

УДК 616-018.74

doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-4-92-102>

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, ФРАКЦИИ ВЫДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ОПЕРАТОРОВ ГЛУБОКОВОДНЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ: КЛИНИЧЕСКОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. В. Чепига, Д. В. Черкашин, В. А. Улятовский, И. Е. Сухорослова, Д. С. Богданов, А. С. Чуенков*
Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ. Выявить особенности изменений периферического артериального сосудистого русла, уровня NO в выдыхаемом воздухе, развития эндотелиальной дисфункции у операторов глубоководных технических средств (ГТС) при моделировании различных особых условий работы и установить связь этих изменений с наличием в анамнезе курения и перенесенного COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследуемые параметры фиксировали в четырех временных точках: до моделирования условий изоляций, во время изоляции на 10-е и 20-е сутки, на 7-е сутки после выхода из исследовательского комплекса в условиях стационара. Общий срок изоляции – 21 сут. Испытуемые были разделены на 4 группы: не болевшие новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), перенесшие COVID-19, курящие и некурящие.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Получены данные об изменении параметров МЦК, а также механизмов регуляции микрососудистого русла. Определены адаптационные механизмы МЦК у обследуемого контингента.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведенное исследование подтверждает тот факт, что у операторов ГТС при нахождении в одинаковых стрессовых условиях профессионального труда, механизмы адаптации микрососудистого русла у курящих и лиц, перенесших COVID-19, значительно слабее, чем у здоровых некурящих людей в связи с наличием у них эндотелиальной дисфункции. В условиях монотонной напряженной работы в замкнутом пространстве эндотелий сосудов является важным адаптационным регулятором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Длительное нахождение операторов в особых условиях ГТС приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Курение и перенесенный в анамнезе COVID-19 представляют собой самостоятельные факторы значительного снижения прироста эндотелийзависимой вазодилатации, адаптационных возможностей микроциркуляторного русла независимо от условий работы. Одним из механизмов адаптации МЦК в условиях гиподинамии при длительном нахождении в замкнутом пространстве ГТС является усиление роли активного эндотелиального компонента (Аэ) регуляции микроциркуляторного русла.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, микроциркуляция, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, монооксид азота, оператор глубоководных технических средств, сердечно-сосудистый риск, эндотелиальная дисфункция, курение, COVID-19

*Для корреспонденции: Чуенков Алексей Сергеевич, e-mail: alexchuenkov@gmail.com

*For correspondence: Alexey S. Chuenkov, e-mail: alexchuenkov@gmail.com

Для цитирования: Чепига Е. В., Черкашин Д. В., Улятовский В. А., Сухорослова И. Е., Богданов Д. С., Чуенков А. С.

Оценка параметров микроциркуляции, фракции выдыхаемого оксида азота, функционального состояния эндотелия у операторов глубоководных технических средств: клиническое контролируемое нерандомизированное исследование // *Морская медицина*. 2024. Т. 10, № 4. С. 92–102. doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-4-92-102>

EDN: <https://elibrary.ru/OZNYDD>

For citation: Chepiga E. V., Cherkashin D. V., Ulyatovsky V.A., Sukhoroslova I. E., Bogdanov D. S., Chuenkov A. S. Assessment of microcirculation parameters, fraction of exhaled nitric oxide, endothelial functional state in operators of deep-sea technical means: clinical controlled non-randomized study // *Marine medicine*. 2024. Vol. 10, No. 3. P. 92–102, doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-4-92-102> EDN: <https://elibrary.ru/OZNYDD>

© Авторы, 2024. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины Федерального медико-биологического агентства». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа» в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

ASSESSMENT OF MICROCIRCULATION PARAMETERS, FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE, ENDOTHELIAL FUNCTIONAL STATE IN OPERATORS OF DEEP-SEA TECHNICAL MEANS: CLINICAL CONTROLLED NON-RANDOMIZED STUDY

*Evgeny V. Chepiga, Dmitry V. Cherkashin, Viktor A. Ulyatovsky, Irina E. Sukhoroslova, Dmitry S. Bogdanov, Alexey S. Chuenkov**

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

OBJECTIVE. By changing microcirculation parameters (MCC), fraction of exhaled nitric oxide (FeNO), the assessment of endothelial functional state in operators of deep-sea technical means (DTM), to evaluate effect of professional work factors on these parameters in isolation and to relate these changes to smoking and the previous novel coronavirus infection.

MATERIALS AND METHODS. The studied parameters were recorded in four time points: before simulating isolation conditions, during isolation on the 10th and 20th day, on the 7th day after leaving the research complex in the hospital. The total isolation period – 21 days. The subjects were divided into 4 groups: without a history of the novel coronavirus infection (COVID-19), who had suffered COVID-19, smokers and non-smokers.

RESULTS. There were the obtained data on changes in MCC parameters as well as regulatory mechanisms of the microvascular channel. Adaptation mechanisms of MCC were determined in the examined contingent.

DISCUSSION. The study confirms the fact that when operators of DTM are placed in the same stressful working environment, mechanisms of the microvascular channel adaptation in smokers and persons, who have suffered COVID-19, are much weaker than in healthy non-smokers due to their endothelial dysfunction. In the conditions of monotonous hard work in a confined space the vascular endothelium is an important adaptation regulator.

