


На правах рукописи



В печать
Председатель диссертационного
совета 68.1.005.01.

 В. А. Баринов
14 апреля 2026 года

ГАЦУРА
Вера Юрьевна

ВЛИЯНИЕ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ
ЖИРОВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПОЖАРНЫХ

3.3.4. Токсикология
3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

Научные руководители: **Рейнюк Владимир Леонидович**
доктор медицинских наук, доцент
Пятибрат Александр Олегович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Толкач Павел Геннадьевич**
доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра военной токсикологии и медицинской защиты, заместитель начальника кафедры
Мехтиев Сабир Насрединович
доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2026 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 68.1.005.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке и на сайте (<http://www.toxicology.ru>) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 68.1.005.01
доктор медицинских наук, профессор

Луковникова Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Современная индустриализация и резкое увеличение количества населения, проживающего в крупных промышленных городах, определяют высокие экологические риски контаминации стойкими органическими загрязнителями. Одними из основных источников экотоксикантов являются выхлопные газы автомобилей и токсичные продукты сжигания мусора, что характерно для современных мегаполисов [Гладких В.Д., 2020; Софронов Г.А., Александров М.В., 2021; Пильник Е.Н., Дерягина Л.Е., Рейнюк В.Л., Пятибрат А.О., 2023].

Учитывая, что современное строительство не обходится без полимерных и полимерсодержащих отделочных материалов, а также красителей, можно предположить возникновение высокой концентрации оксида и диоксида углерода, диоксиноподобных соединений, гидроцианидов (цианистый водород), оксидов азота, гидрохлоридов и других хлорсодержащих веществ в атмосферном воздухе при городских пожарах [Башарин и др., 2022].

К веществам с высоким кумулятивным эффектом и очень длительным периодом выведения из организма относятся стойкие органические загрязнители, в число которых входят полициклические ароматические углеводороды с конденсированными кольцами (антрацен, фенантрен, бенз(а)пирен, дибензантрацены), галогензамещенные углеводороды (хлорпроизводные углеводороды жирного ряда (трихлорметан, трихлорэтилен, хлороформ) и галогенированные ароматические углеводороды, включая полихлорированные бифенилы), полихлорированные дибензофураны, полихлорированные дибензо-диоксины) [Aldeli N., Murphy D., Hanano A., 2024; Hamza I.S, Jarallah A.L., Mahmoud T.Y., 2023; Beigh S., 2024]. «Диоксины» – тривиальное название полихлорпроизводных дибензодиоксина, первично название данной группы галогензамещенных органических соединений происходит от сокращённого названия наиболее токсичного тетрахлорпроизводного – 2,3,7,8-тетрахлордибензо[b,e]-1,4-диоксина [Черняк Ю.И. и др., 2013; Софронов Г.А. и др., 2019; Chernyak Y.I., Grassman J.A., 2020]. Полихлорированные дибензофураны, имеющие хлорные заместители, по крайней мере, в положениях 2,3,7 и 8 являются намного более токсичными, чем исходный дибензофуран, и имеют химическую структуру и свойства, сходные с полихлорированными дибензодиоксинами [Pohjanvirta R., Viluksela M., 2020; Mathew N., Somanathan A., Tirpude A., et al., 2025]. Именно поэтому в настоящее время термин «диоксины» имеет широкое значение, и в современной действительности это понятие охватывает большое число различных галогензамещенных трициклических кислородсодержащих ксенобиотиков и химических соединений из семейства бифенилов [Черняк Ю.И. и др., 2007; Румак В.С. и др., 2015; Chernyak Y.I. et al., 2016; Софронов Г.А. и др., 2016]. Несмотря на то, что диоксины в основном попадают в организм млекопитающих по пищевой цепи, высокая концентрация в атмосферном воздухе во время пожара, длительное время экспозиции и частое воздействие позволяет им накапливаться в организме пожарных, связываясь с жировой тканью и липидами плазмы крови [Румак В.С. и др., 2015].

Анализ заболеваемости пожарных как лиц, на протяжении длительного времени контактирующих со стойкими органическими загрязнителями в составе токсичных продуктов горения, представленный профессором В.И. Евдокимовым и соавт. (2019), свидетельствует, что заболеваемость пожарных отличается по структуре от средних

значений в популяции жителей больших городов. Так, в отличие от популяционных данных, где среди городских жителей преобладают сердечно-сосудистые заболевания, у пожарных первое место, с большим отрывом, занимают заболевания желудочно-кишечного тракта, четверть из которых приходится на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [Евдокимов В.И., Бобринев Е.В., 2019; Brushlinsky N. et al., 2021]. Поражение печени сопровождается, как правило, нарушением обмена жирорастворимых витаминов, порфиринового обмена и регуляции обмена углеводов инсулином [Бацков С.С., Родионов Г.Г., Муллина Е.В., 2016].

Степень разработанности темы. В настоящее время работы, посвященные влиянию на организм человека токсикантов, образующихся при пожарах, не раскрывают в полной мере механизмы биологического отклика отдельно взятых органно-функциональных систем целостного организма [Алексанин С.С. и др., 2018; Гладких В.Д., 2020]. Некоторые исследователи, оценивая состав токсичных продуктов горения и его влияние на регуляторные системы организма, не учитывают в своих работах [Маркизова Н.Ф. и др., 2019; Фирсов А.Г. и др., 2019] клинические проявления интоксикации диоксиноподобными химическими соединениями.

Несмотря на то, что даже крайне низкие концентрации диоксинов оказывают негативное влияние на метаболические процессы в организме, недостаточно работ посвящено раскрытию механизмов интоксикации у лиц, долгое время контактирующих со стойкими органическими загрязнителями в составе токсичных продуктов горения. В ряде работ отмечено влияние нарушений в составе микробиоты кишечника и иммунных расстройств как звеньев патогенеза, взаимно отягощающих проявления интоксикации при хроническом отравлении диоксинами [Софронов Г.А. и др., 2019].

В процесс формирования и отягощения заболеваний печени при хроническом отравлении диоксинами большой весовой вклад вносит иммуносупрессия, вызываемая диоксинами и проявляющаяся в нарушениях гуморального (снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов IgM-, IgA- и IgG-классов) и клеточного (подавление реакции бласттрансформации лимфоцитов и уменьшение фагоцитарной активности макрофагов) иммунитета.

В своих работах Ю.И. Черняк и соавт. (2002, 2007, 2013) отметил ферментативные нарушения в клетках, связанные с активацией ферментов детоксикации ксенобиотиков, таких как цитохром 450 CYP1A2 через комплекс арил-углеводородных рецепторов с диоксинами, что может приводить к нарушению метаболизма гепатоцитов. Одним из механизмов нарушений состава пристеночной кишечной микробиоты является изменение процессов синтеза и экскреции компонентов желчи, что приводит к нарушениям состава микробиоты и функции органов пищеварительной системы [Chernyuk Y.I., Grassman J.A., 2020]. В то же время избыток бактериального роста компонентов пристеночной кишечной микробиоты приводит к повышению поступления продуктов жизнедеятельности и гниения бактерий в кровоток, что имеет следствием изменения водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия крови, развитие нарушений иммунореактивности (увеличение продукции «провоспалительных» цитокинов, дисрегуляция образования секреторных иммуноглобулинов, в частности sIgA, развитие функциональных расстройств иммунореактивности, в частности проявляющихся в снижении фагоцитарной активности

клеток иммунной системы) [Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Вавилова Т.В., Егай Ю.В., 2025, Romano K.A. et al., 2015].

Работы Г.Г. Родионова и соавт. (2017), а также А.А. Ветошкина и Г.Г. Родионова (2014) посвящены роли микробиоты при формировании различной патологии, что обусловлено широким внедрением инновационных молекулярно-генетических технологий секвенирования ДНК микроорганизмов, которые позволяют идентифицировать многочисленные виды не поддающихся культивированию бактерий [Ветошкин А.А., Родионов Г.Г., 2014].

