

На правах рукописи

МИРОШНИКОВА Ольга Николаевна

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ
ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА**

03.00.13 – физиология

03.00.16 - экология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Владивосток
2006

Работа выполнена в лаборатории фармакологии Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Кириллов Олег Иванович

Официальные оппоненты: доктор биологических наук
Кушнерова Наталья Федоровна

доктор биологических наук
Болотин Евгений Ионович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный университет»

Защита состоится «22» декабря в 10 часов на заседании регионального диссертационного совета КМ 005.008.01 при Институте биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН по адресу: 690041, Владивосток, ул. Пальчевского, 17. Факс: (4232) 310900, электронный адрес: inmarbio@primorye.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН

Автореферат разослан «21» ноября 2006 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

В.М. Серков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Современный человек постоянно испытывает на себе влияние антропогенных факторов, что приводит к хроническому напряжению стрессорных механизмов (Косолапов и др., 2001; Баранов и др., 2004). Это делает актуальным поиск путей оперативной оценки степени наблюдаемого напряжения в условиях массовых обследований населения, что отражено в отраслевой программе «Охрана и укрепление здоровья здоровых на 2003-2010 гг.» (Приказ МЗ РФ № 114 от 23.03.03). К сожалению, прямые способы измерения стрессорной реакции путем определения содержания катехоламинов и кортикостероидов в биологических жидкостях не пригодны для данной цели. Поэтому предложен ряд косвенных подходов, основанных на представлениях об адекватности изменения степени адаптированности организма во всех функциональных системах. Методологически решение подобных задач в большинстве случаев оказывается связанным с расчетом интегральных характеристик поэтапной перестройки взаимосвязанных между собой параметров.

Среди косвенных способов наибольшую известность получил расчет кардиогемодинамических характеристик (Баевский, Берсенева, 1997), однако для данного метода требуется специальная аппаратура. Другой подход основан на выражении в форме интегральных показателей той информации о состоянии организма, которая заложена во взаимосвязях, объединяющих клеточные элементы периферической крови (Тихончук и др., 1992). Совершенно очевидно, что разные способы не заменяют, а дополняют друг друга.

В настоящей работе проводилось сопоставление возможностей интегральных показателей кардиогемодинамики и периферической крови. Исследование выполняли в два этапа. На первом этапе анализировали результаты определения степени адаптированности организма по кардиогемодинамическим параметрам и интегральным характеристикам периферической крови у водолазов, работающих на малых и средних глубинах (до 60 м). Как известно, кардиогемодинамический стереотип, формируемый у водолазов, характеризуется повышенной постнагрузкой на сердце (Титков и др., 1992; Holm et al., 1998; Ferraty, Costa, 2001; Delapille et al., 2002), а изменения в периферической крови определяются развитием анемии как физиологической реакции, направленной на ограничение поступления кислорода в ткани в условиях его повышенного парциального давления в полости легких (Гуляр, Ильин, 1990; Barstein et al., 1996; Thorsen 2001). Второй этап – оценка уровня адаптированности по интегральным показателям периферической крови лиц, контактирующих с производными бора, многие из которых являются токсичными (Chapin, Ku 1994; Moseman, 1994; Chapin et al., 1998). Обработке подвергали результаты клинического анализа крови жителей Дальнегорска

(Приморский край), отличающегося неблагоприятной экологической обстановкой, и рабочих расположенного в этом городе горно-химического предприятия «Бор».

Цель исследования: оценить эффективность использования интегральных показателей кардиогемодинамики и периферической крови в качестве индикаторов уровня адаптированности организма.

Задачи:

1. Установить стереотип изменений в кардиогемодинамике и периферической крови, развивающийся в процессе профессиональной деятельности водолазов.

2. Изучить характер развития преобразований в кардиогемодинамике и периферической крови водолазов в зависимости от возраста, продолжительности подводного стажа и интенсивности подводных работ.

3. Проанализировать зависимость изменения интегральных показателей кардиогемодинамики (адаптационного потенциала кровообращения) и периферической крови (интегрального коэффициента ухудшения крови и энтропии лейкоцитарной формулы) водолазов от возраста, продолжительности подводного стажа и интенсивности подводных работ.

5. Сравнить уровень энтропии лейкоцитарной формулы крови у жителей Владивостока (контроль) и Дальнегорска.

6. Сравнить уровень энтропии лейкоцитарной формулы крови у жителей Дальнегорска и рабочих горно-химического предприятия «Бор».

Научная новизна. Впервые проведено сопоставление изменений в кардиогемодинамике и периферической крови здоровых людей в условиях хронического стресса. Показано, что кардиогемодинамические преобразования, происходящие в процессе профессиональной деятельности водолазов, сопровождаются снижением концентрации гемоглобина в крови. Одновременно в лейкоцитарной формуле водолазов отмечается сдвиг в сторону снижения доли сегментоядерных нейтрофилов и повышения количества лимфоцитов и моноцитов, который однако осуществляется в границах нормативных значений. Несмотря на это, рост АПК, наблюдаемый у водолазов, сопряжен с параллельным изменением интегральных показателей периферической крови – снижением ИКУК и увеличением ЭЛФК.

Впервые проанализирована зависимость взаимосвязей между изменениями в кардиогемодинамике и периферической крови водолазов от возраста, продолжительности подводного стажа и интенсивности подводных работ. Показано, что максимальная амплитуда отклонений в составе периферической крови приходится на интервал, в течение которого

формируются повышенная постнагрузка на сердце и компенсирующие ее реакции. В течение данного периода рост АПК и ЭЛФК осуществляются параллельно.