CONCLUSION. Operators' prolonged stay in special conditions of DTM causes the development of endothelial dysfunction. Smoking and the history of COVID-19 represent independent factors of a significant reduction in endothelium-dependent vasodilatation growth, the adaptive capacity of the microvasculature regardless of working conditions. One of MCC adaptation mechanisms in hypodynamy conditions with prolonged stay in the confined space of DTM is enhancing the role of the active endothelial component (Ae) in the microvasculature regulation.

KEYWORDS: marine medicine, microcirculation, nitric oxide level in exhaled air, nitrogen monoxide, operator of deep-sea technical means, cardiovascular risk, endothelial dysfunction, smoking, COVID-19

Введение. Важным условием для успешного выполнения профессиональных задач операторами глубоководных технических средств, кроме надежности технического оборудования, является устойчивое функциональное состояние каждого члена экипажа, а также высокие адаптационные возможности. Для профилактики и своевременного выявления на ранних этапах развития возможных заболеваний необходимо определить предикторы патологических изменений у лиц, управляющих сложными техническими системами, чтобы обеспечить качественное выполнение поставленных задач.

Согласно результатам многочисленных исследований [1–3] функционального состояния внутренних органов у операторов глубоководных технических средств, длительное и интенсивное воздействие профессионального стресса: циклическая служебная деятельность, интеллектуальное и психоэмоциональное напряжение, сниженная физическая активность и длительная изоляция в замкнутом помещении глубоководного аппарата приводят к нару-

шению механизмов адаптации с последующим развитием в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Известно, что в сердечно-сосудистой системе наиболее чувствительным к различным факторам является микроциркуляторное русло [4]. Многие исследователи рассматривают дисфункцию эндотелия как ранний этап развития поражения сосудов. Под влиянием компонентов табачного дыма изменяется эндотелийзависимая регуляция тонуса артерий, что является предфазой патологических изменений крупных и средних артериальных стволов, в частности, – венечных. Длительное курение снижает роль оксида азота (NO) в регуляции базального тонуса сосудов, ослабляет эндотелийзависимый вазодилатирующий эффект и антиатеросклеротическую защиту. Проведенные исследования [5, 6, 7, 8, 9, 10] подтверждают выраженное влияние SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов. Исследователи отмечают, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) представлена SARS-CoV-2-индуцированным эндотелиитом, иммунопосредованной активацией эндо-

Таблица 1

Антропометрические данные и возраст лиц, включенных в исследование

Table 1

Anthropometric data and age of the persons included in the study

Показатель	$M \pm SD$	95 % ДИ	<i>n</i>	min	max
Рост, см	177,95 ± 5,50	176,47 – 179,44	55	164,86	188,90
Масса тела, кг	84,27 ± 10,41	81,45 – 87,08	55	58,10	105,70
Возраст, годы	40 ± 6	38 – 41	55	29	51

Таблица 2

Разделение на группы по признаку курения и перенесенного COVID-19 лиц, включенных в исследование

Table 2

Division into groups based on smoking and COVID-19 individuals included in the study

Показатель	Категория	абс.	%	95 % ДИ
Курение	Некурящие	34	61,8	47,7–74,6
	Курящие	21	38,2	25,4–52,3
COVID-19	Не болевшие COVID-19	38	69,1	55,2–80,9
	Переболевшие COVID-19	17	30,9	19,1–44,8

телиальных клеток, гипоксемией, повышением проницаемости сосудистой стенки. А важными проявлениями ЭД являются нарушение биодоступности NO – основного вазодилататора – через подавление эндотелиальной NO-синтазы (NOS) и снижение вследствие этого синтеза NO.

В настоящее время исследования, посвященные изучению изменений микроциркуляции (МЦК), уровня NO в выдыхаемом воздухе, функционального состояния эндотелия непосредственно в период выполнения служебных задач операторами ГТС, отсутствуют.

Цель. Выявить особенности изменений периферического артериального сосудистого русла, уровня NO в выдыхаемом воздухе, развития эндотелиальной дисфункции у операторов глубоководных технических средств (ГТС) при моделировании различных особых условий работы и установить связь этих изменений с наличием в анамнезе курения и перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. Обследованы 55 операторов ГТС мужского пола без сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний в возрасте от 29 до 51 (40 ± 6) лет.

Все испытуемые были разделены по следующим группирующим признакам: курение табака, перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в анамнезе, так как данные

исследований [11, 12, 13,14] свидетельствуют о том, что эти факторы влияют на FeNO.

Средний индекс курильщика (индекс пачка/годы) в группе курящих составил 10 (отсутствие риска возникновения хронической obstructивной болезни легких в данный момент). Средний возраст начала курения 18 ± 2 года.

В группе перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) у всех испытуемых заболевание протекало по типу ОРВИ в легкой степени¹.

Обследование проводили в четыре этапа: первый – предварительный, в условиях стационара, второй и третий – в исследовательском комплексе при моделировании особых условий ГТС на 10-е и 20-е сутки изоляции, четвертый – в условиях стационара на 7-е сутки после выхода из исследовательского комплекса.

Второй и третий этапы обследования выполняли в исследовательском комплексе в течение 21 сут при моделировании циклической служебной деятельности операторов ГТС, связанной с интеллектуальным и психоэмоциональным напряжением в условиях нормобарической и

¹Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 от 26.10.2023

нормоксической среды, сенсорной депривации и гиподинамии на фоне полной изоляции в замкнутом помещении глубоководного аппарата.