Учитывая недостаточное количество работ, направленных на изучение комбинированного воздействия на организм пожарных во время пожаротушения стойких органических загрязнителей, входящих в состав токсичных продуктов горения, исследование, в котором изучены патогенетические механизмы формирования и прогрессии заболеваний печени у контингента лиц, страдающих ассоциированными с работой на пожарах профессиональными болезнями, безусловно, актуально.

Цель исследования – совершенствование патогенетически обоснованных подходов диагностики жировой дегенерации печени у пожарных, подвергшихся хроническому воздействию диоксиноподобных соединений, входящих в состав токсичных продуктов горения.

Задачи исследования:

1. Провести оценку структуры заболеваемости, показателей инструментальных методов и лабораторных анализов у лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения и страдающих неалкогольной жировой болезнью печени.

2. Выполнить сравнительную характеристику результатов оценки показателей гематограммы и биохимического статуса, результатов использования инструментальных методов обследования состояния печени, данных по определению состава микробиоты и показателей системы иммунитета у страдающих неалкогольной жировой болезнью печени лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, и у лиц других профессиональных групп.

3. У лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, определить взаимосвязь концентрации диоксинов в липидах крови с состоянием пристеночной кишечной микробиоты.

4. Выявить особенности показателей клеточного и гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции у страдающих жировой дегенерацией печени лиц, которые подвергаются хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения либо являются представителями других профессий.

5. На основании полученных данных разработать прогностические алгоритмы формирования и клинического течения неалкогольной жировой болезнью печени у пожарных, подвергшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения, и у лиц других профессий.

Научная новизна исследования. Впервые определен весовой вклад заболеваний печени в структуру заболеваемости лиц, подвергающихся хроническому воздействию

стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Впервые уточнена этиопатогенетическая роль стойких органических загрязнителей, относимых к полихлорированным дибензо-диоксидам и полихлорированным дибензофуранам, в формировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц, подвергающихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Выявлены особенности патогенеза неалкогольной жировой болезни печени у пожарных, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Проведена сравнительная характеристика результатов определения показателей гематогаммы и биохимического статуса крови, инструментальных методов обследования, показателей состава микробиоты и системы иммунитета у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, и лиц других профессиональных групп, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени. Выявлена взаимосвязь концентрации диоксинов липидов плазмы крови с составом микробиоты у подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения и страдающих НАЖБП лиц. Проведена сравнительная оценка микробиологического статуса микробиоты у пожарных, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей, относимых к полихлорированным дибензо-диоксидам и полихлорированным дибензофуранам в составе токсичных продуктов горения, и у лиц других профессий, одновременно страдающих НАЖБП, с практически здоровыми лицами, подвергавшимся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей данного типа, и лицами других профессий.

Выявлены особенности расстройств клеточного и гуморального иммунитета и нарушения иммунорегуляции у сотрудников, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей, относимых к полихлорированным дибензо-диоксидам и полихлорированным дибензофуранам, в составе токсичных продуктов горения и страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, а также определена взаимосвязь нарушений фенотипического статуса лимфоцитов, изменений уровня сывороточных иммуноглобулинов, расстройств цитокиновой регуляции с концентрацией диоксинов в липидах плазмы крови.

Теоретическая и практическая значимость работы. Раскрыты особенности механизмов формирования жировой дегенерации печени при воздействии стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Результаты исследования существенно дополняют представления о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Определена роль изменений состава микробиоты кишечника в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Установленная взаимосвязь состава микробиоты и концентрации диоксинов в организме раскрывает особенности механизмов формирования неалкогольной жировой болезни печени у лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения.

В интересах практической медицины диагностические мероприятия, проводимые с учетом раскрытых в исследовании особенностей патогенеза неалкогольной жировой болезни

печени при долговременном воздействии на человеческий организм содержащихся в токсичных продуктах горения экотоксикантов, помогут оптимизировать эффективность лечебного процесса, проводимого у лиц соответствующих профессиональных контингентов.

Методология и методы исследования предусматривали использование клинических, физиологических, токсикологических, инструментальных, антропометрических методик, а также физико-химических, биохимических и иммунологических технологий лабораторного анализа.

В исследование включено 246 пациентов мужчин, из них 121 человек – сотрудники Федеральной противопожарной службы Государственной противопожарной службы Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий (далее – ФПС ГПС МЧС России) не менее 5 лет участвующие в пожаротушении и 125 человек – гражданские лица и сотрудники МВД России, не подвергавшиеся влиянию токсических продуктов горения. Возраст лиц обследуемого контингента составил $38,5 \pm 7,5$ лет. Сотрудники ФПС ГПС МЧС России и лица других профессий были разделены на страдающих и не страдающих НАЖБП и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

К группе страдающих НАЖБП относились 63 сотрудника ФПС ГПС МЧС России и 65 лиц других профессий. Группу не страдающих неалкогольной жировой болезнью печени и другими заболеваниями ЖКТ (контроль) составили 58 сотрудников ФПС ГПС МЧС России и 60 лиц других профессий.

Кумулятивный эффект диоксинов у пожарных оценивали в зависимости от стажа работы. Для определения различий механизмов формирования неалкогольной жировой болезни печени, в зависимости от влияния экотоксикантов определяли взаимосвязь концентрации диоксинов в липидах крови с показателями биохимического, клинического анализов крови, параметрами иммунного статуса, составом кишечного микробиома, а также с выраженностью клинических проявлений неалкогольной жировой болезни печени у пожарных.

В работе применен единый методологический подход к выявлению различий в механизмах формирования неалкогольной жировой болезни печени у обследуемых.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пожарных, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, формирование неалкогольной жировой болезни печени непосредственно не связано с изменениями метаболизма углеводов и липидов, а также с увеличением значения индекса массы тела.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается изменениями показателей иммунореактивности и иммунной регуляции у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения.

3. Тяжесть течения неалкогольной жировой болезни печени у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, определяется концентрацией диоксинов в липидах крови и изменениями состава микробиоты кишечника.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов обеспечивается обоснованным дизайном исследования,

корректностью подтверждающих основные выводы и научные положения методов, применявшихся для решения поставленных задач, большим объемом клинических данных, полученных с применением современных инструментальных средств, контролируемые условиями исследований, воспроизводимостью результатов, адекватными методами анализа и статистической обработки результатов. Исследования проводились в рамках выполнения темы НИР «Экспериментальное обоснование предельно допустимого уровня (ПДУ) загрязнения полихлорбифенилами (ПХБ) поверхностей технологического оборудования и строительных конструкций», шифр (ПХБ-ПДУоборудование). Основные теоретические положения и практические результаты работы докладывались на IV Всероссийской научно-практической конференции «Медицина катастроф: обучение, наука и практика» (Москва, 2021г.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022 г.); III Санкт-Петербургском междисциплинарном конгрессе с международным участием «Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания» (ОДИК3-2025) (Санкт-Петербург, 2025 г.).

Внедрение результатов исследования. Данные, полученные в исследовании, используются в практической деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Полученные результаты выполненного исследования внедрены в научную работу и образовательную деятельность указанного учреждения (акт внедрения от 15.09.2025 г.).

Полученные результаты используются в научной и клинической деятельности Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» (акт внедрения от 31.10.2025 г.).

Личный вклад автора заключается в определении концептуального направления исследования, формировании его целей и задач, анализе литературы по теме диссертации. Автором определены критерии включения и исключения обследованных лиц из исследования и у каждого обследуемого получено информированное согласие на участие в исследовании. Автором проанализированы результаты клинических лабораторных и биохимических анализов с последующим формированием заключений по выполненным исследованиям. лично автором. Автором проводилось тестирование обследуемого контингента для оценки физиологического статуса обследованных, статистическая обработка результатов, их анализ и обобщение. Доля автора в разработке идеи и концепции исследования составила – 90 %, в сборе материала – 90 %, в обработке и анализе результатов – 100 %.

Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Федерального бюджетного учреждения науки Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья (протокол заседания № 2021 / 28.2 от 03.02.2021 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в их числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях входящих в перечень ВАК и в международную реферативно-библиографическую базу Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований с обсуждением результатов, заключения, и списка литературы. Диссертация изложена на 185

страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 1 рисунком, список использованной научной литературы содержит 186 источников, в том числе 122 отечественных и 64 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен обзор современной научной литературы по проблеме патогенеза и клинических форм диффузной патологии печени при воздействии на организм диоксинов и диоксиноподобных стойких органических загрязнителей. Во второй главе представлены материалы и методы исследований. В третьей главе представлены результаты сравнительной оценки особенностей патогенеза жировой дегенерации печени токсической и метаболической этиологии. Представлено обобщение полученных результатов в виде обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено в дизайне ретроспективно-проспективного сравнительного клинического исследования. В исследование включено 246 пациентов мужчин, из них 121 человек – сотрудники ФПС ГПС МЧС России и 125 человек – гражданские лица и сотрудники МВД (далее – лица других профессий). Возраст лиц обследуемого контингента варьировал от 31 до 46 лет (средний возраст обследуемого контингента составил $38,5 \pm 7,5$ лет). Все обследуемые сотрудники ФПС ГПС МЧС России имели стаж работ по пожаротушению не менее 5 лет. Среди обследуемых других профессий лица, подвергавшихся влиянию токсических продуктов горения, отсутствовали. Сотрудники ФПС ГПС МЧС России и лица других профессий были разделены на страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (группа 1 – 128 человек) и не страдающих НАЖБП и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (группа 2 – 118 человек).

В группе страдающих НАЖБП оказалось 63 сотрудника ФПС ГПС МЧС России (подгруппа – пожарные 1) и 65 лиц других профессий (подгруппа – контроль 1). В группе не страдающих НАЖБП и другими заболеваниями ЖКТ оказалось 58 сотрудников ФПС ГПС МЧС России (подгруппа – пожарные 2) и 60 лиц других профессий (подгруппа – контроль 2).

Перед включением в исследование проводили опрос по специализированным вопросам, что позволило исключить случаи злоупотребления алкоголем с употреблением более 20 г алкоголя в сутки. В исследование также не включались пациенты с сахарным диабетом 1-го типа и с инсулинозависимым сахарным диабетом 2-го типа. Критериями исключения также являлось наличие онкологических заболеваний и грубой соматической патологии.

Включенные в исследование клинические подгруппы обследованных лиц характеризовались по результатам клинических и антропометрических инструментальных методик, а также дополнительных клинико-лабораторных технологий и методов анализа. Комплексное обследование 146 лиц включало более 3700 показателей с использованием 22 методов обследования.

Основные использованные методы исследования и оценочные критерии. Для антропометрической оценки общей и абдоминальной степени ожирения определяли индекс

массы тела (ИМТ) и отношение длины окружности талии к длине окружности бедер (ОТБ). Ультразвуковую эластометрию ткани печени и динамическую ультразвуковую холецистографию (ДУХГ) проводили, используя аппарат *FibroScan* (Echosens, France).

Содержание диоксинов и полихлорированных бифенилов в липидах крови оценивали методом хроматомасс спектрометрии с помощью хромато-масс-спектрометра высокого разрешения *Finnigan MAT 95 XP – Hewlett-Packard HP 6890 Plus* (фракцию ПХДД/ПХДФ и планарных ПХБ разделяли в колонке фирмы *Phenomenex Zebron – ZB-5*, используя смесь 5 % – фенила с 95 % диметил-полисилоксаном).

Биохимические показатели: содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК), липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы, инсулина, активность ферментов аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в венозной крови определяли с помощью биохимического анализатора *Konelab 30i* (Finland) уровень в крови глюкозы натощак (норма 3,3 – 5,8 ммоль / л) и инсулина (норма 2,0 – 25,0 μ IU / ml) с использованием стандартных наборов фирмы *DRG Elisa* (Germany). Проводили вычисление индекса инсулинорезистентности (ИИР (НОМА- IR)) и коэффициента атерогенности (КА), расчетным методом.

Показатели периферической крови: число эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула; уровень гемоглобина (Hb), СОЭ определяли с помощью автоматического гематологического анализатора «Beckman Coulter LH-500, LH-750»

Показатели иммунитета: число и долю лимфоцитов в венозной крови CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+ CD3–CD19+, CD3–CD20+ определяли методом проточной цитофлюорометрии с многоцветным анализом и использованием безотмывочной технологии на цитометре *Cytomics FC-500 (Navios, Beckman-Coulter, USA)*. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (CD3+CD4+/CD3+CD8+). Содержание иммуноглобулинов IgA-, IgM-, IgG-классов и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) оценивали методом кинетической турбидиметрии на автоматическом анализаторе *Unicel DXC 600 (Beckman-Coulter, USA)*. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) разного размера определяли на микропланшетном спектрофотометре в двухволновом режиме. Цитокины сыворотки крови оценивали с помощью твердофазного (сэндвич, ELISA) иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом фотометре на микропланшетах *ELx800 (Bio Tek, USA)*.

Состав нормальной и условно-патогенной пристеночной кишечной микрофлоры определялся методом газовой хроматографии – масс-спектрометрией соответствующих микробных маркеров на газовом хроматографе *Agilent 7890* с масс-селективным детектором *Agilent 5975C (Agilent Technologies, USA)*.

Методы статистического анализа полученных данных. Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам для персональных ЭВМ («EXCEL», «STATISTICA-6», «SPSS 11.5»).

Для математико-статистической обработки исходных данных:

– рассчитывались коэффициенты асимметрии и эксцесса в стандартизованном виде

для оценки вида распределения; если они были по абсолютной величине больше 2, в этом случае распределение оценивалось как нормальное и далее использовали параметрические методы оценки полученных данных, в другом случае применяли непараметрические методы их оценки;

- расчет параметров вариации признаков (среднее арифметическое значение (\bar{x}), стандартное отклонение (S_x), средняя квадратическая ошибка среднего значения (m_x), 95 % - доверительный интервал истинного значения);

- оценка значимости различий показателей в анализируемых выборках (по t-критерию Стьюдента);

- расчет коэффициента корреляции показателей в анализируемых группах с оценкой его значимости, точности и надежности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура заболеваемости, особенности показателей инструментальных методов и лабораторных данных у обследуемых лиц. Результаты, полученные при углубленном медицинском обследовании пожарных в 1 поликлинике МСЧ МВД по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, свидетельствуют, что у 76 % обследованных лиц были выявлены хронические заболевания. Оказалось, что в структуре заболеваемости у пожарных преобладают болезни органов пищеварения, которые выявлены у 40,1 % обследованных лиц, доля болезней костно-мышечной системы составила 18,3 %, органов дыхания – 11,9 %, заболеваний эндокринной системы – 10,2 %, болезней системы кровообращения – 5 %, болезней нервной системы – 4,5 %, заболеваний органов чувств – 3,8 %, мочеполовых болезней – 1,9 %, других заболеваний – 4,3 %. При этом среди нозологических форм болезней органов пищеварения наиболее часто встречались: хронические гастриты и гастродуодениты – у 29,9 % обследованных лиц, хронический панкреатит – у 21,6 %, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 19,5 %, неалкогольный стеатогепатоз (жировой гепатоз ЖГ) – у 16,8 %, язвенная болезнь – у 5 %, хронический гепатит любой этиологии – 1,6 %.

В тоже время среди обследованных лиц были выявлены только две клинические формы жировой болезни печени: у пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) в 81 % случаев диагностировали неалкогольный стеатогепатоз (НАС), а неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) диагностировали в 19 % случаев. У обследованных лиц, входящих в контрольную подгруппу (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), НАС, а также НАСГ диагностировали соответственно в 87 % и 13 % случаев.

