upper gastrointestinal tract, comorbid disease.*

For citation: *Sheenkova M.V., Serebrjakov P.V. PECULIARITIES OF SUBJECTIVE AND ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL TRACT LESIONS EXPOSED TO INDUSTRIAL AEROSOLS. Occupational health and human ecology. 2020; 3:60-65.*

For correspondence: *Maria V. Sheenkova, Researcher, Institute of General and Occupational Pathology, Federal Research Center of the Erisman Federal Scientific Center for Hygiene of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Moscow region, urban settlement Mytishchi, Russian Federation), MD, PhD, Associate Professor. E-mail: docmv@yandex.ru.*

Financing. *The study was not financially supported.*

Conflict of interest: *The authors declare they have no conflict of interest.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10308>

В настоящее время во многих отраслях промышленности наблюдается неблагоприятное воздействие на работающих комплекса производственных факторов, что неизбежно повышает риск развития профессиональных заболеваний, негативно влияет на организм трудящихся [1, 2]. Трудовая деятельность в условиях присутствия промышленного аэрозоля в рабочей зоне не только увеличивает вероятность развития респираторной патологии, но и приводит к возрастанию числа коморбидных заболеваний. Согласно эпидемиологическим данным, болезни верхних отделов желудочно-кишечного тракта широко распространены среди трудоспособного населения Российской Федерации. Обострения хронических гастритов, эзофагитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) часто являются причиной временной нетрудоспособности [3].

В ряде работ изучается распространенность поражения пищевода, желудка и ДПК у рабочих пылеопасных профессий [4].

В основе профилактики заболеваний пищеварительного тракта работающих во вредных производственных условиях лежит комплекс санитарно-гигиенических и лечебных мероприятий, включающий в себя соблюдение здорового образа жизни, в том числе диетических рекомендаций, обеспечение рациональным питанием, способствующим детоксикации вредных веществ и восстановлению резистентности организма, своевременное активное выявление лиц с индивидуально высоким риском развития эзофагита и гастродуоденита в процессе проведения медицинских осмотров. Индивидуальный риск поражения верхних отделов ЖКТ у рабочих пылеопасных производств зависит от наследственной предрасположенности, возраста, приверженности здоровому образу жизни, психоэмоционального статуса, приема лекарств, в число побочных действий которых входит поражение слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальной зоны. В условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов происходит закономерное снижение адаптационного потенциала организма, а появление коморбидной патологии пищеварительного тракта у лиц с развитием профессиональных заболеваний органов дыхания взаимно отягощает течение заболеваний.

Цель работы – проанализировать взаимосвязь поражения пищевода, гастродуоденальной зоны и показателей внешнего дыхания при развитии пылевых заболеваний легких; изучить особенности субъективных признаков заболеваний пищеварительного тракта при усугублении дыхательной недостаточности.

Материалы и методы

Обследовано 126 пациентов терапевтического отделения клиники общей и профессиональной патологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана», находящихся в стационаре с профессиональными заболеваниями респираторного тракта (хронический пылевой бронхит, пневмокониоз). Обследованные были сопоставимы по возрасту и стажу работы, средний возраст составил $54,4 \pm 4,8$ года, средний стаж – $21,3 \pm 5,2$ года.

Всем пациентам проведено углубленное изучение функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием аппарата Master Screen Body/ Diffusion type MSB/Diff, включающее в себя определение объемных (ЖЕЛ, ФЖЕЛ) и скоростных ($ОФВ_1$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$) показателей, внутриальвеолярного объема (VA) и диффузионной способности легких (DLCO). Состояние слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальной зоны оценивалось по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с применением фиброгастроскопа «Fujinon EG-250 WR 5». Анкетирование обследованных в рамках выявления субъективной симптоматики заболеваний органов пищеварения проводилось в виде опроса о наличии и выраженности болей в эпигастральной области и области проекции пищевода, а также интенсивности диспептических явлений в виде изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты, раннего насыщения и нарушения аппетита.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием W-критерия Вилкоксона, метода ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

Эндоскопический осмотр пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с бронхолегочными заболеваниями, возникшими в результате воздействия промышленных аэрозолей, выявил у части обследованных поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта в виде эзофагита и/или гастродуоденита. При проведении ЭГДС

прослеживалась связь между снижением показателей легочной вентиляции и частотой обнаружения признаков воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания обследованных рабочих с признаками катарального воспаления или эрозивных дефектов слизистой оболочки пищевода оказались статистически значимо ниже аналогичных показателей обследованных без признаков поражения пищевода (табл. 1). Исключение составили скоростные показатели бронхиальной проходимости $МОС_{75}$, различие в значении которых у обследованных недостоверно ($W < 1,96$). При эндоскопическом осмотре слизистой оболочки желудка у части пациентов выявлены дефекты слизистой оболочки в виде острых и хронических эрозий, язвенных поражений и постязвенных рубцовых изменений. Объемные показатели функции внешнего дыхания ($ЖЕЛ = 76,8 \pm 17,5\%$, $ФЖЕЛ = 79,3 \pm 20,4\%$) этой части обследованных оказались достоверно ниже соответствующих показателей пациентов с неизменной слизистой оболочкой желудка или имеющих только катаральные изменения со стороны слизистой оболочки желудка ($ЖЕЛ = 84,8 \pm 19,8\%$, $ФЖЕЛ = 89,5 \pm 21,9\%$). Результаты сопоставления значений ФВД также представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значения показателей ФВД в % от должных величин обследованных в сопоставлении с эндоскопическим выявлением катаральных, эрозивных, язвенных изменений слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальной зоны

	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
Интактная слизистая пищевода	83,1±16,7	89,2±18,3	74,5±21,5	66,5±33,9	53,7±32,8	37,7±25,4
Катаральный или эрозивный эзофагит	74,3±19,4	76,2±22,2	58,9±21,5	54,6±31,3	37,9±24,7	30,8±20,7%
Достоверность различий	W=2,59	W=2,6	W=2,09	W=2,01	W=2,47	W<1,96
Интактная слизистая желудка /катаральные изменения	84,8±19,8	89,5±21,9	70,7±25,5	58,8±32,8	46,8±29,2	33,9±21,7
Нарушение целостности слизистой жел. (эрозии, язвы, рубцы)	76,8±17,5	79,3±20,4	66,8±24,4	62,7±32,8	48,7±32,9	35,4±25,5
Достоверность различий	W=2,04	W=2,07	W<1,96	W<1,96	W<1,96	W<1,96
Слизистая оболочка ДПК, норма	81,1±21,5	84,9±23,9	73,0±25,7	68,9±34,0	61,1±27,5	43,1±17,8
Органические изменения слизистой ДПК	80,3±17,7	83,7±20,3	64,7±23,4	54,6±32,2	42,6±32,2	32,3±26,5
Достоверность различий	W<1,96	W<1,96	W=2,59	W=2,6	W=2,09	W=1,98

По результатам сопоставления вентиляционной способности легких у пациентов с признаками активного дуоденита в виде эрозивных или язвенных дефектов слизистой двенадцатиперстной кишки, а также свежих рубцовых изменений отмечалось статистически значимое различие скоростных показателей бронхиальной проходимости. Как видно из таблицы 1, различие скорости воздушного потока на уровне крупных бронхов $МОС_{25}$ превосходило различие скорости воздушного потока на уровне мелких бронхов ($W=2,6$ и $W=1,98$ соответственно)

Показатели бронхиальной проходимости обследованных с нормальной или сниженной кислотностью желудочного сока достоверно выше показателей бронхиальной проходимости обследованных с повышенной секрецией соляной кислоты: $МОС_{25}$ ($77,4 \pm 32,8\%$ и $60,4 \pm 33,8\%$), $МОС_{50}$ ($56,7 \pm 22,0\%$ и $47,7 \pm 32,6\%$) $МОС_{75}$ ($26,8 \pm 14,8\%$ и $34,2 \pm 25,0\%$), W от 2,04 до 2,74.

Методом ранговой корреляции Спирмена исследовалась связь между нарушением вентиляционной способности легких и выраженностью жалоб (по результатам анкетирования) на заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. Данные корреляционного анализа, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что при прогрессировании бронхиальной обструкции, сопровождающейся снижением скоростных показателей функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$), а также при нарастании рестриктивных изменений в виде снижения диффузионной способности легких ($DLCO$) и внутриальвеолярного объема (VA) отмечается усиление выраженности субъективных проявлений заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (колебания R от -0,37 до -0,51).

Таблица 2	
Связь значений функции дыхания с субъективными проявлениями диспепсии (ранговая корреляция Спирмена, R)	
Показатели легочной вентиляции	Выраженность субъективных проявлений со стороны ЖКТ
ОФВ1	-0,51
МОС25	-0,49
МОС50	-0,45
МОС75	-0,38
DLCO	-0,37
VA	-0,38

Выводы

При формировании заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием пылевых промышленных аэрозолей, вероятность поражения верхних отделов пищеварительного тракта возрастает по мере усугубления нарушений легочной вентиляции.

Выраженность симптомов диспепсии усиливается на фоне снижения вентиляционной функции легких, нарастания нарушений анатомо-физиологических свойств органов дыхания.

Список литературы:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.
2. Красавина Е.К. Характеристика дерматологической заболеваемости рабочих современного промышленного предприятия. Здравоохранение Российской Федерации. 2013; № 5:33-34.
3. Гусева Н.К., Бердугин В.А., Зубеев П.С., Баранова С.В. Вопросы экспертизы временной нетрудоспособности и медико-социальной экспертизы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Медицинский альманах. 2018; №1 (52): 8-13.
4. Шкатова Е.Ю., Шамсутдинова Р.А., Чепурных А.Я., Мышкина Л.В., Бессонов А.Г. Патология гастродуоденальной зоны у рабочих металлургического производства. Медицинский альманах. 2013; № 1 (25): 41-42.

References:

1. The state of sanitary and epidemiological well-being of the Russian population in 2018: State report, Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019.
2. Krasavina E.K. Characteristics of dermatological morbidity in workers of a modern industrial enterprise. Healthcare of the Russian Federation. 2013; № 5: 33-34.
3. Guseva N.K., Berdutin V.A., Zubeev P.S., Baranova S.V. Issues of examination of temporary disability and medico-social examination in diseases of the gastrointestinal tract. Medical almanac. 2018; № 1 (52): 8-13.
4. Shkatova E.Yu., Shamsutdinova R.A., Chepurnykh A.Ya., Myshkina L.V., Bessonov A.G. Pathology of the gastroduodenal part in metallurgic workers. .Medical almanac. 2013; № 1 (25): 41-42.

Поступила/Received: 14.08.2020

Принята в печать/Accepted: 17.08.2020

УДК 616.1:621

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ МАШИНОСТРОЕНИЯ

Галимова Р.Р., Валеева Э.Т., Дистанова А.А., Бояринова Н.В., Гирфанова Л.В., Сагадиева Р.Ф., Загидуллина Н.Н.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

Цель работы заключалась в проведении анализа распространенности болезней системы кровообращения (БСК) у работников машиностроения по результатам периодических медицинских осмотров. Проведенные исследования показали, что БСК диагностированы практически у каждого второго работника основных профессиональных групп (42,0%), при этом среди всех заболеваний гипертоническая болезнь (ГБ) встречалась наиболее часто (31,5%). Из других заболеваний БСК диагностировались цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (5,8%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (3,5%) и другие болезни кровообращения (1,2%). Установлено, что у работников основных профессий БСК встречались почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, ГБ у них развивалась в более молодом возрасте (40-49 лет) по сравнению с группой сравнения (50-59 лет). Показано, у 15,2% работников, подверженных воздействию вредных факторов производственной среды, наблюдалось сочетанное развитие ГБ и ИБС и чаще, чем у лиц вспомогательных профессий, осложнялось развитием острых сердечно-сосудистых состояний.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, условия труда, машиностроение, работники.

Для цитирования: Галимова Р.Р., Валеева Э.Т., Дистанова А.А., Бояринова Н.В., Гирфанова Л.В., Сагадиева Р.Ф., Загидуллина Н.Н. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ МАШИНОСТРОЕНИЯ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:66-73

Для корреспонденции: Галимова Расима Расиховна, старший научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», к.м.н., rasima75@mail.ru.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10309>

ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF THE CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN MECHANICAL WORKERS

Galimova R.R., Valeeva E.T., Distanova A.A., Boyarinova N.V., Girfanova L.V., Sagadieva R.F., Zagidullina N.N.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The purpose of the work was to analyze the prevalence of the circulatory system diseases (CSD) in machine-building workers based on the results of periodic medical check-ups. The studies have shown that CSD were diagnosed in almost every other worker of the main occupational

groups (42.0%). It should be noted that hypertensive disease (HD) was the most common (31.5%). Among other diseases, cerebrovascular diseases (CVD) (5.8%), ischemic heart disease (IHD) (3.5%) and other circulatory diseases (1.2%) were diagnosed. It has been shown that among workers of main occupations CSD occurred 2 times more often than in the control group. Among them, HD developed at a younger age (40-49 years) compared with the control group (50-59 years). It has been shown that in 15.2% of workers exposed to the hazardous work environment, there was a combined development of hypertension and ischemic heart disease and more often than in workers of auxiliary occupations it was complicated by the development of acute cardiovascular conditions.

Keywords: circulatory system diseases, working conditions, mechanical engineering, workers.

For citation: Galimova R.R., Valeeva E.T., Distanova A.A., Boyarinova N.V., Girfanova L.V., Sagadieva R.F. ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN MACHINERY WORKERS. *Occupational health and human ecology*. 2020; 3:66-73

For correspondence: Rasima R. Galimova, Senior Researcher, Department of Occupational Health, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, MD, PhD., rasima75@mail.ru.

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10309>

Первое место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения России занимают болезни системы кровообращения. Первичная и общая заболеваемость выросла с 2006 по 2019 года почти в три раза, при этом основная доля в суммарной распространенности БСК приходится на болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. Доля других БСК в структуре значительно меньше, однако возросли в 1,3-1,9 раза показатели заболеваемости ишемической болезни сердца [1]. В структуре смертности населения доля умерших от БСК среди всех причин в Российской Федерации (РФ) составляет 55,9%, в странах Европы – 47% [2]. Высокая смертность от сердечно-сосудистой патологии в РФ обусловлена значительной распространенностью основных факторов риска БСК, ведущим из которых является повышенное артериальное давление [3, 4]. Развитие и прогрессирование БСК можно предотвратить путем снижения отрицательного воздействия таких факторов кардиоваскулярного риска как курение, отсутствие физической активности, ожирение, нездоровое питание, а также путем коррекции ГБ, о чем свидетельствует ряд исследований [3–5].

Вредные условия труда, наряду с основными факторами риска, оказывают существенный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии [6–15]. Машиностроение (автомобилестроение) является одной из ведущих отраслей промышленности РФ. В процессе трудовой деятельности работники машиностроения подвергаются воздействию комплекса вредных факторов производственной среды и трудового процесса, таких как интенсивный шум (класс 3.2), вибрация (класс 3.1), тяжесть (класс 3.2) трудового процесса, комплекс токсических веществ (класс 3.1) [16]. В доступной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные изучению БСК у работников различных подотраслей машиностроения. Актуальность исследования определена высокой социальной значимостью БСК среди работающего населения, являющихся основной причиной инвалидизации и нетрудоспособности.

Цель работы – изучение распространенности БСК среди работающих крупного предприятия автомобилестроения Республики Башкортостан (РБ) с целью дальнейшей разработки лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Исследования проведены на крупном предприятии автомобилестроения РБ в рамках периодического медицинского осмотра (ПМО) в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 №302н [17].

Осмотрено 2747 работников, занятых во вредных и опасных условиях труда в различных структурных подразделениях крупного машиностроительного производства (на примере автомобильного), из них 947 составили женщины (35,0%).

Основными профессиональными группами работников были слесари механосборочных работ (456 чел.), слесари-ремонтники (99 чел.), слесари-инструментальщики (22 чел.), токари (130 чел.); машинисты крана (67 чел.), наладчики станков и манипуляторов (22 чел.), транспортировщики (39 чел.); контролеры сварочных работ (28 чел.), контролеры станочных работ (35 чел.), контролеры кузнечных работ (4 чел.); маляры (275 чел.), аккумуляторщики (4 чел.), лаборанты химического анализа (12 чел.), травильщики (3 чел.). Группу сравнения составили 150 лиц, не подвергающихся в процессе профессиональной деятельности воздействию вредных производственных факторов. Стаж работы менее 5 лет (52,5%) имел каждый второй работник производства, у трети работников (14,1%) стаж составил свыше 15 лет, у 18,6% лиц – 11-15 лет и 6-10 лет – у 14,8% обследованных. По возрасту работники изученного автомобильного производства распределились следующим образом: наблюдалось некоторое преобладание лиц старшей возрастной группы (50-59 лет – 31,7%), далее следует лица в возрасте 30-39 лет – 28,1%, 40-49 лет – 24,5%, 20-29 лет – 11,5%.

Отдельные профессиональные группы не различались по возрасту и стажу работы.

Математическая обработка результатов исследования проведена на основании расчетов стандартного распределения Стьюдента и показателей: M – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, t – критерий Стьюдента. Различия в значениях при $t \geq 2,0$, $p < 0,05$ и $p < 0,001$ считали достоверными. Расчеты проводились с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

По результатам медицинского осмотра, БСК были выявлены практически у половины обследованных работников (42,0%), в основном представлены ГБ (31,5%), ЦВЗ (5,8%), ИБС (3,5%) и другими болезнями кровообращения (атеросклероз аорты, артерий конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей и др.) (1,2%). У работников основных профессий БСК диагностировались почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($27,6 \pm 0,6$ и $14,4 \pm 1,5$; $p < 0,001$). Основными нозологическими формами ИБС у работников были следующие: стенокардия напряжения – 2,5%, постинфарктный кардиосклероз – 0,9%, аритмическая форма – 0,5%. Практически все случаи ИБС диагностированы у лиц в возрасте 50 лет и старше у 2,8%, а также 40-49 лет – у 0,6% работников. Структура ЦВЗ была представлена атеросклерозом сосудов головного мозга, последствиями перенесенных ОНМК, начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения. Как правило, данные заболевания выявлялись в возрастной группе работников старше 40 лет,

при этом с увеличением стажа работы частота их возрастала. Следует подчеркнуть, что по сравнению с малостажированными работниками, у высокостажированных лиц наблюдался рост сосудистых заболеваний более чем в 6 раз (2,5 и 15,0% соответственно). Такую же тенденцию мы наблюдали и в отношении гипертонической болезни.

В следующих профессиональных группах наблюдалось наиболее частое развитие ГБ: слесари-ремонтники – 43,4%, слесари-инструментальщики – 27,3%, контролеры станочных работ – 25,7%, что достоверно чаще, чем в группе сравнения – 13,1% ($p < 0,05$; $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность БСК у работников основных профессий автомобилестроения ($p \pm m$)

Профессия	ГБ	ЦВЗ	ИБС
Штамповщики (n=61)	24,6 \pm 2,5*	3,3 \pm 1,2	-
Слесари МСР (n=404)	19,1 \pm 1,4	4,0 \pm 1,3	1,7 \pm 1,1
Слесари-ремонтники (n=99)	43,4 \pm 3,1**	5,1 \pm 1,1*	10,1 \pm 2,5**
Слесари-инструментальщики (n=22)	27,3 \pm 1,8*	7,1 \pm 2,5**	4,5 \pm 1,2*
Токари (n=130)	21,5 \pm 1,5*	4,6 \pm 1,6*	1,5 \pm 0,8
Машинисты крана (n=67)	16,4 \pm 2,8**	3,0 \pm 1,2*	-
Наладчики станков и манипуляторов (n=22)	4,5 \pm 1,4*	4,5 \pm 1,2**	-
Транспортировщики (n=39)	10,3 \pm 1,9*	2,5 \pm 1,1	-
Контролеры сварочных работ (n=28)	17,9 \pm 1,8*	-	3,6 \pm 0,8*
Контролеры станочных работ (n=35)	25,7 \pm 2,4**	-	5,7 \pm 1,1**
Контролеры кузнечных работ (n=4)	-	15,0 \pm 2,2**	-
Маляры (n=275)	12,7 \pm 1,6	1,5 \pm 0,5	0,7 \pm 0,1
Аккумуляторщики (n=4)	50,0 \pm 2,7**	15,0 \pm 2,2**	-
Лаборанты хим. анализа (n=12)	16,7 \pm 1,5*	-	-
Группа сравнения (n=150)	13,1 \pm 1,1**	1,3 \pm 0,5	-

Примечание. Статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$.

Проведенный анализ показал, что у работников основных профессиональных групп ГБ развивается в более молодом возрасте (40-49 лет) по сравнению с группой сравнения, у которых ГБ чаще диагностировалась в возрасте 50-59 лет, что может свидетельствовать о воздействии вредных производственных факторов, особенно шума и напряженности трудового процесса на развитие и течение ГБ. Среди слесарей-ремонтников и слесарей-

инструментальщиков ГБ 2-й стадии, степень 2-3, риск 3 встречалась достоверно чаще ($40,4\% \pm 4,4$; $p < 0,05$), чем у работников других профессий, несмотря на приблизительно сравнимый возраст и стаж, что требует дальнейшего изучения.

У 15,2% работников основных профессий мы наблюдали сочетанное развитие ГБ и ИБС, особенно в возрасте 50 лет и старше. При этом у них течение ИБС чаще (0,7%), чем у лиц вспомогательных профессий (0,02%), осложнялось развитием острых сердечно-сосудистых состояний (инфаркт миокарда и ОНМК в анамнезе).

Заключение

Проведенные исследования показали, что БСК диагностированы практически у каждого второго работника основных профессиональных групп (42,0%), при этом среди всех заболеваний наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (ГБ) (31,5%). Другие заболевания БСК были представлены цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) (5,8%), ишемической болезнью сердца (ИБС) (3,5%) и другими болезнями кровообращения (1,2%). Показано, что у работников основных профессий БСК диагностировались почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, ГБ у них развивалась в более молодом возрасте (40-49 лет) по сравнению с группой сравнения (50-59 лет). У 15,2% работников, подверженных воздействию вредных факторов производственной среды, таких как производственный шум и тяжесть трудового процесса, наблюдалось сочетанное развитие ГБ и ИБС и чаще, чем у лиц вспомогательных профессий, осложнялось развитием острых сердечно-сосудистых состояний.

Предварительный анализ распространенности БСК у работников автомобилестроения свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по изучению сердечно-сосудистой патологии с целью разработки прогноза, комплексной профилактики с учетом условий труда и индивидуальных особенностей.

Список литературы:

1. Ревич Б.А., Харьков Т.Л. Чем болеют и от чего гибнут россияне трудоспособного возраста. Демоскоп Weekly. 2016: 691–692. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0691/demoscope691.pdf>.
2. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 10: 4 -13.
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. (Клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015; 1: 3 - 30.
4. Измеров Н.Ф., Сквирская Г. П. Условия труда как фактор риска развития заболеваний и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2005; 2: 14 - 20.
5. Kersten N., E. Backé. Occupational noise and myocardial infarction: considerations on the interrelation of noise with job demands. Noise Health. 2015; 17(75): 116 - 122. doi: 10.4103/1463-1741.153403.
6. Алексеева Т. С., Скрипченко А. Е., Огарков М. Ю., Янкин М. Ю. Влияние характера профессиональной деятельности на распространенность факторов риска сердечно-

- сосудистых заболеваний у работников железнодорожного цеха. Фундаментальные исследования. 2013; 5(2): 236 - 239.
7. Байдина А. С., Сафонова М. А., Алексеев В. Б. Особенности суточного профиля артериального давления у работников с содержанием в крови ароматических углеводов. Медицина труда и промышленная экология. 2012; 12: 24 - 27.
 8. Горичный В. А., Язенок А. В., Иванов М. Б. Оценка рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у персонала химически опасных объектов. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015; 2(50): 96 - 99.
 9. Землянова М. А., Носов А. Е., Байдина А. С. Факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у работников нефтегазодобывающих предприятий. Медицина труда и промышленная экология. 2012; 12: 19 - 24.
 10. Мелентьев А. В. Сердечно-сосудистый риск у рабочих промышленных предприятий. Здравоохранение Российской Федерации. 2011;14: 69.
 11. Телкова И. Л. Профессиональные особенности труда и сердечно-сосудистые заболевания: риск развития и проблемы профилактики. Клинико-эпидемиологический анализ. Сибирский медицинский журнал. 2012; 27(1): 17
 12. Цфасман А.З. Профессия и гипертония. Москва: Эксмо. 2012.
 13. Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (4): 4 – 9.
 14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). JHypertens. 2013; 31(7): 1281 - 1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
 15. Chang T.Y., Liu C. S., Young L. H. Noise frequency components and the prevalence of hypertension in workers. Sci Total Environ. 2012; 416: 89 - 96. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.071.
 16. Галимова Р.Р., Валеева Э.Т., Дистанова А.А., Гирфанова Л.В., Салаватова Л.Х. и др. Гигиеническая оценка условий труда и состояния здоровья работников машиностроения. Медицина труда и экология человека. 2020; 1: 36-43.
 17. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда : Приказ Министерства здравоохранения и соцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 06.02.2018) : Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111.–М.,2018. [Электронный ресурс] – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/(дата обращения: 10.04.2015).

References:

1. Revich B.A., Kharkova T.L. What do Russians of working age get sick and die from? DemoscopeWeekly. 2016: 691–692. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0691/demoscope691.pdf>.
2. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E. V. Prevalence of risk factors for the development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2014; 10: 4-13.
3. Chazova, I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu. V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. (Clinical guidelines). *Cardiological Bulletin*. 2015; 1: 3 - 30.
4. Izmerov N.F. Skvirskaya G.P. Working conditions as a risk factor for the development of diseases and mortality from cardiovascular pathology. *Bulletin of ARSC of RAMS*. 2005; 2: 14 - 20.
5. Kersten N., E. Backé. Occupational noise and myocardial infarction: considerations on the interrelation of noise with job demands. *NoiseHealth*. 2015; 17(75): 116 - 122. doi: 10.4103/1463-1741.153403.
6. Alekseeva T.S., Skripchenko A.E., Ogarkov M. Yu., Yankin M. Yu. Influence of the occupational professional activity on the prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in railway workers. *Basic research*. 2013; 5 (2): 236 - 239.
7. Baydina, A.S., Safonova M.A., Alekseev V.B. Features of the daily blood pressure profile in workers with aromatic hydrocarbons in the blood. *Occupational health and industrial ecology*. 2012; 12: 24 - 27.
8. Gorichny V.A., Yazenok A.V., Ivanov M.B. Assessment of the risks for developing cardiovascular diseases in personnel of chemically hazardous facilities. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015; 2 (50): 96 - 99.
9. Zemlyanova M.A., Nosov A.E., Baydina A.S. Risk factors for the cardiovascular system diseases in workers of oil and gas companies. *Occupational health and industrial ecology*. 2012; 12: 19 - 24.
10. Melentiev A.V. Cardiovascular risk in industrial workers. *Healthcare of the Russian Federation*. 2011; 14: 69.
11. Telkova I.L. Occupational features of labour and cardiovascular diseases: development risk and prevention problems. *Clinical and epidemiological analysis. Siberian Medical Journal*. 2012; 27 (1): 17
12. Tsfasman A.Z. *Occupation and hypertension*. Moscow: Eksmo. 2012: 192.
13. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011; 10 (4): 4 - 9.
14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *JHypertens*. 2013; 31(7): 1281 - 1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
15. Chang T.Y., Liu C. S., Young L. H. Noise frequency components and the prevalence of hypertension in workers. *Sci Total Environ*. 2012; 416: 89 - 96. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.071.
16. Galimova R.R., Valeeva E.T., Distanova A.A., Girfanova L.V., Salavatova L.Kh. et al. Hygienic assessment of working conditions and health of workers in mechanical engineering. *Occupational health and human ecology*. 2020; 1: 36-43.

17. Approval of the lists of harmful and (or) hazardous occupational factors and work, in the performance of which mandatory preliminary and periodic medical check-ups (examinations) are carried out, and the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical check-ups (examinations) of workers engaged in heavy work and work with harmful and (or) hazardous working conditions: Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 12.04.2011 № 302n (amended on 06.02.2018): Registered in the Ministry of Justice of Russia 21.10.2011 № 22111.-М., 2018. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/ [accessed: 10.04.2015].