Установлено, что появление у водолазов признаков рассогласования в кардиогемодинамике сопряжено с восстановлением концентрации гемоглобина в крови, что может представлять компенсаторный механизм приведения равновесия O_2/CO_2 в положение, адекватное складывающейся гемодинамической ситуации. На данном этапе происходит снижение величины отклонений в лейкоцитарной формуле водолазов. В связи с этим отмечается расхождение между дальнейшим ростом АПК и тенденцией к нормализации величины ИКУК и ЭЛФК. Соответственно, схемы распределения водолазов по уровням адаптации, рассчитанным на основании АПК и ЭЛФК, перестают совпадать друг с другом.

Получены доказательства, что определение величины интегральных показателей крови (ИКУК и ЭЛФК) позволяет регистрировать снижение уровня адаптации у населения г. Дальнегорска Приморского края, где расположен завод «Бор» по производству борной кислоты. Поскольку у рабочих завода, непосредственно контактирующих с борной кислотой, отличия в лейкоцитарной формуле крови не существенны в сравнении с другими жителями Дальнегорска, именно общая загрязненность окружающей среды детерминирует нарушения состава периферической крови. С другой стороны, расчет интегральных показателей позволил выявить среди рабочих завода «Бор» значительно большее количество лиц с неудовлетворительной адаптацией.

Теоретическое и прикладное значение. Диссертация расширяет недостаточно разработанные в науке представления о характере изменения взаимосвязей между кардиогемодинамикой и клеточным составом периферической крови организма в условиях хронического стресса. Использование интегральных показателей позволяет выразить полученные результаты в категориях и понятиях теории донозологических состояний, что, в свою очередь, способствует внедрению научных выводов в практику. Данные о зависимости поэтапной перестройки в кардиогемодинамике и клеточном составе периферической крови от возраста, продолжительности подводного стажа и интенсивности подводных работ представляют интерес для уточнения режимов труда лиц этой профессии. В диссертации приведены доказательства, что расчет энтропии лейкоцитарной формулы крови является простым способом выведения предварительных заключений о напряжении адаптационных механизмов населения, проживающего в зоне экологической опасности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Интегральные показатели кардиогемодинамики и периферической крови являются чувствительными индикаторами напряжения стрессорных механизмов, которые позволяют идентифицировать процессы, развивающиеся на донозологическом уровне.

2. Корреляция между величиной интегральных показателей кардиогемодинамики и периферической крови на разных этапах хронического стресса является относительной, что объясняется нелинейностью изменений в сравниваемых системах.

3. Расчет энтропии лейкоцитарной формулы крови по результатам клинических анализов крови, хранящихся в архивах медицинских учреждений, может служить источником получения предварительной информации о динамике изменения уровня адаптированности населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах.

Апробация работы: Материалы диссертации доложены и обсуждены на региональной естественнонаучной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Владивосток, 1997), научно-практической конференции «Экологические, гуманитарные и спортивные аспекты подводной деятельности» (Томск, 2002), конференции по программе фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (Москва, 2004), X и XI всероссийских научно-практических конференциях «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2005, 2006), I съезде физиологов СНГ (Сочи, Дагомыс, 2005), ежегодных научных конференциях ИБМ ДВО РАН (Владивосток, 1997, 1999, 2004, 2005).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе три статьи в журналах, входящих в список ВАК.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 128 страницах компьютерного набора. Она содержит введение, обзор литературы, описание использованных методов, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 25 рисунками. Список литературы включает наименования 122 первоисточников, в том числе 44 отечественных и 78 иностранных авторов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Исследование на водолазах. Материалом для исследования служили индивидуальные карты ежегодных водолазно-медицинских комиссий 148 водолазов гражданских учреждений Владивостока, выполняющих подводные спуски на малых и средних глубинах (до 60 м) с использованием для дыхания сжатого воздуха. Возраст водолазов – от 20 до 50 лет. Индивидуальные карты получены из архива водолазно-медицинской службы Института

биологии моря ДВО РАН. Обработке подвергали данные поликардиографического обследования и результаты клинического анализа крови водолазов. Контролем служили 89 лиц других профессий, которые не выполняли подводных погружений.

Поликардиография включала запись электрокардиограммы, фонокардиограммы и реограммы аорты. Регистрация поликардиограммы была проведена с помощью 6-канального кардиополиграфа П 64-01. Представленная в индивидуальных картах опись поликардиограмм содержала полученные расчетным путем показатели фазовой структуры сердечного цикла, центральной гемодинамики, сократительной функции левого желудочка. Из суммы показателей отбирали шесть наиболее информативных признаков, которые использовали в качестве индикаторов основных преобразований, происходящих в кардиогемодинамике водолазов в процессе их профессиональной деятельности. В их число вошли частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), фаза изометрического сокращения систолы левого желудочка сердца (IC) и расход энергии на продвижение 1 литра крови по сосудистому руслу (РЭ). Для найденных показателей рассчитывали должные величины и определяли степень отклонения от них фактических данных (Δ %). За норму принимали колебания в рамках $-10 \leq \Delta \% \leq +10$. Изменения от 10 до 25 % относили к умеренным, от 25 до 50 % - выраженным, больше 50 % - резким.

Интегральным показателем кардиогемодинамики служил адаптационный потенциал кровообращения (Баевский и др., 1997), который находили по формуле $АПК = 0,011 \cdot ЧСС + 0,014 \cdot САД + 0,008 \cdot ДАД + 0,009 \cdot \text{вес тела} - 0,009 \cdot \text{рост} + 0,014 \cdot \text{возраст} - 0,27$.