Анализ данных, полученных с помощью эластографии печени, методов морфометрии выраженности ожирения и динамической ультразвуковой холицистографии, свидетельствует о наличии первичного поражения печеночной паренхимы в обеих подгруппах с НАЖБП в форме жировой трансформации ткани печени, при этом эластичность печеночной паренхимы в подгруппе лиц, отнесенных к контролю (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), была достоверно выше, чем у подгруппы пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1), что констатирует у пожарных большую степень поражения печеночной паренхимы при её тканевой трансформации путем фиброзирования. Обращают на себя внимание более низкие значения индекса массы тела (ИМТ) и отношения длины окружности талии к длине

окружности бедер (ОТБ) у пожарных с обеими формами НАЖБП по сравнению с контрольной подгруппой ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей степени ассоциированного с метаболическим синдромом ожирения у отнесенных к контрольной подгруппе лиц.

Результаты, полученные при динамической ультразвуковой холецистографии, свидетельствуют, что у обследованных лиц, являющихся пожарными, диагностировано преобладание гипомоторной дисфункции желчевыделительной системы в сочетании со сладж-синдромом (по критерию уменьшения коэффициента тонуса желчевыделительной системы на 13,4-21,3 %), что является признаком высокой предрасположенности страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) к развитию холецистолитиаза. Выявленные особенности могут объясняться нарушением состава желчи в сочетании с ее физико-химической нестабильностью из-за поражения печени у страдающих НАЖБП пожарных.

Сравнительная характеристика показателей гемограммы и иммунного статуса у обследуемых лиц. В обеих подгруппах страдающих НАЖБП определялись гипопластические изменения эритроцитов и гемоглобина в сравнении с обследованными лицами из подгрупп без заболеваний ЖКТ.

Содержание гемоглобина в эритроцитах страдающих НАЖБП пожарных ($121 \pm 0,8$ г/л) в сравнении с пожарными без заболеваний ЖКТ было снижено на 26 %. При сравнении уровня гемоглобина в эритроцитах лиц других профессий, страдающих НАЖБП ($123 \pm 0,8$ г/л) и не страдающих заболеваниями ЖКТ, было выявлено снижение уровня гемоглобина на 21 %.

Применительно к оценке количества эритроцитов у представителей аналогичных подгрупп обследованных лиц уменьшение числа эритроцитов у страдающих НАЖБП пожарных ($4,2 \pm 0,4 \text{ N} \times 10^{12}/\text{л}$) было снижено на 29 % в сравнении с пожарными без заболеваний ЖКТ, а количество эритроцитов у страдающих НАЖБП лиц других профессий ($4,4 \pm 0,3 \text{ N} \times 10^{12}/\text{л}$) в сравнении с аналогичными лицами без заболеваний ЖКТ было снижено на 32 % ($p < 0,05$). Следовательно, наличие НАЖБП у обследованных лиц, подверженных и не подверженных воздействию продуктов горения, приводит к развитию у этих лиц гипохромной анемии средней степени выраженности.

Количество лейкоцитов во всех подгруппах обследованных лиц (особенно среди страдающих НАЖБП лиц) имело тенденцию к увеличению и составляло: в подгруппе страдающих НАЖБП пожарных – ($8,9 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$); в подгруппе страдающих НАЖБП лиц других профессий – ($9,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$); в подгруппе не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных – ($6,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$); в подгруппе не страдающих заболеваниями ЖКТ лиц других профессий – ($6,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$). Видно, что наличие НАЖБП как у лиц, подверженных воздействию продуктов горения, так и у лиц, не подверженных воздействию продуктов горения, приводит к существенному лейкоцитозу, так как количество лейкоцитов у обследуемых лиц данной группы на 25-74 % выше аналогичного показателя у не страдающих заболеваниями ЖКТ обследованных лиц.

При определении лейкоцитарной формулы установлена тенденция к развитию моноцитоза и эозинофилии, а также относительной лимфопении у обследованных лиц, которые страдают НАЖБП, в сравнении с не страдающими заболеваниями ЖКТ лицами. Стоит отметить, что, доля эозинофилов в подгруппе пожарных с НАЖБП была в 1,6 раз

выше, чем в подгруппе контроля с НАЖБП, а у пожарных без заболеваний ЖКТ – в 2,1 раза выше, чем у лиц аналогичной контрольной подгруппы. Это может свидетельствовать о сенсibilизации организма в ответ на воздействие стойких органических загрязнителей в составе продуктов горения и наличии хронического токсического процесса у пожарных.

У всех страдающих НАЖБП обследуемых пациентов определялось снижение доли лимфоцитов: у пожарных – $15,4 \pm 1,7$ %; в группе обследованных лиц других профессий – $19,9 \pm 1,8$ %). Выраженность относительной лимфопении у страдающих НАЖБП пожарных в 1,3 раза превышала относительную лимфопению у страдающих НАЖБП лиц из контрольной подгруппы. Описанные изменения лейкоцитарной формулы у страдающих и не страдающих НАЖБП пожарных и обследованных лиц других профессий на фоне тенденции к лейкоцитозу свидетельствуют о наличии у страдающих НАЖБП пожарных признаков дисфункции иммунной системы двух модальностей: сопутствующего системному воспалительному ответу лейкоцитоза (иммуноактивационный признак) и ограничивающей его проявления относительной лимфопении (иммунодепрессивный признак). Очевидно, что воздействие содержащих в продуктах горения стойких органических загрязнителей, вероятно, являющихся иммунотоксикантами, увеличивает выраженность именно иммунодепрессивного признака у пожарных с НАЖБП.

Результаты сравнительной характеристики показателей клеточного иммунитета у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения, свидетельствуют, что обследуемые пожарные характеризовались снижением доли Т-лимфоцитов относительно лиц аналогичных подгрупп других профессий, пожарные с НАЖБП в 1,74 раза и без заболеваний ЖКТ в 1,15 раза; Т-лимфоцитов хелперов (в 1,42 и 1,07 раза, соответственно), Т-лимфоцитов киллеров (в 1,33 и 1,15 раза, соответственно), В-лимфоцитов (в 1,14 и 1,37 раза, соответственно), НК-лимфоцитов (в 1,34 и 1,45 раза, соответственно), что свидетельствует о развитии относительной Т-лимфопении.

Результаты сравнительной оценки показателей гуморального и врожденного иммунитета у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения, свидетельствуют, что у страдающих НАЖБП обеих подгрупп выявлено достоверное снижение ($p < 0,05$) в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM- и IgA-классов по отношению к лицам обеих подгрупп, не страдающих заболеваниями ЖКТ (IgM-класса – в 1,2 раза, IgA-класса – в 2,9 раза; IgM-класса – в 1,2 раза, IgA-класса – в 1,9 раза). При этом уровень в сыворотке крови иммуноглобулина IgG-класса у страдающих НАЖБП пожарных был в 1,4 раза выше, чем у не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных, а у страдающих НАЖБП представителей других профессий уровень этого класса сывороточных иммуноглобулинов был в 1,6 раз ниже, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы.

Определено также достоверное снижение в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM- и IgA-классов у подверженных хроническому воздействию токсических продуктов горения пожарных относительно аналогичных подгрупп сравнения. При этом уровень в сыворотке крови иммуноглобулина IgG-класса у страдающих НАЖБП пожарных был в 1,9 раза выше, чем у страдающих НАЖБП представителей других профессий, а у не страдающих

заболеваниями ЖКТ пожарных этот показатель уровня сывороточного иммуноглобулина IgG-класса был в 1,2 раза ниже, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы.