Состояние регуляторных механизмов тканевой гемодинамики микроциркуляторного русла определяли при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) аппаратом ЛАКК-1 («ЛАЗМА», Россия) по стандартной методике. Изучались колебания кровотока, которые отражались в частотно-амплитудном спектре ЛДФ-граммы. Оценивались показатели фоновой гемодинамики и их изменения при функциональной окклюзионной пробе, рассчитывался индекс флаксомаций (ИФМ): отношение амплитуд активных механизмов контроля перфузии – миогенные (Ам), нейрогенные (Ан) и эндотелиальные (Аэ) к пассивным – дыхательные (Ад) и сердечные (Ас), также рассчитывались следующие показатели: параметр микроциркуляции (М), среднее квадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока, коэффициент вариации (Кв). Полученные параметры измеряли в относительных перфузионных единицах (пф. ед.).

Фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO, в единицах ppb) определяли с помощью портативного электрохимического анализатора NO в выдыхаемом воздухе NObreath® (Bedfont Scientific Ltd.), NO – свободный радикал, производимый клетками практически всех органов и тканей человека. В респираторной системе местом синтеза NO являются эпителиальные и эндотелиальные клетки сосудов малого круга кровообращения, преимущественно капилляров [15]. В физиологических концентрациях NO расширяет сосуды, снижает давление крови, препятствует тромбообразованию, повышает активность макрофагов. Эндогенная окись азота играет важную сигнальную роль в оценке эндотелиальной дисфункции и в патофизиологии сердечно-сосудистых и дыхательных заболеваний. У всех испытуемых на момент начала исследования уровень FeNO находился в пределах референсных значений (< 50 ppb), что подтверждает отсутствие хронических бронхолегочных заболеваний.

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проведено с помощью пробы с реактивной гиперемией (РГ) по D. S. Celermajer [16]. Исследование выполняли в два этапа: до и после изоляции. В ходе проведения пробы с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом

аппарате VIVID 7 (General Electric, США) оценивали прирост расширения диаметра плечевой артерии на 60-й секунде после РГ, а также дополнительно определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Нормальным ответом на пробу с РГ принято считать эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) более чем на 10 % от исходного диаметра, а меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию расценивают как проявление эндотелиальной дисфункции [17]. По данным литературы, показатель ЭЗВД коррелирует с ТКИМ [18].

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.5 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Две группы по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты заносили в специально составленные формализованные таблицы.

Результаты. В результате оценки динамики показателей МЦК и FeNO в зависимости от курения и перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) были получены следующие результаты.

Во время изоляции, на 10-е сутки, наблюдались значимые различия в количестве NO в выдыхаемом воздухе у курящих и некурящих участников (13,00 и 19,85 соответственно; $p = 0,049$). При измерении того же параметра на остальных этапах исследования статистически значимых различий в группах некурящих и курящих не обнаружено. Несмотря на то что в обеих группах отмечалось существенное снижение FeNO во время изоляции ($p < 0,001$), у группы курящих данный показатель был снижен на всех этапах исследования. Это указывает на вероятное уменьшение выработки NO среди курящих и, как следствие, на воз-

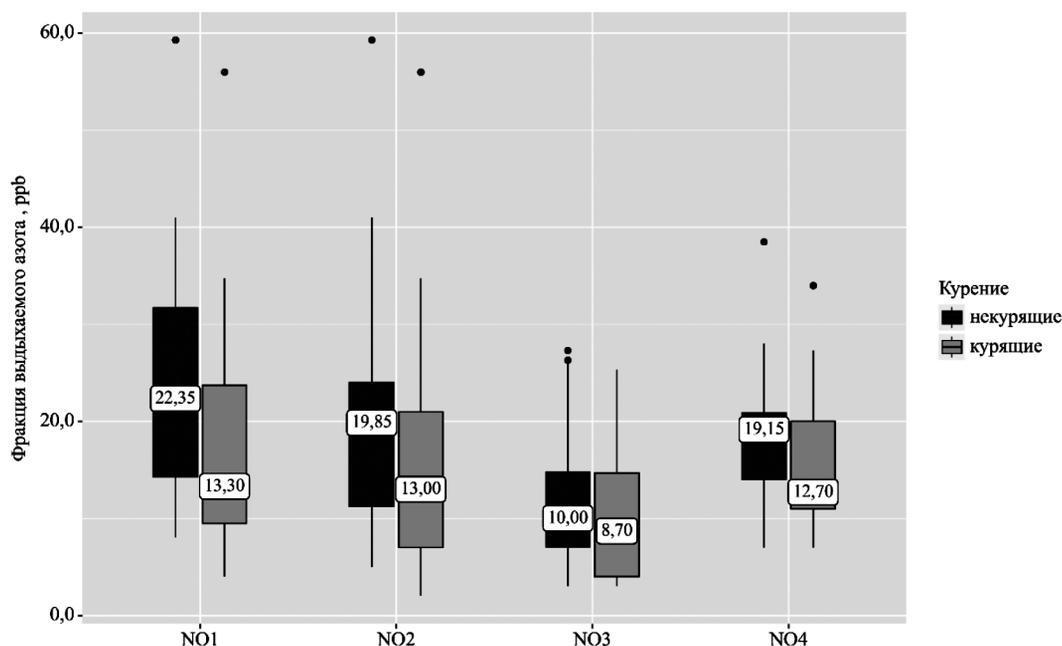


Рис. 1. Анализ динамики фракции выдыхаемого азота в зависимости от курения
Fig. 1. Analysis of the dynamics of the fraction of exhaled nitrogen depending on smoking

можное развитие эндотелиальной дисфункции, подтверждая тот факт, что курение является одним из основных факторов риска развития ССЗ. Полученные результаты свидетельствуют о снижении адаптационных возможностей микроциркуляторного русла у курящих людей во время стресса, вызванного монотонной напряженной работой.