Величину показателей кардиогемодинамики сопоставляли с данными анализа периферической крови водолазов. Перечень характеристик эритроцитарной системы включал концентрацию гемоглобина в крови (Hb), число эритроцитов, содержание Hb в одном эритроците, цветовой показатель и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Состояние лейкоцитарной системы оценивали по общему количеству лейкоцитов и характеру лейкоцитарной формулы. Помимо стандартных показателей, рассчитывали обобщенные характеристики состояния периферической крови водолазов – интегральный коэффициент ухудшения крови (ИКУК), отражающий суммарное отклонение совокупности признаков от нормативных значений, и энтропию лейкоцитарной формулы (ЭЛФК) как критерий неопределенности системы (Тихончук и др., 1992). Оценивали сопряженность изменений АПК и ЭЛФК в зависимости от возраста водолазов, продолжительности подводного стажа и интенсивности подводных работ. На основании полученных данных определяли

распределение водолазов и лиц контрольной группы по уровню адаптации, используя классификацию физиологических состояний Р.М. Баевского и др. (1984). Обозначение физиологических состояний и градации разграничивающих их величин АПК были следующими: удовлетворительная адаптация – до 2,6, напряжение – от 2,6 до 3,1, неудовлетворительная – от 3,1 до 3,5, срыв адаптации – больше 3,5 ед. Соответствующие цифры для ЭЛФК: норма - от 56 до 67 %, напряжение - от 67 до 75 %, неудовлетворительная адаптация - больше 75 % (Тихончук и др., 1992).

Исследования на лицах, контактирующих с производными бора. Проанализированы результаты клинического анализа периферической крови за период с 1990 по 1998 гг. у жителей районного центра Дальнегорска, одного из крупных промышленных городов Приморского края. Сравнивали показатели крови у рабочих завода «Бор», химического предприятия по производству борной кислоты (391 человек), и лиц, живущих в городе, но не контактирующих с вредными веществами (90 человек).

Результаты клинических анализов крови получены в медсанчасти завода «Бор». Контролем являлись показатели периферической крови у жителей Владивостока (89 человек). Обследуемыми были мужчины от 18 до 50 лет. При медицинском освидетельствовании все они признаны практически здоровыми.

Статистическая обработка результатов. Полученные результаты обработаны статистически. Достоверность различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента, критерию Уилкоксона, методу углового преобразования Фишера. Обработка результатов проведена с использованием программы STATGRAPHICS plus for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение взаимосвязей между показателями кардиогемодинамики и периферической крови в процессе профессиональной деятельности водолазов

Среднестатистические значения. Как известно, у лиц, систематически выполняющих подводные погружения, в состоянии покоя диагностируется стереотип кровообращения, свойственный повышенной постнагрузке на сердце, которая компенсируется ростом расхода энергии на продвижение крови по сосудистому руслу, развитием изометрической гиперфункции сердца и перестройкой кровообращения по гипокинетическому типу (Титков и др., 1992; Holm et al., 1998; Мирошников, 2005).

В нашем исследовании индикатором повышенной постнагрузки на сердце водолазов являлось статистически значимое увеличение общего периферического сосудистого

сопротивления (ОПСС), расхода энергии на продвижение 1 л крови – увеличение его расчетной величины (РЭ), изометрической гиперфункции сердца – удлинение интервала изометрического сокращения (IC) в фазовой структуре сердечного цикла, перестройка гемодинамики по гипокинетическому типу – снижение минутного объем кровообращения (МОК).

Комплекс перечисленных показателей позволял сохранять внешнюю работу сердца водолазов на уровне контроля. Вместе с тем, адаптационный потенциал кровообращения (АПК) как интегральный показатель, характеризующий соотношение антропометрических и кардиогемодинамических данных (Баевский, Берсенева, 1997), у водолазов был выше ($2,41 \pm 0,039$ против $2,13 \pm 0,002$; $P < 0,01$).

Содержание Hb в крови водолазов было статистически достоверно ниже, чем в контроле, однако оно укладывалось в границы нормативных величин. Количество эритроцитов в обеих группах не различалось (табл. 1).

Таблица 1

Величина показателей красной крови водолазов в сравнении с контрольной группой

Показатель	Нормативные величины	Контроль	Водолазы
n		89	148
Содержание Hb в крови, г/л	130-160	$151 \pm 1,2$	$145 \pm 0,95^*$
Число эритроцитов, $10^{12}/л$	4-5	$4,35 \pm 0,038$	$4,38 \pm 0,035$
Содержание Hb в эритроците, пг	26-40	$34,7 \pm 0,24$	$33,3 \pm 0,23^*$
Цветовой показатель, отн. ед.	0,9-1,1	$1,05 \pm 0,01$	$0,99 \pm 0,01^*$
СОЭ, мм/ч	4-12	$3,8 \pm 0,13$	$4,3 \pm 0,19^*$

Примечание: Hb - гемоглобин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов. n – число человек в группе. * - $P \leq 0,05$.

Соответственно, у водолазов имело место статистически достоверное уменьшение содержания Hb в одном эритроците. Цветовой показатель также был снижен. Наряду с этим, у водолазов отмечалось статистически значимое увеличение СОЭ.

Как известно, при гипербарии наблюдается повышение парциального давления кислорода в полости легких, вследствие чего происходит увеличение его проникновения через альвеолярно-капиллярный барьер. Попадая в сосудистое русло, кислород полностью насыщает гемоглобин эритроцитов, а оставшаяся несвязанной часть кислорода растворяется в плазме крови (Eckenhoff, Hughes, 1984; Гуляр, Ильин, 1990). Поскольку организм не имеет физиологических механизмов регуляции избытка кислорода, адаптация к гипероксии осуществляется путем выключения постоянной гипоксической активации хеморецепторов

аортальной и синокаротидной зон, обеспечивающей тонической раздражение дыхательного центра (Thorsen et al., 2001). Результатом является урежение частоты дыхания, снижение объема легочной вентиляции, брадикардия, уменьшение сердечного выброса, сужение сосудов, депонирование части крови (Wulff et al., 1989; Taylor et al., 1998; Macario, Macario, 2000). Эритропения и падение концентрации гемоглобина в крови - один из элементов сложного механизма ограничения поступления кислорода в организм (Гуляр, Ильин, 1990).