Для иммуноглобулина IgA-класса (как у сывороточного его типа, так и у растворимой секреторной формы – sIgA) характерна функция изоляции микроорганизмов при обеспечении местного иммунитета ЖКТ. Выявленный дефицит иммуноглобулинов этого класса у пожарных (как страдающих НАЖБП, так и не больных заболеваниями ЖКТ) свидетельствует, что у соответствующего контингента обследованных лиц нарушено противодействие антител как компонента гуморального противоиного иммунитета комменсальной микробиоте. В подгруппе пожарных больных НАЖБП при исследовании показателей гуморального иммунитета отмечено также повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) всех плотностей, которые представлены комплексами антигена, антитела и одного из компонентов комплемента.

Результаты оценки врожденного иммунитета показали, что у пожарных обеих подгрупп, при сравнении с соответствующими подгруппами лиц других профессий цитотоксическая активность НК-клеток оказалась сниженной (на 20 % и 25 %, соответственно), что является функциональным признаком развития иммунодепрессии после хронического воздействия содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей на клеточную компоненту врожденной иммунореактивности. Несмотря на то, что другие определенные при исследовании иммунного статуса показатели врожденного иммунитета во всех подгруппах обследованных лиц не выходят за границы референсных значений, у пожарных с НАЖБП в отличие от подгруппы работающих в других профессиях больных НАЖБП было зафиксировано незначительное снижение всех показателей эффективности фагоцитоза: ФИ – в 1,2 раза, ФП – в 1,04 раза, ПЗФ – в 1,4 раза и повышение на 51 % концентрации фактора комплемента С3а, что является признаком уменьшения функциональной активности фагоцитирующих клеток.

Результаты анализа цитокинового профиля свидетельствуют, что у пожарных с НАЖБП, в сравнении с лицами также больными НАЖБП, другой специальности, был достоверно снижен уровень в циркуляции большинства из обычно определяемых цитокинов: «провоспалительных» (иммуноактивационных цитокинов) – IL-6 (на 65 %, $p < 0,05$), IFN α (на 7 %, $p < 0,05$); интеграционно-регуляторного (иммуноактивационного) цитокина – IFN γ (на 26 %, $p < 0,05$); «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-10 (на 62 %, $p < 0,05$), IL-4 (на 39 %, $p < 0,05$). Так же, у описанных выше подгрупп обследованных лиц был достоверно повышен уровень классических «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – TNF α (на 23 %, $p < 0,05$), IL-1 β (на 18 %, $p < 0,05$), IL-8 (на 48 %, $p < 0,05$). Анализ особенностей цитокиновой регуляции иммунореактивности свидетельствует о том, что, вероятно, содержащиеся токсиканты продукты горения негативно влияют на продукцию лимфоцитами и макрофагами основных цитокинов и формируют дисбаланс цитокиновой регуляции без явных признаков активации цитокинами либо избыточной иммуноактивационной, либо иммуносупрессорной иммунореактивности. Показатели уровней цитокинов в подгруппе, не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных в сравнении с соответствующей контрольной подгруппой, в основном повторяют вышеописанную тенденцию (при этом количественно менее выраженную) формирования дисбаланса цитокиновой регуляции иммунореактивности при воздействии обладающих

иммунотоксичностью продуктов горения. Сравнение цитокиновых профилей у обследованных лиц группы страдающих НАЖБП, с цитокиновыми профилями обследованных лиц из группы не страдающих заболеваниями ЖКТ, свидетельствует о более высоких уровнях в сыворотках крови у обследованных, страдающих НАЖБП, «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, и, наоборот, о более низких уровнях «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-4, IL-10 и интеграционно-регуляторного цитокина IFN γ , чем у обследованных лиц, не страдающих заболеваниями ЖКТ, что свидетельствует о наличии при клинической форме НАЖБП – неалкогольном стеатогепатите у обследованных лиц активационной (вероятно, в форме системного воспалительного ответа) модальности в цитокиновой иммунорегуляции.

Исследование состояния метаболических показателей. Показатели активности «гепатоспецифических» внутриклеточных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП) у страдающих НАЖБП пожарных имели значения достоверно более высокие ($p < 0,001$), чем у больных НАЖБП в контрольной подгруппе, в частности, активность АлАТ ($68,7 \pm 0,6$ ЕД/л) у пожарных на 15% превышала значения, полученные у больных других профессий, что свидетельствует о большем поражении гепатоцитов паренхимы печени и манифестируется фактом наличия биохимических проявлений синдромов цитолиза и холестаза. Показатели активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП у не страдающих НАЖБП пожарных были весьма существенно (АлАТ на 51 %, АсАТ на 108 %, ЩФ на 96 %, ГГТП на 352 %) выше, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы. Однако практически по всем «гепатоспецифическим ферментам» содержание этих ферментов в сыворотке крови не страдающих НАЖБП пожарных было в два раза ниже, чем у страдающих НАЖБП пожарных, что свидетельствует о большей выраженности синдромов цитолиза и холестаза у страдающих НАЖБП пожарных. При интерпретации в зависимости от концентрации диоксинов биохимического анализа крови обращает на себя внимание повышение показателей печёночных ферментов у пожарных с увеличением концентрации данных экотоксикантов, причем как у больных, так и у здоровых. Если при концентрации диоксинов липидов крови ниже 100 пг/г липидов показатели печёночных ферментов сопоставимы с представителями других профессий страдающих НАЖБП, то при более высоких концентрациях наблюдается достоверно более высокие значения. Эти закономерности характерны и для пожарных не страдающих НАЖБП. В тоже время показатели общего холестерина и коэффициента атерогенности у пожарных с НАЖБП достоверно ниже, чем у больных НАЖБП других профессий и не значительно отличаются от показателей характерных для не страдающих НАЖБП пожарных.

Эти особенности показывают зависимость тяжести заболевания от концентрации диоксинов, а также о различающихся механизмах формирования НАЖБП.

Изучение взаимосвязи содержания диоксинов в липидах крови и состояния резидентной микробной ассоциации кишечника. Данные, полученные при анализе содержания диоксинов, фуранов и диоксиноподобных ПХБ, WHO-TEQ в крови сотрудников ФПС ГПС МЧС России ($518,3 \pm 5,1$ пг/г липидов), свидетельствуют о повышении суммарного содержания (концентрации) диоксинов и диоксиноподобных химических соединений в липидах крови в 16 раз, относительно контрольной группы ($32,7 \pm 2,1$ пг/г

липидов). В подгруппе пожарных с содержанием диоксинов более 350 пг/г липидов, снижение содержания микроорганизмов, обычно относимых к нормальной микрофлоре: бифидобактерий, эубактерий и лактобактерий было более заметно и достоверно отличалось ($p < 0,05$) от содержания этих микроорганизмов у лиц с меньшим уровнем диоксинов липидов крови. В тоже время у пожарных, входящих в эту подгруппу (> 350 пг/г липидов имело $n=43$ пожарных) в составе их микробиоты определялись достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели содержания микроорганизмов, относимых к условно-патогенной микрофлоре: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophylus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Enterobacteriaceae (E. coli)*, *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Mycobacterium/ Candida* в сравнении с представителями пожарных с меньшей концентрацией диоксинов липидов крови, а также с лицами других профессий (таблица 1).