При анализе FeNO на всех этапах исследования между группами, разделенными по признаку перенесенного COVID-19, не удалось установить статистически значимых различий. Однако на этапах изоляции внутри обеих групп установлены статистически значимые различия: $p < 0,001$ в группе неболевших и $p < 0,003$ в группе перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Полученные результаты свидетельствуют о сохранности адаптивного резерва эндотелиальных клеток капилляров малого круга кровообращения в обеих группах.

При оценке среднего арифметического показателя микроциркуляции (М) между группами курящих и некурящих статистически значимой разницы не обнаружено ($p = 0,521$). При анализе зависимости М от перенесенного COVID-19 была выявлена значимая разница во время изоляции ($p = 0,017$). В среднем у испытуемых регистрировали наиболее часто встречающийся мезоэмический тип микроцир-

куляции ($M 16,18 \pm 6,76$ пф. ед.). Известно, что при данном типе наблюдается наиболее высокий резерв капиллярного кровотока². Однако при разделении испытуемых на 2 группы по принципу перенесенного COVID-19 отмечается ухудшение компенсаторной реакции периферического микроциркуляторного русла на воздействие факторов профессионального труда. У лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, прирост перфузионных единиц в изоляции составил 0,2 пф. ед., в то время как у неболевших прирост был в среднем 2,3 пф. ед. ($p = 0,017$).

При сравнении показателя среднего квадратичного отклонения (СКО) также была выявлена существенная разница. Напомним, что чем выше СКО, тем лучше функционируют механизмы адаптации МЦК. Во время изоляции у испытуемых, некурящих и не болевших COVID-19, фиксировалось более высокое СКО ($p < 0,015$). Снижение величины СКО у курящих и лиц, перенесших COVID-19, указывает на угнетение активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока. В свою очередь, этот факт свидетельствует о длитель-

²Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / Методическое пособие для врачей. И. Козлов [и др.]. Москва; 2012 г., 37 с.

Таблица 3

Анализ динамики коэффициента вариации в зависимости от курения

Table 3

Analysis of the dynamics of the coefficient of variation depending on smoking

Курение	Этап наблюдения								p
	Kv1		Kv2		Kv3		Kv4		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Некурящие	49* (n = 34)	39-59	59* (n = 34)	51-62	57* (n = 34)	50-74	53 (n = 34)	43-62	< 0,014*
Курящие	62 (n = 21)	43-66	52 (n = 21)	38-61	56 (n = 21)	53-61	58 (n = 21)	48-64	0,591
p	0,043**		0,225		0,659		0,533		-

Примечание: Kv – коэффициент вариации; * – достоверность различий у некурящих между Kv1 и Kv2, Kv1 и Kv3; p < 0,014; ** – достоверность различий между Kv1 некурящих и Kv1 курящих; p = 0,043

Note: Kv is the coefficient of variation; * – the reliability of differences in non-smokers between Kv1 and Kv2, Kv1 and Kv3 p < 0.014; ** – the reliability of differences between Kv1 non-smokers and Kv1 smokers p = 0.043

ном влиянии курения и SARS-CoV-2 на функциональное состояние периферической сосудистой системы и снижении адаптационных возможностей МЦК в условиях напряжения компенсаторных механизмов при выполнении служебных задач операторами ГТС.

Отношение СКО к М называется коэффициентом вариации (Kv). Увеличение данного коэффициента в условиях изоляции отражает адаптивные возможности микроциркуляторного русла посредством усиления роли активных вазомоторных механизмов, что позволяет компенсировать снижение эффективности дыхательной и сердечной амплитуды колебаний кровотока³.

В группе некурящих при анализе Kv в динамике (до и во время изоляции) отмечалось статистически значимое его увеличение (p < 0,014). В группе курящих на всех этапах исследования значимой разницы Kv не выявлено, однако в изоляции наблюдалось уменьшение данного показателя как отражение ухудшения состояния МЦК. Примечательно также то, что до изоляции Kv был статистически значимо выше в группе курящих, чем в группе некурящих (p = 0,043). Полученные результаты свидетельствуют о дезадаптации микроциркуляторного русла у курящих операторов ГТС в условиях длительной, более 10 сут, изоляции.

³Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М; 2013. 496 с.

Динамика коэффициента вариации в группе переболевших COVID-19 статистически не отличалась от группы не болевших новой коронавирусной инфекцией, однако в ней прослеживалась явная тенденция к меньшему увеличению Kv.