Число лейкоцитов в группе водолазов было одинаково с контролем. В лейкоцитарной формуле водолазов отмечалось статистически достоверное снижение доли сегментоядерных нейтрофилов без изменения числа палочкоядерных, что приводило к увеличению индекса сдвига ядра (ИСЯ). Доля лимфоцитов и моноцитов увеличивалась (табл. 2).

Таблица 2

Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула водолазов (%) в сравнении с контрольной группой

Показатель	Нормативные величины	Контроль	Водолазы
n		89	148
Число лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	4,0-9,0	$6,2\pm 0,14$	$6,0\pm 0,11$
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	0,5-5	$2,4\pm 0,17$	$2,6\pm 0,16$
Нейтрофилы			
палочкоядерные	1,0-6,0	$2,0\pm 0,17$	$2,1\pm 0,07$
сегментоядерные	47,0-72,0	$60,5\pm 0,82$	$54,1\pm 0,75^*$
Лимфоциты	19,0-37,0	$31,8\pm 0,75$	$37,3\pm 0,69^*$
Моноциты	3,0-11,0	$3,2\pm 0,21$	$3,8\pm 0,19^*$
ИСЯ, отн.ед.	0,01-0,05	$0,03\pm 0,002$	$0,04\pm 0,003^*$

Примечание: n – число водолазов; ИСЯ – индекс сдвига ядра (соотношение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов). * - $P \leq 0,05$.

Хотя флуктуации отдельных форм лейкоцитов осуществлялись в границах нормативных величин, интегральный коэффициент ухудшения крови (ИКУК), являющийся мерой суммы отклонений сравниваемых признаков от нормативных значений, у водолазов был уменьшен с $0,97\pm 0,004$ до $0,94\pm 0,005$ ед, $P < 0,05$. В оптимальном состоянии величина ИКУК стремится к 1 (Тихончук и др., 1992), поэтому ее снижение отражает ухудшение устойчивости системы. Энтропия лейкоцитарной формулы (ЭЛФК) как показатель неопределенности функционирования системы у водолазов была выше, чем в контроле ($60,3\pm 0,65$ против $56,6\pm 1,27$, $P < 0,05$).

Возрастная динамика. Развитие отдельных признаков стереотипного комплекса кардиоваскулярных преобразований, характерных для водолазов, оказывается дифференцированным во времени, при этом последовательность их проявлений в

достаточной мере соотносилась с возрастными этапами. Судя по величине показателей, принятых нами в качестве индикаторов, формирование повышенной постнагрузки на сердце, сопровождаемой ростом энергии на продвижение крови по сосудистому руслу, осуществлялось в 20-29 лет, развитие изометрической гиперфункции сердца – в 30-39 лет, а перестройка кардиогемодинамики по гипокинетическому типу – в 40-49 лет. Существенно далее, что в старшей возрастной группе фактические значения МОК, ОПСС и интервала IC перестают соответствовать должным величинам, необходимым для функционирования в изменившейся кардиогемодинамической ситуации.

Величина адаптационного потенциала у водолазов испытывала возрастной рост:
20-29 лет – $2,24 \pm 0,022$, 30-39 лет – $2,46 \pm 0,023$, 40-49 лет – $2,64 \pm 0,042$ ед.

Содержание Hb в крови, регистрируемое у водолазов 20-29 лет, было меньше, чем в контроле, но в последующих возрастных группах (30-39 и 40-49 лет) наблюдаемые различия сглаживались. Количество эритроцитов в контроле и у водолазов во всех возрастных группах оказалось одинаковым. Содержание Hb в одном эритроците было ниже в сравнении с контролем, при этом в старшей возрастной группе оно восстанавливалось. Физиологическое значение восстановления уровня гемоглобина и количества эритроцитов в крови водолазов старшей возрастной группы пока не представляется достаточно ясным. Снижение величины обоих показателей как способ ограничения поступления кислорода в ткани одновременно препятствует выведению из них CO_2 , что создает условия для формирования гипероксической гипоксии (Гуляр, Ильин, 1990). Постоянство CO_2 в крови, однако, является строго регулируемым параметром, его нарушение немедленно стимулирует клетки дыхательного центра. Соответственно, содержание гемоглобина в крови испытывает постоянные флуктуации (Bozzini et al., 2003). Как было отмечено выше, у водолазов старшей возрастной группы выявляется несоответствие фактических значений кардиогемодинамических признаков их должным величинам. Отсюда следует, что восстановление содержания гемоглобина в крови, регистрируемое при большом подводном стаже, совпадает по времени с обнаружением у водолазов признаков скрытой недостаточности сердечной деятельности (Мирошников, 2005). Это означает, что наблюдаемый сдвиг может представлять компенсаторную реакцию, направленную на приведение равновесия O_2/CO_2 в положение, адекватное складывающейся гемодинамической ситуации.

Количество лейкоцитов в крови с возрастом не изменялось. Характерный для водолазов сдвиг в лейкоцитарной формуле (уменьшение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов, рост доли лимфоцитов и тенденция к увеличению количества моноцитов)

приходилась на возрастные группы 20-29 и 30-39 лет, тогда как в группе 40-49 лет статистическая достоверность различий между контролем и водолазами утрачивалась.

В соответствие с подобной динамикой максимальной снижение ИКУК и увеличение ЭЛФК, регистрируемое у водолазов, отмечалось в группе 20-29 лет, тогда как в последующих возрастных группах степень отклонений обоих коэффициентов от контроля несколько ослабевала. Можно усмотреть известное несоответствие между линейным возрастным увеличением АПК и двухфазным изменением величины ЭЛФК у водолазов.