Таблица 1 – Взаимосвязь состояния микробиоты (ОСТ 91500.11.0004-2003) с содержанием диоксинов в крови сотрудников ФПС ГПС МЧС России и представителей контрольной группы (WHO_{PCDD/F,PCB-TEQ})

Показатель, кл/г $\times 10^5$	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Пожарные, n=121			Контроль, n=60
	≤ 100 пг/г липидов, n=41	101-350 пг/г липидов, n=37	> 350 пг/г липидов, n=43	≤ 55 пг/г липидов, n=60
<i>Bifidobacterium</i>	1978,2 \pm 23,6*	1625,3 \pm 21,3*#	1234,6 \pm 19,5*#	54537,6 \pm 86,3
<i>Lactobacillus</i>	3981,6 \pm 12,3	3572,4 \pm 15,6*#	2754,2 \pm 16,4*#	6058,9 \pm 84,2
<i>Bacteroides fragilis</i>	482,3 \pm 3,9*	681 \pm 4,2*#	972,6 \pm 7,3*#	92,4 \pm 2,3
<i>Fusobacterium/</i> <i>Haemophylus</i>	139,8 \pm 2,6*	173,3 \pm 3,4*#	218,4 \pm 3,8*#	34,5 \pm 1,5
<i>Eubacterium/</i> <i>Cl. Coocoides</i>	4643,2 \pm 24,3*	4153 \pm 19,7*#	3476,5 \pm 21,5*#	6565,7 \pm 71,4
<i>Eubacterium</i>	31,4 \pm 1,3*	27,4 \pm 1,5*#	24,8 \pm 1,2*#	75,6 \pm 2,5
<i>Peptostreptococcus</i> <i>anaerobius (Gr. 1)</i>	383,5 \pm 3,9*	576,5 \pm 4,2*#	872,1 \pm 7,5*#	128,4 \pm 12,3
<i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>	98,6 \pm 2,4*	448,2 \pm 7,6*#	836,2 \pm 9,3*#	304,7 \pm 28,7
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>(E. coli)</i>	49,5 \pm 1,3*	56,7 \pm 1,5*#	64,8 \pm 1,4*#	0
<i>Enterococcus</i>	69,7 \pm 2,7*	192,9 \pm 4,6*#	342,4 \pm 3,9*#	132,7 \pm 9,3
<i>Staphylococcus</i> <i>intermedius</i>	489,3 \pm 11,9*	2375,5 \pm 28,3*#	4534,7 \pm 32,7*#	1612 \pm 98,4
<i>Bacillus cereus</i>	132,5 \pm 3,8*	196,3 \pm 3,2*#	281,4 \pm 2,9*#	101,9 \pm 8,7
<i>Bacillus</i> <i>megaterium</i>	4243,4 \pm 36,2*	4927,8 \pm 42,1*#	5632,7 \pm 39,7*#	3181,4 \pm 87,8
<i>Mycobacterium/</i> <i>Candida</i>	152,6 \pm 3,7*	224,4 \pm 3,5*	287,3 \pm 3,4*	0

Примечание: * – различия у лиц из сборной группы пожарных относительно лиц из сборной группы контроля статистически достоверны $p < 0,05$; # – различия по сравнению с лицами из группы пожарных, имеющих концентрацию диоксинов липидов крови (WHO_{PCDD/F,PCB-TEQ}) ≤ 100 пг/г липидов, статистически достоверны, $p < 0,05$.

Результаты дополнительной статистической обработки: двухфакторный дисперсионный анализ. По результатам статистической обработки зависимости степени чувствительности к контролируемым факторам исследуемые показатели могут быть объединены в несколько групп:

- зависящие в основном от формирования НАЖБП (чувствительные к нарушениям углеводного и жирового обмена) – в порядке снижения детерминированности КА (0,97), АлАТ (0,93), ХС-ЛПВП (0,76), ХС (0,75), глюкоза (0,66);

- зависящие от особенностей деятельности (участие в тушении пожаров) – диоксины крови (0,97), сапрофитная микрофлора (0,91);

- преимущественно зависящие от случайных факторов (при этом не зависящие от контролируемых факторов) – возраст (0,97), НЭЖК (0,65), ОТБ (0,44);

- зависящие от обоих контролируемых факторов примерно в равной степени (контролируемые факторы влияют независимо друг от друга, без выраженного взаимодействия) – инсулин, ИМТ;

- чувствительные к нарушениям метаболизма при комбинированном воздействии (взаимодействии): облигатная микрофлора, ХС-ЛПНП, АСТ, ИР, ТГ.

Так как двухфакторный дисперсионный анализ показал, что уровень диоксинов в крови высоко достоверно ($p=7*10^{-285}$) и практически полностью (коэффициент детерминации $D=0,97$) зависит от характера деятельности обследуемых лиц, был выполнен частотный анализ встречаемости значений их концентрации в 2 группах – пожарных и иных специалистов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Частотные (А) и кумулятивные (Б) кривые встречаемости значений концентрации диоксинов в крови обследуемых лиц.

Данные рисунка 1 показывают, что диапазон значений концентрации диоксинов в группах участвующих и не участвующих в тушении пожаров принципиально отличается – у участников тушения пожаров он в 10 и более раз выше, что свидетельствует о принципиально важной роли диоксиноподобных продуктов горения в характеристике профессиональных вредностей участников тушения пожаров. Кроме того, обращает на себя внимание, что в обеих группах частотные кривые имеют двугорбый вид, причем правая волна, относящаяся к более высоким значениям уровня диоксинов, исключительно (в 100%

случаях) связана с обследуемыми с диагностированной жировой патологией печени. Однофакторный дисперсионный анализ показал статистическую значимость наличия НАЖБП в повышении концентрации диоксинов в крови, что, с учетом высокой липотропности этих соединений, подтверждает формирование у таких лиц жирового депо диоксинов.

Разработка прогностических алгоритмов формирования и клинического течения НАЖБП у пожарных и лиц других профессий. Результаты, полученные при анализе лабораторных и инструментальных показателей пожарных и лиц других профессий, свидетельствуют о наличии, по крайней мере, двух различных механизмов формирования НАЖБП. Первый, классический механизм, обусловлен превалированием влияния метаболических нарушений на фоне увеличения индекса массы тела. Второй механизм обусловлен преобладанием в патогенезе влияния хронического воздействия экотоксикантов, содержащихся в составе продуктов горения и поступающих в организм пожарных при выполнении ими профессиональных задач по пожаротушению.

Анализ полученных данных показал, что из всех использованных при проведении исследования показателей и критериев для характеристики механизмов развития и углубления жировой дегенерации печени могут быть использованы шесть критериев: концентрация триглицеридов (ТГ), активность аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), коэффициент атерогенности (КА), индекс инсулинорезистентности (ИИР (НОМА-IR)), индекс массы тела (ИМТ) и критерий уровня облигатного микробиома (таблица 2).

Таблица 2 – Средние показатели наиболее информативных признаков использованных в дискриминантной функции

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
АлАТ, ЕД/л	68,7 ± 0,6 ^{#*}	59,6 ± 0,4	32,2 ± 0,6	21,2 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	2,62 ± 0,03*	2,54 ± 0,03	2,37 ± 0,06	1,25 ± 0,03
ИИР (НОМА-IR)	5,12 ± 0,06*	5,96 ± 0,04	3,79 ± 0,05*	2,32 ± 0,06
КА	1,92 ± 0,03*	3,2 ± 0,04	1,84 ± 0,02	1,32 ± 0,05
ИМТ	25,4 ± 2,6	36,3 ± 4,2	24,5 ± 2,5	26,6 ± 3,1
Облигатная микрофлора, сумма	8524,5 ± 52,7 ^{#*}	15932,7 ± 61,4*	10117,8 ± 71,5*	20342,7 ± 83,6

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП (подгруппа – контроль 1) статистически достоверны, $p < 0,001$; [#] – различия относительно лиц из подгруппы пожарных без заболеваний ЖКТ (подгруппа – пожарные 2) статистически достоверны, $p < 0,001$.

Значения коэффициентов дискриминантной функции для страдающих НАЖБП лиц представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Значения коэффициентов дискриминантных функций Фишера, для распознавания лиц, относимых к группе 1 (токсический механизм) и группе 2 (метаболический механизм), среди страдающих НАЖБП контингента обследованных лиц

Показатель	Значения коэффициентов	
	p=0,79219	p=0,80781
АлАТ	459,8	408,4
ТГ	7325,2	7175,3
ИИР	-203,0	-179,6
КА	337,1	369,4
ИМТ	215,2	285,8
ОМ	1,5	1,8
Константа	-34729,0	-36213,6

В варианте расчета дискриминантной функции информативность оказалась достаточно высокой – 75% ($p < 0.001$).