Описанные параметры (M, СКО, Kv) дают общее представление о состоянии МЦК. Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла может быть проведен на втором этапе обработки ЛДФ-грамм, когда анализируется амплитудно-частотный спектр (АЧС) колебаний перфузии⁴. Эти данные позволили нам оценить, как меняется вклад активных (Аэ, Ан, Ам) и пассивных (Ас, Ад) компонентов регуляции МЦК, а также сравнить влияние курения и COVID-19 на эти механизмы. В первую очередь приведем результат оценки динамики индекса флаксомодий (ИФМ). Этот показатель характеризует эффективность регуляции модуляций в системе МЦК. Его повышение говорит о включении локальных механизмов регуляции, а снижение – о центральных. Неспособность тканевой перфузии к саморегулированию является важным фактором развития ССЗ. Ниже представлена динамика ИФМ. В ходе исследования наблюдались статистически значимые различия во время работы в условиях изоляции между группами неболевших и перенесших COVID-19

⁴Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия крови / Руководство для врачей, под ред. // Москва: Медицина; 2005 г., с.86-92

($p = 0,028$). Первая группа демонстрировала более высокие показатели ИФМ, что позволяет говорить о лучшей местной саморегуляции микрососудистого русла в группе неболевших.

При оценке вклада активных и пассивных компонентов регуляции МЦК были получены следующие результаты. У всех испытуемых во время изоляции наблюдалось снижение показателей пассивных механизмов: сердечных (Ас) и дыхательных (Ад) амплитуд колебаний кровотока, что связано с гиподинамией при длительном нахождении в замкнутом пространстве. В общей популяции испытуемых ре-

гистрировалось усиление активного эндотелиального компонента (Аэ) регуляции.

При сравнении групп испытуемых между собой по степени участия эндотелиального компонента (Аэ) в регуляции тканевой перфузии в 1-й группе во время изоляции и в целом за период исследования было выявлено существенное увеличение влияния Аэ на регуляцию МЦК ($p = 0,025$ и $p = 0,05$ соответственно).

В группе переболевших COVID-19 во время изоляции выраженной динамики Аэ не отмечалось. При сравнении группы курящих и некурящих людей статистической значимости

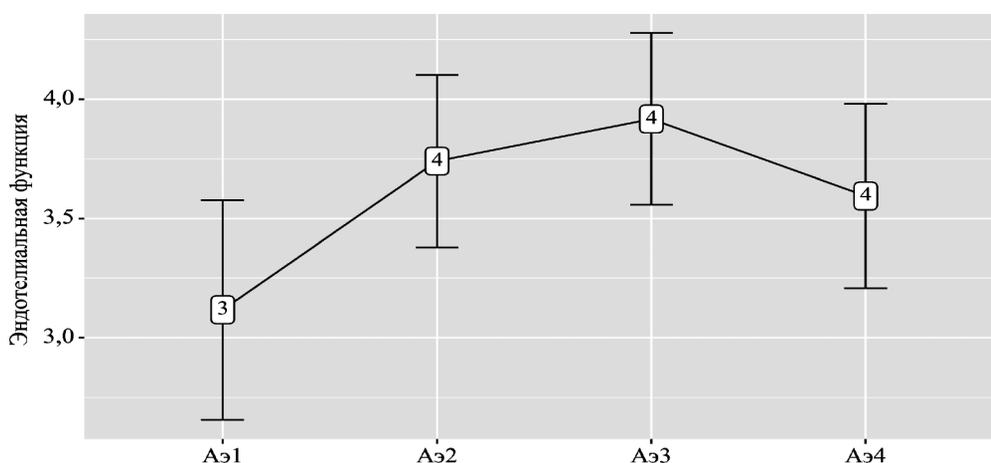


Рис. 2. Анализ динамики эндотелиального компонента (Аэ) регуляции микроциркуляции
Fig. 2. Analysis of the dynamics of the endothelial component (Ae) of microcirculation regulation

Таблица 4

Анализ динамики индекса флаксомотий в зависимости от перенесенного COVID-19

Table 4

Analysis of the dynamics of the flaxomotion index depending on COVID-19

COVID-19	Этап наблюдения								p
	ИФМ1		ИФМ2		ИФМ3		ИФМ4		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Не болевшие COVID-19	7 (n = 38)	2-10	19** (n = 38)	15-23	21 (n = 8)	16-25	13 (n = 38)	2-19	< 0,001*
Переболевшие COVID-19	8 (n = 17)	7-9	14** (n = 17)	10-20	19 (n = 17)	13-21	15 (n = 17)	10-18	< 0,001*
p	0,145		0,028**		0,299		0,236		-

Примечание: ИФМ – индекс флаксомотий; * – достоверность различий ИФМ по отдельности в группе не болевших и в группе переболевших COVID-19, $p < 0,001$; ** – достоверность различий между ИФМ2 у не болевших COVID-19 и переболевших COVID-19, $p = 0,28$

Note: ИФМ is the index of flaxominations; * – the reliability of differences in ИФМ individually in the group of those who were not ill and in the group of those who were ill with COVID-19, $p < 0.001$; ** – the reliability of differences between ИФМ2 in those who were not ill with COVID-19 and those who were ill with COVID-19, $p = 0.28$

не обнаружено, однако наблюдалась такая же тенденция как после COVID-19: реактивность эндотелиальной регуляции МЦК была ниже среди курящих. Данный факт указывает на возможное наличие эндотелиальной дисфункции, которая может не диагностироваться в повседневной жизни у лиц с вышеуказанными факторами и проявляться на начальных этапах лишь в условиях трудового стресса операторов ГТС. Однако в последующем у этих групп вероятен более ранний дебют ССЗ в связи с истощением адаптивных резервов эндотелия сосудистого русла.