Поступила/Received: 10.09.2020

Принята в печать/Accepted: 15.09.2020

УДК 615.9

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОРРЕКЦИИ

Байгильдин С.С., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Каримов Д.О.,
Кудояров Э.Р.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

Эффективность коррекции гепатопротекторами при острой и хронической печеночной патологии до сих пор остается предметом исследований ввиду небольшого количества бесспорно надежных препаратов. Целью нашего исследования было выявление ранних морфологических изменений при коррекции гепатопротекторами токсического повреждения печени. Для моделирования токсического гепатита белым аутбредным крысам производили однократное пероральное введение тетрахлорметана в масляном растворе в дозе 2 г/кг. Коррекцию токсического поражения печени проводили препаратами Гептор, Мексидол, оксиметилурацил в терапевтической дозе через час после введения тетрахлорметана. Через 24 часа после введения кусочек печени подвергался стандартной гистологической обработке. В группах с коррекцией и без коррекции токсического гепатита в основном обнаруживались балонная и гидропическая дегенерация и некроз централобулярных гепатоцитов, а также слабая клеточная инфильтрация. Дегенеративные и дистрофические изменения были менее распространены в группе с коррекцией оксиметилурацилом, чем в группах с коррекцией препаратами Мексидол и Гептор.

Ключевые слова: гепатопротекторы, крысы, острый эксперимент, токсический гепатит.

Для цитирования: Байгильдин С.С., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р. **МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОРРЕКЦИИ.** Медицина труда и экология человека. 2020; 3:74-79

Для корреспонденции: Байгильдин Самат Сагадатович, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: baigildin.samat@yandex.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10310>

LIVER MORPHOLOGY OF RATS AFTER 24 HOURS OF TETRAHLOROMETHANE- INDUCED INTOXICATION AND SUBSEQUENT CORRECTION

Baygildin S.S., Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., Karimov D.O., Kudoyarov E.R.
«Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology», Ufa, Russia

The effectiveness of treatment with hepatoprotectors in acute and chronic hepatic pathology is still the subject of research due to the small number of undoubtedly reliable drugs. The aim of our study was to reveal early morphological changes after hepatoprotector treatment

of toxic liver injury. White outbred rats were given a single oral administration of carbon tetrachloride in an oil solution at a dose of 2 g/kg to simulate toxic hepatitis. Treatment of toxic liver damage was carried out with Heptor, Mexidol, oxymethyluracil in a therapeutic dose one hour after the injection of carbon tetrachloride. 24 hours after injection, the liver piece was subjected to standard histological processing. In the groups with and without treatment of toxic hepatitis, balloon and hydropic degeneration and necrosis of centrilobular hepatocytes, as well as weak cellular infiltration, were mainly found. Degenerative and dystrophic changes were less common in the Oxymethyluracil-treated group than in the Mexidol- and Heptor-treated groups.

Key words: hepatoprotectors, rats, acute experiment, toxic hepatitis.

For citation: Baygildin S.S., Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., Karimov D.O., Kudoyarov E.R. LIVER MORPHOLOGY OF RATS AFTER 24 HOURS OF TETRAHLOROMETHANE-INDUCED INTOXICATION AND SUBSEQUENT CORRECTION. *Occupational health and human ecology*. 2020; 3:74-79

For correspondence: Samat S. Baygildin, Junior Researcher, Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, email: baigildin.samat@yandex.ru.

Financing. The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10310>

Эффект многих препаратов, позиционирующихся как гепатопротекторы, при острой и хронической патологии печени во многих случаях недостаточен и не подтверждается при независимых сравнительных исследованиях [1]. Таким образом, исследования гепатопротекторного действия препаратов, в основе которых лежат антиоксидантные свойства, остаются актуальным направлением в токсикологии. Для сравнения гепатопротекторного действия препаратов на структурные изменения в печени часто выбирают тетрахлорметановую модель [2, 3]. В исследованиях гепатопротекторных свойств нередко рассматривают функциональные изменения совместно со структурными изменениями [4, 5], хотя некоторые исследователи обнаруживали расхождения уровней ферментемии с морфологическими проявлениями при хронической тетрахлорметановой интоксикации крыс [1].

Тетрахлорметан повреждает печень, инициируя образование трихлорметильных радикалов и активных форм кислорода, вторично приводя к воспалению и истощению антиоксидантной защиты [4, 5]. Таким образом, для защиты печени при тетрахлорметановой интоксикации важны антиоксидантные противапоптотические и противовоспалительные свойства препаратов [4]. Одним из антиоксидантов является оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метилурацил), ингибирующий процессы перекисного окисления липидов. Кроме того, показано что он активирует некоторые ферменты антиоксидантной защиты, стабилизирует мембраны клеток и органелл, стимулирует регенераторные процессы и оказывает антигипоксическое действие [6].

Цель нашего исследования – выявление ранних морфологических изменений при коррекции гепатопротекторами тетрахлорметановой модели токсического повреждения печени.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на 25 аутбредных белых крысах-самцах массой 180-220 г в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/EU, содержащихся в виварии на стандартном рационе при освещении 12/12 ч. Опытным группам однократно подкожно вводили масляный раствор тетрахлорметана в дозе 2 г/кг, контрольной группе – растительное масло. Коррекцию токсического поражения печени, вызванного тетрахлорметаном, проводили в 3 группах животных препаратами в терапевтической дозе по следующей методике.

Одной группе животных через час после введения тетрахлорметана вводили внутривенно Гептор в дозе 0,9 мг на кг массы тела, второй группе животных – Мексидол подкожно в дозе 5 мг на кг массы тела, третьей группе – перорально оксиметилурацил на 2% растворе крахмальной слизи в дозе 50 мг на кг массы тела. Через 24 часа после введения кусочек ткани печени фиксировался в 10% нейтральном формалине. После фиксации образцы были обезвожены в серии батареи спиртов (изопропанола), подготовлены в промежуточной среде (минеральное масло изопропанол) и залиты в парафин. Парафиновые блоки были микротомированы на срезы толщиной 5-7 мкм и окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали и фотографировали с помощью микроскопов Zeiss AXIO Imager D2 и ЛОМО Микмед-2.

Результаты и обсуждение

На гистологических препаратах печени крыс через 24 часа после введения исключительно растительного масла обнаруживалась нормальная архитектура балок, морфология ядра и цитоплазмы печеночных клеток. Через 24 часа после введения тетрахлорметана патоморфологические признаки повреждения паренхимы печени выражались в основном в гидропической и баллонной дистрофии с участками некроза и воспалительного клеточного инфильтрата (рис. 1).

У большинства крыс группы с коррекцией препаратом Гептор обнаруживалась баллонная дегенерация центролобулярных гепатоцитов и гидропическая дистрофия гепатоцитов центролобулярных и в некоторых случаях промежуточных зон (рис. 2). Слабая инфильтрация воспалительными клетками обнаруживалась около центральных вен на месте погибших гепатоцитов. У двух крыс обнаруживались только незначительные дистрофические изменения в центролобулярных зонах.

В печени крыс группы с коррекцией препаратом Мексидол баллонная дегенерация обнаруживалась в единичных гепатоцитах центролобулярной зоны у двух крыс, у остальных – во всей центролобулярной зоне (рис. 3). Только у одной крысы вакуольная дистрофия обнаруживалась в промежуточной и центролобулярной зоне, в то время как у остальных крыс она обнаруживалась только в центролобулярной зоне. Дегенеративные и дистрофические изменения были также распространены, как и в группе с коррекцией препаратом Гептор.

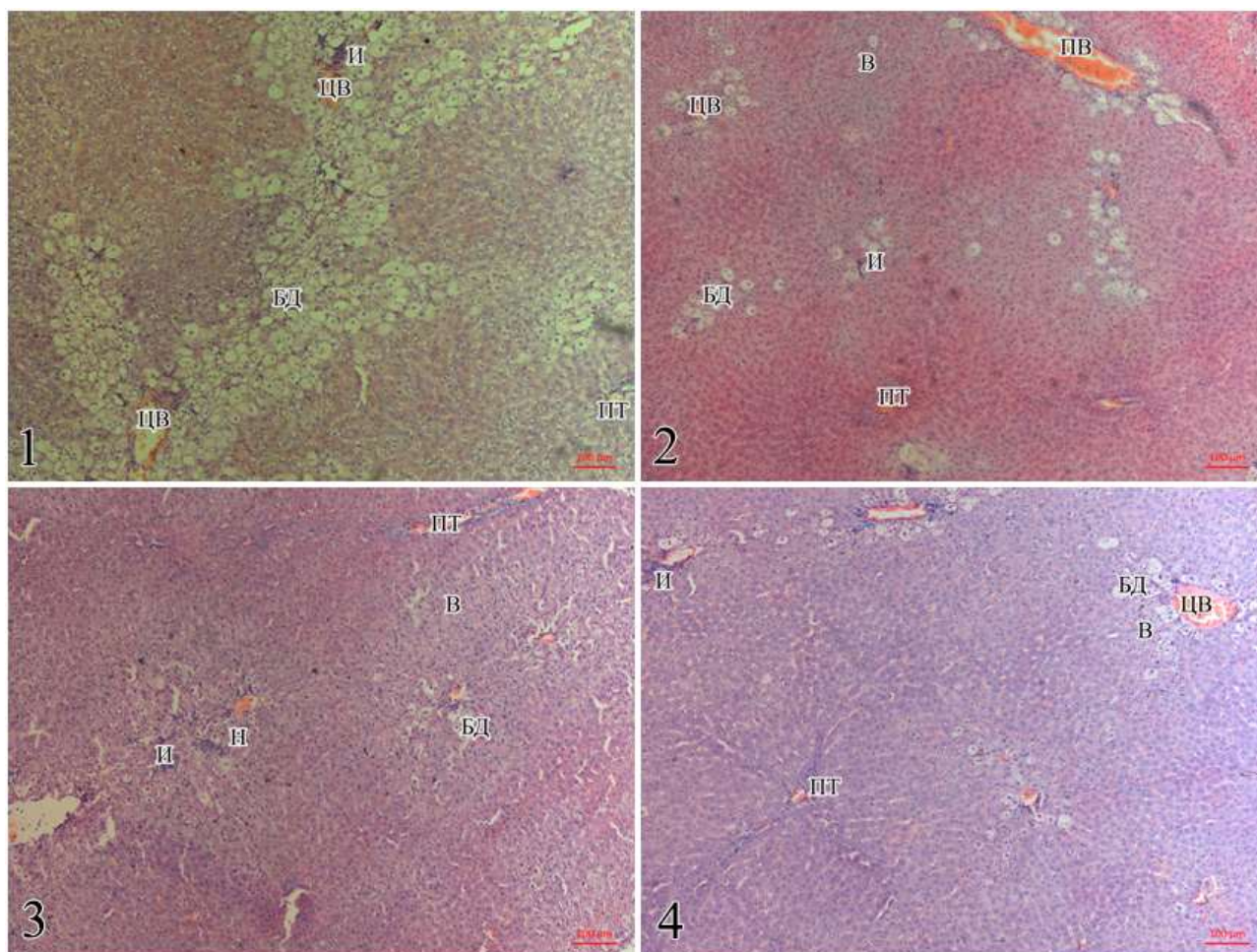


Рис. 1. Паренхима печени крысы через 24 часа после введения раствора тетрахлорметана

Рис. 2. Паренхима печени крысы через 24 часа после введения раствора тетрахлорметана с последующей коррекцией препаратом Гептор

Рис.3. Паренхима печени крысы через 24 часа после введения раствора тетрахлорметана с последующей коррекцией препаратом Мексидол

Рис. 4. Паренхима печени крысы через 24 часа после введения раствора тетрахлорметана с последующей коррекцией оксиметилурацилом

БД – баллонная дегенерация, В – вакуольная дистрофия, И – воспалительный клеточный инфильтрат, Н – некроз гепатоцитов, ПВ – поддольковая вена, ПТ – портальный тракт, ЦВ – центральная вена. Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X100.

При коррекции препаратом оксиметилурацил у одной крысы обнаруживалась баллонная дегенерация гепатоцитов в центрлобулярной зоне, у остальных крыс – только в единичных гепатоцитах (рис. 4). У крыс гидропическая дистрофия ограничивалась только центрлобулярной зоной печеночного ацинуса и сопровождалась минимальной клеточной инфильтрацией. У одной крысы обнаруживались только незначительные дистрофические изменения. По сравнению с другими группами с коррекцией, в этой группе дистрофические и дегенеративные изменения были менее распространены.

В острых экспериментах с тетрахлорметановой интоксикацией, длящихся не более 14 дней в паренхиме печени крыс группы положительного контроля обычно обнаруживают нарушение радиального балочного построения гепатоцитов, дегенерацию гепатоцитов, некроз центролобулярных гепатоцитов, воспалительную клеточную инфильтрацию, цитоплазматическую вакуолизацию, жировую дегенерацию, расширение синусоид, застой кровеносных сосудов [3, 4, 5]. Через 24 часа после введения тетрахлорметана в печени крыс некоторые исследователи [4] обнаруживали также апоптоз клеток, центролобулярный и мостовидный некроз. Ультрамикроскопически при тетрахлорметановом повреждении печени выявляются обширное повреждение клеток печени, повреждение структуры ядер, значительное расширение эндоплазматических сетей, появление больших липидных вакуолей, потеря гликогена [3]. В основном вышеописанные микроскопические изменения обнаруживались в паренхиме печени крыс в настоящем исследовании в группе без коррекции.

При коррекции или профилактическом введении гепатопротекторных препаратов в паренхиме печени могут наблюдаться уменьшение повреждений, восстановление структуры печени, преобладание фокального некроза над центролобулярным, уменьшение воспалительной инфильтрации [3,5], ультрамикроскопически – восстановление повреждений мембраны ядер и расширений эндоплазматических сетей [3]. В исследовании [7] интоксикацию мышей тетрахлорметаном в дозе 0,5 мл/кг корректировали силимарином и байкалином за 30 минут до введения и через 2 часа после введения токсиканта. Печень животных через 24 часа после введения тетрахлорметана подвергалась гистологической обработке. В группах с коррекцией обнаруживали улучшения картины печени в виде минимального некроза, в то время как в группе без коррекции некроз был обширным [7]. В настоящем исследовании мы также обнаружили, что в группах с коррекцией некротические и дистрофические изменения были менее распространены, что, возможно, говорит о гепатопротекторном эффекте этих препаратов при гистологическом исследовании уже на ранних сроках токсического поражения печени.

Таким образом, через 24 часа после введения тетрахлорметана дегенеративные и дистрофические изменения в печени крыс были менее распространены в группе с коррекцией оксиметилурацилом, чем в группах с коррекцией препаратами Мексидол и Гептор.

Список литературы:

1. Семенова Е. В. Гепатопротекторная активность некоторых производных 3-гидроксипиридина при токсических повреждениях печени [диссертация]. Саранск: Мордовский государственный ун-т им. Н.П. Огарева; 2009.
2. Чаиркина Н.В., Инчина В.И., Семенова Е.В., Семенов А.В., Исаак И.Н. Возможности коррекции гибридными антиоксидантами морфофункциональных изменений при токсическом повреждении печени. Морфологические ведомости. 2007;1(1-2):232-6.
3. Shah M. D., D'souza U. J., Iqbal M. The potential protective effect of *Commelina nudiflora* L. against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in rats, mediated by suppression of oxidative stress and inflammation. *Environ Health Prev Med.* 2017; 22(1):66.

4. Yang C., Li L., Ma Z., Zhong Y., Pang W., Xiong M., et al. Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Exp Ther Med*. 2018; 15(3):2228-38.
5. Zhou C., Yin S., Yu Z., Feng Y., Wei K., Ma W., et al. Preliminary characterization, antioxidant and hepatoprotective activities of polysaccharides from Taishan *Pinus massoniana* pollen. *Molecules*. 2018; 23(2):281.
6. Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Мусина Л.А. и соавт. Морфологические особенности гепатопротекторного действия антигипоксантов при остром поражении печени тетрахлорметаном в эксперименте. *Токсикологический вестник*. 2019;154(1):43-8.
7. Park S.W., Lee C.H., Kim Y.S., Kang S.S., Jeon S.J., Son K., et al. Protective effect of baicalin against carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(1):136-143.

References:

1. Semenova E.V. Hepatoprotective activity of some derivatives of 3-hydroxypyridine in toxic liver damage [dissertation]. Saransk: Mordovian State University named after NP Ogareva; 2009.
2. Chairkina N.V., Inchina V.I., Semenova E.V., Semenov A.V., Isaak I.N. Possibilities for the correction of morphofunctional changes in toxic liver damage by hybrid antioxidant. *Morfologicheskiye vedomosti*. 2007;1(1-2): 232-6.
3. Shah M.D., D'souza U.J., Iqbal M. The potential protective effect of *Commelina nudiflora* L. against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in rats, mediated by suppression of oxidative stress and inflammation. *Environ Health Prev Med*. 2017; 22(1):66.
4. Yang C., Li L., Ma Z., Zhong Y., Pang W., Xiong M., et al. Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Exp Ther Med*. 2018; 15(3):2228-38.
5. Zhou C., Yin S., Yu Z., Feng Y., Wei K., Ma W., et al. Preliminary characterization, antioxidant and hepatoprotective activities of polysaccharides from Taishan *Pinus massoniana* pollen. *Molecules*. 2018; 23(2):281.
6. Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., Baygildin, S.S., Karimov D.O., Musina L. A., et al. Morphological features of the hepatoprotective action of antihypoxants in acute liver injury with carbon tetrachloride in the experiment. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2019;154(1):43-8.
7. Park S.W., Lee C.H., Kim Y.S., Kang S.S., Jeon S.J., Son K., et al. Protective effect of baicalin against carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(1):136-143.

Поступила/Received: 31.08.2020

Принята в печать/Accepted: 02.09.2020

УДК: 577.215.3

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА НМОХ1 ПРИ СС14-ИНДУЦИРОВАННОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ

Валова Я.В.^{1,2}, Зиатдинова М.М.¹, Мухаммадиева Г.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Якупова Т.Г.¹, Кудояров Э.Р.¹, Каримов Д.Д.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Репина Э.Ф.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Россия

В настоящее время заболевания печени представляют собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире, являясь частой причиной ранней нетрудоспособности и смертности населения. В связи с этим поиск эффективной терапии и мер профилактики различных типов токсических повреждений печени представляет собой актуальную задачу для современной гепатологии. Цель работы заключалась в оценке влияния гепатопротекторных препаратов (Гептор, Мексидол и оксиметилурацил) на транскрипционную активность гена Нтох1 у крыс с СС14-индуцированным гепатитом. Анализ экспрессии генов в печени крыс проводили методом ПЦР в режиме реального времени. В результате проведенного эксперимента было показано, что спустя 24 часа после воздействия СС14 наиболее выраженное влияние на экспрессию гена отмечалось при применении оксиметилурацила, тогда как через 72 часа все препараты показали примерно одинаковый эффект.

Ключевые слова: острый токсический гепатит, экспрессия генов, тетрахлорметан, гемоксигеназа, Мексидол, Гептор, оксиметилурацил.

Для цитирования: Валова Я.В.^{1,2}, Зиатдинова М.М., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Якупова Т.Г.¹, Кудояров Э.Р.¹, Каримов Д.Д.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Репина Э.Ф.¹ ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА НМОХ1 ПРИ СС14-ИНДУЦИРОВАННОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:80-86

Для корреспонденции: Валова Яна Валерьевна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: a.juk@yandex.ru.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 07.02.2020 № УГ-43 «О присуждении в 2020 году грантов Республики Башкортостан молодым ученым».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10311>

EFFECTS OF VARIOUS HEPATOPROTECTIVE AGENTS ON HMOX1 GENE EXPRESSION IN CCl₄-INDUCED TOXIC LIVER DAMAGE

Valova YA. V.^{1,2}, Ziatdinova M.M.¹, Mukhammadieva G.F.¹, Karimov D.O.¹, Yakupova T.G.¹,
Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.D.¹, Khusnutdinova N.Yu.¹, Repina E.F.¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia

² Bashkir state university, Ufa, Russia

Currently, liver disease is a serious medical problem throughout the world, being a frequent cause of early disability and mortality. In this regard, the search for effective therapy and preventive measures for various types of toxic liver damage is an urgent problem for modern hepatology. The aim of this work was to assess the effect of hepatoprotective drugs (heptor, mexidol, and oxymethyluracil) on the transcriptional activity of the Hmox1 gene in rats with CCl₄-induced hepatitis. Analysis of gene expression in rat liver was carried out by real-time PCR methods. As a result of the experiment, it was shown that 24 hours after exposure to CCl₄, the most pronounced effect on gene expression was observed when using oxymethyluracil, while after 72 hours all substances showed approximately the same effect.

Keywords: acute toxic hepatitis, gene expression, carbon tetrachloride, heme oxygenase, mexidol, heptor, oxymethyluracil.

For citation: Valova Ya.V.^{1,2}, Ziatdinova M.M., Mukhammadieva G. F., Karimov D.O., Yakupova T.G.¹, Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.D.¹, Khusnutdinova N.Yu.¹, Repina E.F.¹ EFFECTS OF VARIOUS HEPATOPROTECTIVE AGENTS ON HMOX1 GENE EXPRESSION IN CCl₄-INDUCED TOXIC LIVER DAMAGE. *Occupational health and human ecology.* 2020; 3:80-86

For correspondence: Yana V. Valova - Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, e-mail: q.juk@yandex.ru.

Financing. The research was supported by the Bashkortostan grant to young scientists of 07.02.2020 № UG-43 "The Republic of Bashkortostan grants awarded to young scientists in 2020".

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10311>

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние 20 лет наблюдается неуклонный рост количества больных с хроническими и острыми поражениями печени различной этиологии [1].

Заболевания печени представляют собой одну из важных проблем здравоохранения во всем мире, являясь частой причиной ранней нетрудоспособности и смертности населения.

Понятие «токсические поражения печени» охватывает большую группу заболеваний, связанных с гепатотоксическим действием различных ксенобиотиков (лекарственные средства, промышленные яды, алкоголь), вызывающих патологические изменения в печени и ведущих к нарушениям ее функции [2]. Наиболее важное токсикологическое значение среди промышленных ядов имеют хлорированные углеводороды и полихлорированные бифенилы, которые находят широкое применение в промышленности как растворитель жиров, смол, каучука, так и в сельском хозяйстве [3, 4]. Тетрахлорметан (CCl₄) является

классическим гепатотропным агентом, и даже непродолжительное поступление высоких доз ТХМ в организм через неповрежденную кожу, дыхательные пути, пищеварительный тракт способствует развитию жировой дистрофии печени [5]. Особую опасность представляют острые отравления CCl_4 , возникающие при аварийных ситуациях на производстве, при которых летальность может достигать до 30% [6]. Несмотря на то что случаи острых отравлений достаточно редки, подострое и хроническое поражение печени отмечают достаточно часто [7, 8].

В настоящее время известно, что токсическое действие ксенобиотиков на клетки печени обусловлено не столько самим веществом, сколько реактивными метаболитами, образующимися после его биотрансформации системой монооксигеназного окисления гепатоцитов [9]. Такие активированные метаболиты являются чрезвычайно реакционноспособными и могут вызывать перекисное окисление важнейших клеточных элементов, приводя к их полной деструкции и, как следствие, к гибели клетки [10].

Ведущую роль в поддержании окислительно-восстановительного баланса в печени играет гемоксигеназная сигнальная система. Изофермент гемоксигеназа 1 (*Hmox1*) катализирует реакцию трансформации свободного гема в биливердин и является цитопротективным ферментом с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, который индуцируется в ответ на окислительный стресс и считается одним из наиболее чувствительных показателей повреждения клеток [11].

Несмотря на успехи современной медицины в попытках описать общие механизмы развития токсического поражения печени, до сих пор остаются малоизученными вопросы о различии этих механизмов в зависимости от типа гепатотоксина, его дозы и периодичности его поступления в организм [12]. В связи с этим поиски эффективной терапии и мер профилактики различных типов токсических повреждений печени являются актуальными задачами современной гепатологии.

Цель данного исследования заключалась в оценке влияния гепатопротекторных препаратов (Гептор, Мексидол и оксиметилурацил) на уровень экспрессии гена *Hmox1* у крыс с CCl_4 -индуцированным гепатитом.

Материалы и методы

Моделирование острого токсического гепатита проводили на самцах белых беспородных крыс массой 170-190 г путем подкожного введения тетрахлорметана (CCl_4) в виде 50% раствора на оливковом масле из расчета 2 г/кг массы тела, однократно. Всего в опытах использовано 60 крыс (12 крыс в контрольной группе и 48 – в экспериментальной). Животным контрольной группы подкожно вводили оливковое масло. Животным остальных трех групп наряду с CCl_4 вводили соответственно: 1) внутривенно Гептор в дозе 0,09 мг/кг; 2) подкожно Мексидол в дозе 1 мг/кг; 3) перорально оксиметилурацил (ОМУ) в дозе 50 мг/кг. Животных декапитировали спустя 24 и 72 часа после затравки. Кусочки печени сразу после декапитации и вскрытия замораживали жидким азотом и заливали Extract RNA (ЗАО Евроген). Для определения функционального состояния печени использовались следующие методы: экстракция тотальной РНК тризолом, обратная транскрипция и ПЦР-амплификация в режиме реального времени на приборе Rotor Gene (QIAGEN). Анализ экспрессии генов в печени крыс проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров фирмы «Евроген»,

содержащих интеркалирующий краситель SYBR Green. Нормирование уровня экспрессии проводили по гену *Gapdh*. Количественные данные обрабатывали по критерию (t) Стьюдента и с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами проведен анализ кратности экспрессии гена *Htoх1* при затравке CCl_4 на фоне гепатопротекторов. При анализе кратности экспрессии гена *Htoх1* в 24-часовом эксперименте наблюдались статистически значимые различия ($F=6,588$, $p=0,001$) (рис. 1).

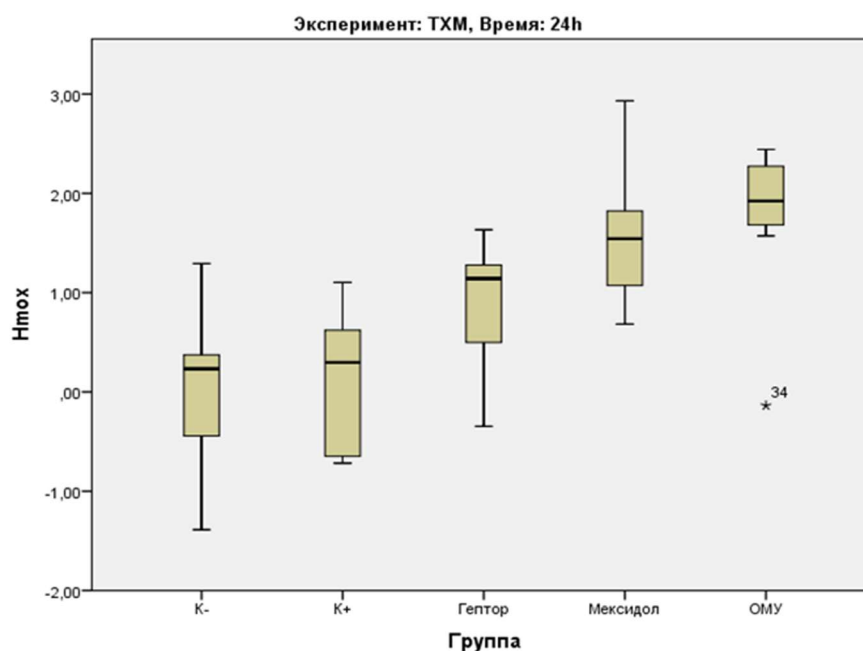


Рис. 1. Кратность экспрессии гена *Htoх1* при интоксикации CCl_4 под влиянием гепатопротекторов через 24 ч

Спустя сутки после затравки CCl_4 экспрессия гена гемоксигеназы 1 в группе без лечения осталась на уровне контроля. После введения Гептора было зафиксировано незначительное повышение экспрессии исследуемого гена относительно групп положительного и отрицательного контроля, однако эти изменения не достигли уровня статистической значимости. Максимальный уровень транскриптов наблюдался в группе получавшей ОМУ ($1,73 \pm 0,33$). Положительный эффект также был отмечен в группе после введения Мексидола ($1,56 \pm 0,28$). Сравнительный анализ кратности экспрессии гена *Htoх1* показал статистически значимые различия после лечения Мексидолом и ОМУ по сравнению с группами положительного и отрицательного контроля ($p=0,029$, $p=0,008$, $p=0,011$, $p=0,003$ соответственно).

При анализе кратности экспрессии гена *Htoх1* в 72-часовом эксперименте были выявлены статистически значимые различия ($F=10,01$, $p=0,000$) (рис. 2).