В данном случае:

1) $F(\text{tox}) = 459,8X_1 + 7325,2X_2 - 203,0X_3 + 337,1X_4 + 215,2X_5 + 1,5X_6 - 34729,0$ (для группы 1);

2) $F(\text{met}) = 408,4X_1 + 7175,3X_2 - 179,6X_3 + 369,4X_4 + 285,8X_5 + 1,8X_6 - 36213,6$ (для группы 2),

где X_1 – АлАТ; X_2 – ТГ; X_3 – ИИР; X_4 – КА; X_5 – ИМТ; X_6 – ОМ.

При значении дискриминантной функции $F(\text{tox}) > F(\text{met})$, следует относить обследуемого к группе с преимущественно токсикологическими механизмами формирования жировой дегенерации печени, и, наоборот, при $F(\text{met}) > F(\text{tox})$, – к группе лиц с преимущественно метаболическим механизмом формирования жировой дегенерации печени.

Разработанные решающие правила дифференциации групп с использованием показателей липидного спектра, биохимических показателей, антропометрических данных ожирения и критериев состояния пристеночной микробной ассоциации кишечника обеспечивает точность прогноза более 75%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги работы. Результаты проведенного исследования и установленные закономерности позволили выявить наличие двух различных механизмов формирования и прогрессирования жировой дегенерации печени у обследованного контингента лиц. Первый механизм, который можно определить как классический или метаболический, обусловлен превалированием в патогенезе жировой дегенерации тканей печени нарушений обмена углеводов и липидов с развитием феномена инсулинорезистентности и проявлений ожирения по висцеральному типу. Второй механизм формирования и прогрессирования жировой дегенерации печеночной паренхимы у обследованных лиц, профессионально выполняющих обязанности по тушению пожаров – пожарных, может быть обусловлен преобладанием в патогенезе жировой дегенерации печени (как основного морфо-функционального эквивалента НАЖБП) феномена гепатотоксичности содержащихся в продуктах горения экотоксикантов – диоксина и диоксиноподобных полихлорированных бифенилов, полихлорированных дибензофуранов.

В тоже время клиническая картина развивающейся и прогрессирующей жировой дегенерации печеночной паренхимы у пожарных не позволяет дифференцировать превалирующий механизм формирования и прогрессирования печеночной патологии. Для повышения эффективности дифференциальной диагностики патологии печени по превалирующему патогенетическому механизму целесообразно разработать соответствующий алгоритм определения у конкретных лиц значимости в патогенезе тех или иных этиопатогенетических факторов, что позволит назначать пациентам и более эффективную патогенетическую терапию. Для решения этой задачи в ходе выполнения диссертационного исследования рассмотрены две генеральные совокупности показателей, определяющие морфофункциональное состояние организма и характеризующие подгруппы обследованных лиц в процессе развития и прогрессирования патологии печени.

В процессе разработки прогностического алгоритма, позволяющего относить по ряду выявленных признаков каждый конкретный клинический случай заболевания НАЖБП у обследованных лиц к преимущественно развивающемуся по метаболическому или же токсическому механизму, провели дискриминантный анализ ряда показателей. Анализ результатов определения критериев липидного спектра, показателей биохимического гомеостаза клеток, антропометрических данных ожирения, параметров иммунного статуса и состояния пристеночной микробной ассоциации кишечника позволил выбрать ряд наиболее информативные критериев для выявления превалирующего механизма формирования и прогрессирования НАЖБП у обследуемых лиц. Этими критериями оказались следующие показатели: концентрация ТГ, активность АлАТ, коэффициент атерогенности, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), индекс массы тела и состояние облигатных микроорганизмов.

Перечисленные наиболее информативные критерии отбирали с использованием методов корреляционного анализа и уточняли с помощью методов дискриминантного анализа (основанного на применении для оценок значений коэффициентов дискриминантных функций Фишера). Далее с помощью подходов и методов корреляционного анализа отбирали показатели, демонстрирующие наиболее сильные корреляционные взаимосвязи. Установленные наиболее сильные взаимосвязи между показателями служили основанием разработки алгоритма, позволяющего дифференцировать у обследованных лиц различные механизмы формирования и прогрессирования жировой дегенерации печени как морфофункционального эквивалента НАЖБП.

Данные, полученные с помощью дискриминантного анализа у больных НАЖБП, свидетельствуют о наибольшем весовом вкладе уровня облигатного микробиома в выборе механизма формирования жировой дегенерации печени у обследованных лиц.

В связи с научно обоснованным повышением эффективности дифференциальной диагностики при использовании разработанного прогностического алгоритма формирования и клинического течения жировой болезни печени, продемонстрировано целесообразность его использования при обследовании контингентов лиц с этой патологией печени.

Перспективы дальнейшей разработки темы настоящего исследования заключаются в совместных научных разработках терапевтов и токсикологов по совершенствованию подходов профилактики, диагностики и терапии неалкогольной жировой болезни печени с

учетом роли экотоксикантов в этиопатогенезе данного заболевания и развитии различных клинических форм его протекания.

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваний у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта, которые определяются в 40,1% случаев, среди заболеваний желудочно-кишечного тракта в 18,4 % диагностируется неалкогольная жировая болезнь печени.

2. У лиц, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, по результатам ультразвуковой эластографии неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется более низкой эластичностью ткани печени в связи с большей выраженностью фиброзированием печеночной паренхимы. Однако при этом было выявлено уменьшение антропометрических показателей выраженности общего ожирения (в частности, уменьшено значение индекса массы тела обследованного лица), чем в подгруппе страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, представленных другими профессиями.

3. По данным динамической ультразвуковой холангиографии (по значениям коэффициента тонуса желчевыводящих путей) у части контингента обследованных лиц выявлены нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. При этом у обследованных лиц, являющихся пожарными, диагностировано преобладание гипомоторной дисфункции желчевыводительной системы в сочетании со сладж-синдромом (по критерию уменьшения коэффициента тонуса желчевыводительной системы), что является признаком высокой предрасположенности пожарных страдающих неалкогольной жировой болезнью печени к развитию холецистолитиаза.

4. Содержание гепатоспецифических ферментов (АлАт, АсАТ, ЩФ, ГГТП) у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения существенно выше, чем у лиц не подвергавшихся данному воздействию. При этом содержание АлАТ у страдающих неалкогольной жировой болезнью печени лиц, подвергавшихся долговременному воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, определялось на 15% выше, чем у больных неалкогольной жировой болезнью печени из контрольной подгруппы, что свидетельствует о большем поражении у пожарных паренхимы печени, манифестируемым синдромом цитолиза. Концентрация инсулина и соответственно показатели индекса инсулинорезистентности достоверно ниже в подгруппе больных неалкогольной жировой болезнью печени лиц, подвергавшихся долговременному воздействию экотоксикантов, чем у лиц страдающих неалкогольной жировой болезнью печени контрольной подгруппы, не подвергавшихся подобному воздействию.

5. Для пожарных, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени и лиц других профессий характерно развитие вторичной дисфункции иммунной системы двух модальностей – иммуноактивационной в виде: тенденции к токсикогенному лейкоцитозу ($(8,9 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$ в подгруппе страдающих неалкогольной жировой болезнью печени пожарных и $(9,5 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$ и в подгруппе страдающих неалкогольной жировой болезнью печени лиц других профессий), тенденции к развитию моноцитоза и эозинофилии; иммунодепрессивной в виде: развития относительных лимфопений как по общему типу, так

и субпопуляционных типов – Т-лимфопении, лимфопений по Т-хелперам, Т-киллерам, NK-клеткам и В-лимфоцитам; снижения сывороточных уровней иммуноглобулинов IgM- и IgA-классов; снижения цитотоксической активности NK-клеток и фагоцитарной активности фагоцитов.