Оценка функции эндотелия. У всех испытуемых ТКИМ была в пределах нормальных значений ($Me = 0,64$; $Q_1-Q_3 = 0,57-0,70$). При проведении пробы с реактивной гиперемией ЭЗВД считали нормальной при увеличении диаметра плечевой артерии больше чем на 10 % от исходного диаметра. При измерении до изоляции в общей группе обследуемых среднее увеличение ЭЗВД составило 9,5 % (2,4–20,0). После изоляции прирост ЭЗВД был 7,3 % (0,00–21,9). Количество адекватных реакций с приростом ЭЗВД более 10 % до изоляции составляло 26 человек (47 %), после изоляции – 13 человек (23,6 %).

При анализе ЭЗВД между курящими и некурящими испытуемыми, а также между неболевыми и переболевшими COVID-19, на этапах обследования значимой разницы обнаружено не было. Однако в группе некурящих

и не болевших COVID-19 было установлено статистически значимое снижение прироста ЭЗВД после изоляции ($p = 0,033$, $p = 0,008$, соответственно) с развитием эндотелиальной дисфункции. Также следует отметить, что в группах курящих и переболевших COVID-19 эндотелиальная дисфункция была выявлена значимой динамики на начальном этапе исследования, что обусловило отсутствие ЭЗВД после изоляции.

Обсуждение. Проведенное исследование подтверждает тот факт, что у операторов ГТС при нахождении в одинаковых стрессовых условиях профессионального труда, механизмы адаптации микрососудистого русла у курящих и лиц, перенесших COVID-19, значительно слабее, чем у здоровых некурящих людей из-за наличия у них эндотелиальной дисфункции. В условиях монотонной напряженной работы в замкнутом пространстве эндотелий сосудов является важным адаптационным регулятором. Уровень выдыхаемого NO различается у вышеперечисленных групп и может стать неинвазивным скрининговым методом прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Важная роль нормального функционирования эндотелия и адекватной продукции NO выходит на передний план в условиях приспособления сердечно-сосудистой системы к двигательной депривации особенно у лиц с наличием факторов риска ССЗ (курение, перенесенный COVID-19). Считаем

Таблица 5

Анализ динамики эндотелиального компонента (Аэ) регуляции микроциркуляции

Table 5

Analysis of the dynamics of the endothelial component (Ae) of microcirculation regulation

COVID-19	Этап наблюдения								p
	Аэ1		Аэ2		Аэ3		Аэ4		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Не болевшие COVID-19	3 (n = 38)	3-4	4 (n = 38)	3-5	4 (n = 38)	3-5	3 (n = 38)	3-4	< 0,05*
Переболевшие COVID-19	3 (n = 17)	2-4	3 (n = 17)	2-4	4 (n = 17)	3-5	3 (n = 17)	2-5	0,123
p	0,15		0,025**		0,702		0,743		–

Примечание: Аэ – эндотелиальная амплитуда колебаний кровотока; * – достоверность различий Аэ до и во время изоляции в группе не болевших COVID-19, $p < 0,05$; ** – достоверность различий между ИФМ2 у не болевших COVID-19 и переболевших COVID-19; $p = 0,25$

Note: Ae – endothelial amplitude of blood flow fluctuations; * – reliability of Ae differences before and during isolation in the group of non-COVID-19 patients, $p < 0.05$; ** – reliability of differences between IFM2 in non-COVID-19 patients and COVID-19 patients; $p = 0.25$

Таблица 6

Анализ динамики эндотелийзависимой вазодилатации с учетом курения

Table 6

Analysis of the dynamics of endothelium-dependent vasodilation depending on smoking

Курение	Этап наблюдения				p
	ЭЗВД 1		ЭЗВД 2		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Некурящие	9,75 (n = 34)	5,00 - 14,20	7,20 (n = 34)	4,93-8,88	0,033*
Курящие	7,10 (n = 21)	4,30 - 11,10	7,50 (n = 21)	5,00-11,40	0,733
p	0,256		0,446		-

Примечание: ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; * – достоверность различий ЭЗВД до и после изоляции в группе некурящих; p = 0,033.

Note: ЭЗВД is endothelium-dependent vasodilation; * – the reliability of differences in ЭЗВД before and after isolation in the group of non-smokers; p = 0.033

Таблица 7

Анализ динамики эндотелийзависимой вазодилатации с учетом COVID-19

Table 7

Analysis of the dynamics of endothelium-dependent vasodilation depending on COVID-19

COVID-19	Этап наблюдения				p
	ЭЗВД 1		ЭЗВД 2		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Не болевшие COVID-19	9,90 (n = 38)	4,72-13,90	6,75 (n = 38)	4,93-9,40	0,008*
Переболевшие COVID-19	9,30 (n = 17)	5,00-10,50	7,30 (n = 17)	6,00-15,80	0,678
p	0,610		0,274		-

Примечание: ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; *достоверность различий ЭЗВД до и после изоляции в группе не болевших COVID-19; p = 0,008.

Note: ЭЗВД is endothelium-dependent vasodilation; * the reliability of differences in ЭЗВД before and after isolation in the group of non-patients with COVID-19; p = 0.008.