Зависимость от подводного стажа. Продолжительность подводного стажа градуировали на четыре группы: до 1000, 1001-2000, 2001-3000 и больше 3000 ч. Наиболее ранними изменениями, которые наблюдались при продолжительности подводного стажа до 1000 ч, являются признаки формирования повышенной постнагрузки на сердце. На этапе продолжительности подводного стажа от 1001 до 2000 ч новых качественных отклонений не происходило, при этом повышенная постнагрузка на сердце компенсировалась увеличением расхода энергии на продвижение крови по сосудистому руслу. Переломным моментом оказался интервал от 2001 до 3000 ч, в течение которого у водолазов развивалась изометрическая гиперфункция сердца и происходила перестройка кровообращения по гипокинетическому типу. В группах с подводным стажем от 2001 до 3000 и больше 3000 ч выявлялось несоответствие фактических значений МОК, ОПСС и интервала IC в фазовой структуре сердечного цикла изменившейся гемодинамической ситуации.

Динамика роста АПК в последовательные сроки продолжительности подводного стажа имела следующий вид: контроль - $2,13 \pm 0,031$, до 1000 ч – $2,36 \pm 0,054$, 1001-2000 ч – $2,32 \pm 0,053$, 2001-3000 ч – $2,45 \pm 0,084$, больше 3000 ч – $2,73 \pm 0,022$ ед. Во всех случаях разница с контролем была статистически достоверной.

У водолазов, имеющих подводный стаж < 1000 и от 1001 до 2000 ч, содержание Hb в крови в состоянии покоя ниже, чем в контроле, однако при более высоких значениях подводного стажа (от 2001 до 3000 и > 3000 ч) оно восстанавливалось (табл. 3).

Величина показателей красной крови водолазов в зависимости от продолжительности подводного стажа

Показатель	Контроль	Подводный стаж, часы			
		< 1000	1001-2000	2001-3000	> 3000
n	89	43	34	29	42
Содержание Нв в крови, г/л	151±1,2	142±1,5*	141±2,9*	149±2,1	148±1,9
Число эритроцитов, 10 ¹² /л	4,35±0,038	4,29±0,106	4,26±0,105	4,61±0,086*	4,44±0,064
Содержание Нв в эритроците, пг	34,7±0,24	33,1±0,43*	33,1±0,56*	32,3±0,57*	33,3±0,41*
Цветовой показатель, отн. ед.	1,05±0,01	1,00±0,014*	0,99±0,019*	0,97±0,017*	1,00±0,012*
СОЭ, мм/ч	3,8±0,13	4,1±0,15	4,5±0,51	3,9±0,38	4,6±0,44

Примечание: n – число человек в группе; СОЭ – скорость оседания эритроцитов. * - $P \leq 0,05$.

Снижение содержания гемоглобина в крови приходится на период, когда у водолазов осуществляется формирование повышенной постнагрузки на сердце, которая компенсируется возросшим расходом энергии на продвижение крови по сосудистому руслу. Что касается восстановления содержания гемоглобина в крови и увеличения количества эритроцитов, то в схеме кардиогемодинамических преобразований у водолазов – это этап развития изометрической гиперфункции сердца и перестройки кровообращения по гипокинетическому типу, а также проявления симптомов рассогласования биосистемы в форме выхода фактических значений большинства показателей за рамки должных величин. Указанное подтверждает, что восстановительные процессы, регистрируемые в эритроцитарной системе водолазов при скрытых нарушениях в кардиогемодинамике, могут представлять компенсаторную реакцию, направленную на поддержание равновесия O_2/CO_2 .

Изменения в лейкоцитарной формуле, характерные для водолазов, выявлялись, начиная с продолжительности подводного стажа меньше 1000 ч, достигали пика в классе 1001-2000 и 2001-3000 ч, а затем испытывали тенденцию к снижению (табл. 4).

Таблица 4

Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула водолазов в зависимости от продолжительности подводного стажа

Показатель	Контроль	Подводный стаж, часы			
		< 1000	1001-2000	2001-3000	> 3000
n	89	43	34	29	42
Число лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	$6,3 \pm 0,16$	$5,8 \pm 0,19$	$6,6 \pm 0,41$	$6,0 \pm 0,35$	$6,0 \pm 0,19$
Лейкоцитарная формула, %					
Эозинофилы	$2,3 \pm 0,17$	$2,2 \pm 0,25$	$2,2 \pm 0,49$	$3,6 \pm 0,50$	$2,9 \pm 0,35$
Нейтрофилы палочкоядерные	$2,1 \pm 0,17$	$2,0 \pm 0,29$	$2,5 \pm 0,41$	$1,9 \pm 0,30$	$2,2 \pm 0,19$
сегментоядерные	$61,4 \pm 0,75$	$53,6 \pm 1,47^*$	$51,1 \pm 2,36^*$	$52,8 \pm 2,09^*$	$56,0 \pm 1,33^*$
Лимфоциты	$31,2 \pm 0,72$	$38,5 \pm 1,31^*$	$39,6 \pm 2,21^*$	$37,1 \pm 1,59^*$	$35,3 \pm 1,29^*$
Моноциты	$3,0 \pm 0,24$	$3,3 \pm 0,35$	$4,5 \pm 0,59^*$	$4,9 \pm 0,78^*$	$3,4 \pm 0,30$
ИСЯ, отн.ед.	$0,03 \pm 0,003$	$0,04 \pm 0,008$	$0,05 \pm 0,009$	$0,03 \pm 0,006$	$0,04 \pm 0,004$

Примечание: n – число человек в группе; ИСЯ – индекс сдвига ядра (отношение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов). * - $P \leq 0,05$.

ИКУК был стабильно снижен во всех классах продолжительности подводного стажа, тогда как увеличение ЭЛФК в соответствие с динамикой отклонений в лейкоцитарной формуле поддерживалось на максимальном уровне в классах 1001-2000 и 2001-3000, после чего величина ЭЛФК снижалась (табл. 5).