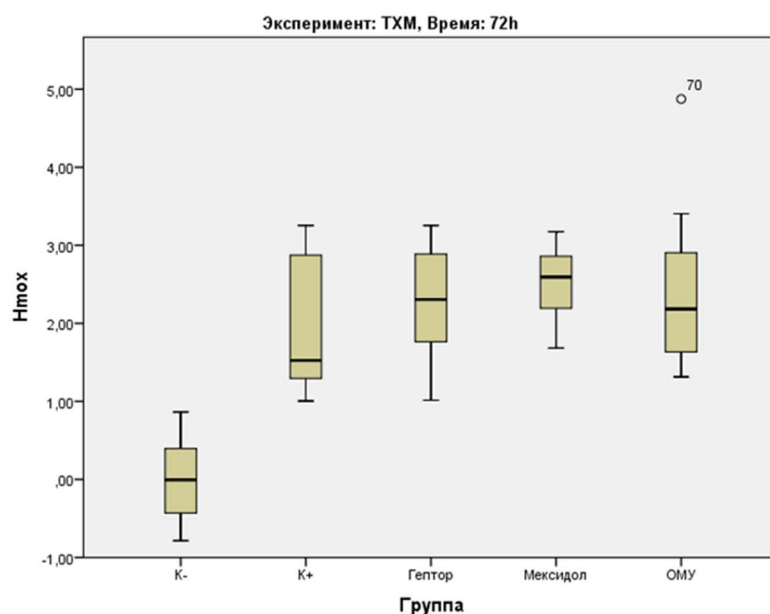


Рис. 2. Кратность экспрессии гена *Hmox1* при интоксикации CCl_4 под влиянием гепатопротекторов через 72 ч

Спустя 3 суток после затравки CCl_4 во всех группах наблюдается статистическое значимое повышение экспрессии гена гемоксигеназы 1 по сравнению с группой отрицательного контроля. При этом наиболее высоких значений она достигает в группах, получавших после затравки Мексидол ($2,51 \pm 0,21$, $p=0,000$) и ОМУ ($2,49 \pm 0,47$, $p=0,000$). Положительный эффект также был отмечен в группе после введения Гептора ($2,27 \pm 0,31$, $p=0,000$). В то же время статистически значимых различий уровня экспрессии гена *Hmox1* между группами с лечением и положительным контролем не обнаружено.

Известно, что свободные радикалы, образующиеся при метаболизме CCl_4 в большом количестве, активируют процессы перекисного окисления, тем самым приводя к декомпенсации АОС [13]. Такие нарушения проявляются, прежде всего, в снижении концентрации основных антиокислительных ферментов, таких как каталаза, глутатионпероксидаза и др., а также внутрипеченочной концентрации глутатиона [14].

В нашем эксперименте через 24 часа после воздействия CCl_4 не отмечалось выраженного воздействия токсиканта на экспрессию гена, тогда как через 72 часа происходило резкое повышение уровня его мРНК. Отсутствие ответа на первые сутки после введения токсиканта может быть связано со сниженной экспрессией гена *Nfe2l2*, являющегося транскрипционным регулятором экспрессии *Hmox1*, в связи с истощением антиоксидантной системы, вызванным CCl_4 -индуцированным окислительным стрессом. Интересно отметить, что уже через сутки после применения гепатопротекторов происходит значительное повышение уровня мРНК исследуемого гена. Такой положительный эффект продолжается и через 72 часа. Ранее показано, что некоторые вещества способны положительно влиять на экспрессию *Nfe2l2* и, следовательно, *Hmox1* [15]. Наибольшее значение кратности экспрессии спустя сутки было зарегистрировано при применении ОМУ, что дает возможность предположить, что при интоксикации CCl_4 лучший эффект наблюдается при применении ОМУ.

Исследование выполнено при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 07.02.2020 № УГ-43 «О присуждении в 2020 году грантов Республики Башкортостан молодым ученым».

Список литературы:

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru>
2. О. М. Антоненко. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. Медицинский совет. 2013; №. 6: 45-51
3. А.Ю. Бушманова. Токсические профессиональные поражения печени: методические рекомендации. М.: 2006.
4. В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, А.Б. Бакиров. Поражения печени химическими веществами. Уфа, 2007.
5. С. П. Перетягин, С. Ю. Большухин, А. К. Мартусевич. Экспериментальная токсикология тетрахлорметана: оценка влияния на систему липопероксидации. Теоретическая и прикладная экология. 2012; №. 3: 55-59.
6. Н. А. Муфазалова и др. Повреждающее воздействие тетрахлорметана на функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов. Международный научно-исследовательский журнал. 2015; 2 (33): 48-52.
7. В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Р.Б. Ибатуллина. Поражение печени химическими веществами. Функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция. Уфа: Гилем; 2007.
8. В.А. Черешнев, В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. Гепатопротекция при химических воздействиях. Москва-Уфа; 2012.
9. С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов. Общие механизмы токсического действия. АМН СССР. Л.: Медицина; 1986.
10. Л. В. Кравченко, Н. В. Трусов, М. А. Ускова и др. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса. Токсикологический вестник. 2009; № 1: 12-18.
11. Volti G. L. et al. Natural heme oxygenase-1 inducers in hepatobiliary function. World journal of gastroenterology: WJG. 2008; T. 14 (40): 6122.
12. А. А. Пентюк, Л. В. Мороз, О. В. Паламарчук. Поражения печени ксенобиотиками. Современные проблемы токсикологии. 2001; №. 1: 8
13. Altomare E., Vendemiale G., Albano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases. Life sciences. 1988; T. 43(12): 991-998.
14. Mahmoodzadeh Y., Mazani M., Rezagholizadeh L. Hepatoprotective Effect of Methanolic Tanacetum Parthenium Extract on CCl4-Induced Liver Damage in Rats. Toxicology Reports. 2017.
15. Lee J. S., Surh Y. J. Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention. Cancer letters. 2005; T. 224 (2): 171-184.

References:

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru>
2. O.M. Antonenko. Toxic liver damage: methods of pharmacological correction. Medical council. 2013; № 6: 45-51
3. A.Yu. Bushmanova. Toxic occupational liver damage: guidelines. Moscow: 2006.
4. V.A. Myshkin, R.B. Ibatullina, A.B. Bakirov. Chemical-induced liver damage. Ufa, 2007.
5. S. P. Peretyagin, S. Yu. Bolshukhin, A. K. Martusevich. Experimental toxicology of carbon tetrachloride: evaluation of the impact on the lipid peroxidation system. Theoretical and Applied Ecology. 2012; № 3: 55-59.
6. N.A. Mufazalova et al. The damaging effect of carbon tetrachloride on the functional state of mononuclear phagocytes. International research journal. 2015; 2 (33): 48-52
7. V.A. Myshkin, A.B. Bakirov, R.B. Ibatullina. Chemical-induced liver damage. Functional and metabolic disorders, pharmacological correction. Ufa: Gilem; 2007.
8. V.A. Chereshev, V.A. Myshkin, D.A. Enikeev. Hepatoprotection with chemical exposure. Moscow-Ufa; 2012.
9. S. N. Golikov, I. V. Sanotsky, L. A. Tiunov. General mechanisms of toxic action. The USSR Academy of Medical Sciences. L. : Medicine; 1986.
10. L. V. Kravchenko, N. V. Trusov, M. A. Uskova et al. Characterization of the acute toxic effect of carbon tetrachloride as a model of oxidative stress. Toxicological Bulletin. 2009; № 1: 12-18.
11. Volti G. L. et al. Natural heme oxygenase-1 inducers in hepatobiliary function. World journal of gastroenterology: WJG. 2008;T. 14 (40): 6122.
12. A. A. Pentiuk, L. V. Moroz, O. V. Palamarchuk. Xenobiotic-induced liver damage. Modern problems of toxicology. 2001; № 1: 8
13. Altomare E., Vendemiale G., Albano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases. Life sciences. 1988;T. 43(12): 991-998.
14. Mahmoodzadeh Y., Mazani M., Rezagholizadeh L. Hepatoprotective Effect of MethanolicTanacetum Parthenium Extract on CCl4-Induced Liver Damage in Rats. Toxicology Reports. 2017.
15. Lee J. S., Surh Y. J. Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention. Cancer letters. 2005; T. 224 (2): 171-184.

Поступила/Received: 1.09.2020

Принята в печать/Accepted: 10.09.2020

УДК: 616.36:613.63

КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСЛЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА

Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

В настоящее время в качестве гепатопротекторов часто применяются адеметионин и этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающие широкими антиоксидантными свойствами. В ранее проведенных исследованиях было установлено гепатопротекторное действие оксиметилурацила.

Целью данного исследования являлось изучение функционального состояния печени и сравнительный анализ гепатопротекторной активности ОМУ, адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината на ранних этапах токсического воздействия тетрахлорметана.

Представлены данные по изучению биохимических и морфологических показателей при остром воздействии тетрахлорметана на фоне коррекции Гептором, Мексидолом и оксиметилурацилом. Установлено, что по биохимическим показателям через 24 часа после воздействия ТХМ более эффективным оказался ОМУ, по данным морфологических исследований – Гептор. Через 72 часа гепатотропный эффект всех изученных препаратов можно считать сопоставимым по биохимическим и морфологическим показателям.

Ключевые слова: токсическое поражение печени, тетрахлорметан, коррекция, ранние сроки, эффективность.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В. КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСЛЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:87-100

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», E-mail: e.f.repina@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10312>

CORRECTION OF OXYMETHYLURACIL-INDUCED LIVER DAMAGE AT THE EARLY STAGES OF TOXIC EXPOSURE TO HIGH DOSES OF TETRACHLOROMETHANE

Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Baigildin S.S., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Mukhammadieva G.F., Valova Ya.V.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The goal of this study was to investigate the functional state of the liver and comparative analysis of the hepatoprotective activity of OMU, ademetonine and ethylmethyl hydroxypyridine succinate at the early stages of carbon tetrachloride exposure.

The findings of the study on biochemical and morphological indicators under acute exposure to carbon tetrachloride against the background of correction by "Heptor", "Mexidol" and oxymethyluracil are presented. It has been shown that in terms of biochemical indicators after 24 hours of CTC exposure, OMU turned out to be more effective, according to morphological studies - "Heptor". After 72 hours, the hepatotropic effect of all the agents studied can be considered comparable in terms of biochemical and morphological indicators.

Keywords: *toxic liver damage, carbon tetrachloride, correction, early terms, effectiveness*

For citation: *Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Baygildin S.S., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Mukhammadiyeva G.F., Valova Ya.V. CORRECTION OF LIVER DAMAGE WITH OXYMETHYLURACIL AT EARLY STAGES AFTER TOXIC EXPOSURE TO HIGH DOSES OF TETRAHLOROMETHANE. Occupational health and human ecology. 2020; 3:87-100*

For correspondence: *Elvira F. Repina, MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, E-mail: e.f.repina@bk.ru*

Financing. *The study was not financially supported.*

Conflict of interest: *The authors declare they have no conflict of interest.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10312>

Метаболические нарушения в печени развиваются при отравлениях различной этиологии. Первым фактором, оказывающим неблагоприятное действие на печень, является мембраноповреждающий эффект, опосредованный действием свободных радикалов и перекисным окислением липидов (ПОЛ) [1, 2]. Накопление оксидантов приводит к истощению ферментов антиоксидантов, вследствие чего происходит повреждение мембраны с последующим развитием цитолиза, который приводит к последующему некробиозу [3].

Тетрахлорметан (ТХМ) является классическим токсикантом для моделирования острого токсического гепатита [4, 5]. Даже кратковременное действие токсичных доз ТХМ вызывает нарушение основных функций печени [6]. Нарушение структурных компонентов печени и ее функциональное состояние коррелирует с дозой поступившего вещества. При микроскопическом исследовании обнаруживается цитолиз гепатоцитов, инфильтрация лейкоцитами и холестаза [7, 8]. Действие известных и широкоприменяемых лекарственных препаратов направлено обычно на восстановление структуры мембраны или антиоксидантную защиту [9, 10, 11, 12, 13]. В современной гастроэнтерологической практике применяются адеметионин и этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающие гепатопротекторными, антиоксидантными, детоксикационными и мембранопротекторными свойствами [2, 14, 15, 16, 17].

Способность оксиметилурацила (ОМУ) оказывать защитное действие на гепатоциты показана в ряде предыдущих исследований. Гепатопротекторный эффект ОМУ опосредован ингибированием процессов ПОЛ, активацией репаративных процессов, антикатаболическими эффектами [18, 19, 20, 21].

Целью данного исследования являлось изучение функционального состояния печени и сравнительный анализ гепатопротекторной активности ОМУ, адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината на ранних этапах токсического воздействия ТХМ.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования были произведены на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г. Использован сухой сбалансированный корм для животных «Чара» производства ООО «МультиТорг» (Россия). Крысы в количестве 70 голов случайной выборки были разделены на группы по 7 животных в каждой, животных содержали при температуре воздуха 21 ± 1 °С. В качестве токсиканта использовали 50% раствор ТХМ. Очищенное оливковое масло вводили группе контроля (отрицательный контроль).

В качестве корректирующего действия использован ОМУ, который синтезирован в Уфимском институте химии УФХ РАН. В качестве препаратов сравнения применили адеметионин (Гептор, производства Верофарм, Россия) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, производства Фармософт, Россия). Дизайн исследования представлен в таблице 1. Эвтаназия проводилась в подгруппе А через 25 часов, в подгруппе В через 73 часа.

Таблица 1

Дизайн исследования

№ группы	Количество животных	Контрольное вещество или токсикант, подкожно / доза	Лечебный препарат, путь введения / доза, мг/кг	Время введения лечебного препарата
1	2	3	4	6
1А	7	Оливковое масло / эквивалентный объем	-	-
1Б	7	Оливковое масло / эквивалентный объем	-	-
2А	7	ТХМ / 2 г/кг	-	-
2Б	7	ТХМ / 2 г/кг	-	-
3А	7	ТХМ / 2 г/кг	ОМУ, Перорально / 50	через 1, 24 часа после токсиканта
3Б	7	ТХМ / 2 г/кг	ОМУ, Перорально / 50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта
4А	7	ТХМ / 2 г/кг	Гептор, Внутривенно / 50	через 1, 24 часа после токсиканта
4Б	7	ТХМ / 2 г/кг	Гептор, Внутривенно / 50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта
5А	7	ТХМ / 2 г/кг	Мексидол, подкожно / 50	через 1, 24 часа после токсиканта
5Б	7	ТХМ / 2 г/кг	Мексидол, подкожно / 50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта

Экспериментальную работу проводили с соблюдением международных принципов по содержанию животных, задействованных в экспериментах. Эвтаназия животных проводилась с помощью CO_2 , после чего производилась декапитация.

Исследование биохимических показателей крови животных осуществлялось на сыворотке с помощью «Stat Fax 3300» («Awareness Technology»). Проводилось определение основных показателей метаболизма и цитолиза гепатоцитов: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, холестерин, триглицериды, общий белок, мочевая кислота (ООО «Вектор-Бест») [22].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows. Расчет включал определение средних величин, стандартной ошибки, вероятность принятия нулевой гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок определяли с использованием критерия Стьюдента. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Ткани печени для гистологического исследования были фиксированы в 10% формалине на фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$) и подвергнуты стандартной процедуре гистологической проводки (через изопропанол) для заливки в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологические препараты были исследованы с помощью световых микроскопов ЛОМО Микмед-2 и Zeiss AXIO Imager D2.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования биохимических показателей в сыворотке крови через 25 часов после введения ТХМ представлены в таблице 2. Наблюдались статистически значимые различия в 9 из 14 использованных биохимических показателей, в частности, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, в показателях, отражающих нарушение белкового обмена (общий белок, альбумин, α_1 -глобулин, отношение альбуминов к глобулинам) и общего метаболизма в клетках печени (холестерина, мочевой кислоты).

В группе животных положительного контроля определялось повышение активности АЛТ в 2,0 и АСТ в 1,5 раза, при сравнении с животными, не получавшими ТХМ ($p < 0,01$). Повышение цитолизных ферментов свидетельствует о повреждении мембраны клеток печени. Превышение уровня щелочной фосфатазы показывает наличие процессов скопления желчи в печени. Наблюдалось снижение содержания в сыворотке крови холестерина и альбуминов и нарушение соотношения белков разных фракций. Уровень мочевой кислоты повысился на 50%.

После введения подопытным ОМУ наблюдалось восстановление биохимических показателей в сыворотке крови практически до уровня интактных животных: уровень АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы снизился на 37,5; 32,0 и 26,0% соответственно ($p < 0,01$). Наблюдалось снижение уровня мочевой кислоты на 27,3%, нормализация белковых показателей крови ($p < 0,001$). Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что ОМУ уже на ранних сроках после интоксикации оказывает репаративное действие и гепатопротекторную активность.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных при воздействии ТХМ и его коррекции через 25 часов

Показатели	Группы животных				
	контроль	ТХМ	ТХМ + ОМУ	ТХМ + Гептор	ТХМ + Мексидол
	1А	2А	3А	4А	5А
1	2	3	4	5	6
АСТ, Е/л	173,7±4,4	263,0±25,9*	164,5 ±5,4**	222,9 ±15,02	225,5±7,3
АЛТ, Е/л	52,6±2,0	106,1±9,4*	72,2±4,1**	56,1±2,2**	68,8±3,8**
ЛДГ, Е/л	2162,4± ±100,7	2184,6± ±279,6	2155,5± ±145,4	2349,4± ±148,3	2159,0± ±231,5
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8±15,9	480,1±37,9*	358,0±13,5**	355,1±26,2	379,4±10,4
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,34±0,14*	1,27±0,08	1,74±0,14**	1,79±0,15**
Триглицериды, ммоль/л	0,88±0,06	0,73±0,05	0,79±0,13	0,56±0,06**	0,77±0,07
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,3	175,9±20,2*	127,8±4,3**	132,9±4,3**	130,6±8,1**
Общий белок, г/л	70,7±0,75	67,1±1,6*	64,8±1,7	67,1±2,0	66,6±1,2
Альбумины, %	45,2±0,5	38,6±0,7*	41,0±0,67	40,5±1,83	37,8±0,32
α ₁ -глобулины, %	14,23±0,82	16,9±0,74*	16,8±0,8	16,17±1,33	17,1±0,65
α ₂ -глобулины, %	8,89±0,44	9,0±0,36	10,3±0,6	10,37±0,48**	8,9±0,8
β-глобулины, %	16,8±0,36	18,6±1,04	20,8±0,4	20,17±0,87	20,3±0,1
γ-глобулины, %	14,52±0,58	16,9±1,5	11,05±0,5**	12,8±1,0**	15,9±0,6
Отношение альбумины/глобулины	0,83±0,05	0,63±0,02*	0,69±0,02**	0,69±0,05	0,61±0,01

*- статистически значимая разница между группами 1А и 2А; p<0,05;

** - статистически значимая разница между группами 2А, 3А, 4А, 5А; p<0,001.

Введение экспериментальным животным препаратов Гептор и Мексидол аналогично привело к снижению АЛТ практически до референсных значений. При сравнении эффективности всех трех препаратов следует заключить, что эффективность ОМУ адекватна препаратам сравнения.

Через 72 часа после затравки наблюдалось повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты и снижение уровня холестерина. Также у животных наблюдалось понижение показателей альбумина на фоне повышения глобулинов (p<0,05).

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных при воздействии ТХМ и его коррекции через 73 часа

Показатели	Группы животных				
	контроль	ТХМ	ТХМ + ОМУ	ТХМ + Гептор	ТХМ + Мексидол
	1Б	2Б	3Б	4Б	5Б
АСТ, Е/л	173,7±4,4	242,2±17,6*	225,84±14,1	239,5±9,4	236,7±12,6
АЛТ, Е/л	52,6±2,0	109,7±16,1*	78,5±5,0**	72,33±4,5**	74,7±10,0**
ЛДГ, Е/л	2162,4± ±100,7	1594,9± ±34,5*	1893,0± ±50,0**	1349,8± ±75,5	2322,8± ±163,6**
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8±15,9	395,4±35,0*	348,5±36,9	375,6±30,3	384,7±57,2
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,46±0,02*	1,6±0,06**	1,6±0,06**	2,29±0,16**
Триглицериды, ммоль/л	0,88±0,06	0,78±0,07	0,57±0,05	0,69±0,06	0,71±0,07
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,3	173,6±3,3*	120,6±7,5**	135,4±13,2**	161,8±4,9**
Общий белок, г/л	70,7±0,75	70,4±1,7	63,4±2,24**	67,4±2,54	78,8±5,7
Альбумины, %	45,2±0,5	37,0±0,35*	39,5±0,5**	36,09±1,5	39,5±0,24**
α ₁ -глобулины, %	14,23±0,82	19,7±0,31*	15,1±0,95**	20,05±0,43	17,6±0,9
α ₂ -глобулины, %	8,89±0,44	11,52±0,48*	13,1±0,59	9,65±0,05**	11,8±0,6
β-глобулины, %	16,8±0,36	19,8±0,36*	20,27±0,81	19,1±0,41	19,8±0,5
γ-глобулины, %	14,52±0,58	12,16±0,8*	12,0±1,2	12,21±0,29	11,3±0,5
Отношение альбумины/глобулины	0,83±0,05	0,59±0,011*	0,66±0,04	0,57±0,03	0,65±0,01**

*- статистически достоверная разница между животными групп 1А и 2А; p<0,05;

** - статистически достоверная разница между животными групп 2А, 3А, 4А, 5А; p<0,001.

В результате исследования показана высокая активность ОМУ в качестве гепатопротектора. Введение ОМУ привело к снижению активности АЛТ на 28,4%, повышению уровня холестерина на 9,6% и снижению содержания мочевой кислоты на 30,5% (p<0,001). Также выявлено снижение активности ЛДГ, количества общего белка и процентного соотношения белков сыворотки крови (p<0,001). Действие Гептора и Мексидола приводило к нормализации активности АЛТ, уровня холестерина, мочевой кислоты сыворотки крови (p<0,001), при этом активность ферментов АСТ и щелочной фосфатазы оставалась высокой. По выраженности гепатопротекторное действие ОМУ сопоставимо с лекарственными препаратами Гептор (адеметионин) и Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

При проведении морфологических исследований в печени крыс группы отрицательного контроля каких-либо признаков повреждения не обнаружено. На гистологических препаратах печени крыс группы положительного контроля через 24 часа

выявлялись патоморфологические признаки слабой и средней степени токсического повреждения. Через 72 часа отмечены значительные нарушения в паренхиме печени: выявлялись центролобулярные некрозы, иногда переходящие в мостовидные, встречались клетки со сморщенной эозинофильной цитоплазмой и пикнотичным разрушающимся ядром, около полнокровных центральных вен и портальных трактов на месте погибших гепатоцитов обнаруживались клеточные инфильтраты.

Через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Гептор у большинства крыс прослеживалась радиальность расположения трабекул гепатоцитов (рис. 1). Центролобулярные гепатоциты имели мелкокапельную вакуолизацию, гепатоциты перипортальной и промежуточной зоны не имели выраженных изменений, кроме некоторого полнокровия. Вокруг центральных вен обычно обнаруживались участки с клеточной инфильтрацией.

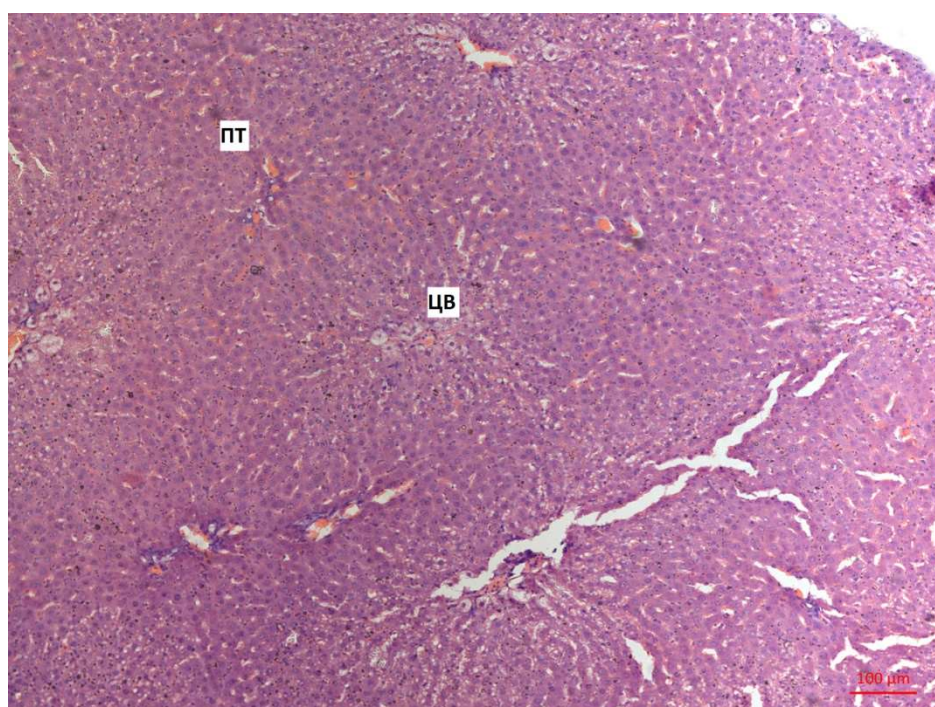


Рис. 1. Паренхима печени крыс через 24 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Гептором. ЦВ – центральная вена, ПТ – портальный тракт. Окраска гематоксилин-эозином. Увел.Х200

У крыс через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Мексидол радиальность расположения трабекул нарушалась только в центролобулярных зонах по причине наличия в них зон некрозов, гидрической и балонной дегенерации, сопровождающихся клеточным инфильтратом. Интермедиарные и перипортальные гепатоциты не имели выраженных изменений, однако были кровенаполнены (рис. 2).

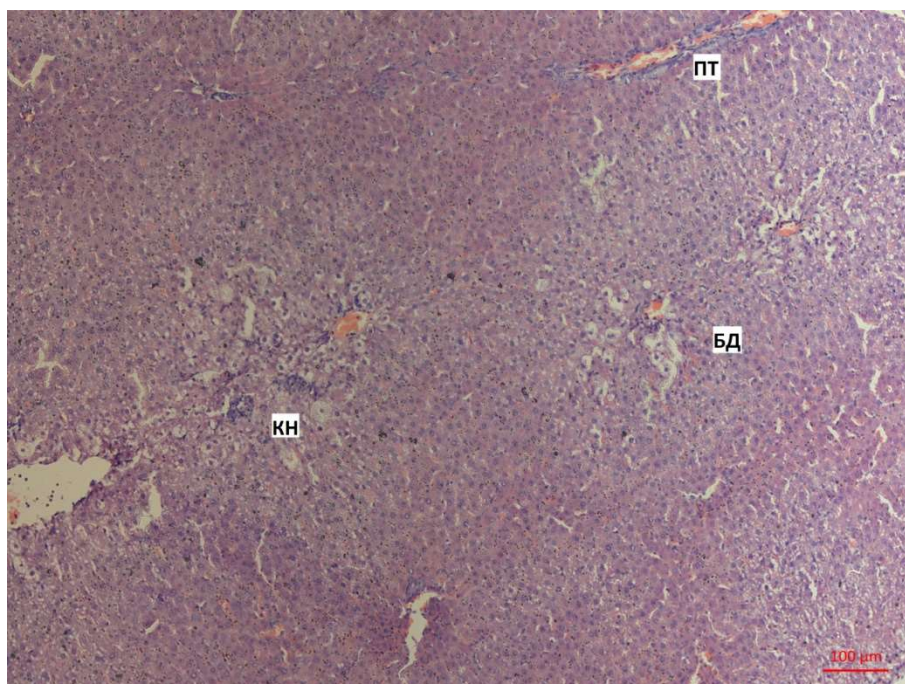


Рис. 2. Паренхима печени крыс через 24 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Мексидолом. БД – баллонная дегенерация, ПТ – портальный тракт, КН – колликвационный некроз. Окраска гематоксилин-эозином. Увел.Х100

Через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции ОМУ радиальность расположения трабекул гепатоцитов была сохранена у части крыс, у других наблюдалось нарушение радиальной структуры. У большинства крыс данной группы встречалась баллонная дистрофия печеночных клеток, в центральных венах и портальных трактах обнаруживался застой крови (рис. 3). Области некроза встречались редко. Гепатоциты перипортальной и интермедиарной зоны, а также портальные тракты не имели значительных изменений.

Проведенные морфологические исследования через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратами Гептор, Мексидол и ОМУ показали, что структура печени у большинства крыс не имела выраженных изменений, однако встречалась баллонная дистрофия печеночных клеток, в сосудах обнаруживался застой крови. То есть все три изученных препарата оказали определенный гепатотропный эффект, но коррекция препаратом Мексидол и ОМУ оказалась менее эффективной на этом сроке, по сравнению с препаратом Гептор.