целесообразным в дальнейшем рассмотреть возможность коррекции недостаточной продукции эндогенного оксида азота с помощью прекурсоров оксида азота (аргинин, цитруллин). Коррекция ЭД у операторов ГТС позволит повысить адаптационные возможности микрососудистого русла и снизить риск развития заболевания сердечно-сосудистой системы.

. Длительное нахождение операторов в особых условиях ГТС приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Курение и перенесенный в анамнезе COVID-19 представляют собой самостоятельные факторы зна-

чительного снижения прироста ЭЗВД, адаптационных возможностей микроциркуляторного русла независимо от условий работы. Одним из механизмов адаптации МЦК в условиях гиподинамии при длительном нахождении в замкнутом пространстве ГТС является усиление роли активного эндотелиального компонента (Аэ) регуляции микроциркуляторного русла. Определение фракции NO в выдыхаемом воздухе может быть использовано в качестве скринингового метода выявления эндотелиальной дисфункции у операторов ГТС при выполнении служебных задач.

Сведения об авторах:

Чепига Евгений Вячеславович – старший ординатор кардиологического отделения кафедры и клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0009-0006-3458-988X; e-mail: chepigaev@gmail.com

Черкашин Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1363-6860; SPIN: 2781-9507; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.com

Богданов Дмитрий Сергеевич – адъюнкт кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-0939-7054; SPIN: 5070-8537; e-mail: dimbog@mail.ru

Сухорослова Ирина Евгеньевна – заведующая рентгенологическим кабинетом кафедры и клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: suhoroslova.irina.2016@gmail.com

Улятовский Виктор Александрович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры и клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0009-0006-1905-1926; e-mail: ulita1981@mail.ru

Чуенков Алексей Сергеевич – врач-ординатор Первой клиники терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0009-0004-3173-6587; e-mail: alextchuenkov@gmail.com

Information about the authors:

Evgeny V. Chepiga – Senior resident of the Cardiology Department of the Department and Clinic of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Akademik Lebedev Str., 6; ORCID: 0009-0006-3458-988X; e-mail: chepigaev@gmail.com

Dmitry V. Cherkashin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department and Clinic of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Akademik Lebedev Str., 6; ORCID: 0000-0003-1363-6860; SPIN: 2781-9507; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.com

Dmitry S. Bogdanov – Associate Professor of the Department and Clinic of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Akademik Lebedev Str., 6; ORCID: 0000-0002-0939-7054. PIN: 5070-8537; e-mail: dimbog@mail.ru

Irina E. Sukhoroslova – Head of the X-ray room of the Department and Clinic of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Akademik Lebedev Str., 6; e-mail: suhoroslova.irina.2016@gmail.com

Viktor A. Ulyatovsky – Cand. of Sci. (Med.), lecturer at the Department and Clinic of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Akademik Lebedev Str., 6; ORCID: 0009-0006-1905-1926; e-mail: ulita1981@mail.ru

Alexey S. Chuenkov – Resident physician of the First Clinic of Advanced Medical Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Akademik Lebedev Str., 6; ORCID: 0009-0004-3173-6587; e-mail: alextchuenkov@gmail.com

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования – Д. В. Черкашин, Е. В. Чепига; сбор и математический анализ данных – Е. В. Чепига, Д. С. Богданов, А. С. Чуенков; подготовка рукописи – В. А. Улятовский, И. Е. Сухорослова

Author contribution. All authors confirm the conformity of their authorship, according to the international criteria of the ICMJE (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Special contribution: DVCh, EVCh research concept and plan; EVCh, DSB, ASCh data collection and mathematical analysis; VAU, IES contribution to the preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование: исследование проведено без дополнительного финансирования.

Funding: the study was carried out without additional funding

Поступила/Received: 10.06.2024

Принята к печати/Accepted: 15.08.2024

Опубликована/Published: 30.09.2024

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Соловьев А.Г., Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В., Давыдова Н.Е., Евдокимов В.И. Организация лечебно-реабилитационной помощи комбатантам с пограничными психическими расстройствами // *Экология человека*. 2019. № 5. С. 60–64. [Soloviev A.G., Ichitovkina E.G., Zlokazova M.V., Davydova N.E., Evdokimov V.I. Organization of medical and rehabilitation care for combatants with borderline mental disorders. *Human Ecology*. 2019, No. 5, pp. 60–64. (In Russ.)].
2. Ильина А. В. Особенности функциональной активности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у операторов глубоководных технических средств в условиях психоэмоционального напряжения // *Вестник Северо-Западного*

- государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2016. Т. 8, № 3. С. 82–87 [Ilyina A. V. Features of the functional activity of the cardiovascular and respiratory systems in operators of deep-sea technical equipment in conditions of psychoemotional stress. *Bulletin of the I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 82–87 (In Russ.)]. EDN XDDIGL.
3. Ильина А. В. Особенности психологического профиля и вегетативные нарушения в результате профессиональной деятельности у операторов сложных технических систем // *Экология человека*. 2013. № 2. С. 22–28 [Ilyina A. V. Features of the psychological profile and vegetative disorders as a result of professional activity in operators of complex technical systems. *Human ecology*, 2013, No. 2, pp. 22–28 (In Russ.)]. EDN PXSBVV.
 4. Волков В. С. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной // *Клиническая медицина*. 1976. № 7. С. 115–119 [Volkov V. S. Assessment of the state of microcirculation by conjunctival biomicroscopy. *Clinical medicine*, 1976, No. 7, pp. 115–119 (In Russ.)].
 5. Бурячковская Л. И., Мелькумянц А. М., Ломакин Н. В., Антонова О. А., Ермишкин В. В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 6. С. 469–476 [Buryachkovskaya L. I., Melkumyants A. M., Lomakin N. V., Antonova O. A., Ermishkin V. V. Damage to vascular endothelium and erythrocytes in patients with COVID-19. *Consilium Medicum*, 2021, Vol. 23, No. 6, pp. 469–476 (In Russ.)].
 6. Абдурахимов А. Х., Эргашева З. А., Хегай Л. Н. COVID-19 и дисфункция эндотелия (обзор литературы) // *Life Sciences and Agriculture*. 2021. 2 (6). С. 1–7 [Abdurakhimov A. H., Ergasheva Z. A., Hegai L. N. COVID-19 and endothelial dysfunction (literature review). *Life of science and agriculture*, 2021, 2 (6), pp. 1–7 (In Russ.)].
 7. Михеенко П. В. Эндотелиальная дисфункция при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Мировая наука*. 2022. 1(58). С. 106–116 [Mikheenko P. V. Endothelial dysfunction in the new coronavirus infection COVID-19. *World science*, 2022, 1(58), pp. 106–116 (In Russ.)].
 8. Valencia I., Lumpu-Castillo J., Magalhaes G., et al. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, Vol. 23, No. 1, pp. 75. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02097>
 9. Минаков А. А., Волошин Н. В., Салухов В. В. Клинико-лабораторные особенности течения внебольничной пневмонии до пандемии и в период пандемии COVID-19 // *Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 18–19 мая 2023 года* / Под редакцией В. В. Тыренко. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. 2023. С. 67–72 [Minakov A. A., Voloshin N. V., Salukhov V. V. Clinical and laboratory features of the course of community-acquired pneumonia before the pandemic and during the COVID-19 pandemic. *Topical issues of high-tech care in therapy: Materials of the VII All-Russian Scientific and Practical conference, St. Petersburg, May 18-19, 2023* / Edited by V.V. Tyrenko. St. Petersburg: Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 2023, pp. 67–72 (In Russ.)]. EDN FFCYIB.
 10. Крюков Е. В., Савушкина О. И., Малащенко М. М. Влияние комплексной медицинской реабилитации на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020. Вып. 78. С. 84–91 [Kryukov E. V., Savushkina O. I., Malashenko M. M. The influence of complex medical rehabilitation on the functional parameters of the respiratory system and the quality of life in patients who have undergone COVID-19. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2020. Issue 78. pp. 84–91 (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91.
 11. Явная И. К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012. № 2. с. 138–139 [Yavnaya I. K. The effect of tobacco smoking on vascular endothelium and microcirculatory bed. *Far Eastern Medical Journal*, 2012, Vol. 2, pp. 138–139 (In Russ.)].
 12. Ahovuo-Saloranta A., Csonka P., Lehtimäki L. Basic characteristics and clinical value of FeNO in smoking asthmatics—a systematic review. *J Breath Res*. 2019, 13(3), 034003. doi:10.1088/1752-7163/ab0ece
 13. Al Khathlan N., Salem A. M. The Effect of Adiposity Markers on Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Pulmonary Function Measurements. *Int J Gen Med*, 2020, Vol. 13, pp. 955–962. doi: 10.2147/IJGM.S280395. PMID: 33149659; PMCID: PMC7605624.
 14. Lior Y., Yatzkan N., Bрами I., Yogev Y., Riff R., Hekselman I., Fremder M., Freixo-Lima G., Be'er M., Amirav I., Lavie M. Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) level as a predictor of COVID-19 disease severity. *Nitric Oxide*, 2022, Vol. 124, pp. 68–73. doi: 10.1016/j.niox.2022.05.002. PMID: 35597408; PMCID: PMC9116042.
 15. Чучалин А. Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология*. 2018. 28 (4). С. 503–511 [Chuchalin A. G. The role of nitric oxide in modern clinical practice: scientific report at the V All-Russian Congress “Pulmonary hypertension” (December 13, 2017). *Pulmonology*, 2018, 28 (4), pp. 503–511 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511
 16. Celermajer D. S., Sorensen K. E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis *Lancet*, 1992, Vol. 340, P. 1111–1115.
 17. Мартынов А. И., Аветяк Н. Г., Акатова Е. В., Гореховская Т. Н., Романовская Г. А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // *Российский кардиологический журнал*. 2005. 24(4). С. 94–98 [Martynov A. I., Avetyak N. G., Akatova E. V., Gorokhovskaya T. N., Romanovskaya G. A. Endothelial dysfunction and methods of its determination. *Russian Journal of Cardiology*, 2005, 24(4), pp. 94–98 (In Russ.)].
 18. Петросян К. Р., Автандилов А. Г. Структурно-функциональные изменения артерий у курящих мужчин в возрастном аспекте // *Российский кардиологический журнал*. 2008. № 3. С. 35–40 [Petrosyan K.R., Avtandilov A.G. Structural and functional changes of arteries in smoking men in the age aspect. *Russian Journal of Cardiology*, 2008, No. 3, pp. 35–40 (In Russ.)]