Таблица 5

Величина интегральных показателей в зависимости от продолжительности подводного стажа

Показатель	Контроль	Подводный стаж, часы			
		< 1000	1001-2000	2001-3000	> 3000
n	89	43	14	14	42
ИКУК, отн.ед.	$0,97 \pm 0,004$	$0,93 \pm 0,007^*$	$0,95 \pm 0,012^*$	$0,94 \pm 0,013^*$	$0,94 \pm 0,007^*$
ЭЛФК, %	$56,6 \pm 1,77$	$56,6 \pm 1,26$	$63,3 \pm 1,48^*$	$62,5 \pm 1,59^*$	$59,8 \pm 1,12^*$

Примечание: n – число человек в группе; * - $P \leq 0,05$.

Это отличает кривую изменения ЭЛФК от роста АПК, который является линейным (рис. 1).

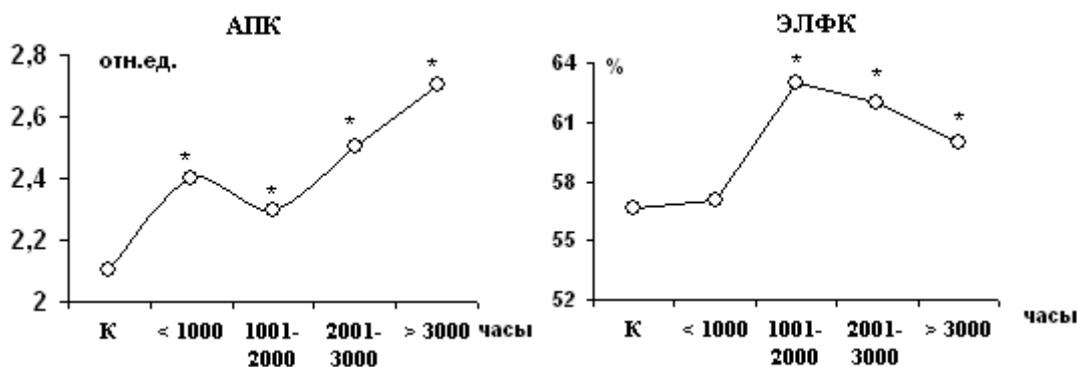


Рис. 1. Адаптационный потенциал кровообращения (АПК) и энтропия лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК) у водолазов с различной продолжительностью подводного стажа. К – контроль. * - $P \leq 0,05$.

В связи с вышеизложенным представляется интересным сопоставить частоты распределения уровней адаптации в группе водолазов, диагностируемых по АПК и ЭЛФК (табл. 6). Как можно убедиться, на диагностической матрице идентификация дозонологических состояний по АПК и ЭЛФК дает близкие результаты. Расхождение касается только испытуемых класса больше 3000 ч.

Таблица 6

Распределение значений адаптационного потенциала кровообращения (АПК) и энтропии лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК) у водолазов на диагностической матрице уровней адаптации организма (%)

Уровень адаптации	Контроль	Подводный стаж, часы			
		< 1000	1001-2000	2001-3000	> 3000
Частоты, диагностируемые по АПК					
Норма	95	92	88	82	50
Напряжение	5	8	12	6	39
Неудовлетворительная адаптация				12	11
Частоты, диагностируемые по ЭЛФК					
Норма	95	88	81	82	86
Напряжение	5	12	19	18	11
Неудовлетворительная адаптация					3

Таким образом, сопоставимость между величиной интегральных показателей на разных этапах хронического стресса является относительной, что объясняется нелинейностью изменений в сравниваемых системах.

Зависимость от интенсивности подводных работ. Соотношение изменений в кардиогемодинамике и периферической крови водолазов в зависимости от интенсивности подводных работ подчинялось тем же закономерностям, что и при продолжительности подводного стажа.

Формирование повышенной постнагрузки на сердце с компенсаторным увеличением расхода энергии на продвижение крови по сосудистому руслу происходило уже при интенсивности подводных работ меньше 100 ч в год. При нагрузке 101-200 ч в год эти изменения сохранялись без дальнейшего прогрессирования. В случае увеличения интенсивности подводных работ до 201-300 ч в год у водолазов развивалась изометрическая гиперфункция сердца и наблюдалась перестройка гемодинамики по гипокинетическому типу. На этом же этапе фактические значения части признаков выходили за рамки должных величин, что указывало на начало разбалансирования системы. Интенсивность подводных работ больше 300 ч в год характеризовалась усугублением нарушений.

Низкое содержание гемоглобина в крови соотносилось с интенсивностью подводных работ меньше 100 и 101-200 ч в год, что соответствовало периоду формирования повышенной постнагрузки на сердце и ее компенсации путем увеличения расхода энергии на продвижение крови по сосудистому руслу. Восстановление содержания гемоглобина в крови и повышение количества эритроцитов осуществлялось в классах 201-300 и больше 300 ч в год, совпадая с этапом развития изометрической гиперфункции сердца, перестройкой гемодинамики по гипокинетическому типу и появлением симптомов рассогласования в системе.

Отклонения в лейкоцитарной формуле, как и увеличение ЭЛФК достигали пика при интенсивности подводных работ 201-300 ч в год, однако в последующем степень изменений снижалась. Соответственно, динамика роста АПК и ЭЛФК имела общий характер в классах интенсивности подводных работ меньше 100, 101-200, 201-300, но не больше 300 ч в год. Подобным образом распределение состояний организма, идентифицируемых по АПК и ЭЛФК, на диагностической матрице совпадало только до класса интенсивности подводных работ 201-300 ч в год.