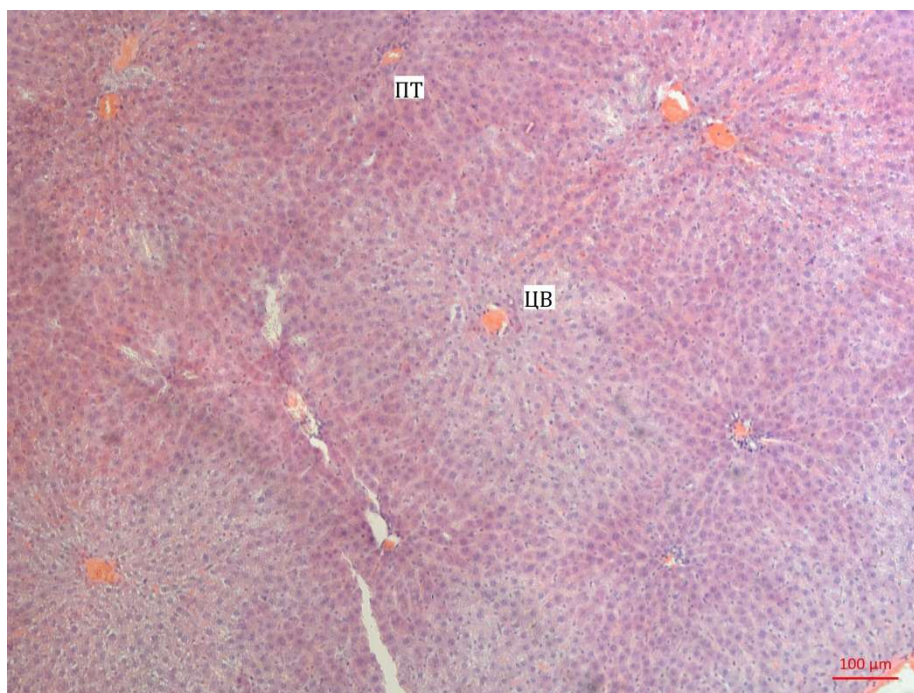


Рис. 3. Паренхима печени крыс через 24 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией ОМУ. ЦВ – центральная вена, ПТ – портальный тракт.

Окраска гематоксилин-эозин Увел.Х100

В печени крыс через 72 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Гептор балочно-радиальное строение прослеживалось только в зоне ацинуса, также обнаруживались центрлобулярные некрозы (рис. 4), которые иногда представлялись в виде мостовидных центрo-центральных очагов. Центральная и портальная вена были кровенаполнены с умеренной инфильтрацией.

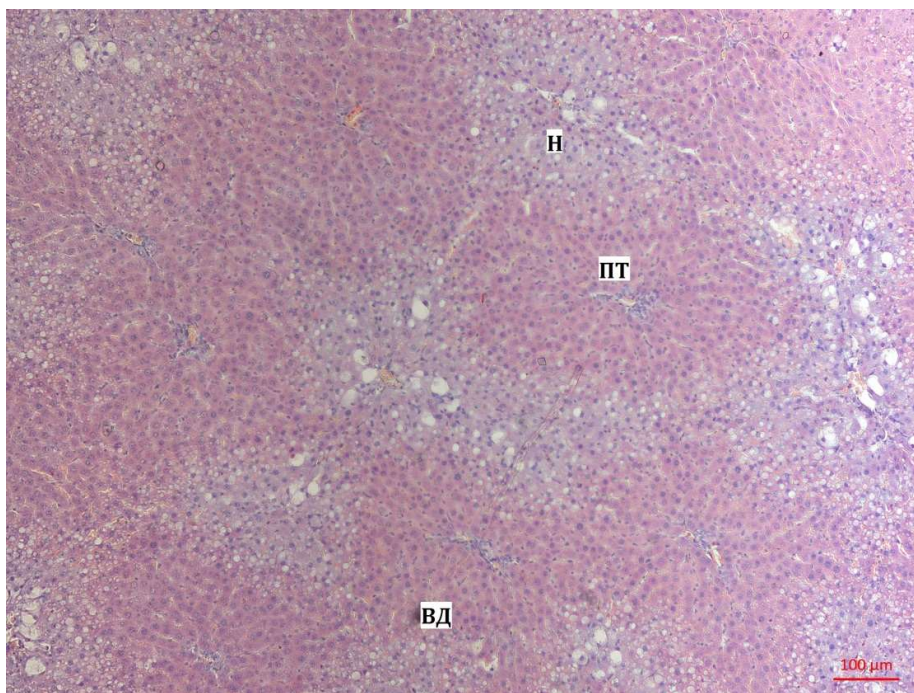


Рис. 4. Паренхима печени крыс через 72 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Гептором. Н – зоны некроза, ВД – вакуольная дистрофия, ПТ – портальный тракт. Окраска гематоксилин-эозином. Увел.Х100

Через 72 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Мексидол в печени крыс балочно-радиальное строение прослеживалось только в центре ацинуса. У большинства крыс обнаруживался центролобулярный некроз гепатоцитов. Центральные и портальные вены были полнокровны. На месте погибших гепатоцитов обнаруживались участки клеточной инфильтрации (рис. 5).

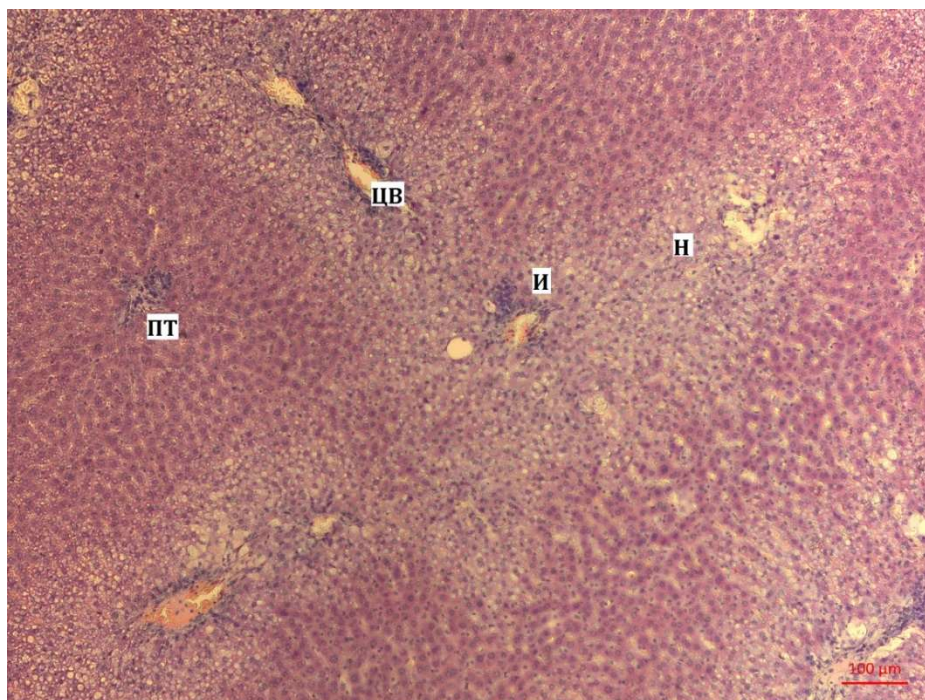


Рис. 5. Паренхима печени крыс через 72 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Мексидолом. Н – зоны некроза, И – участок с клеточным инфильтратом, ЦВ – центральная вена, ПТ – портальный тракт.

Окраска гематоксилин-эозин Увел.Х100

После введения ТХМ и последующей коррекции ОМУ через 72 часа в печени крыс радиальное строение балок гепатоцитов было сохранено в 1 зоне ацинуса, далее она нарушалась и обнаруживалась вакуольная дистрофия гепатоцитов. В паренхиме печени выявлялись центролобулярные некрозы, кровеносные сосуды были кровенаполнены (рис. 6).

Структура печени крыс через 72 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратами Гептор, Мексидол и ОМУ претерпела значительные изменения, но менее значительные, чем в группе положительного контроля. Во всех трех группах обнаруживался центролобулярный некроз гепатоцитов, в центральных и портальных венах наблюдался застой крови. Гепатотропный эффект изученных препаратов через 72 часа после воздействия ТХМ можно считать сопоставимым.

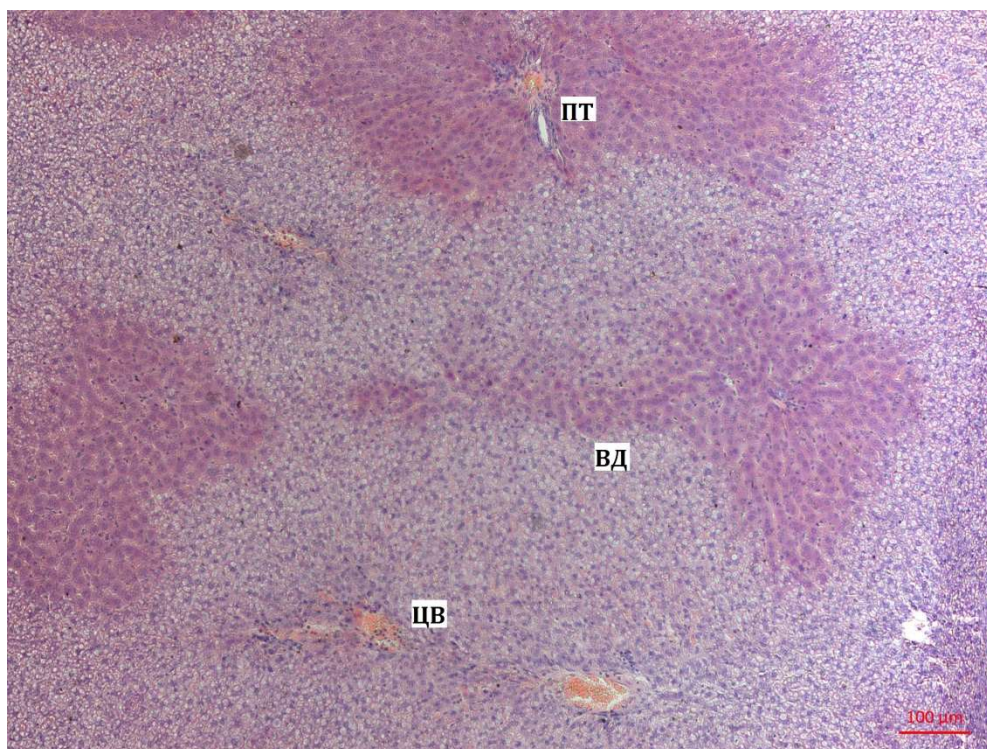


Рис. 6. Паренхима печени крыс через 72 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией ОМУ. ВД – вакуольная дистрофия, ПТ – портальный тракт, ЦВ – центральная вена. Окраска гематоксилин-эозин Увел.Х100

Заключение

По биохимическим показателям через 24 часа после воздействия ТХМ более эффективным оказался ОМУ. По данным морфологических исследований на этом сроке лучше себя проявил препарат Гептор. Следует отметить, что после 4-кратного лечебного введения ОМУ статистически достоверно улучшились биохимические показатели, характеризующие различные метаболические процессы в печени, что свидетельствует о гепатозащитном его действии на ранних сроках после введения ТХМ. По выраженности гепатопротекторное действие ОМУ сопоставимо с лекарственными препаратами Гептор (адеметионин) и Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Результаты как биохимических, так и морфологических исследований через 72 часа после воздействия ТХМ показали, что гепатотропный эффект всех изученных препаратов можно считать сопоставимым.

Список литературы:

1. А.О. Буеверов Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2002; 4: 21-25.
2. Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов, К.М. Дюмаев и др. Актуальные направления применения мексидола. Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: в кн.: Сборник трудов национальной научно-практической конференции. Смоленск, 2001: 191-192.

3. А.Б. Бакиров, В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина. Патогенез и экспериментальная коррекция окислительных и деструктивных проявлений окислительного стресса. Уфа: «ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». 2015.
4. В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина, Д.О. Каримов. Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами. Уфа: Принт-2, 2016.
5. Lee I. C. et al. The involvement of Nrf2 in the protective effects of diallyl disulfide on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage and inflammatory response in rats //Food and Chemical Toxicology. 2014; Т. 63: 174-185.
6. И.В. Шилова, Е.А. Краснов, Н.И. Суслов. Гепатозащитные свойства фракций экстракта лабазника вязолистного при экспериментальном токсическом гепатите. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; Т. 146(47): 54-57.
7. С. Ю. Большухин и др. Влияние тетрахлорметана на состояние процессов липопероксидации крови и печени крыс. Биорадикалы и антиоксиданты. 2014; Т. 1 №. 1.
8. Смольякова В. И. и др. Гепатопротекторные эффекты тиофана при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011; Т. 74(8): 37-40.
9. Ратькин А. В. и др. Гепатопротекторы препятствуют токсическому действию циклофосфана на печень крыс при CCl₄-гепатите. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005; Т. 68(2): 47-50.
10. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(25): 8082.
11. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. Liver International. 2011; 31(10): 1432-1448.
12. Karaa A, Thompson KJ, McKillop IH, Clemens MG, Schrum LW. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cellactivation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. Shock. 2008; 30(2):197-205.
13. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). Уфа: Мир печати, 2012.
14. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Преодоление гепатотоксичности антиоксидантами: реальность и перспектива. Уфа: Полиграфдизайн; 2014.
15. Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl₄ - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. Mol Biol. 2016;50(2):246-51.
16. Gong Z, Yan S, Zhang P, Huang Y, Wang L. Effects of S-adenosylmethionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats. Hepatol Int. 2008;2(3):346-52.
18. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.А., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; 03: 88-98.
19. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р. Гепатопротекция с применением оксиметилурацила: Информационно-методическое письмо. Уфа; 2013.

19. Бежин А.И., Перьков А.А. Антиоксидантная терапия при коррекции ишемического поражения печени (экспериментальное исследование). В кн.: Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 1:8-18.
20. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О. и др. Сравнительная гепатопротекторная эффективность оксиметилурацила и бемитила при токсическом поражении печени. Медицина труда и экология человека. 2019; №1:78-81.
21. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ; 2009.

References:

1. A.O. Bueverov Oxidative stress and its role in liver damage. Gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2002; 4: 21-25.
2. T.A. Voronina, L. D. Smirnov, K.M. Dyumayev et al. Relevant trends of Mexidol application. Free radicals, antioxidants and human diseases: in the book: Proceedings of the national scientific and practical conference. Smolensk, 2001: 191-192.
3. A.B. Bakirov, V.A. Myshkin, E.F. Repina. Pathogenesis and experimental correction of oxidative and destructive manifestations of oxidative stress Ufa: " Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology". 2015.
4. V.A. Myshkin, A.B. Bakirov, E.F. Repina, D.O. Karimov. Experimental pharmacological correction of toxic liver damage by antioxidants. Ufa: Print-2, 2016.
5. Leel. C. et al. The involvement of Nrf2 in the protective effects of diallyldisulfide on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage and inflammatory response in rats //Food and Chemical Toxicology.2014; V. 63: 174-185.
6. I.V. Shilova, E.A. Krasnov, N.I. Suslov. Hepatoprotective properties of fractions of meadowsweet extract in experimental toxic hepatitis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2008; V. 146 (47): 54-57.
7. S. Yu. Bolshukhin et al. Effect of carbon tetrachloride on the state of lipid peroxidation processes in the blood and liver of rats. Bioradicals and antioxidants. 2014; T. 1 no. 1.
8. Smolyakova VI et al. Hepatoprotective effects of thiophane in experimental liver damage with carbon tetrachloride // Experimental and Clinical Pharmacology. 2011; T. 74 (8): 37-40.
9. Ratkin A.V. et al. Hepatoprotectors prevent the toxic effect of cyclophosphamide on the liver of rats with CCl4-hepatitis. Experimental Clinical Pharmacology. 2005; T. 68 (2): 47-50.
10. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(25): 8082.
11. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. Liver International. 2011; 31(10): 1432-1448.
12. Karaa A, Thompson KJ, McKillop IH, Clemens MG, Schrum LW. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. Shock. 2008; 30(2):197-205.
13. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Correction of lipid peroxidation under damaging effects (hypatotropic poisons, hypoxia, stress) Ufa: Mir printa, 2012.
14. Myshkin V.A., Enikeev D.A. Overcoming hepatotoxicity with antioxidants: reality and perspective. Ufa: Polygraphdesign; 2014.

15. Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosyl methionine against CCl₄ - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Mol Biol.* 2016;50(2):246-51.
16. Gong Z, Yan S, Zhang P, Huang Y, Wang L. Effects of S-adenosyl methionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats. *HepatoInt.* 2008;2(3):346-52.
17. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.A., Gimadieva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives in models of liver toxicity: a review. *Scientific Review. Medical sciences.* 2016; 03: 88-98.
18. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Gimadieva A.R. Hepatoprotection with Oxymethyluracil: Informational and Methodological Letter. Ufa; 2013.
19. Bezhin A.I., Perkov A.A. Antioxidant therapy in the correction of ischemic liver damage (experimental study). In the book: Kursk scientific-practical bulletin "Man and his health". 2010; 1: 8-18.
20. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., et al. Comparative hepatoprotective efficacy of oxymethyluracil and bemitil in toxic liver damage. *Occupational health and human ecology.* 2019; № 1: 78-81.
21. V.S. Kamyshnikov. Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. М. : Medpress-info; 2009.

Поступила/Received: 30.06.2020

Принята в печать/Accepted: 11.08.2020

УДК 613.6.01:613.6.02:613.6.06

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КАДМИЯ *PER OS*

Смолянкин Д.А., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Каримов Д.О.,
Репина Э.Ф.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

*Одним из основных механизмов токсического действия солей тяжелых металлов является угнетение ими ряда энзимов. Цель работы – оценить изменения уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови экспериментальных животных при хронической интоксикации хлоридом кадмия (CdCl₂). Трём группам белых беспородных крыс вводили водный раствор хлорида кадмия *per os* в различных дозах. Выявлено устойчивое снижение активности ЩФ у опытных животных в зависимости от увеличения дозы поллютанта. Установлено увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови крыс 1-й и 3-й групп. Полученные данные свидетельствуют о том, что при хронической интоксикации кадмием происходит сбой в регуляторной активности ряда индикаторных ферментов, характеризующийся нарушением проницаемости биологических мембран и, следовательно, изменением функционального состояния клеток печени.*

Ключевые слова: тяжелые металлы, хлорид кадмия, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, экспериментальные животные.

Для цитирования: Смолянкин Д.А., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Репина Э.Ф. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КАДМИЯ *PER OS*. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:101-107

Для корреспонденции: Смолянкин Денис Анатольевич, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10313>

DETERMINATION OF ALKALINE PHOSPHATASE AND LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN BLOOD SERUM OF WHITE RATS AFTER CADMIUM CHLORIDE *PER OS* ADMINISTRATION

Smolyankin D.A., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Baigildin S.S., Karimov D.O., Repina E.F.

FBUN "Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology", Ufa, Russia

One of the main mechanisms of the toxic action of heavy metal salts is their inhibition of a number of enzymes. Purpose of the work: to assess changes in the level of alkaline phosphatase

(ALP) and lactate dehydrogenase (LDH) activity in the blood serum of experimental animals with chronic intoxication with cadmium chloride (CdCl_2). 3 groups of white outbred rats were injected with an aqueous solution of cadmium chloride per os in various doses. A steady decrease in the alkaline phosphatase activity was revealed in experimental animals, depending on the increase in the pollutant dose. An increase in LDH activity in the blood serum of rats of groups 1 and 3 was found. The data obtained indicate that with chronic intoxication with cadmium, a failure occurs in the regulatory activity of a number of indicator enzymes, characterized by a violation of the permeability of biological membranes, and, consequently, by a change in the functional state of liver cells.

Key words: heavy metals, cadmium chloride, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, experimental animals.

For citation: Smolyankin D.A., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Baygildin S.S., Karimov D.O., Repina E.F. DETERMINATION OF ALKALINE PHOSPHATASE AND LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN BLOOD SERUM OF WHITE RATS AFTER CADMIUM CHLORIDE PEROS ADMINISTRATION. *Occupational health and human ecology*. 2020; 3:101-107

For correspondence: Denis A. Smolyankin, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10313>

В ряду химических соединений, негативно влияющих на здоровье человека, соли тяжелых металлов (ТМ) занимают особое место, так как они не разлагаются, попадают в пищевые цепи и накапливаются в организме. Одним из распространенных загрязнителей воздуха, воды и почвы в крупных промышленных городах является токсичный микроэлемент кадмий (Cd). Он применяется в атомной энергетике, электронной и радиотехнической промышленности, при производстве аккумуляторов, различных сплавов и красок, как стабилизирующая добавка в процессе изготовления пластмассы. Этот тяжелый металл, характеризующийся высокой способностью к накоплению, обладает прямым повреждающим действием на организм человека и относится к 1-му классу токсичности. По современным оценкам его выведение происходит очень медленно, в течение 25–30 лет [1].

При продолжительном действии токсических агентов в концентрациях, не вызывающих внешне обнаруживаемого эффекта, могут проявляться скрытые изменения ряда биохимических показателей системы крови, которая является чувствительным индикатором, отражающим общее состояние организма [2].

Одним из ключевых механизмов токсического действия солей ТМ является их ингибирование ряда ферментов в результате блокирования сульфгидрильных (SH), иных функциональных групп в активных центрах и других биологически важных участках энзимов [3]. Кроме того, кадмий может изменять активность цинксодержащих ферментов [4], например щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), замещая цинк.

Щелочная фосфатаза является индикаторным показателем холестаза, исследование активности ее необходимо для изучения метаболизма и функционального состояния печени.

Лактатдегидрогеназа как основной биохимический параметр углеводного обмена в клетке катализирует превращение пировиноградной кислоты (ПВК) в лактат. В результате повреждения целостности мембран происходит выброс данных ферментов в межклеточное пространство. Поэтому исследование вышеперечисленных энзимов позволяет на ранних стадиях выявить нарушения в работе органа [5]. Таким образом, наша основная **цель работы** заключалась в оценке изменений активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови экспериментальных животных при хронической интоксикации хлоридом кадмия *per os*.

Материалы и методы

Исследование проведено на 40 белых беспородных лабораторных крысах массой тела 175-295 г, содержащихся в стандартных условиях вивария ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», характеризующихся постоянством комнатной температуры (20-25 °С), уровнем влажности (30-70%) и 12-часовым искусственным освещением (с 08:00 до 20:00 ч). В начале эксперимента животные были разделены на 4 группы по 10 особей (5 самцов и 5 самок) в каждой. В течение 3 мес. ежедневно подопытным крысам вводили водный раствор хлорида кадмия *per os*. Дозу вводимого токсиканта рассчитывали исходя из допустимого недельного потребления кадмия, определенного ВОЗ и комитетом экспертов по пищевым добавкам. 1-я группа животных получала водный раствор $CdCl_2$ в дозе 0,001 мг/кг; 2-я группа – в дозе 0,01 мг/кг; 3-й группе вводили поллютант в дозе 0,1 мг/кг. Контрольная группа интрагастрально получала эквивалентное количество дистиллированной воды. После 3 мес. затравки все животные проходили стадию восстановления продолжительностью 1 мес. Далее крысы выводились из эксперимента путем мгновенной декапитации. Следует отметить, что содержание и манипуляции над лабораторными животными проводились в соответствии с правилами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986).

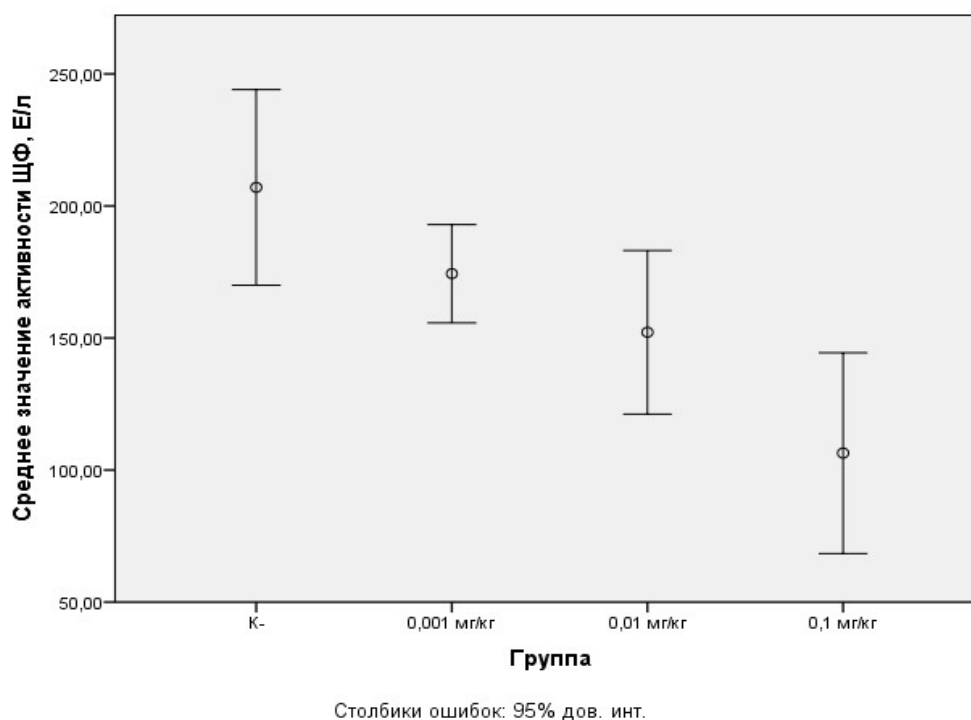
В сыворотке крови экспериментальных животных кинетическими методами были проанализированы уровни активности биохимических показателей с помощью наборов реагентов «Вектор - Бест» (г. Новосибирск, РФ) на лабораторном анализаторе «Stat Fax 3300» («Awareness Technology», USA) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов анализа данных программы IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA), применяя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Оценка результатов биохимических исследований после воздействия на организм водного раствора $CdCl_2$ выявила статистически значимые различия в средних показателях активности ЩФ в сыворотке крови экспериментальных животных ($F=8,9$; $p=0,001$). Показано статистически значимое понижение активности фермента во 2-й и 3-й опытных группах до $152,16 \pm 13,69$ Е/л и $106,42 \pm 16,81$ Е/л, т.е. на 26,5% ($p=0,046$) и 48,6% ($p=0,001$) соответственно, относительно контроля ($207,04 \pm 16,37$ Е/л) (рис. 1). Кроме того, определялось уменьшение активности ЩФ на 39,0% ($p=0,009$) в 3-й группе крыс относительно 1-й группы животных ($174,35 \pm 8,22$ Е/л).

Зависимость изменения активности ЩФ от дозы хлорида кадмия

Рис. 1. Зависимость изменения активности ЩФ от дозы $CdCl_2$

При исследовании активности ЛДГ получены следующие результаты. В 1-й группе животных регистрировали увеличение активности фермента до $1577,80 \pm 24,76$ Е/л (на 8,2%); в 3-й группе – до $1496,40 \pm 100,85$ Е/л относительно контроля ($1458,06 \pm 90,51$ Е/л). Во 2-й группе экспериментальных крыс наблюдалась снижение концентрации ЛДГ до $1421,90 \pm 58,86$ Е/л по сравнению с контролем (рис. 2), однако различия не достигали статистической значимости ($F=0,8$; $p=0,504$).

Обсуждение

Интоксикация экспериментальных животных хлоридом кадмия приводит к интенсивным изменениям функции печени, нарушая регуляторную функцию органа. В результате повреждения ионами кадмия из гепатоцитов высвобождаются индикаторные ферменты гепатоцеллюлярной травмы (ЛДГ), а также холестатических процессов (ЩФ), так как стаз или обратный поток желчи является токсичным для клеток печени.

Механизм ингибирующего действия хлорида кадмия на каталитическую активность щелочной фосфатазы неоднозначен. Данный процесс может быть связан с нарушением проницаемости плазматической мембраны в дополнение к изменениям баланса между синтезом и деградацией фермента. Кроме того, понижение ЩФ может быть обусловлено разрушением мембранной транспортной системы и ингибирующим эффектом на рост и пролиферацию клеток. В связи с этим отмеченное в нашем исследовании падение уровня активности ЩФ, которая участвует в транспорте фосфора через биомембраны и является показателем фосфорно-кальциевого обмена, при действии ТМ подтверждает угнетение выраженности фермента и согласуется с литературными данными [6].