6. Основным проявлением изменения клеточной иммунореактивности у лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени и подвергавшихся воздействию содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей, оказалось формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов в форме субпопуляционных относительных лимфопений по Т-лимфоцитам (CD3+фенотип), Т-лимфоцитам хелперам (CD3+ CD4+фенотип), Т-лимфоцитам киллерам (CD3+CD8+фенотип), В-лимфоцитам (CD3–CD19+фенотип) и NK-клеткам (CD3–CD16+CD56+фенотип), что является очевидным проявлением развития у этой категории обследованных лиц приобретенной (вторичной) дисфункции иммунной системы с фенотипическими признаками иммунодепрессии, которая по Т-клеточной составляющей адаптивного иммунитета была более выражена у страдающих неалкогольной жировой болезнью печени пожарных в их сравнении с пожарными без заболеваний ЖКТ.

7. Уровни иммуноглобулинов IgM-, IgA-классов и sIgA в сыворотке крови лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени и подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, значительно снижены относительно всех прочих подгрупп обследованных лиц. В тоже время содержание в сыворотке крови IgG-класса иммуноглобулинов у данных лиц было значительно повышенным в сравнении с прочими подгруппами обследованных лиц. Дисиммуноглобулинемия данного типа является гуморальным компонентом дисфункции иммунной системы у страдающих неалкогольной жировой болезнью печени пожарных.

8. При изучении цитокиновых профилей в группах и подгруппах обследованных лиц при воздействии на обследованных обладающих иммунотоксичностью продуктов горения обнаружены признаки формирования дисбаланса цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности. Сравнение цитокиновых профилей у лиц, включенных в группу страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, с цитокиновыми профилями лиц, отнесенных к группе не страдающих заболеваниями ЖКТ, свидетельствует о более высоких уровнях в сыворотках крови у страдающих неалкогольной жировой болезнью печени обследованных лиц «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, и, наоборот, о более низких уровнях «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-4, IL-10 и интеграционно-регуляторного цитокина IFN γ , что свидетельствует о наличии при клинической форме неалкогольной жировой болезни печени – неалкогольном стеатогепатите у обследованных лиц активационной (вероятно, в форме системного воспалительного ответа) модальности в цитокиновой иммунорегуляции.

9. Концентрации диоксинов липидов крови у лиц входящих в группу, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, повышены в 16 раз относительно лиц из контрольной группы. У подгруппы пожарных – сотрудников ФПС ГПС МЧС России с содержанием диоксинов более 350 пг/г липидов, снижение концентрации представителей нормальной микрофлоры: бифидобактерий, эубактерий и лактобактерий

более выражено, чем в подгруппах пожарных с меньшей концентрацией диоксинов липидов крови. Одновременно в этой подгруппе обследованных лиц определялись достоверно более высокие показатели представителей условно-патогенной микрофлоры кишечника: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Enterobacteriaceae (E. coli)*, *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Mycobacterium/Candida* относительно подгруппы пожарных с меньшей концентрацией диоксинов липидов крови, а также лиц из контрольной группы.

10. Более чем у половины у обследованных лиц, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения и имеющих клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени, при выраженном дисбиозе в составе микроорганизмов повышено общее количество микробных маркеров в крови. При этом основные изменения состава микробиоты происходят за счет увеличения числа представителей условно-патогенной флоры на фоне снижения числа представителей нормальной флоры в составе пристеночной кишечной микробиоты.

11. Наиболее информативными показателями, определяющими превалирование метаболического или токсического механизма в формировании и клиническом течении неалкогольной жировой болезни печени у подвергавшихся хроническому воздействию продуктов горения лиц, являются: значения индекса массы тела и индекса инсулинорезистентности, концентрация триглицеридов в сыворотке крови и значения коэффициента атерогенности липидов крови, активность аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови, критерий уровня облигатного микробиома.

12. Формирование неалкогольной жировой болезнью печени у пожарных сопровождается нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, состава кишечной микробиоты, обусловлено развитием токсического процесса в результате действия диоксиноподобных соединений в составе продуктов горения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медико-психологическое сопровождение пожарных, контактирующих со стойкими органическими загрязнителями при выполнении профессиональных задач, должно содержать диагностические мероприятия, направленные на выявление заболеваний печени.

2. При диагностике факта наличия сопутствующей патологии печени у лиц, подвергавшихся длительное время воздействию диоксиноподобных соединений в составе токсичных продуктов горения, необходимо оценивать состав и состояние резидентной микробиоты кишечника.

3. Учитывая наличие сопутствующих иммунных расстройств, при комплексном лечении лиц, подвергавшихся хроническому воздействию диоксиноподобных соединений, необходимо назначать адекватные лекарственные средства патогенетической иммунокорректирующей терапии.

4. В программу обследования лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, целесообразно включить разработанный прогностический алгоритм формирования и клинического течения заболевания для решения в каждом конкретном клиническом случае задач дифференциальной диагностики и совершенствования патогенетической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ

1. Гацура, В.Ю. Сохранение профессионального здоровья при воздействии поражающих факторов аварий и чрезвычайных ситуаций / В.Ю. Гацура, С.С. Бацков, П.П. Сивашенко // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 38, № 4. – С. 38-42.
2. Гацура, В.Ю. Состояние резидентной микробной ассоциации кишечника и ее взаимосвязь с концентрацией диоксинов в липидах крови у пожарных / В.Ю. Гацура, С.С. Бацков, М.В. Санников, В.Е. Крийт, Е.Д. Пятибрат // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2021. – № 3. – С. 77-82.
3. Гацура, В.Ю. Влияние кумуляции диоксинов в липидах крови на формирование неалкогольной жировой болезни печени у пожарных / В.Ю. Гацура, С.С. Бацков, Е.Д. Пятибрат // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2021. – № 4. – С. 20-27
4. Гацура, В.Ю. Влияние токсичных продуктов горения на состояние микробиоты кишечника у пожарных в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / В.Ю. Гацура, Е.К. Гуманенко, М.В. Санников, В.Е. Крийт, Е.Д. Пятибрат, А.О. Пятибрат // Медицина катастроф. – 2022. – № 1. – С. 59-65.
5. Гацура, В.Ю. Роль хронического воздействия диоксинов в формировании жировой дегенерации печени у пожарных / В.Ю. Гацура, Л.Е. Дерягина, Е.Г. Сухотерина, В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат, Е.Д. Пятибрат // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 328-348.

Материалы научных конференций

1. Гацура, В.Ю. Токсикологические особенности формирования неалкогольной жировой болезни печени у пожарных / В.Ю. Гацура, С.С. Бацков, В.Л. Рейнюк, Е.Д. Пятибрат // Сборник тезисов. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения. Санкт-Петербург, 2022. – С. 51-52.
2. Гацура, В.Ю. Особенности этиологии формирования неалкогольной жировой болезни печени у пожарных / В.Ю. Гацура, В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат // В сборнике: Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания (ОДИКЗ-2025). Материалы III Санкт-Петербургского междисциплинарного конгресса с междунар. участ., посвященного 125-летию кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и 150-летию академика АМН СССР Г. Ф. Ланга. Санкт-Петербург, 2025. С. 35-36.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АлАт – аланинаминотрансфераза
 АсАт – аспартатаминотрансфераза
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 ИИР – индекс инсулинорезистентности
 ИМТ – индекс массы тела
 КА – коэффициент атерогенности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАС – неалкогольный стеатогепатоз

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты

ОМ – облигатный микробиом

ОТБ – отношение длины окружности талии к длине окружности бедер

ОХС – общий холестерин

ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза

ПХБ – полихлорированные бифенилы

ТГ – триглицериды

ФИ – фагоцитарный индекс

ФП – фагоцитарный показатель

ФПС ГПС МЧС России – Федеральная противопожарная служба Государственной противопожарной службы Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

ХС- ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ЩФ – щелочная фосфатаза

ВНО-ТЕQ – токсический эквивалент Всемирной организации здравоохранения