Применение интегральных показателей периферической крови для оценки уровня адаптации лиц, контактирующих с производными бора

Сравнение жителей Дальнегорска и Владивостока. Дальнегорск - крупный промышленный центр на северо-востоке Приморского края. Существенную роль в загрязнении окружающей среды играют ОАО "Бор", АО "Дальполиметалл", АО "Дальметаллургстрой", а

также предприятия пищевой промышленности. Основные загрязнители – газообразные выбросы "Бора", ТЭЦ, котельных, пыль даптолитовой, силикоопасной руды, взрывчатые газы при наземных взрывах на руднике "Бор" и выхлопные газы автотранспорта. Неблагоприятным природным фактором Дальнегорска является то, что предприятия, дорога и жилая зона расположены в узкой и довольно глубокой долине, по которой вредные выбросы в зависимости от ветра "стелются" в западном или восточном направлении.

В таблице 7 приведены показатели периферической крови жителей Владивостока и Дальнегорска.

Таблица 7

Показатели периферической крови жителей Владивостока и Дальнегорска

Показатель	Владивосток	Дальнегорск
n	89	90
Содержание Hb в крови, г/л	151±1,2	146±1,9
СОЭ, мм/ч	4,0±0,15	4,2±0,26
Число лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,2±0,14	6,2±0,22
Лейкоцитарная формула, %		
Эозинофилы	2,4±0,17	3,1±0,28
Нейтрофилы палочкоядерные	2,0±0,17	4,1±0,29**
сегментоядерные	60,5±0,82	51,9±1,41**
Лимфоциты	31,8±0,75	32,9±1,22
Моноциты	3,2±0,21	7,7±0,49**
ИСЯ, отн.ед.	0,03±0,002	0,08±0,006*

Примечание: n – число человек в группе. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ИСЯ – индекс сдвига ядра (отношение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов). * - $P \leq 0,05$. ** - $P \leq 0,01$.

Как можно убедиться, содержание Hb в крови и величина СОЭ в сравниваемых группах не имели статистически достоверных различий. Вместе с тем, в лейкоцитарной формуле жителей Дальнегорска наблюдалось статистически значимое увеличение доли палочкоядерных нейтрофилов и снижение количества сегментоядерных нейтрофилов, что приводило к росту индекса сдвига ядра (ИСЯ). Другая особенность лейкоцитарной формулы жителей Дальнегорска заключалась в удвоении доли моноцитов. Вместе с тем, все перечисленные флуктуации укладывались в рамки нормативных значений.

Величина ИКУК у жителей Владивостока составляла $0,97 \pm 0,003$, Дальнегорска – $0,95 \pm 0,003$ отн. ед. ($P < 0,01$). Снижение ИКУК указывало на увеличение степени отклонений в совокупности показателей периферической крови. Энтропия лейкоцитарной формулы крови

(ЭЛФК), т.е. неопределенность биосистемы, напротив увеличивалась: Владивосток - $56,6 \pm 0,60$, Дальнегорск – $67,7 \pm 0,82$ % ($P < 0,01$).

Анализ распределения ЭЛФК показал, что величина признака, соответствующая норме (от 56 до 67 %) у жителей Владивостока регистрировалась в 94 %, а Дальнегорска – в 48 % случаев (рис. 3). Состояние напряжения (от 67 до 75 %) идентифицировалось у 6 % жителей Владивостока и 33 % жителей Дальнегорска. Состояние неудовлетворительной адаптации (больше 75 %) была выявлено только у жителей Дальнегорска – 19 % .

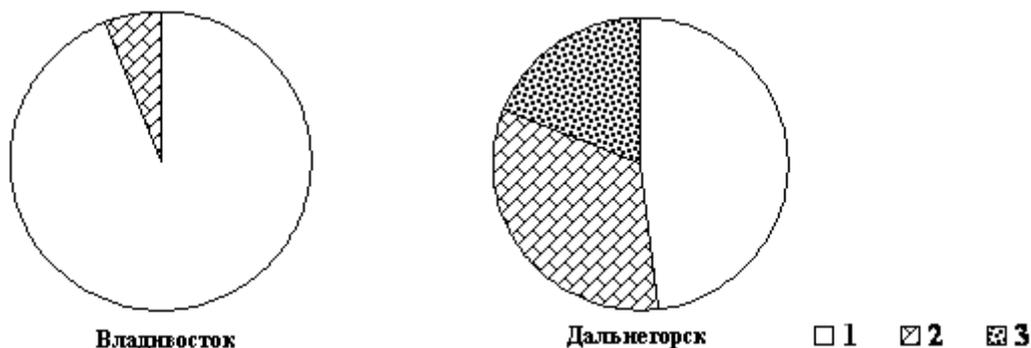


Рис. 2. Распределение жителей Владивостока и Дальнегорска по энтропии лейкоцитарной формулы. 1- норма, 2 – напряжение, 3 – неудовлетворительная адаптация.

Таким образом, хотя изменения в периферической крови жителей Дальнегорска осуществлялись в рамках нормативных значений, увеличение ЭЛФК позволяло дифференцировать уровень их адаптированности по сравнению с жителями Владивостока.

Сравнение рабочих завода «Бор» и жителей Дальнегорска. В состав цеха по производству борной кислоты входят два корпуса. В цехе функционируют два реакционных отделения, три отделения фильтрации, два - кристаллизации, два - сушильных и три участка упаковки. Отделения реакционное, выщелачивания и фильтрации сообщаются друг с другом (в этих помещениях в воздух рабочей зоны выделяются пары серной и борной кислот), но они обособлены от отделений кристаллизации, центрифугирования и сушки, где в воздух рабочей зоны выделяются пары и аэрозоли только борной кислоты. Оба корпуса цеха оборудованы системой общеобменной вытяжной вентиляции. Из токсических веществ, загрязняющих воздушную среду, на ряде рабочих мест обнаружены пары борной и серной кислот, а также аэрозоль борной кислоты.

У рабочих завода «Бор» содержание Hb в крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) были выше, чем у остальных жителей Дальнегорска (табл. 8.).