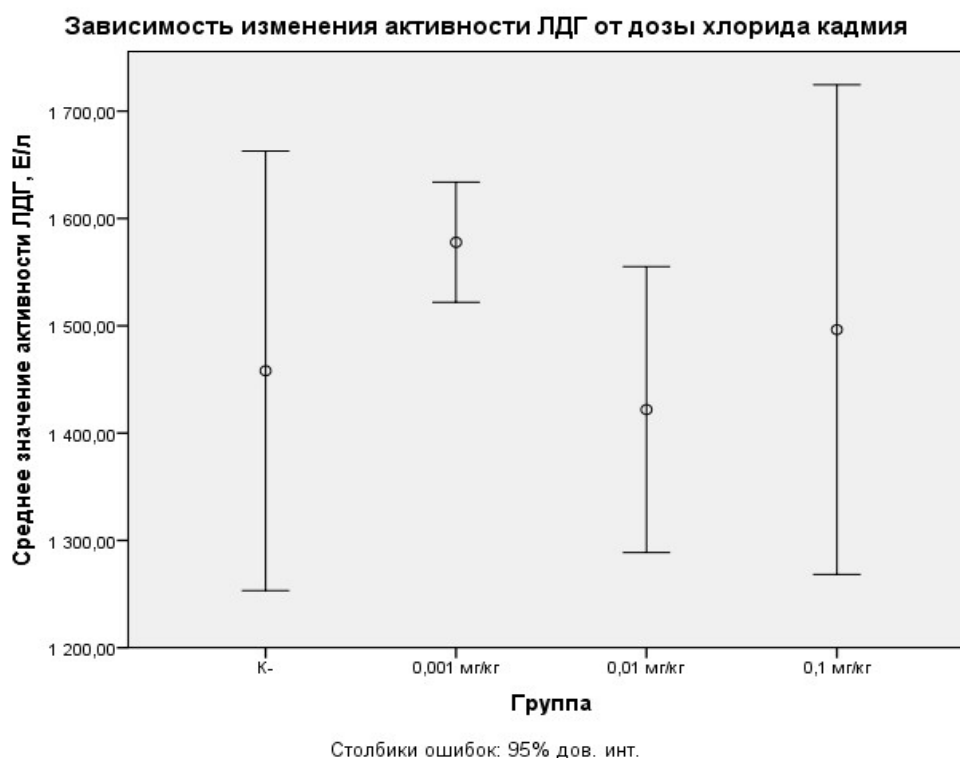


Рис. 2. Зависимость изменения активности ЛДГ от дозы $CdCl_2$

Для более полной оценки токсического воздействия хлорида кадмия в сыворотке крови крыс нами была исследована активность ключевого фермента углеводного обмена – ЛДГ. В литературе описано, что действие ТМ на организм приводит к развитию стресса, в клинических проявлениях которого, прежде всего, изменяется соотношение аэробных и анаэробных компонентов энергетического метаболизма [7]. Мы полагаем, что повышенное содержание фермента в сыворотке крови экспериментальных животных 1-й и 3-й группы обусловлено нарушением процесса превращения ПВК в лактат на фоне повреждающего действия ионов кадмия на клетки.

Заключение

В результате токсического влияния кадмия происходит трансформация пространственной конфигурации активного центра ферментов, что приводит к изменению уровня активности. В частности, у трех экспериментальных групп животных прослеживается устойчивая тенденция к статистически значимому снижению активности ЩФ по окончании исследования с увеличением дозы поллютанта. На наш взгляд, нарушение проницаемости клеточных мембран запускает процесс купирования биохимических процессов, который вызывает повреждение цитоскелета. Согласно Ogororo et al. (2018) [8], ингибирование кадмием щелочной фосфатазы также может происходить за счет связывания тяжелого металла с группами SH, которые важны для активности фермента.

Одновременно было установлено увеличение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови крыс 1-й и 3-й опытных групп, что может косвенно свидетельствовать о нарушении целостности мембран.

Таким образом, при хронической интоксикации кадмием у животных происходили нарушения активности ряда индикаторных ферментов, указывающие на изменения функционального состояния печени в зависимости от дозы токсиканта.

Список литературы:

1. Стосман К.И., Сивак К.В. Иммунологические нарушения у крыс при остром отравлении сульфатом кадмия. Биомед. журнал Medline.ru. 2020; 21 (Экспериментальная токсикология): 166-75.
2. Феклина М.С., Каменек Д.В., Юнусова Э.К., Каменек Л.К. Изменение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы сыворотки крови мышей под действием дельта-эндотоксина *Bacillus thuringiensis*. Вестник новых медицинских технологий 2011; XVIII (3): 44-5.
3. Плетенева Т.В., Саломатин Е.М., Сыроешкин А.В., Бархударов Р.М. Токсикологическая химия. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2005.
4. Заботкина Е.А., Лапирова Т.Б. Влияние кадмия на структурно-функциональное состояние иммунокомпетентных органов карпа. Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов. Материалы междунар. конфер.; 2004 6-9 сент.; Петрозаводск; 2004 с. 46-7.
5. Бочкарева А.В., Зимин Ю.В., Хомутов А.Е. Изменение активности лактатдегидрогеназы печени крыс при действии гепарина в условиях *in vitro*. Биология 2008; 5: 86-8.
6. Рабаданова А.И., Мурадова Г.Р., Чалаева С.А., Курбанова С.И., Абдуллаев В.Р. Динамика активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в крови сеголеток воблы при хроническом воздействии ионов кадмия. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2016; 18 (2 Дополн 2): 613-5.
7. Шафран Л.М., Хомич Г.А., Третьякова Е.В., Самохина Н.А., Нехорошкова Ю.В., Третьяков А.М., и др. Экспериментальное изучение биопротекторных свойств пищевого концентрата полифенолов черники при экспозиции тяжелыми металлами. Медичні перспективи 2012; XVII (4): 98-104.
8. Orororo O.C., Asagba S.O., Oghri E., Egbune E.O. Effects of garden egg, carrot and oat-supplements on biochemical parameters in cadmium exposed rats. African Journal of Biochemistry Research 2018; 12 (3): 28-34.

References:

1. Stosman K.I., Sivak K.V. Immunological disorders in rats with acute poisoning with cadmium sulfate. Biomed. J Medline.ru. 2020; 21 (Experimental Toxicology): 166-75.
2. Feklina M.S., Kamenek D.V., Yunusova E.K., Kamenek L.K. Changes in the activity of lactate dehydrogenase, alanine amine transferase and aspartataminotransferase in mouse blood serum under the action of *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxin. Bulletin of New Medical Technologies 2011; XVIII (3): 44-5.
3. Pleteneva T.V., Salomatin E.M., Syroeshkin A.V., Barkhudarov P.M. Toxicological chemistry. M.: GEOTAR - Media; 2005.

4. Zabotkina E.A., Lapirova T.B. Influence of cadmium on the structural and functional state of carp immunocompetent organs. Modern problems of physiology and biochemistry of aquatic organisms. Materials of the international. conf.; 2004 6-9 Sept; Petrozavodsk; 2004 p. 46-7.
5. Bochkareva A.V., Zimin Yu.V., Khomutov A.E. Changes in the activity of rat liver lactate dehydrogenase under the action of heparin in vitro. *Biology* 2008; 5: 86-8.
6. Rabadanova A.I., Muradova G.R., Chalaeva S.A., Kurbanova S.I., Abdullaev V.R. Dynamics of aminotransferase and alkaline phosphatase activity in the blood of roach underyearlings under chronic exposure to cadmium ions. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2016; 18 (2 Suppl 2): 613-5.
7. Shafran L.M., Khomich G.A., Tretyakova E.V., Samokhina N.A., Nekhoroshkova Yu.V., Tretyakov A.M., et al. Experimental study of bioprotective properties of food concentrate of blueberry polyphenols at exposure to heavy metals. *Medical Perspectives* 2012; XVII (4): 98-104.
8. Orororo O.C., Asagba S.O., Oghri E., Egbune E.O. Effects of garden egg, carrot and oat-supplements on biochemical parameters in cadmium exposed rats. *African Journal of Biochemistry Research* 2018; 12 (3): 28-34.

Поступила/Received: 1.09.2020

Принята в печать/Accepted: 3. 09.2020

УДК 577.218:616.36

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *SOD1* В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИКАНТОВ

Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Валова Я.В., Зиятдинова М.М., Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Якупова Т.Г.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

*В статье представлен анализ экспрессии гена *Sod1* в печени крыс при воздействии тетрахлорметана, парацетамола и этанола. Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой 170–190 г. Всего было сформировано 4 группы животных (контрольная группа, тетрахлорметан, парацетамол и этанол). Спустя 24 и 72 ч после введения токсиканта животных декапитировали и исследовали уровень мРНК гена *Sod1* в гомогенате печени. Полученные результаты продемонстрировали различия профиля экспрессии исследуемого гена в зависимости от этиологии токсического гепатита. Изменения уровня экспрессии гена *Sod1* имели более выраженный характер при отравлении тетрахлорметаном и этанолом. При поражении печени парацетамолом статистически значимых различий профиля экспрессии изучаемого гена не наблюдалось. Проведенное нами исследование позволяет оценивать экспрессию гена *Sod1* как дополнительный маркер тяжести повреждения печени под воздействием различных токсикантов.*

Ключевые слова: токсическое поражение печени, тетрахлорметан, этанол, парацетамол, экспрессия гена

Для цитирования: Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Валова Я.В., Зиятдинова М.М., Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Якупова Т.Г. ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *SOD1* В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИКАНТОВ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:108-113

Для корреспонденции: Мухаммадиева Гузель Фанисовна, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», кандидат биологических наук, e-mail: ufniimt@mail.ru.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 07.02.2020 № УГ-43 «О присуждении в 2020 году грантов Республики Башкортостан молодым ученым».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10314>

CHANGES IN *SOD1* GENE EXPRESSION IN RAT LIVER EXPOSED TO TOXICANTS

Mukhammadieva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Valova Ya.V., Ziatdinova M.M., Repina E.F., Timasheva G.V., Yakupova T.G.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

An analysis of the Sod1 gene expression in rat liver exposed to carbon tetrachloride, paracetamol and ethanol is presented in the paper. The study was carried out on white mongrel male rats weighing 170-190 g. In total, all animals were assigned to four groups (control group, carbon tetrachloride, paracetamol and ethanol). After 24 and 72 h of the toxicant administration, the animals were decapitated and the level of mRNA of the Sod1 gene in the liver homogenate was examined. The results obtained demonstrated differences in the expression profile of the studied gene depending on the etiology of toxic hepatitis. Changes in the Sod1 gene expression were more pronounced with exposure to carbon tetrachloride and ethanol. With liver exposure to paracetamol, no statistically significant differences in the expression profile of the studied gene were observed. Our study allows us to regard the Sod1 gene expression as an additional marker of severity of the liver damage exposed to various toxicants.

Keywords: *toxic liver damage, carbon tetrachloride, ethanol, paracetamol, gene expression*

For citation: *Mukhammadieva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Valova Y.V., Ziatdinova M.M., Repina E.F., Timasheva G.V., Yakupova T. G. CHANGES IN SOD1 GENE EXPRESSION IN RAT LIVER EXPOSED TO TOXICANTS. Occupational health and human ecology. 2020; 3:108-113*

For correspondence: *Mukhammadieva Guzel Fanisovna, Senior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Candidate of Biology, e-mail: ufniimt@mail.ru.*

Funding: *The study was supported by the Bashkortostan grant to young scientists of 07.02.2020 № UG-43 "On awarding grants of the Republic of Bashkortostan to young scientists in 2020".*

Conflict of interest: *The authors declare they have no conflict of interest*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10314>

Использование химических веществ на многих промышленных предприятиях, неограниченное применение лекарственных препаратов и товаров бытовой химии, потребление алкоголя приводит к развитию различных патологических процессов в организме человека. Обезвреживание токсических веществ происходит главным образом в печени. Среди заболеваний, связанных с воздействием токсических факторов, большую часть составляют химические повреждения печени [1]. Значительную роль в возникновении и развитии патологий печени играет активация свободнорадикальных процессов [2, 3]. При этом происходят нарушения структуры и функции мембран, что отрицательно отражается на энергообеспечении клеток и способствует их гибели. Окислительный стресс способны вызывать многие вещества, в том числе тетрахлорметан (ТХМ), этанол и парацетамол, которые широко используются для моделирования токсического поражения печени у животных.

Ключевым компонентом антиоксидантной защиты организма, нейтрализующим постоянно образующиеся активные формы кислорода, являются супероксиддисмутаза – семейство металлсодержащих белков, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных радикалов. Семейство супероксиддисмутаза включает несколько ферментов. Ген *Sod1* кодирует фермент супероксиддисмутаза-1 (СОД1), который принимает участие в антиокислительном ответе клеток и обеспечивает защиту от токсичности активных форм кислорода. Большая часть фермента находится в цитоплазме клеток, хотя он был выявлен и в межмембранном пространстве митохондрий печени крыс [4].

Целью данной работы является изучение экспрессии гена *Sod1* в печени крыс при воздействии тетрахлорметана, парацетамола и этанола.

Материалы и методы

Исследование проводили на белых беспородных крысах-самцах массой от 170 до 190 г. Всего было сформировано 3 опытные и 1 контрольная группы:

1 группа (n=14) – крысам подкожно вводили 50% масляный раствор ТХМ в дозе 2 г/кг массы животного;

2 группа (n=14) – крысам перорально вводили суспензию парацетамола в воде с 1% крахмалом в дозе 0,1 г/кг массы животного;

3 группа (n=14) – крысам внутривенно вводили этанол в дозе 5 г/кг массы животного;

4 группа (контрольная) (n=7) – крыс не подвергали воздействию химических веществ.

Животных выводили из эксперимента декапитацией через 24 и 72 ч после воздействия токсиканта (по 7 крыс), извлекали печень и замораживали в жидком азоте. Печень гомогенизировали и выделяли тотальную РНК, используя набор ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Россия), в соответствии с инструкцией производителя. Обратную транскрипцию проводили с использованием праймеров, синтезированных ЗАО «Евроген». ПЦР в режиме реального времени выполняли на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). Ген *Gapdh* был выбран в качестве референсного. Для обработки экспериментальных данных применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе экспрессии гена *Sod1* спустя 24 и 72 ч после введения ТХМ обнаружены статистически значимые различия в исследуемых группах животных ($F=18,38$; $p < 0,0001$) (рис. 1).

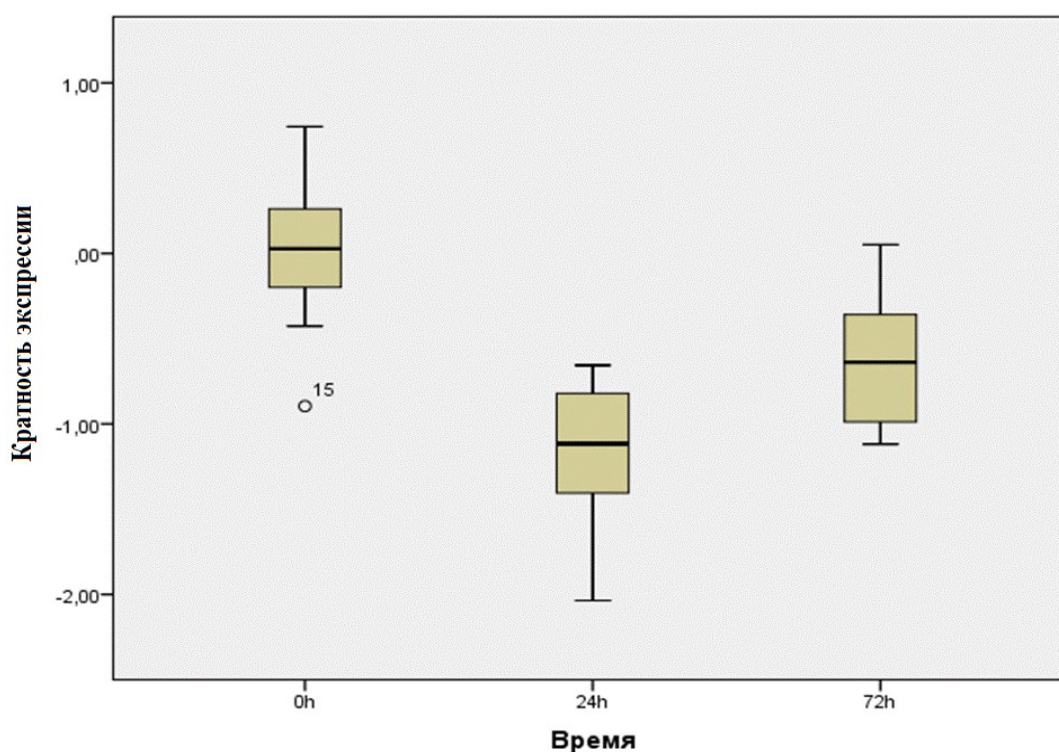


Рис. 1. Кратность экспрессии гена *Sod1* при интоксикации ТХМ через 24 и 72 ч

Введение крысам ТХМ через 24 ч приводило к значимому уменьшению уровня мРНК гена *Sod1* ($-1,18 \pm 0,18$) по сравнению с контрольными особями, при этом через 72 ч фиксировалось небольшое повышение кратности экспрессии гена до $-0,63 \pm 0,16$, которое не достигло статистической значимости ($p=0,060$). Полученные данные могут свидетельствовать об истощении антиоксидантной системы в условиях окислительного стресса, вызванного интоксикацией ТХМ. Известно, что изменение активности антиоксидантных ферментов может приводить к увеличению окислительного стресса, что предрасполагает к повышенному уровню окислительного повреждения клеточных макромолекул и измененному ответу на стресс [5].

На рисунке 2 показаны результаты анализа экспрессии гена *Sod1* в печени крыс через 24 и 48 ч после введения парацетамола в сравнении с контролем.

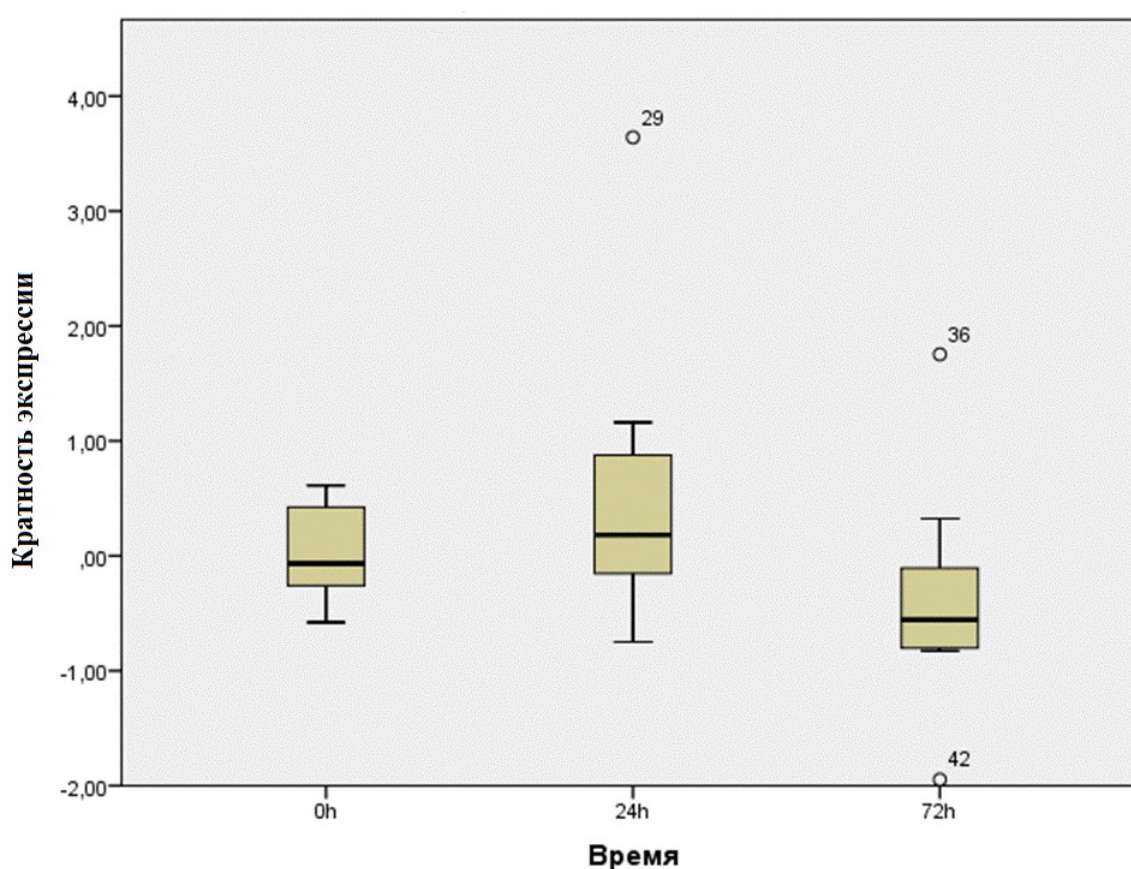


Рис. 2. Кратность экспрессии гена *Sod1* при интоксикации парацетамолом через 24 и 72 ч

Не наблюдалось каких-либо существенных различий в экспрессии гена между исследуемыми группами ($F=2,06$; $p=0,148$). При этом имело место умеренное повышение кратности экспрессии через 24 ч после введения парацетамола и небольшое снижение через 72 ч ($p>0,05$). Вероятно, 3-суточное введение парацетамола в указанной дозе не вызывает значительных структурных изменений печени.

Через 24 ч воздействие этанола практически не влияло на транскрипционную активность гена *Sod1* ($p=0,998$), но через 72 ч приводило к ее значимому снижению относительно контроля ($p=0,011$) и 24-часовой группы ($p=0,024$) (рис. 3).

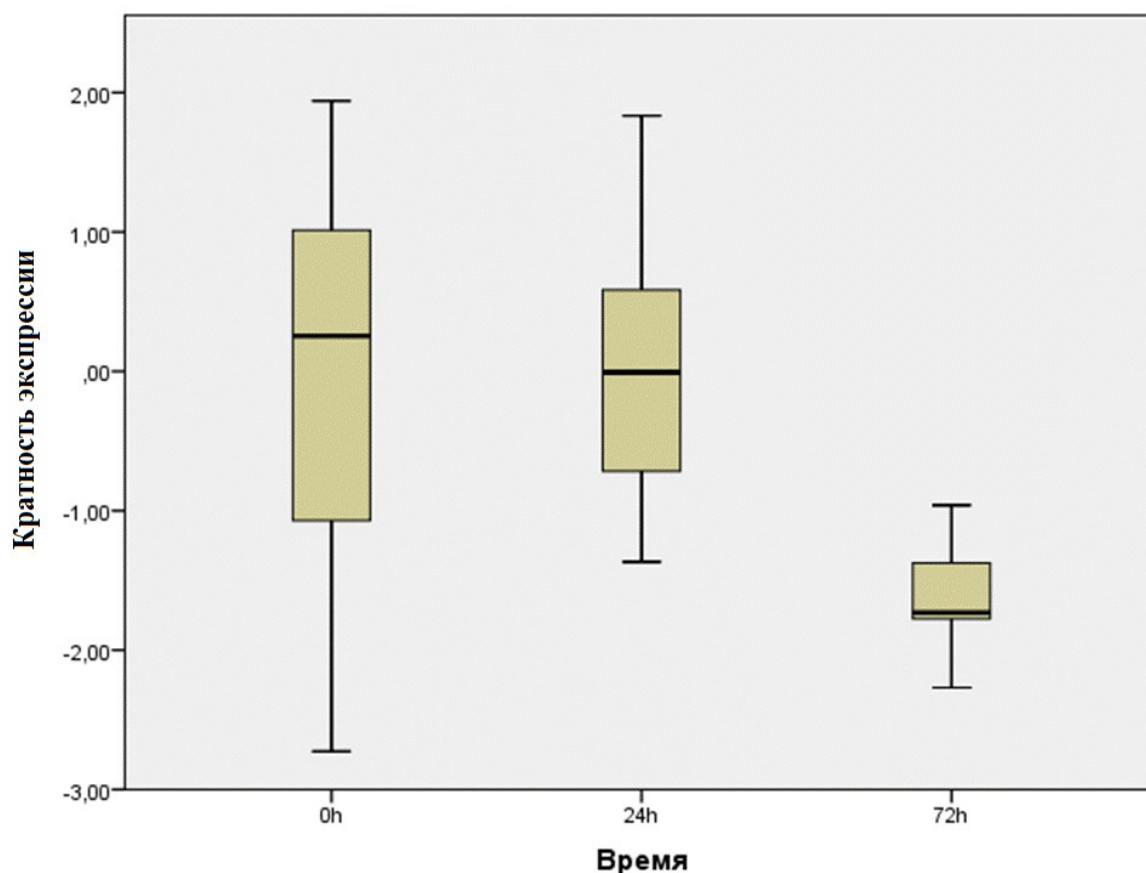


Рис. 3. Кратность экспрессии гена *Sod1* при интоксикации этанолом через 24 и 72 ч

В целом такие результаты могут указывать на то, что окислительный стресс, вызванный интоксикацией этанолом, сопровождается истощением антиоксидантной системы и может быть причиной подавления экспрессии гена *Sod1*. Есть данные, что уменьшение количества транскриптов гена *Nrf2* может способствовать снижению продукции мРНК генов антиоксидантных ферментов, которые являются *Nrf2*-зависимыми, и их экспрессия во многом находится под контролем данного транскрипционного фактора [6].

Заключение

Обнаруженные изменения в уровне экспрессии гена *Sod1* дают возможность предположить, что введение ТХМ и этанола сопровождается развитием более высокого уровня окислительного стресса, в сравнении с введением парацетамола. Подобная закономерность позволяет рассматривать экспрессию гена *Sod1* как дополнительный диагностический маркер, отражающий тяжесть поражения печени под воздействием различных токсикантов.

Список литературы:

1. Черешнев В.А., Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Гепатопротекция при химических воздействиях. М.-Уфа: Полиграфдизайн; 2012.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика»; 2001.
3. Li S., Tan H.Y., Wang N., Zhang Z.J., Lao L., Wong C.W., et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(11): 26087-26124.
4. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem.* 2001; 276(42): 38388-38393.
5. Lee J., Koo N., Min D.B. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2004; 3(1): 21-33.
6. Sadi G., Baloğlu M.C., Pektaş M.B. Differential gene expression in liver tissues of streptozotocin-induced diabetic rats in response to resveratrol treatment. *PLoS One.* 2015;10(4): e0124968.

References:

1. Chereshev V.A., Myshkin V.A., Enikeev D.A. Hepatoprotection in chemical exposures. Moscow-Ufa: Polygraphdesign; 2012. (in Russian).
2. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. Oxidative Stress: biochemical and pathophysiological aspects. Moscow: MAIK «Nauka/Interperiodika»; 2001. (in Russian).
3. Li S., Tan H.Y., Wang N., Zhang Z.J., Lao L., Wong C.W., et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(11): 26087-26124.
4. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem.* 2001; 276(42): 38388-38393.
5. Lee J., Koo N., Min D.B. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2004; 3(1): 21-33.
6. Sadi G., Baloğlu M.C., Pektaş M.B. Differential gene expression in liver tissues of streptozotocin-induced diabetic rats in response to resveratrol treatment. *PLoS One.* 2015;10(4): e0124968.

Поступила/Received: 31.08.2020

Принята в печать/Accepted: 08.09.2020

УДК 613.6.01:613.6.02:613.6.06

ХАРАКТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ

Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

В настоящее время алкоголизм остается одной из важных медико-социальных проблем. Исследования многих авторов посвящены вопросам хронической алкогольной интоксикации, сопровождающейся дисбалансом гомеостаза, ведущих к заболеваниям гепатобилиарной системы. Актуальным является изучение метаболических нарушений в печени при острой интоксикации этанолом в высоких дозах и оценка эффективности своевременного применения гепатопротективных препаратов. Проведено острое внутрижелудочное введение этанола лабораторным животным, изучено корректирующее действие препаратов Мексидол и оксиметилурацил. Проведены биохимические исследования биоматериала лабораторных животных. Анализ полученных результатов установил, что при применении Мексидола и оксиметилурацила после воздействия этанола в высоких дозах происходит нормализация ряда биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени у лабораторных животных. При этом выявлена разнокачественность изменений активности ферментов, обусловленная адаптационными процессами и метаболическими сдвигами, что требует дальнейших исследований патогенетических механизмов острого воздействия этанола.

Ключевые слова: острая интоксикация, этанол, гепатопротекторное действие, этилметилгидроксипиридина сукцинат, оксиметилурацил.

Для цитирования: Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. ХАРАКТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:114-121

Для корреспонденции: Тимашева Гульнара Вильевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, gulnara-vt60@yandex.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10315>

CHARACTER OF METABOLIC CHANGES IN EXPERIMENTAL ANIMALS EXPOSED TO ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION AND ITS CORRECTION WITH DRUGS

Timasheva G.V., Karimov D.O, Repina E.F., Smolyankin D.A, Khusnutdinova N.Y
Mukhammadieva G.F., Baigildin S.S.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

Annotation. Alcoholism remains one of the most important medical and social problems currently. Research by many authors is devoted to the issues of chronic alcohol intoxication, accompanied by an imbalance of homeostasis, leading to diseases of the hepatobiliary system. The study of metabolic disorders in the liver in acute intoxication with high doses of ethanol and the assessment of the effectiveness of the timely use of hepatoprotective drugs is relevant. Acute intragastric administration of ethanol to laboratory animals was carried out, the corrective effect of oxymethyluracil was studied in comparison with Mexidol. Biochemical studies of the biomaterial of laboratory animals have been carried out. The analysis of the results obtained has established that when using "Mexidol" and oxymethyluracil after exposure to ethanol in high doses, a number of biochemical parameters that characterize the functional state of the liver in laboratory animals are normalized. At the same time, the difference in quality of changes in enzyme activity was revealed, due to adaptation processes and metabolic changes, which requires further studies of the pathogenetic mechanisms of acute exposure to ethanol.

Key words: acute intoxication, ethanol, hepatoprotective effect, ethylmethylhydroxypyridine succinate, oxymethyluracil

For citation: Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Mukhammadieva G.F., Baygildin S.S. CHARACTER OF METABOLIC CHANGES IN EXPERIMENTAL ANIMALS EXPOSED TO ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION AND ITS CORRECTION WITH DRUGS. Occupational health and human ecology. 2020; 3:114-121

For correspondence: Gulnara V. Timasheva , PhD in Biology, Leading Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, gulnara-vt60@yandex.ru

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10315>

Введение

В настоящее время в условиях, усугубляемых глобальной пандемией COVID-19, алкоголизм остается серьезной медицинской и социальной проблемой. Исследования многих авторов посвящены теме хронической алкогольной интоксикации, сопровождающейся дисбалансом гомеостаза [3, 5, 11]. При длительном употреблении алкоголя происходят глубокие и необратимые изменения, развиваются вторичный иммунодефицит и метаболические нарушения крови, выражающиеся в энзимологических изменениях [6, 10, 13].

В работе Рослый И.М. и др. [10] связали патогенез алкоголизма с двумя основными проблемами – митохондриальной гиперстимуляцией и белковой дистрофией, причем

второе состояние является следствием первого. Гипопротеинемия, отражающая снижение синтеза белка клетками печени, была расценена как тяжелый метаболический синдром. В работах других авторов [1, 5, 6, 10] также было обнаружено, что при алкогольном поражении в печени развиваются гипоксические явления, в результате которых образуется дефицит энергии, приводящий к нарушению функции гепатоцитов. Функциональная печеночная недостаточность под влиянием этанола характеризовалась снижением уровня белка, дислипидемией, значительным повышением активности сывороточных трансаминаз, уровня общего билирубина, а также токсическим поражением по воспалительному типу и недостаточности синтетических процессов.

Этанол – один из определяющих факторов патогенеза заболеваний гепатобилиарной системы, что требует фармакологической коррекции препаратами метаболического действия, сочетающимися как антигипоксическую, так и антиоксидантную активность. Одним из таких средств является этилметилгидроксипиридина сукцинат (международное непатентованное название) – Мексидол, обладающий гепатопротекторными, детоксикационными и мембранозащитными свойствами [5, 12].

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях при поражении печени, вызванных промышленными токсикантами (тетрахлорметаном, дихлорэтаном, полихлорированными бифенилами) при длительных периодах интоксикации, были определены гепатопротекторные свойства ОМУ, который может ингибировать свободные радикалы, улучшать и стабилизировать процессы восстановления в клеточных мембранах [1, 7, 8].

В связи с этим **целью** исследования является изучение метаболических нарушений в печени при острой интоксикации этанолом и применении гепатопротективных препаратов на ранних сроках влияния.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на половозрелых крысах-самцах массой 200-220 г. Все исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в Европейской Конвенции (г. Страсбург, Франция, 1986) [3], и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

Животным в опытных группах перорально вводили 40% раствор этанола из расчета 4 г/кг массы тела. Крысам в контрольной группе вводили эквивалентное количество дистиллированной воды. Корректирующее действие после алкогольной интоксикации проводили известными препаратами Мексидол (производитель ОАО «Верофарм», Россия), ОМУ (5-гидрокси-6-метилурацил; синтезирован в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН) [7].

Все животные были разделены на 7 групп по 7 особей в каждой. 1-я группа – отрицательный контроль, 2-я А группа – положительный контроль, получала только этанол (забой через 24 часа), 2-я Б группа – положительный контроль, получала этанол (забой через 72 часа), 3-я А группа – этанол + Мексидол (50 мг/кг, внутривентрально, через 1 и 24 часа после токсиканта), 3-я Б группа – этанол + Мексидол (50 мг/кг, внутривентрально, через 1, 24, 48, 72 после этанола), 4-я группа – этанол + ОМУ (50 мг/кг, перорально, через 1 и 24 часа после токсиканта), 4-я Б группа – этанол + ОМУ (50 мг/кг, перорально через 1, 24, 48, 72

после токсиканта). Животных выводили из эксперимента путем декапитации через 1 час после последнего введения корректирующих препаратов.

В сыворотке крови лабораторных животных определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), показатели липидного обмена – содержание холестерина и триглицеридов, а также уровень общего белка, мочевой кислоты. Для исследований были использованы тест-наборы и контрольные материалы производства ООО «Вектор-Бест» [4].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows. Расчет включал определение средних величин, стандартной ошибки, вероятность принятия нулевой гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После введения этанола через 24 часа было выявлено повышение активности ЛДГ и щелочной фосфатазы (табл. 1). Следует подчеркнуть, что гиперферментемия ЩФ (на 18,2%) была статистически значимой по сравнению с животными в группе отрицательного контроля ($p = 0,004$), что указывало на признаки цитолитического и холестатического синдромов при воздействии этанола. В то же время активность АСТ и АЛТ была снижена через 24 часа воздействия алкоголя. Одновременно наблюдалось понижение уровня белка на 19,4% ($p = 0,001$), холестерина на 29,2% ($p = 0,001$), повышение содержания триглицеридов на 84,2% ($p = 0,004$) по сравнению с контрольной группой, что характеризовало нарушения печеночного метаболизма.

Таблица 1

Изменения биохимических показателей у животных при воздействии этанолом и коррекции гепатопротекторами через 24 часа эксперимента

Показатели	Группы животных			
	Контроль	Этанол	Этанол + Мексидол	Этанол + ОМУ
	1А	2А	3А	4А
АСТ, Е/л	185,23±3,23	174,39±10,36	178,81±13,4	163,59 ±6,85
АЛТ, Е/л	52,64±2,01	50,46±2,05	45,10±3,24	36,33±2,00
ЛДГ, Е/л	2162,4±100,4	2380,57±292,27	1455,37±105,26	1022,27±142,28
ЩФ, Е/л	308,8±15,9	364,43±12,7*	502,57±58,9	393,4±30,68
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,55±0,14*	2,22±0,16**	1,93±0,12**
Триглицериды, ммоль/л	0,70±0,09	1,29±0,15*	1,08±0,23	1,13±0,22
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,29	133,69±3,26	124,74±2,88	118,3±7,62
Общий белок, г/л	70,7±0,75	57,33±1,28*	63,74±2,1	68,23±5,19**

*- статистически значимые различия между животными групп 1А и 2А, $p < 0,05$;

** - статистически достоверная разница между животными групп 2А, 3А, 4А, $p < 0,05$.

После 72 часов воздействия этанола нарушения обменных процессов усилились, что привело к снижению активности ЩФ на 37,8% ($p=0,004$), АСТ и АЛТ на 12,4% и 9,6% соответственно, по сравнению с контролем. У животных наблюдалось устойчивое снижение уровня белка на 26,0% ($p=0,001$), холестерина на 15,9% ($p=0,034$) и уровня триглицеридов в 2,1 раза ($p=0,002$), что является нарушением в адаптационных процессах и метаболических сдвигах (табл. 2). Следует отметить, что изменений содержания мочевой кислоты в сыворотке подопытных животных не обнаружено в обеих сериях эксперимента.

Таблица 2

Изменения биохимических показателей у животных при воздействии этанолом и коррекции гепатопротекторами через 72 часа эксперимента

Показатели	Группы животных			
	Контроль	Этанол	Этанол + Мексидол	Этанол + ОМУ
	1А	2Б	3Б	4Б
АСТ, Е/л	185,23±3,23	162,4±9,8	167,86±9,9	164,9±7,4
АЛТ, Е/л	52,64±2,01	47,56±2,00	36,69±3,30	35,47±3,007
ЛДГ, Е/л	2162,36±100,72	2201,43±173,57	1536,04±203,44	1916,97±176,96
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8±15,9	270,47±8,16*	285,56±30,79	309,31±24,74
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,84±0,08*	1,74±0,09	2,26±0,12**
Триглицериды, ммоль/л	0,70±0,09	1,49±0,20*	1,02±0,19	0,74±0,12**
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,3	133,40±5,44	109,1±4,25	121,24±5,49
Общий белок, г/л	70,7±0,75	52,31±2,02*	63,87±2,7	66,29±1,22**

*- статистически достоверная разница между животными групп 1Б и 2Б, $p<0,05$;

** - статистически достоверная разница между животными групп 2Б и 3Б, 4Б, $p<0,05$.

Исследования, проведенные в отношении корректирующего действия препаратов, показали следующие результаты. Двукратное введение Мексидола (через 1 и 24 часа) на фоне воздействия этанола способствовало нормализации липидного профиля сыворотки крови – уровня холестерина и триглицеридов. При этом содержание холестерина достигло контрольных значений, выявлены статистически значимые различия по сравнению с животными группы 1А ($p=0,01$). Было обнаружено увеличение общего содержания белка на 11,1% по сравнению с животными в опытной группе. В то же время после введения Мексидола были обнаружены лишь незначительные положительные эффекты в метаболизме ферментов, а именно тенденция к восстановлению активности АСТ и ЩФ в сыворотке крови экспериментальных крыс.

После перорального введения ОМУ (через 1 и 24 часа) у животных наблюдалось повышение уровня общего белка на 19,0% до уровня 68,23±5,19 г/л, что характеризует

восстановление белково-синтетической функции гепатоцитов, а также нормализация содержания холестерина и триглицеридов по сравнению с 2А (табл. 1).

Четырехкратное применение ОМУ в дозе 50 мг/кг массы тела положительно сказалось на липидном и белковом обмене, содержание общего белка, холестерина и триглицеридов восстановилось до значений контрольной группы (табл. 2). Следует отметить, что различия в значениях этих показателей между группами 2Б и 4Б были статистически значимыми, что подтверждает значимое влияние ОМУ на улучшение метаболических процессов на ранних стадиях воздействия. После введения препарата Мексидол через 1, 24, 48 и 72 часа отмечалась нормализация уровня холестерина, триглицеридов и белка, а также активности ЩФ, хотя значения не достигли уровня контрольных значений.

Заключение

При введении этанола в дозе 50 мг/кг через 24, 72 часа у подопытных животных обнаруживалась гипопроотеинемия и дислипидемия, что указывало на функциональную недостаточность клеток печени. Снижение уровня белка характеризовало нарушение белково-синтетической функции печени. Обнаруженные изменения липидного обмена (снижение уровня холестерина и увеличение триглицеридов), вероятно, были компенсаторной реакцией на нарушения биоэнергетических механизмов, которые развиваются при отравлении этанолом. Эти нарушения согласуются с выводами ряда авторов о патогенетических механизмах алкогольной интоксикации [1, 2, 9, 10]. Изменения активности ферментов были отражением адаптивных процессов и метаболических изменений. Эти положения раскрыты в работах других авторов [4]. После применения Мексидола и ОМУ через 24 и 72 часа установлена нормализация ряда исследуемых биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени подопытных животных. Важно отметить, что коррекция ОМУ после интоксикации этанолом имела более выраженный характер. Уровень белка через 24 и 72 часа восстановился до значений контрольной группы. Аналогичная динамика была выявлена для показателей липидного профиля – холестерина и триглицеридов, значения которых статистически значимо улучшались по сравнению с опытными группами, что свидетельствует о восстановлении метаболических процессов.

Эти результаты подтверждают целесообразность использования гепатопротекторов на ранних стадиях отравления этанолом. В то же время, разное качество биохимических изменений, представляющих различные патогенетические механизмы острых токсических эффектов этанола, требуют дальнейших исследований.

Список литературы:

1. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2):106-114.
2. Бушмина О.Н., Долгарева С.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. Метаболические нарушения в условиях экспериментального острого деструктивного панкреатита и воздействия этанола. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2015, 14(3):396-403.

3. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. (ETS N 123). Страсбург, 18.03.1986.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ; 2009.
5. Климович В.В., Масловская А.А., Кузнецов О.И., Булат А.В. Показатели метаболического статуса печени крыс при хронической алкогольной интоксикации и применении гепатопротекторных препаратов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2007; 18(2):23-24.
6. Конопля А.И., Локтионов А.Л., Дудка В.В., Долгарева С.А. и др. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений. *Токсикологический вестник*. 2015; 5:25-30.
7. Мышкин В. А., Бакиров А. Б. Оксиметилурацил. Уфа: ДАР; 2001.
8. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). Уфа: Мир печати; 2012.
9. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами. Уфа: ООО «Принт-2»; 2016.
10. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р., Иванов А.В., Шуляк Ю.А. Биохимия и алкоголизм (I): метаболические процессы при алкоголизме. *Вопросы наркологии*. 2004; 2:70-77.
11. Сорокин А.В., Машошина Д.О., Драгозов И.С., Молокоедов В.В. Влияние этанола на биохимическую активность гепатоцитов печени при экспериментальном остром деструктивном панкреатите и способы коррекции. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; 4.
12. Терехова С.В., Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Гаврилюк Е.В. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений гептралом и мексикором у животных на фоне ишемического поражения печени. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2012; 141(22):179-182.
13. Чиркин А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 1:27-34.

References:

1. Bibik E.Ju., Krivokolysko B.S., Burdejnaja A.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Docenko V.V., Krivokolysko S.G. The effect of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide, on the blood counts of rats with combined paracetamol-alcoholic liver damage. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2019. 26(2): 106-114. (in Russia).
2. Bushmina O. N., Dolgareva S. A., Loktionov A. L., Konoplya A. I. Metabolic disorders in conditions of experimental acute destructive pancreatitis and ethanol exposure. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskikh sistemakh*. 2015, 14(3):396-403.
3. Evropeyskaya konventsiya o zashchite pozvonochnykh zhivotnykh. ispolzuyemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh. (ETS N 123). Strasburg. 18.03.1986.
4. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. М.: Medpress-inform; 2009. (in Russia).

5. Klimovich V. V., Maslovskaya A. A., Kuznetsov O. I.; Bulat A.V. Indicators of the metabolic status of the liver of rats with chronic alcohol intoxication and the use of hepatoprotective drugs. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2007; 18(2):23-24.
6. Konoplya A. I., Loktionov A. L., Dudko V. V., Dolgareva S. A. et al. Chronic ethanol intoxication: metabolic changes, correction of disorders. *Toksikologicheskij vestnik*. 2015; 5:25-30.
7. Myshkin V. A., Bakirov A. B. Oxymethyluracil Ufa: DAR; 2001. (in Russia).
8. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina Eh.F. Correction of lipid peroxidation in case of damaging effects (hepatotropic poisons, hypoxia, stress). Ufa: Mir pechaty; 2012.
9. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina Je.F., Karimov D.O. Experimental pharmacocorrection of toxic liver damage with antioxidants. Ufa:OOO Print-2; 2016. (in Russia)
10. Roslyj I.M., Abramov C.B., Agaronov V.R., Ivanov A.B., Shulyak Yu.A. Biochemistry and alcoholism (I): metabolic processes in alcoholism. *Voprosy narkologii*. 2004; 2:70-77.
11. Sorokin A.V., Mashoshina D.O., Dragovoz I.S., Molokoedov V.V. The influence of ethanol on the biochemical activity of hepatocytes in the liver in experimental acute destructive pancreatitis and methods of correction. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2018; 4.
12. Terekhova S.V., Bystrova N.A., Litvinova E.S., Gavrilyuk E.V. Pharmacological correction of immunometabolic disorders with Heptral and Mexicor in animals against the background of ischemic liver damage. *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmaciya*. 2012; 141(22):179-182.
13. Chirkin A.A. Molecular mechanisms of liver damage. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2000; 1:27-34.

Поступила/Received: 3.09.2020

Принята в печать/Accepted: 09.09.2020

УДК 616.15:637.058:001.891.53

ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КОНСЕРВАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Курилов М.В., Каримов Д.О., Тимашева Г.В.,
Репина Э.Ф.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

В статье представлены результаты исследований гематологического статуса лабораторных животных при воздействии смеси консервантов, состоящей из бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты. Установлено, что потребление консервантов приводит к снижению гемоглобина в крови и его содержания в эритроците, что указывает на начало развития анемического синдрома. Данный факт требует тщательного контроля содержания консервантов в продуктах питания и проведения дальнейших исследований по их влиянию на организм.

Ключевые слова: эксперимент, лабораторные животные, гематологические показатели, консерванты, бензоат натрия, сорбат калия, аскорбиновая кислота.

Для цитирования: Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Курилов М.В., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Репина Э.Ф. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КОНСЕРВАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:122-126

Для корреспонденции: Хуснутдинова Надежда Юрьевна, научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: husnutdinova.n76@gmail.com.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10316>

CHANGES IN HEMATOLOGIC INDICATORS EXPOSED TO EXPERIMENTAL PRESERVING AGENTS

Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., Kurilov M.V., Karimov D.O., Timasheva G.V., Repina E.F.
Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia

The article presents the results of studies of the hematological status of laboratory animals when exposed to a mixture of preservatives, consisting of sodium benzoate, potassium sorbate and ascorbic acid. It was found that the consumption of preservatives leads to a decrease in hemoglobin in the blood and its content in the erythrocyte, which indicates the onset of the development of anemic syndrome. This fact requires careful monitoring of the content of preservatives in food and further research on their effect on the body.

Key words: experiment, laboratory animals, hematological parameters, preservatives, sodium benzoate, potassium sorbate, ascorbic acid.

For citation: Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., Kurilov M.V., Karimov D.O., Timasheva G.V., Repina E.F. CHANGES IN HEMATOLOGIC INDICATORS EXPOSED TO EXPERIMENTAL PRESERVING AGENTS. *Occupational health and human ecology*. 2020; 3:122-126

For correspondence: Nadezhda Yu. Khusnutdinova, Researcher, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, e-mail: husnutdinova.n76@gmail.com.

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10316>

В настоящее время продукты питания, особенно длительного хранения, все чаще содержат различные консерванты [1]. Их длительное воздействие на организм приводит к нарушениям функции печени, почек, желудочно-кишечного тракта, а также к развитию аллергии, раковым заболеваниям [2, 3]. В опытах на животных было установлено их негативное воздействие на рост и показатели крови [4, 5].

Очень редко пищевые добавки используются отдельно. Обычно к продуктам добавляют несколько консервантов, красителей и других веществ. Часто они взаимодействуют или усиливают действие друг друга [6].

В связи с этим является актуальным изучение влияния комбинированного действия нескольких пищевых добавок на организм.

Целью наших исследований явилось изучение гематологических параметров крови лабораторных животных при воздействии смеси консервантов, состоящей из бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты, как широко применяемых консервантов.

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на белых аутбредных крысах обоего пола с массой тела 200-220 г, которые находились в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме и комнатной температуре, на стандартном пищевом рационе, при неограниченном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [7].

Было сформировано две группы крыс, по 20 особей (10 самцов и 10 самок) в каждой: контрольная и опытная. Животным опытной группы вводили перорально с помощью металлического зонда в течение 30 дней смесь консервантов, состоящую из водных растворов бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты в дозах 50 мг/кг, 250 мг/кг и 6 мг/кг соответственно. Контрольная группа получала дистиллированную воду в эквивалентном объеме. Дозы бензоата натрия и сорбата калия были выбраны с учетом предельно допустимого уровня содержания их в продуктах питания, а доза аскорбиновой кислоты экспериментально подобрана, принимая во внимание кислотность вводимого раствора. Забор крови производился однократно в конце эксперимента прижизненно из хвостовой вены животного. Исследования включали в себя изучение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов в цельной крови, а также гематокрита, среднего

объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах.

Полученные результаты обрабатывались с использованием программного пакета SPSS Statistics 21. По каждой группе были рассчитаны среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартная ошибка среднего. Для проверки статистической значимости различий между группами применяли U-критерий Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения гематологических параметров при комбинированном воздействии бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты представлены в таблице 1.

Согласно нашим данным, уровень гемоглобина как одного из важнейших показателей состава крови снижается у крыс опытной группы на 7,3% относительно контрольной со статистической значимостью $p=0,034$. Одновременно отмечено уменьшение среднего содержания гемоглобина в эритроците у животных опытной группы, различия с контролем статистически значимы ($p=0,05$).

Таблица 1

Гематологические показатели крови крыс после 30-дневного внутрижелудочного введения смеси консервантов, M±m

Показатель	Группа животных	
	контроль	опыт
Гемоглобин, г/л	136,62±3,27	126,60±2,85 p=0,034
Эритроциты, 10^{12} /л	7,29±0,26	6,33±0,49
Лейкоциты, 10^9 /л	5,55±0,96	4,42±0,50
Гематокрит, %	30,94±0,89	26,46±1,73
Средний объем эритроцитов, $\mu\text{м}^3$	42,62±0,85	41,67±0,93
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	44,19±0,57	44,11±0,36
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/л	18,77±0,31	18,00±0,20 p=0,05

Наряду с перечисленными изменениями наблюдается тенденция к снижению гематокрита и количества эритроцитов при исследовании крови опытных животных

($26,46 \pm 1,73\%$ и $6,33 \pm 0,49 \cdot 10^{12}/\text{л}$ соответственно) по сравнению с контрольными ($30,94 \pm 0,89\%$ и $7,29 \pm 0,26 \cdot 10^{12}/\text{л}$ соответственно). Однако эти колебания показателей не достигли статистической значимости. Остальные рассматриваемые гематологические параметры крови подопытных крыс не имели отклонений от контрольных значений.

Пониженный уровень гемоглобина и его содержания в эритроците, а также тенденция к снижению количества эритроцитов и уровня гематокрита указывают на признаки развития анемического синдрома, что способствует развитию метаболических нарушений в организме [8].

Заключение

Таким образом, результаты экспериментального исследования позволяют предположить, что смесь консервантов, состоящая из бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты, оказывает неблагоприятное воздействие на гематологические параметры крови крыс, вызывая развитие анемического синдрома (снижения уровня гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в клетке). В связи с этим требуется тщательный контроль содержания консервантов в продуктах питания и проведение дальнейших исследований по их влиянию на организм.

Список литературы:

1. Бельтюкова С.В., Ливенцова Е.О Консерванты в пищевой промышленности и методы их определения. Харчова наука і технологія 2013; 3(24): 58-64.
2. Bruna G. O. Linke, Thais A. C. Casagrande and Lígia A. C. Cardoso. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology 2018; 17(10): 306-310.
3. Kaluyev A.V. Stress and grooming. Moscow: Aviks; 2002.
4. Лукьянцева Г.В. Особенности роста костей скелета у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата и возможности его коррекции. Український морфологічний альманах 2014; 12(2): 120-124.
5. Zulfiqar Ahmad, Riaz Hussain, Muhammad Riaz, Tariq Ismail, Sabir S. M., Ali S. W., Khalil Ahmad, Muhammad Nadeem. Toxicological evaluation of sodium benzoate on hematological and serological parameters of wistar rats. International Journal of Agriculture and Biology 2018; 20(11): 2417-2422.
6. Булдаков А.С. Пищевые добавки. М.: ДеЛипринт; 2003.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg 1986.
8. Струтынский А.В. Железодефицитные анемии. Диагностика и лечение. Трудный пациент 2013; 12(11): 38-42.

References:

1. Belyukova S.V., Liventsova E.O. Preservatives in the food industry and methods for their determination. Kharkov science and technology. 2013; 3 (24): 58-64.
2. Bruna G. O. Linke, Thais A. C. Casagrande and Lígia A. C. Cardoso. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology 2018; 17(10): 306-310.

3. Kaluyev A.V. Stress and grooming. Moscow: Aviks; 2002.
4. Lukyantseva G.V. Features of the growth of skeletal bones in white rats after two months of sodium benzoate intake and the possibility of its correction. Ukrainian Morphological Almanac 2014; 12 (2): 120-124.
5. Zulfiqar Ahmad, Riaz Hussain, Muhammad Riaz, Tariq Ismail, Sabir S. M., Ali S. W., Khalil Ahmad, Muhammad Nadeem. Toxicological evaluation of sodium benzoate on hematological and serological parameters of wistar rats. International Journal of Agriculture and Biology 2018; 20(11): 2417-2422.
6. Buldakov A.S. Nutritional supplements. М .: DeLiprint; 2003.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg 1986.
8. Strutynsky A.V. Iron deficiency anemia. Diagnostics and treatment. Difficult Patient 2013; 12 (11): 38-42.

Поступила/Received: 3.09.2020

Принята в печать/Accepted: 10.09.2020

УДК 613.2

ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Зеленковская Е.Е., Мусабилов Д.Э., Даукаев Р.А., Афонькина С.Р., Аллаярлова Г.Р.,
Курилов М.В.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

Целью работы являлась оценка суточного рациона питания пожилых лиц, проживающих на территории Республики Башкортостан, методом 24-часового воспроизведения. Проведенное исследование показало, что питание респондентов дефицитно по энергетической ценности, содержанию углеводов, витаминов и поступлению кальция в организм. В избытке поступает с пищей натрий, калий и фосфор. Требуется комплексный подход к коррекции пищевого рациона.

Ключевые слова: фактическое питание, пожилые люди.

Для корреспонденции: Зеленковская Евгения Евгеньевна, младший научный сотрудник химико-аналитического отдела ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: evgeniazelenkovskaya@yandex.ru.

Для цитирования: Зеленковская Е.Е., Мусабилов Д. Э., Даукаев Р.А., Афонькина С.Р., Аллаярлова Г.Р., Курилов М.В. ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:127-132

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10317>

ASSESSMENT OF THE ACTUAL NUTRITION OF ELDERLY PEOPLE LIVING IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

Zelenkovskaya E.E., Musabirov D.E., Daukaev R.A., Afonkina S.R., Allayarova G.R., Kurilov M.V.

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia

The purpose of the work was to assess the daily diet of elderly people living in the Republic of Bashkortostan using the 24-hour playback method. The study showed that the respondents' nutrition is deficient in terms of energy value, content of carbohydrates, vitamins and calcium intake into the body. In excess, sodium, potassium and phosphorus are supplied with food. An integrated approach is required to correct the diet.

Key words: actual nutrition, aged people

For citation: Zelenkovskaya E.E., Musabirov D.E., Daukaev R.A., Afonkina S.R., Allayarova G.R., Kurilov M.V. ASSESSMENT OF THE ACTUAL NUTRITION OF ELDERLY PEOPLE LIVING IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN. Occupational health and human ecology. 2020; 3:127-132

For correspondence: Evgenia E. Zelenkovskaya, junior researcher at the chemical-analytical Department, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, e-mail: evgeniazelenkovskaya@yandex.ru.

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10317>

Рациональное и сбалансированное питание, отвечающее физиологическим потребностям организма в пищевых веществах и энергии, обеспечивает его устойчивость к неблагоприятным факторам окружающей среды, способствует профилактике заболеваний и увеличению продолжительности жизни [1]. Нерациональное питание может служить причиной развития таких неинфекционных заболеваний, как инфаркт, инсульт, сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования [5].

Питание пожилых людей должно соответствовать основным принципам, которые были сформулированы академиком АМН СССР А.А. Покровским: энергетическая ценность рациона питания пожилых людей должна быть адекватной фактическим энергозатратам в течение дня; рацион должен иметь антисклеротическую направленность; в сбалансированном соотношении должны присутствовать все основные незаменимые нутриенты и вещества, стимулирующие активность ферментных систем организма; прием пищи строго в одно и то же время и ограничение питания в количественном отношении.

В связи с этим актуальным представилось изучение состояния питания пожилых лиц, наиболее незащищенных в современной социально-экономической ситуации.

Цель работы – оценка фактического питания людей пожилого возраста, проживающих на территории Республики Башкортостан.

Материалы и методы

Фактическое питание изучали у пожилых людей ($n=200$) в возрасте от 60 до 75 лет, проживающих на территории Республики Башкортостан и получающих лечение в клинике Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека. Характер и структуру фактического питания изучали методом 24-часового (суточного) воспроизведения рациона с использованием альбома с фотографиями порций продуктов и блюд. Полученные результаты сравнивали с показателями норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации²

Проанализировали поступление макро- и микронутриентов, составляющих основу жизнедеятельности организма, и энергетическую ценность рациона, необходимую для поддержания физиологических процессов и выполнения социальных функций человека.

Пищевой статус оценивали по индексу Кетле. Этот показатель более зависит от массы тела, вследствие чего хорошо отражает содержание жира в нем [4].

Анкеты обрабатывали с помощью программного комплекса «Нутри-проф» (программа разработана ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи совместно с Самарским государственным медицинским университетом). В основе программы заложен справочник химического состава различных пищевых продуктов и блюд, приготовленных из них.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2016 и SPSS Statistics 21. Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего арифметического (m), минимальное (\min) и максимальное (\max) значения и медиану (Me). Для сравнения количественных данных использовали одновыборочный непараметрический критерий. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

²МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

Результаты и обсуждение

Изучение фактического питания позволяет проанализировать суточную калорийность пищевого рациона, определить потребление макро- и микроэлементов, оценить адекватность питания, выяснить роль алиментарного фактора в развитии и утяжелении течения многих хронических неинфекционных заболеваний.