Итак, различия в периферической крови рабочих завода «Бор» и жителей Дальнегорска выражены в гораздо меньшей степени, чем жителей Владивостока. Это свидетельствовало о том, что даже непрямой контакт достаточен для развития основного комплекса изменений в периферической крови, характерного для интоксикации производными бора. С другой стороны, анализ лейкограммы позволял выявить среди рабочих завода «Бор» значительно большее число лиц с увеличением ЭЛФК, которая использовалась как индикатор уровня адаптированности.

Выводы

1. Кардиогемодинамические преобразования, происходящие в процессе профессиональной деятельности водолазов, сопровождаются снижением концентрации гемоглобина в крови и сдвигом в лейкоцитарной формуле в сторону уменьшения доли сегментоядерных нейтрофилов и увеличения количества моноцитов и лимфоцитов. Несмотря на то, что отклонения в периферической крови осуществляются в рамках нормативных значений, рост величины АПК, наблюдаемый у водолазов, сопряжен с уменьшением ИКУК и увеличением ЭЛФК.
2. В процессе профессиональной деятельности водолазов соотношение между показателями кардиогемодинамики и периферической крови испытывает поэтапные трансформации, скорость развития которых зависима от возраста, продолжительности подводного стажа и интенсивности подводных работ.
3. При всех вариантах группировки материала максимальная амплитуда отклонений в периферической крови приходится на период формирования повышенной постнагрузки на сердце и компенсирующих ее реакций, однако как по мере последующего развития дисбаланса в кардиогемодинамике отмечается нормализация концентрации гемоглобина и снижение степени изменений в лейкоцитарной формуле.
4. В период максимальных отклонений в составе периферической крови увеличение АПК и ЭЛФК осуществляется параллельно, тогда как на поздних этапах выявляется расхождение между продолжающим ростом АПК и тенденцией к нормализации ЭЛФК. Сходные в начале схемы распределения водолазов по уровню адаптации, рассчитанные на основании АПК и ЭЛФК, в дальнейшем перестают совпадать друг с другом.
5. У лиц, проживающих в Дальнегорске, где расположено предприятие по производству борной кислоты, при отклонениях в лейкоцитарной формуле, не выходящих за рамки нормативных значений, величина ИКУК статистически достоверно меньше, а ЭЛФК больше, чем у жителей Владивостока. Доля лиц, у которых по величине ЭЛФК идентифицируются состояния напряжения и неудовлетворительной адаптации, в Дальнегорске существенно выше.

6. Единственным отличием лейкограммы рабочих завода «Бор», непосредственно контактирующих с борной кислотой, от остальных жителей Дальнегогорска является более высокие значения индекса сдвига ядра. С другой стороны, расчет ЭЛФК позволяет выявить среди рабочих завода «Бор» значительно большее количество лиц с неудовлетворительной адаптацией.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать использование расчета интегральных показателей кардиогемодинамики и периферической крови в практике оценки уровня адаптации организма при медицинском освидетельствовании водолазов.
2. При выведении заключений об уровне адаптации принимать во внимание трансформацию взаимосвязей между кардиогемодинамикой и состоянием периферической крови на разных этапах профессиональной деятельности водолазов.
3. Рекомендовать использование расчета интегральных показателей периферической крови для предварительной оценки уровня адаптации населения, проживающего в зонах экологической опасности, особенно в случаях необходимости получения информации о динамике изменений за предыдущие годы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Драгун (Мирошникова) О.Н. Изменения периферической крови у лиц, контактирующих с производными бора // Экология человека. 2000. № 3. С.23-24.
2. Мирошников Е.Г., Мирошникова О.Н., Кириллов О.И. Возрастная динамика показателей сердечно-сосудистой системы водолазов, работающих на малых и средних глубинах // Военно-медицинский журнал. 2006. № 4. С. 56-59.
3. Мирошников Е.Г., Мирошникова О.Н., Кириллов О.И. Показатели красной крови водолазов, работающих на малых и средних глубинах, в зависимости от продолжительности подводного стажа // Экология человека. 2006. № 11. С. 60-62.
4. Драгун (Мирошникова) О.Н. Изменения красной крови у водолазов в зависимости от интенсивности подводного труда // Региональная естественнонаучная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых: Тез. докл. конференции (3-5 декабря 1997 г., Владивосток). Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1997. С. 97.
5. Мирошников Е.Г., Мирошникова О.Н. Содержание гемоглобина и эритроцитов в периферической крови водолазов // Экологические, гуманитарные и спортивные

- аспекты подводной деятельности: Материалы II международной научно-практической конференции. Томск: Изд-во ТГУ, 2002. С.108-113.
6. Кириллов О.И., Мирошников Е.Г., Мирошникова О.Н., Горькавая А.Ю. и др. Исследование механизмов хронического стресса (теоретические и прикладные аспекты) // Фундаментальные науки – медицине: Тез. докл. конференции (2-3 декабря 2004 г., Москва). М.: фирма «Слово», 2004. С. 37-38.
 7. Мирошникова О.Н. Влияние подводного стажа на лейкоцитарную формулу периферической крови водолазов // X всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине»: Тез. докл. конференции (26-27 апреля 2005 г., Казань). Казань: Изд-во «Меддок», 2005. С. 229.
 8. Кириллов О.И., Мирошников Е.Г., Мирошникова О.Н., Горькавая А.Ю. Исследование хронического стресса у водолазов и студенческой молодежи // Научные труды I Съезда физиологов СНГ (19-23 сентября 2005 г., Сочи, Дагомыс). М.: Медицина-здоровье, 2005. Т. 2. С. 231.
 9. Мирошникова О.Н. Влияние подводного стажа на показатели красной крови водолазов, работающих на малых и средних глубинах // XI всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине»: Тез. докл. конференции (26-27 апреля 2006 г., Казань). Казань: Изд-во ЗАО «Новое знание», 2006. С. 216-217.