Проведенное физикальное исследование показало, что только 16% обследованных имели нормальную массу тела (ИМТ = 18,5-25 кг/м²), избыточная масса тела (ИМТ > 25,0 кг/м²) была выявлена у 52% опрошенных, ожирение различной степени (ИМТ > 30,0 кг/м²) – у 32%. Надо отметить, что распространенность избыточной массы тела среди женщин была более чем в 3 раза выше, чем среди мужчин. Полученные результаты согласуются с рядом литературных данных, в которых указывается, что в пожилом возрасте возникает энергетический дисбаланс, сопровождающийся ожирением, снижением двигательной активности, а также нарушением липидного обмена. Избыточная масса тела предрасполагает к атеросклерозу, сахарному диабету и другим заболеваниям [6].

Анализ фактического питания показал, что в рационе респондентов преобладают картофель, макароны, крупы, хлеб, сахар. Молочные продукты ежедневно употребляют 86% опрошенных, мясо и мясные продукты – 56%, макаронные изделия, каши, крупы – 88%, картофель – 22%, овощи – 40%, фрукты, ягоды – 72%, рыбу – 18%, яйца – 26% (рис. 1).

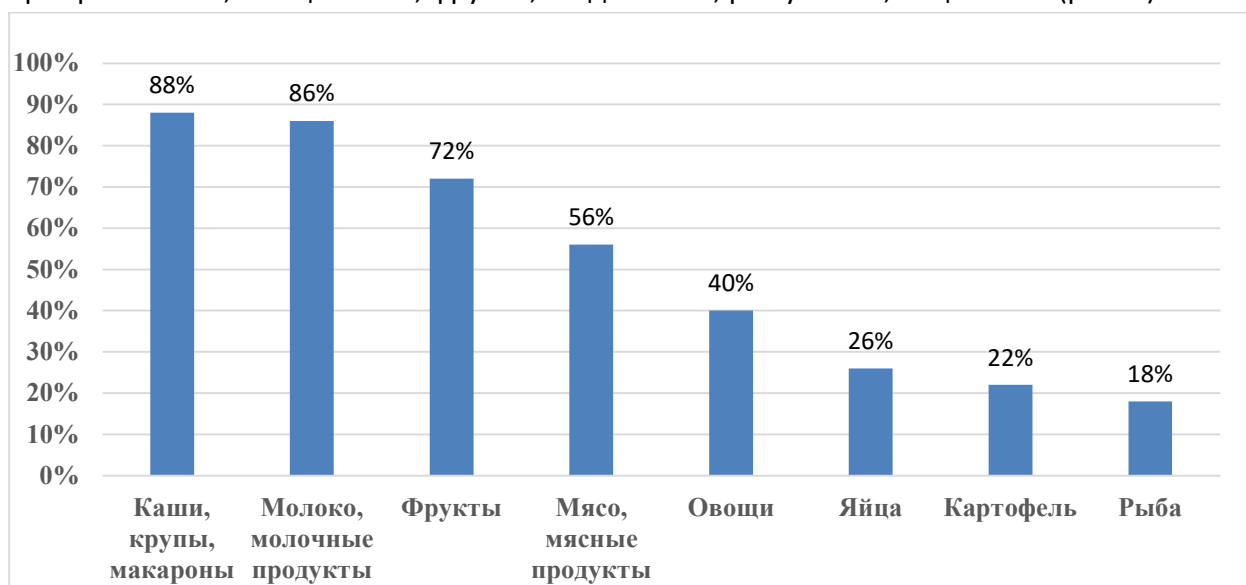


Рис. 1. Особенности употребления различных видов пищевых продуктов пожилыми людьми (доля от общего числа обследованных, в %)

Результаты исследования энергетической ценности и химического состава суточного рациона питания пожилых людей представлены в таблице 1.

Таблица 1

Энергетическая ценность и химический состав суточного рациона питания обследованных

Показатели (в сут.)	Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах ³	Фактический рацион питания изучаемой группы пожилых людей			
		M±m	Me	max	min
Энергия и макронутриенты					
Энергия (ккал)	2300-1975	1497±60	1441	3239	896
Белки, г	68-61	67±4	63	137	27
Жиры, г	77-66	63±4	61	167	20
Углеводы, г	335-284	168±7	158	300	97
Сахар, % от ккал	<10	5,6±0,7	4	21	1
Пищевые волокна, г	20	19±1	11	34	8
Витамины					
Витамин А, мкг рет. экв	900	256±22	250	729	35
Витамин В ₁ , мг	1,5	0,90±0,04	0,9	1,7	0,5
Витамин В ₂ , мг	1,8	1,7±0,2	1,2	4,2	0,7
Витамин С, мг	90	81±11	70	507	3
Ниацин (витамин РР), мг	20	22±3	13	77	5
Минеральные вещества					
Кальций, мг	1200	750±44	672	1791	277
Магний, мг	400	394±37	304	1430	136
Фосфор, мг	800	1317±66	1208	2976	660
Калий, мг	2500	7166±604	4702	27568	552
Натрий, мг	1300	3503±164	3295	6939	1254
Железо, мг	18	16±1	15	33	7

Анализ среднесуточного потребления основных пищевых веществ людьми пожилого возраста выявил, что питание дефицитно по энергетической ценности и содержанию углеводов ($p < 0,05$). Среди опрошенных встречались лица с минимальными уровнями изучаемых показателей и с избыточными характеристиками питания (максимальные уровни).

Обеспеченность суточного рациона макроэлементами, которые являются жизненно важными компонентами пищи и принимают участие в обменных процессах организма, оказалась дефицитна по содержанию кальция – 62,5% от нормы ($p < 0,05$). Установлен трехкратный избыток поступления в организм натрия и калия, полуторахкратный – фосфора ($p < 0,05$). Известно, что при переизбытке этих макроэлементов, кальций начинает

³ МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

интенсивнее выводиться из организма. Это приводит к проблемам с зубами, частым переломам, может развиваться остеопороз, вероятность которого с возрастом повышается [3].

Отмечен также дефицит витаминов (витамина А, витаминов группы В, витамина С ($p < 0,05$), необходимых для поддержания всех жизненно важных процессов, в том числе для работы защитных функций организма.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного анкетирования установлено, что фактическое питание пожилых людей дефицитно по энергетической ценности, содержанию углеводов, витаминов и поступлению кальция в организм. В избытке поступает с пищей натрий, калий и фосфор. В то же время показано, что более половины респондентов имеют избыточную массу тела, что, вероятно, связано с их недостаточной физической активностью. Для более точной оценки фактического питания считаем целесообразным применение метода ведения записей в течение 7 дней.

Основными рекомендациями для поддержания оптимального функционирования организма являются сбалансированное питание, умеренные физические нагрузки, применение витаминно-минеральных комплексов для снижения риска развития алиментарно-зависимых заболеваний.

Список литературы:

1. Амиров Н.Х., Хохлова Е.А. Особенности питания населения в современных условиях (на примере Чувашской Республики). Чебоксары: Гранит, 2005.
2. А.Н. Мартинчик, А.А. Королев, Л.С. Трофименко. Физиология питания, санитария и гигиена: Учеб. пособие для студ. учреждений сред. проф. образования: Учеб. пособие для образовательных учреждений нач. проф. образования. 3-е изд., стер. М.: Издательский центр «Академия», 2004.
3. Романова О.Б. Минеральные вещества в питании пожилых с различными формами его организации. Тихоокеанский медицинский журнал, 2009; №1: 230 – 231.
4. Семеновых Л.Н., Семеновых Г.К. Гигиеническая оценка пищевого статуса. Учебное пособие. 2 выпуск. М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2011.
5. Тутельян В.А. Алиментарно-зависимые заболевания: оценка риска. Проблемы оценки риска здоровью населения от воздействия факторов окружающей среды. М.: 2004.
6. Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах. Том 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html> (дата обращения 25.08.2020). Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

References:

1. Amirov N.Kh., Khokhlova E.A. Features of nutrition of the population in modern conditions (on the example of the Chuvash Republic). Cheboksary: Granit, 2005.
2. Martinchik A.N. Physiology of food, sanitation and hygiene: Textbook. manual for stud. institutions of environments. prof. Education: Textbook. manual for educational institutions early. prof. education / A.N. Martinchik, A.A. Korolev, L.S. Trofimenko. 3rd ed., Ster. M.: Publishing center "academy", 2004.

3. Romanova O.B. Mineral substances in the nutrition of the elderly with various forms of its organization. Pacific Medical Journal. 2009; No. 1: 230 – 231.
4. Semenov LN, Semenov GK Hygienic assessment of nutritional status. Tutorial. 2nd issue. L.N. Semenovs, G.K. Semenov. M.: Publishing house of the First Moscow State Medical University named after THEM. Sechenov, 2011.
5. Tutelyan V.A. Alimentary-dependent diseases: risk assessment. Problems of public health risk assessment from the impact of environmental factors. M.: 2004.
6. Yarygin VN, Guide to gerontology and geriatrics. In 4 volumes. Volume 1. Fundamentals of Gerontology. General geriatrics [Electronic resource] URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html> (date of treatment 08/25/2020).Ed. V.N. Yarygin, A.S. Melentieva. M.: GEOTAR–Media, 2010.

Поступила/Received: 1.09.2020

Принята в печать/Accepted: 07.09.2020

УДК 615.281:616.24-008.8:614.253.8

**МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ СТАФИЛОКОККОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОКРОТЫ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Абдрахманова Е.Р., Борисова А.И.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

Цель исследования заключалась в оценке распространения резистентности к антибактериальным препаратам среди выделенных стафилококков из мокроты пациентов с бронхолегочной патологией отделения профессиональной аллергологии и иммунореабилитации клиники института. Микробиологические исследования мокроты проведены пациентам, которые находились на стационарном лечении в клинике института в период с 2018 по 2019 годы включительно. Количество обследованных пациентов составило 1416 человек. Для оценки чувствительности тестировались антибактериальные препараты, имеющие основное клиническое значение для лечения бронхолегочной патологии. На основании проведенных исследований для лечения пациентов с бронхолегочной патологией можно рекомендовать следующие антибиотики: цефотаксим, цефтриаксон, ванкомицин и левофлоксацин. Из биоматериала выделен рост золотистого стафилококка, устойчивого к группе пенициллинов (бензилпенициллин) и макролидов (азитромицин). Полирезистентных штаммов выявлено больше у *S. aureus* (71,7%), чем у штаммов *S. epidermidis* (63,2%). Мониторинг устойчивости антибиотиков показал необходимость соблюдения принципов рациональной химиотерапии, и их применение должно быть обосновано на микробиологических методах исследования.

Ключевые слова: резистентность, антимикробный препарат, микроорганизмы, мониторинг, стафилококки.

Для цитирования: Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Абдрахманова Е.Р., Борисова А.И. МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОКРОТЫ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:133-142

Для корреспонденции: Гизатуллина Лилия Галиевна, биолог иммуно-бактериологической лаборатории отделения лабораторных методов исследований ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», e-mail: Instityt.Ufa@mail.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10318>

MONITORING OF ANTIBIOTIC-RESISTENT STAPHYLOCOCCUS ISOLATED FROM THE SPUTUM OF PATIENTS WITH BRONCHOLOGICAL PATHOLOGY AT THE DEPARTMENT OF OCCUPATIONAL ALLERGOLOGY AND IMMUNOREHABILITATION

Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Abdrakhmanova E.R., Borisova A.I.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The aim of the study was to assess the spread of resistance to antibacterial agents among staphylococci isolated from sputum of patients with bronchopulmonary pathology at the Department of Occupational Allergology and Immunorehabilitation of the Institute clinic. Microbiological examinations of sputum were performed in patients admitted to the Institute clinic between 2018 and 2019, inclusively. The number of patients examined was 1416. To assess the sensitivity, antibacterial agents clinically important for the treatment of bronchopulmonary pathology were tested. Based on the studies carried out, the following antibiotics can be recommended for the treatment of patients with bronchopulmonary pathology: cefotaxime, ceftriaxone, vancomycin and levofloxacin. The growth of Staphylococcus aureus resistant to the group of penicillins (benzylpenicillin) and macrolides (azithromycin) was isolated from the biomaterial. More multi-resistant strains were detected in S. aureus (71.7%) than in S. epidermidis strains (63.2%) Monitoring of antibiotic resistance showed the need to adhere to the principles of rational chemotherapy and their use should be based on microbiological research methods.

Keywords: *resistance, antimicrobial agent, microorganisms, monitoring, staphylococci.*

For citation: *Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Abdrakhmanova E.R., Borisova A.I. MONITORING OF ANTIBIOTIC-RESISTENT STAPHYLOCOCCUS ISOLATED FROM THE SPUTUM OF PATIENTS WITH BRONCHOLOGICAL PATHOLOGY AT THE DEPARTMENT OF OCCUPATIONAL ALLERGOLOGY AND IMMUNOREHABILITATION. Occupational health and human ecology. 2020; 3:133-142*

For correspondence: *Lilia G. Gizatullina, biologist at the immuno-bacteriological laboratory of the Department of Laboratory Research Methods, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, e-mail: Instityt.Ufa@mail.ru*

Funding: *the study was not financially supported.*

Conflict of Interest: *The authors declare they have no conflict of interest*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10318>

Болезни бронхолегочной системы составляют около 50 процентов от всех заболеваний человека. Доминирующую массу составляет – бронхиальная астма. На долю бронхиальной астмы приходится четвертая часть в общей цифре болезней бронхов и легких. Остальную массу воспалительных заболеваний бронхолегочной системы составляют пневмония, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких и другие. Состояние иммунной системы организма человека и вирулентность возбудителя – факторы генеза развития заболевания. Патогенность же микроорганизма связана с их возможностью к выживанию в условиях неблагоприятных для них, способностью продуцировать ферменты и токсины, способностью к антибиотикорезистентности и внутриклеточной персистенции [1]. По данным литературных источников, широкомасштабной международной государственной проблемой в данное время является антибиотикорезистентность. Сегодня определяется неуклонный рост важности условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в бактериальной

патологии человека. Это и штаммы, устойчивые к антибактериальным препаратам, в том числе многие из этих микроорганизмов не чувствительны к антибиотикам последнего поколения [2,3]. Среди возбудителей инфекций человека выделяется *Staphylococcus* spp., проблемой лечения данной инфекции является ее устойчивость к β -лактамам антимикробным препаратам [4, 5, 6]. Для исследования эпидемиологической картины резистентности к антимикробным препаратам стафилококков определялась чувствительность выделенных изолятов стафилококков от больных с бронхолегочной патологией. Частота выделения стафилококков составила $59,8 \pm 0,2\%$.

Материалы и методы

В период обследования с 2018 по 2019 годы включены пациенты с заболеваниями бронхолегочной патологии, которые находились на стационарном лечении в отделении профессиональной аллергологии и иммунно-реабилитации клиники института. Всего количество обследованных пациентов – 1416 человек. Пациенты с бронхиальной астмой составили $56,4 \pm 0,6\%$; с ХОБЛ – $8,6 \pm 0,4\%$; с хроническим бронхитом – $9,7 \pm 0,3\%$; с внебольничными пневмониями – $1,6 \pm 0,4\%$. Средний возраст пациентов составил $58,5 \pm 1,5$ лет [12, с. 65].

Материалом для бактериологического исследования являлась свободно отделяемая мокрота. Все образцы проб, которые удовлетворяли критериям Murrey-Washington (<10 эпителиальных клеток и <25 лейкоцитов $\times 100$), исследованы на бактериальную флору. Первичный посев биологического материала, культивирование, идентификация, учет результатов проведены в соответствии с нормативной документацией [6, 7, 12]. Для роста бактерий *Staphylococcus* проводился посев мокроты на 5% кровяной агар, желточно-солевой агар и селективные среды. Инкубация посевов осуществлялась в термостате при температуре 37°C в течение 18-20 ч. Бактериоскопию выросших колоний микроорганизмов выполняли по методу окраски мазков по Грамму. Дифференциацию колоний проводили с использованием тестов патогенности: первый тест – определение гемолитической и лецитиназной активности, второй тест – способности к плазмокоагуляции, третий тест – разложения маннита.

Гемолитические свойства выделенных стафилококков выявили посредством гемолиза вокруг выросших колоний на 5% кровяном агаре. Определение лецитиназной активности производили путем высева на желточно-солевой агар с инкубацией при 37°C в течение 18-20 ч. Положительный результат – образование вокруг колоний стафилококков радужного венчика, обусловленное выделением фермента лецитиназы и разложением лецитина, находящегося в среде. Реакцию учитывали при отраженном свете. Сухую цитратную кроличью плазму использовали для установления плазмокоагулирующей активности. Согласно инструкции к набору реактива, сухую плазму разводили 1:5. Разливали разведенную плазму в стерильные пробирки по 0,5 мл и в каждую вносили по полной петле 18-20-часовой агаровой культуры стафилококков. Чтобы исключить самопроизвольное свертывание плазмы проводили контроль незасеянной плазмы. Термостатировали пробирки при температуре 37°C и проверяли наличие свертывания плазмы через 3 и 18-20 ч после пребывания пробирок при комнатной температуре. На следующий день проводился окончательный учет результатов реакции.

Тест разложения маннита проводился с использованием среды Гисса с маннитом. Расщепление маннита и изменение цвета среды указывает на патогенные свойства стафилококков. Контроль качества исследований осуществлялся с использованием музейных штаммов *S. epidermidis* 14990 ATCC, *S. aureus* 25923 ATCC. Для проведения теста на чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) использовался стандартный диско-диффузный метод (ДДМ), где в качестве носителя АБП используется бумажный диск. Питательная среда для постановки теста ДДМ – агар Мюллера-Хинтона фирмы «HIMEDIA» (Индия) [6]. В качестве бактериальной суспензии при определении теста антибиотикочувствительности был использован типовой инокулюм. Инокулюм соответствовал плотности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержал примерно $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. В качестве вспомогательного приема выявления метициллинрезистентности у штаммов *S. aureus* проводилось испытание на агаре Мюллера-Хинтона, который содержит 4% NaCl и 6,0 мкг/мл оксациллина. Для контроля роста испытуемых культур использовался посев на агар Мюллера-Хинтона с 4% NaCl без оксациллина [6, 8, 12].

Кроме стандартных методов исследований впервые в практике лаборатории применили хромогенную питательную среду для селективного выделения и идентификации метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) из клинического материала производства фирмы «HIMEDIA» (Индия). Для контроля метициллинрезистентных стафилококков параллельно с исследуемыми микроорганизмами тестировались контрольные штаммы: метициллинчувствительный (MSSA) *S. aureus* ATCC 29213 и метициллинрезистентный (MRSA) штамм стафилококка *S. aureus* ATCC 38591 [9]. Проверку качества питательных сред проводили с использованием штаммов *E. coli* 25922 ATCC, *Ps. aeruginosa* 27853 ATCC, *S. aureus* 25922 ATCC. Оценка чувствительности к антибактериальным препаратам выполнена 656 выделенным чистым культурам микроорганизмов стафилококков. Из них 582 (88,7±0,3%) культуры *S. epidermidis*, среди которых 426 (73,1±0,9%) штаммов MRSA вида, а 156 (26,8±0,1%) – MSSA вида, 74 (11,2±0,8%) культуры *S. aureus* – коагулазоположительные (КПС) представители, из которых 52 (70,2±0,1%) штамма MRSA вида и 22 (29,7±0,1%) штамма MSSA вида. Другие виды коагулазоотрицательных (КОС) стафилококков составили 190 (28,9±0,1%) культур.

Для оценки чувствительности тестировались антибактериальные препараты, имеющие основное клиническое значение для лечения бронхолегочной патологии: бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны и гликопептиды [10]. Были использованы диски к антимикробным препаратам производства «HIMEDIA» (Индия) – бензилпенициллин, азитромицин, ванкомицин, оксациллин, левофлоксацин, цефатоксим, цефтриаксон. Интерпретация результатов антибиотикочувствительности штаммов проведена согласно международным стандартам PSADST (Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Test) [12, с. 65]. Умеренно-резистентные возбудители были отнесены к группе резистентных штаммов. При анализе результатов тестирования стафилококков к оксациллину штаммы стафилококков, резистентные к оксациллину, рассматривались как устойчивые ко всем бета-лактамам АБП. Результаты определения чувствительности стафилококков к оксациллину являются решающими. Определять чувствительность стафилококков к бета-лактамам АБП, кроме бензилпенициллина и оксациллина, нецелесообразно [11].

Результаты и их обсуждение

Результаты определения чувствительности к антибактериальным препаратам исследованных штаммов *S. epidermidis* представлены в таблице 1.

Таблица 1

Чувствительность штаммов *S. epidermidis* к антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительные (%)	Умеренно-резистентные (%)	Резистентные (%)
Бензилпенициллин	8,1	1,7	90,2
Азитромицин	50,1	3,2	46,7
Ванкомицин	100	0	0
Оксациллин	14,2	1,2	84,6
Левифлоксацин	43,7	1,3	55,0
Цефотаксим	80,8	1,1	10,9
Цефтриаксон	87,5	1,6	20,6

Из таблицы видно, что общий уровень устойчивости *S. epidermidis* к бензилпенициллину составляет 91,9% (1,7% штаммов – умеренно-резистентные и 90,2% – резистентные), к азитромицину – 49,9%, к левифлоксацину – 56,3%, к оксациллину – 85,8% штаммов.

Самыми активными антимикробными препаратами были цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон). Чувствительность проявили более 80% штаммов *S. epidermidis*.

К ванкомицину устойчивых штаммов *S. epidermidis* не обнаружено (100%).

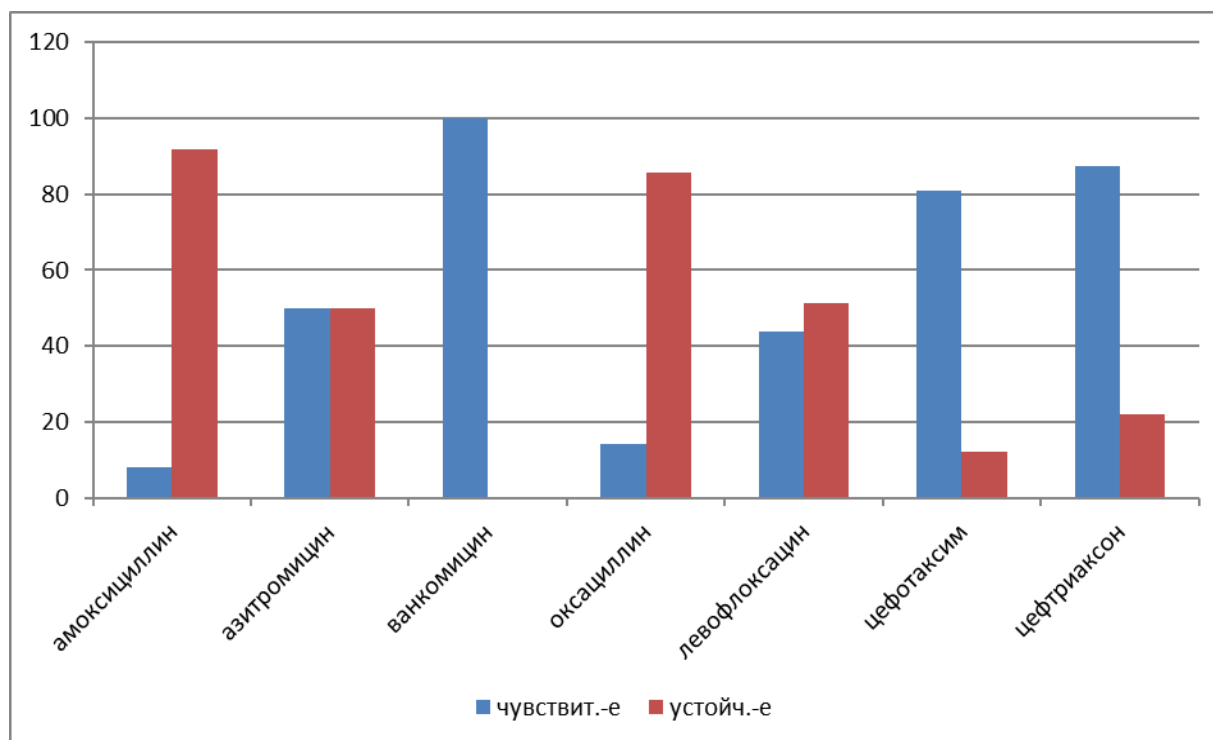


Рис. 1. Чувствительность и устойчивость штаммов *S. epidermidis*.

При рассмотрении полирезистентности штаммов *S. epidermidis*, устойчивых сразу к нескольким антибактериальным препаратам, оказалось, что полирезистентных штаммов сразу к семи препаратам не выявилось, к 6 препаратам резистентность была у 4,6% штаммов, к 5 препаратам – у 5,4%, к 4 препаратам – у 5,8%, к 3 – у 14,2% штаммов, к 2 – у 23,2%. Таким образом, почти больше половины (63,2%) штаммов *S. epidermidis* обладают полирезистентностью, а 46,8% проявили устойчивость только к одному препарату.

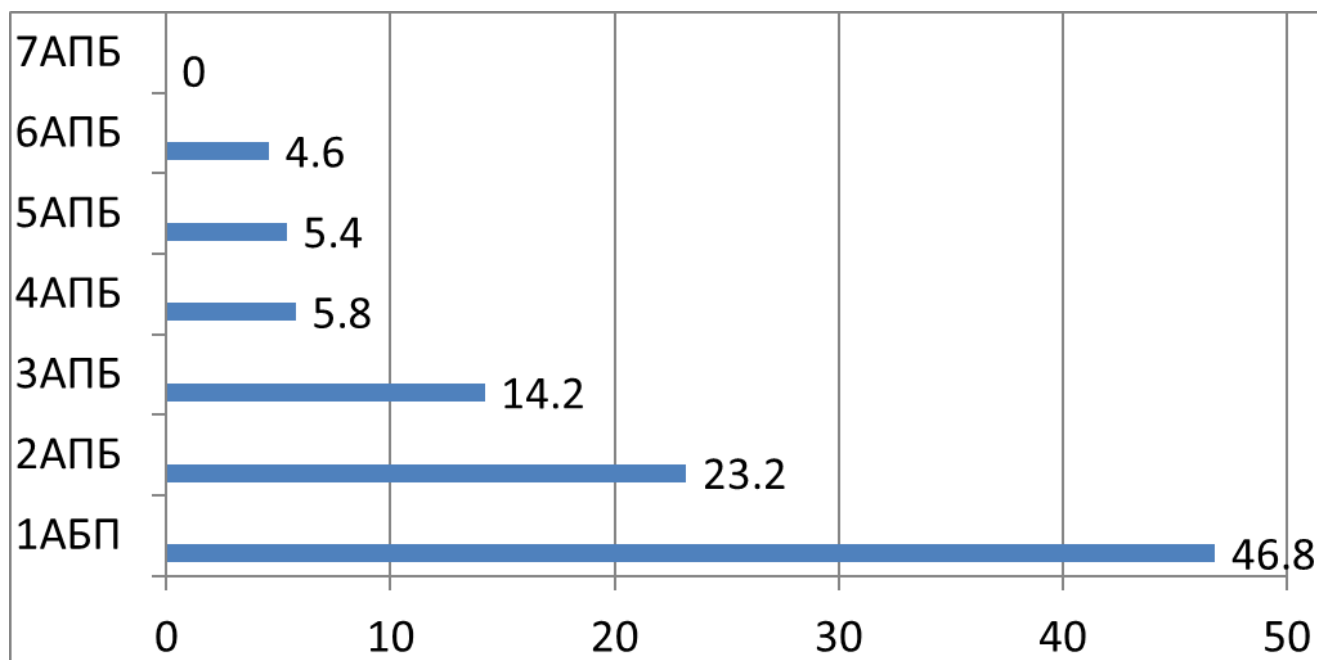


Рис. 2. Количество штаммов *S. epidermidis*, резистентных к одному и более антибактериальным препаратам (в %)

В таблице 2 представлена чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *S. aureus*.

Таблица 2

Чувствительность штаммов *S. aureus* к антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительные (%)	Умеренно-резистентные (%)	Резистентные (%)
Бензилпенициллин	4,8	1,5	93,7
Азитромицин	35,4	1,7	62,9
Ванкомицин	95,6	0	4,4
Оксациллин	11,2	1,2	87,6
Левифлоксацин	42,4	1,8	55,8
Цефотаксим	45,8	1,3	47,1
Цефтриаксон	52,6	1,8	45,6

Самым чувствительным антибактериальным препаратом оказался ванкомицин 95,6%. Приблизительно одинаковую активность проявили цефтриаксон (52,6%) и цефотаксим (45,8%). Активность левофлоксацина составила 42,4%.

Уровень устойчивости *S. aureus* к бензилпенициллину составил суммарно 95,2% (1,5% штаммов – умеренно-резистентные и 93,7% – резистентные), что ненамного выше, чем уровень устойчивости штаммов *S. epidermidis*. Азитромицин показал меньшую активность, его устойчивость составила 64,6% (1,7% штаммов – умеренно-резистентные и 62,9% – резистентные), что на 14,7% ниже, чем у штаммов *S. epidermidis*.

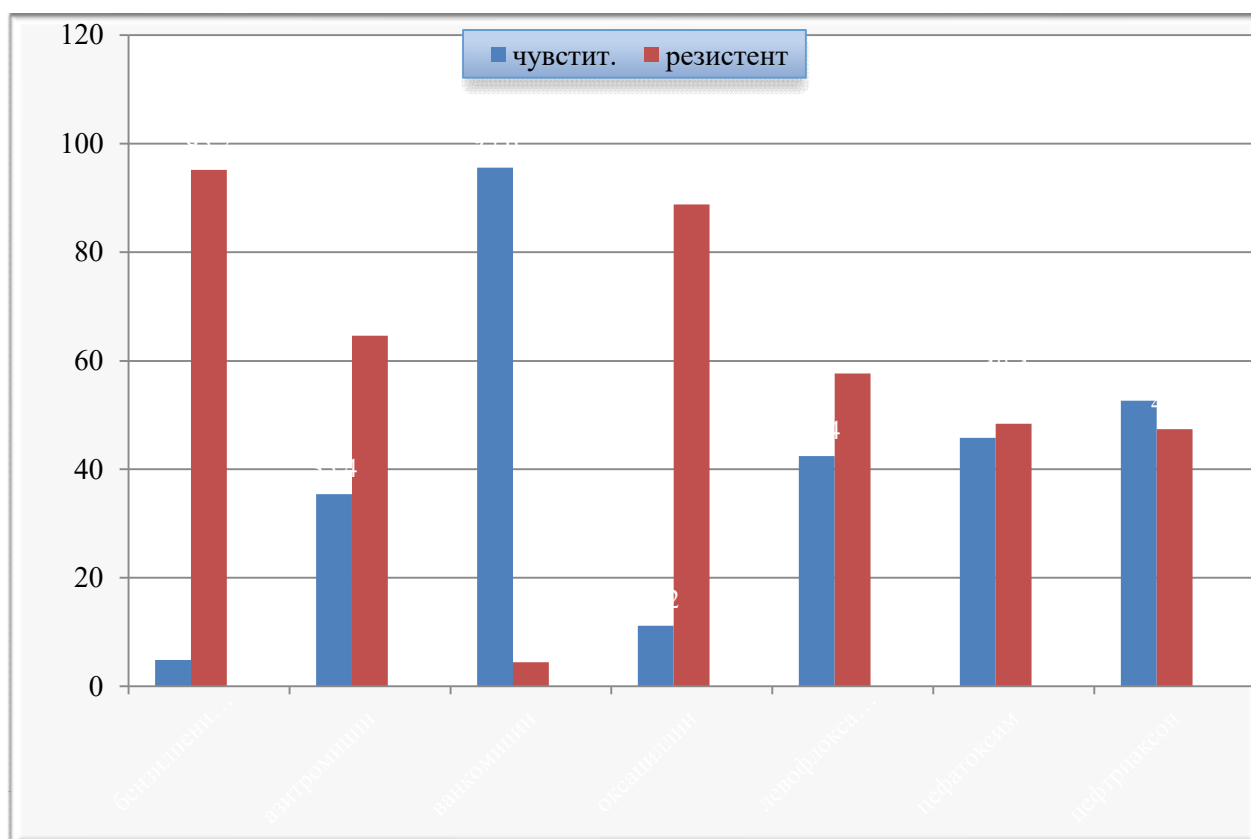


Рис. 3. Чувствительность и устойчивость штаммов *S. aureus* к антибактериальным препаратам.

При оценке полирезистентности выделенных штаммов *S. aureus* выявлено, что все 74 штамма обладают полирезистентностью: до 30% к двум антибактериальным препаратам, до 20% к трем и четырем антибактериальным препаратам, к пяти устойчивы до 5%, к шести и семи препаратам – 1,5% штаммов.

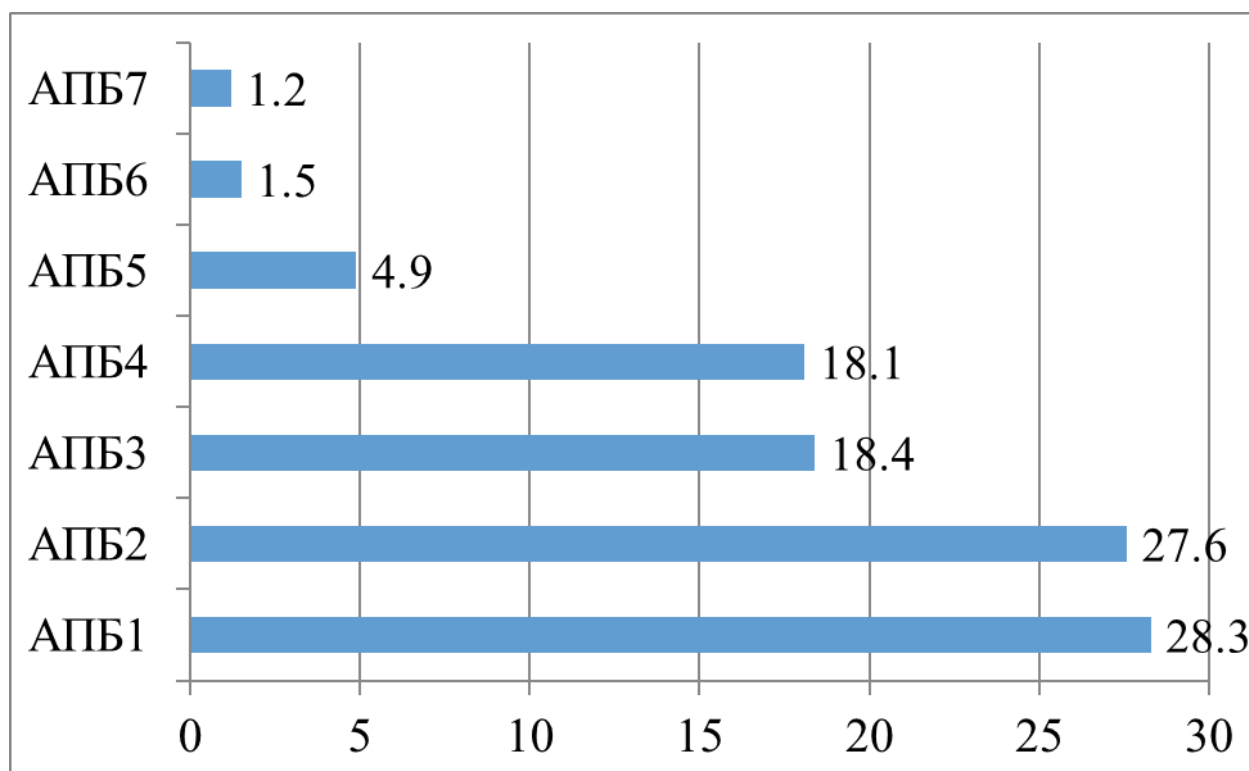


Рис. 4. Количество штаммов *S. aureus*, резистентных к одному и более антибактериальным препаратам (в %)

Таким образом, полирезистентных штаммов у *S. aureus* выявлено больше (71,7%), чем у *S. epidermidis* (63,2%). Из них 582 (88,7±0,3%) культуры *S. epidermidis*, среди которых 426 (73,1±0,9%) штаммов MRSA вида, а 156 (26,8±0,1%) – MSSA вида, 74 (11,2±0,8%) культуры *S. aureus* – коагулазоположительные (КПС) представители, из которых 52 (70,2±0,1%) штамма MRSA вида и 22 (29,7±0,1%) штамма MSSA вида. Другие виды коагулазоотрицательных (КОС) стафилококков составили 190 (28,9±0,1%) культур [12, с. 66].

На основании проведенных исследований для лечения пациентов с бронхолегочной патологией можно рекомендовать следующие антибиотики: цефотаксим, цефтриаксон, ванкомицин и левофлоксацин. Отмечается высеваемость из клинического материала золотистого стафилококка, устойчивого к группе пенициллинов (бензилпенициллин) и макролидов (азитромицин). Необходимо постоянное соблюдение принципов рациональной химиотерапии, исключение бесконтрольного применения антибиотиков. Применение антибиотиков должно быть обосновано с помощью микробиологических методов исследования.

Список литературы:

1. Заболевания бронхолегочной системы. Интернет ресурс: <https://shop-argo.ru/zabolevaniya-bronholegochnoj-sistemy.html>
2. Омарова С.М., Моллаева А.М., Алиева А.И., Саидова П.С., Алиева С.Ф. Бактериальный спектр и антибиотикорезистентность возбудителей внутрибольничного инфицирования операционных ран и органов мочевыделительной системы у хирургических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 5: 45-48.

3. Дмитренко О.А., Флуер Ф.С., Шагинян И.А., Прохоров В.Я. Характеристика эпидемических штаммов MRSA, выделенных в стационарах г. Москвы. Тезисы докладов V Международной конференции МАКМАХ Антимикробная терапия; 2002; Россия; 2002.
4. Дмитренко О.А., Шагинян И.А., Прохоров В.Я., Волков И.И., Дерябин Д.Г. Значение фенотипических и генотипических методов типирования в системе эпидемиологического мониторинга метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*. Тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции Генодиагностика инфекционных заболеваний; 2000; Россия; 2000.
5. Черепанова Т. А., Шаликова Г. Г. Чувствительность к антибиотикам *S. aureus*. Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов; 2002; Россия; 2002; Т. 4: 128.
6. Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность отдельных штаммов микроорганизмов при обострении хронической бронхолегочной патологии у работников различных отраслей экономики. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 1:49-52.
7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ Министерства здравоохранения СССР от 22.04. 1985 № 535. М., 1985.
8. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. М.,2004.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. 2018. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018>.
10. Никулин А.А., Дехнич А.В. Обзор рекомендаций Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) по диагностике и лечению инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) во внебольничных условиях. Клиническая микробиология. Антимикробная химиотерапия. 2010;1: 12.
11. Поспелова С.В., Горовиц Э.С., Бухтеева М. В., Проворова С.В. Анализ многолетней динамики чувствительности штаммов стафилококков к оксациллину. Материалы международного научного конгресса, посвященного 100-летию ПГМУ им.ак. Е.А. Вагнера. Актуальные вопросы медицины – 21 век; 2016; Россия с. 365–369.
12. Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Состав сообщества микроорганизмов нижних дыхательных путей при хронической бронхолегочной патологии у работников различных профессий. Медицина труда и экология человека. 2018; 1: 64-7.

References:

1. Bronchopulmonary diseases. Available at: shop-argo.ru/zabolevanija-bronholegochnoj-sistemy.html [accessed: 10.02.2020 дата обращения].
2. Omarova S.M., Mollaeva A.M., Alieva A.I., Saidova P.S., Alieva S.F. Bacterial spectrum and antibiotic resistance of pathogens of hospital-acquired infections of surgical wounds and

- organs of the urinary system in surgical patients. *Clinical laboratory diagnostics*. 2015; 5: 45-48.
3. Dmitrenko O.A., Fluer F.S., Shaginyan I.A., Prokhorov V.Ya. Characteristics of epidemic MRSA strains isolated in Moscow hospitals. *Proceedings of the V-th International conference of IACMAC. Antimicrobial therapy*; 2002; Russia; 2002 P.18.
 4. Dmitrenko O.A., Shaginyan I.A., Prokhorov V.Ya., Volkov I.I., Deryabin D.G. The importance of phenotypic and genotypic typing methods in the system of epidemiological monitoring of methicillin-resistant *S. aureus* strains. *Proceedings of the IV-th All-Russian Scientific and Practical Conference on Genodiagnosics of infectious diseases*; 2000; Russia; 2000. P. 208-210.
 5. Cherepanova T. A., Shalikova G.G. Antibiotic susceptibility *S. aureus*. *Proceedings of the VIII-th Congress of the All-Russian Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists*. 2002; Russia; 2002 Vol. 4.P. 128.
 6. Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Bakirov A.B. Etiological significance and antibiotic sensitivity of certain strains of microorganisms in exacerbation of chronic bronchopulmonary pathology in workers of economic branches. *Clinical laboratory diagnostics*. 2019; 1: 49-52.
 7. The unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical and prophylactic healthcare institutions: Order of the USSR Health Ministry of 22.04. 1985 No. 535. M., 1985.
 8. MG 4.2.1890-04. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. M., 2004.
 9. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. *Clinical recommendations*. 2018. Available at: [Http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018](http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018).
 10. Nikulin A.A., Dekhnich A.V. Review of the recommendations of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) for the diagnosis and treatment of infections caused by methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an outpatient setting. *Clinical microbiology. Antimicrobial chemotherapy*. 2010; 1: 12.
 11. Pospelova S.V., Gorovits E.S., Bukhteeva M.V., Provorova S.V. Analysis of the long-term dynamics of the sensitivity of staphylococcal strains to oxacillin. *Proceedings of the International scientific congress dedicated to the 100th anniversary of the Wagner PSMU. Relevant issues of medicine - 21st century*; 2016; Russia P. 365-369.
 12. Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Bakirov A.B. Composition of the community of microorganisms of the lower respiratory tract in chronic bronchopulmonary pathology in workers of various occupations. *Occupational Health and Human Ecology*. 2018; 1: 64-7.

Поступила/Received: 3.09.2020

Принята в печать/Accepted: 10.09.2020

УДК 616.9

РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОРТОПОКСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Ерш А.В., Полтавченко А.Г., Филатов П.В., Ушкаленко Н.Д.

ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия
человека, рп Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Основная задача проекта – разработка несложного в применении и в то же время чувствительного иммунохимического теста для быстрого (до 35 мин.) выявления ортопоксвирусных инфекций в формате «point of care». Представлены результаты оценки одноэтапной и двухэтапной модификаций dot-иммуноанализа на основе плоских белковых матриц для обнаружения ортопоксвирусов в культуральных вирусных материалах различной степени очистки. Одноэтапная модификация методики позволяет снизить затрачиваемое на проведение анализа время до 35 мин. и увеличить чувствительность выявления ортопоксвирусов в слабо очищенных вирусных препаратах до диапазона 10^3 - 10^4 БОЕ/мл. Полная укомплектованность, простота выполнения анализа и возможность визуального учета результатов позволяют применять тест без использования специального дорогостоящего оборудования.

Ключевые слова: ортопоксвирусные инфекции, быстрая диагностика, dot-иммуноанализ.

Для цитирования: Ерш А.В.¹, Полтавченко А.Г.¹, Филатов П.В.¹, Ушкаленко Н.Д.¹
РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОРТОПОКСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. Медицина
труда и экология человека. 2020; 3:143-148

Для корреспонденции: Ерш Анна Васильевна, научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
Роспотребнадзора, к.б.н., e-mail: ersh_av@vector.nsc.ru.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10319>

DEVELOPMENT OF AN EXPRESS TEST FOR DETECTING ORTHOPOXVIRAL INFECTIONS

Ersh A.V., Poltavchenko A.G., Filatov P.V., Ushkalenko N.D.

Federal Budgetary Research Institution - State Research Center of Virology and
Biotechnology "Vector", Kol'tsovo, Novosibirsk region, Russian Federation

The main purpose of the project was to create an easy-to-use and, at the same time, sensitive immunochemical test for the rapid (up to 35 min.) detection of orthopoxvirus infections in the "point of care" format.

The results of the comparison of one-stage (accelerated version) and two-stage modifications of dot-immunoassay based on plane protein array for the detection of orthopoxviruses in viral culture materials of varying degrees of purification are presented.

One-stage modification of the method allows reducing the time spent on the analysis to 35 minutes and increase the sensitivity of detection of orthopoxviruses in poorly purified viral preparations to a range of 10³-10⁴ PFU / ml. Full stocked kit, easy of analysis and the ability to visually record results allow the test to be applied without the use of special expensive equipment.

Key words: orthopoxvirus infections, rapid diagnostic, dot-immunoassay

For citation: Ersh A.V.I, Poltavchenko A.G.I, Filatov P.V.I, Ushkalenko N.D.I DEVELOPMENT OF AN EXPRESS TEST FOR DETECTING ORTHOPOXVIRAL INFECTIONS. Occupational health and human ecology. 2020; 3:143-148

For correspondence: Anna V. Ersh, Researcher, SSC for VB "Vector", Rospotrebnadzor, PhD in Biology., e-mail: ersh_av@vector.nsc.ru.

Funding: Financing was carried out as part of state assignment realization.

Conflict of Interest: The authors declare they have no conflict of interest

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10319>

Введение

Прошло 40 лет с того момента, когда в 1980 году на 33-й сессии ВОЗ было официально объявлено о ликвидации натуральной оспы и прекращении массовой иммунизации. По этой причине фиксируется значительный прирост доли населения, чувствительного к ортопоксвирусам. Одновременно наличие в природе резервуаров близкородственных вирусов и массовые случаи вызванных ими заболеваний у людей [1] свидетельствуют о потенциальной угрозе возникновения и распространения этих инфекций, что обуславливает высокую актуальность проблемы специфической профилактики и своевременной диагностики ортопоксвирусных инфекций. Вместе с этим не исключена возможность для преднамеренного высвобождения и использования вируса натуральной оспы или модифицированного вируса натуральной оспы в качестве биологического оружия. При этом немаловажную роль в распространении заболевания могут сыграть отсутствие эпидемической настороженности по натуральной оспе, длительность инкубационного периода и продромальной стадии до 20 сут. [2]. Заболевание может распространяться месяцами, скрываясь под диагнозами «ветряная оспа», «корь», «скарлатина», «клещевой боррелиоз» и др. Быстрая дифференциальная диагностика подобных заболеваний имеет большое значение, поскольку от нее зависит скорость принятия решений по предотвращению распространения болезни и в конечном итоге эффективность профилактических, лечебных и карантинных мероприятий. Диагноз может быть подтвержден лабораторными методами, основанными на выявлении ДНК вируса или родоспецифических антигенов. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе ее экспрессные варианты, чрезвычайно чувствительны [3], однако выполнение ПЦР-анализа требует строго контролируемых лабораторных условий, дорогостоящего оборудования и реагентов [4].

Иммунохимические тесты менее чувствительны, чем ПЦР. Обычно они позволяют регистрировать специфические антигены в концентрациях свыше 0,1 нг/мл. Однако даже такой чувствительности достаточно для исследования проб окружающей среды после применения биологического оружия или содержимого оспенных пустул, где вирусы могут присутствовать в огромных количествах [5].

Ранее мы сообщали о разработке платформы иммунохимического теста на основе плоских белковых матриц. Такие тесты полностью укомплектованы, не требуют энергообеспечения, снабжены встроенными контролями, просты в применении, выполняются оперативно и позволяют проводить визуальный учет результатов [6, 7].

Целью настоящего проекта является создание на базе указанной платформы несложного в применении и в то же время чувствительного иммунохимического теста для выявления ортопоксвирусных инфекций в формате «point of care».

Материалы и методы

Вирусы:

ВОВ (ЛИВП) – с штамм 14 ЛИВП.

ВОВ (ABCNJ) – рекомбинантный штамм ABCNJ.

ВОВ_A34R_[D110N_K151E] – вирус осповакцины с аминокислотными заменами D110N, K151E в мембранном гликопротеине A34.

ВЭ – вирус экстремелии штамм K-1.

ВОК – вирус оспы коров штамм GRI-90.

ВОКр – вирус оспы кроликов штамм Утрехт.

К- – лизат клеток CV-1 после 3 циклов замораживания и оттаивания.

Антитела:

Ат 1 – IgG из гипериммунной по ВОВ сыворотки кролика, выделены осаждением сульфатом аммония в 1988 г., хранение при -18 °С;

Ат 2 – нормальная сыворотка кролика 2019 г.

Дот-иммуноанализ

Дот-иммуноанализ выполняли при температуре от 20 до 25 °С.

В двухэтапной модификации матрицы инкубировали 25 мин в образцах (сериях разведений вирусов на РБРС); дважды отмывали ФСБ-Т; инкубировали 25 мин с золем золота, связанным с кроличьими поликлональными антителами против вируса осповакцины; дважды отмывали ФСБ-Т и дважды дистиллированной водой, проявляли серебряным проявителем, отмывали водой, усиливали оптический сигнал обработкой матрицы щелочным раствором тиомочевины, ополаскивали водой и визуально учитывали результаты.

В одноэтапной модификации образец раститровывали в ячейках ванны с иммунозолом, 25 мин инкубировали матрицы в полученной смеси и далее выполняли отмывки и проявление так, как описано выше.

Результаты и обсуждение

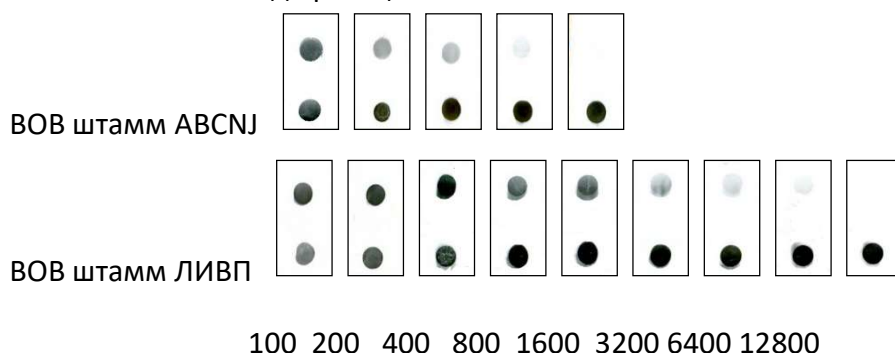
Для оценки чувствительности выявления ортопоксвирусов параллельно выполняли двух- и одностадийный анализ на вирусных материалах с использованием Ат 1 и как антитела захвата, и как антитела детекции, а также нормальной сыворотки кролика (Ат 2) для отрицательного контроля. Вирус осповакцины (ВОВ) в концентрации 10^6 БОЕ/мл был использован как положительный контроль (К+). Все эксперименты выполняли в одинаковых условиях с рабочим разведением иммунозоля 1/100. Результаты приведены на рисунке и в таблице.

Таблица

Сравнительная эффективность выявления ВОВ в очищенных и неочищенных препаратах в рутинной и ускоренной модификациях постановки дот-иммуноанализа

Вирус	Титр, БОЕ/мл	Двухэтапная модификация		Одноэтапная модификация	
		Развед.	Титр, БОЕ/мл	Развед.	Титр, БОЕ/мл
ВОВ штамм ABCNJ	$4,0 \cdot 10^8$	1/800	$5,0 \cdot 10^5$	1/1600	$2,5 \cdot 10^5$
ВОВ штамм ЛИВП	$8,5 \cdot 10^6$	1/3200	$2,6 \cdot 10^3$	1/12800	$6,6 \cdot 10^2$
ВОВ штамм_A34R_ [D110N_K151E]	$1,1 \cdot 10^6$	1/800	$1,4 \cdot 10^3$	1/800	$1,4 \cdot 10^3$
ВЭ штамм К-1	$2,3 \cdot 10^6$	1/200	$1,1 \cdot 10^4$	1/800	$2,8 \cdot 10^3$
ВОК штамм штамм GRI-90	$9,8 \cdot 10^6$	1/200	$4,8 \cdot 10^4$	1/400	$2,4 \cdot 10^4$
ВОКр штамм Утрехт	$1,0 \cdot 10^6$	1600	$6,2 \cdot 10^2$	1/1600	$6,2 \cdot 10^2$

I этапная модификация постановки анализа



II этапная модификация постановки анализа

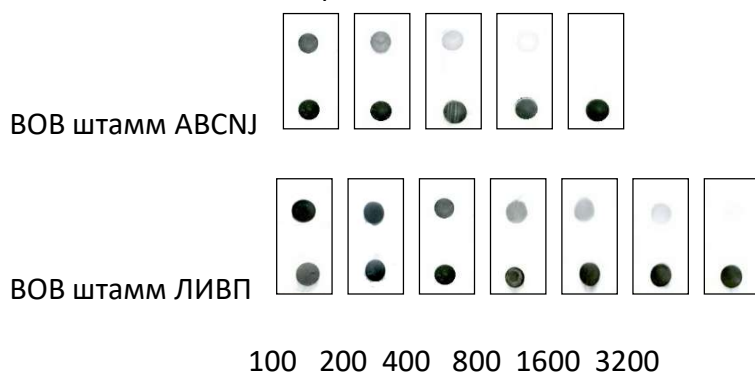


Рис. Вид белковых матриц после выявления препаратов ортопоксвирусов в разных вариантах условий постановки дот-иммуноанализа. Обозначения вирусных препаратов приведены в разделе Материалы. Цифрами под матрицами обозначены разведения вирусной суспензии

Видно, что одноэтапная модификация во всех случаях обеспечивает чувствительность, в два раза превышающую чувствительность двухэтапного анализа. Такой прирост чувствительности может быть объяснен образованием крупных агрегатов частиц иммунозоля на поверхности вирусов и субвирусных структур, значительно усиливающих оптический сигнал при проявлении результатов анализа. Оба варианта постановки анализа специфичны и не обнаруживают взаимодействий с препаратами незараженной клеточной культуры. С учетом возможных погрешностей в титровании вируса и постановке дот-анализа чувствительность экспрессного варианта выявления ортопоксвирусов можно обозначить диапазоном $10 \cdot 10^3$ - 10^4 БОЕ/мл.

Выводы

Одноэтапная модификация дот-иммуноанализа позволяет выявлять исходные и генетически измененные ортопоксвирусы в слабо очищенных вирусных препаратах в диапазоне 10^3 - 10^4 БОЕ/мл. Прирост чувствительности в экспрессном варианте анализа, предположительно, происходит за счет взаимодействия с антителами захвата вневирионных структур, формирующих на себе крупные агрегаты частиц золота. Длительность исследования 35 мин.

Список литературы:

1. Shchelkunov S.N. // PLoS Path. 2013. V. 9. № 12. e1003756.
2. Meltzer M.I., Damon I., LeDuc J.W., et al. Modeling Potential Responses to Smallpox as a Bioterrorist Weapon. *Emerging Infectious Diseases*. 2001; 7(6): 959–9.
3. Максютов Р.А. Комплексный подход к видоспецифичной детекции вируса оспы коров. Проблемы особо опасных инфекций, 2016, вып. 4, с. 60-63.
<http://dx.doi.org/10.21055/0370-1069-2016-4-60-63>
4. D. Pulford, H. Meyer, G. Brightwell, I. Damon, R. Kline, D. Ulaeto Amplification refractory mutation system PCR assays for the detection of variola and *Orthopoxvirus*. *J. Virol. Meth.*, 2004; v. 117: 81–90.
5. A. Probst, A. Besse, E. Favry, G. Imbert, V. Tanchou, F.A. Castelli, B. Maillere Human CD4 T cell epitopes selective for Vaccinia versus Variola virus. *Mol. Immunol.*, 2013; v. 53: 453–459.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.011>
6. А.В. Ерш, А.Г. Полтавченко, С.А. Пьянков А.П. Агафонов, Н.А. Кривенчук, Д.В. Буторин. Метод комплексной оценки гуморального иммунитета к детским вакциноуправляемым вирусным инфекциям. *Вопр. вирусол.* 2015; 60(1): 45-49.
7. A.G. Poltavchenko, O.V. Nechitaylo, P.V. Filatov, A.V. Ersh, V.N. Gureyev Multiplex method for initial complex testing of antibodies to blood transmitted diseases agents. *J. Virol. Meth.*, 2016; vol. 236: 231–236.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.08.003>

References:

1. Shchelkunov S.N. // PLoS Path. 2013. V. 9. № 12. e1003756.
2. Meltzer M.I., Damon I., LeDuc J.W., et al. Modeling Potential Responses to Smallpox as a Bioterrorist Weapon. *Emerging Infectious Diseases*. 2001; 7(6): 959–9.
3. Maksyutov R.A. Complex Approach to Species-Specific Detection of Cowpox Virus. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016;(4):60-63. (In Russ.).
<http://dx.doi.org/10.21055/0370-1069-2016-4-60-63>
4. D. Pulford, H. Meyer, G. Brightwell, I. Damon, R. Kline, D. Ulaeto Amplification refractory mutation system PCR assays for the detection of variola and Orthopoxvirus// *J. Virol. Meth.*, 2004. v. 117, p. 81–90.
5. A. Probst, A. Besse, E. Favry, G. Imbert, V. Tanchou, F.A. Castelli, B. Maillere Human CD4 T cell epitopes selective for Vaccinia versus Variola virus // *Mol. Immunol.*, 2013, v. 53, p. 453–459.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.011>
6. Ersh A.V., Poltavchenko A.G., Pyankov S.A., Agaphonov A.P., Krivenchuk N.A., Butorin D.V The multiplex method of estimation of humoral immunity to vaccine regulated childhood infections// *Voprosy virusologii*. 2015; 60(1): 41–45. (In Russ.).
7. A.G. Poltavchenko, O.V. Nechitaylo, P.V. Filatov, A.V. Ersh, V.N. Gureyev Multiplex method for initial complex testing of antibodies to blood transmitted diseases agents// *J. Virol. Meth.*, 2016, vol. 236, p. 231–236.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.08.003>

Поступила/Received: 18.05.2020

Принята в печать/Accepted: 05.08.2020